

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

**ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ТА
ТКАНИНАХ ЗУБІВ ЗДОРОВОЇ ЛЮДИНИ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК
*для студентів II курсу медичних факультетів
спеціальностей «Медицина» та "Стоматологія»*

Запоріжжя

2018

УДК 577.112(075.8)

A46

Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ

протокол № 4 від "24" травня 2018 р.,

на засіданні Вченої ради протокол № 10 від 29.05.18

і рекомендовано для використання в освітньому процесі

Автори:

К. В. Александрова – д-р. хім.н. професор

Н. В. Крісанова – к. біол. н. доцент

Н. П. Рудько– к. біол. н. ст. викладач

Рецензенти:

Л. О. Омелянчик - академік Академії наук вищої освіти України,
д-р фарм. н. професор кафедри хімії ЗНУ

Л. Л. Воронцова - завідувачка кафедри клінічної лабораторної
діагностики ЗМАПО МОЗ України д-р. мед. н. професор

**Особливості обміну речовин у кістковій тканині та тканинах зубів
здорової людини : навч.-метод. посіб. для студентів 2 курсу мед. ф-тів спец.
«Медицина» та «Стоматологія» / К. В. Александрова, Н. В. Крісанова, Н. П.
Рудько. - Запоріжжя : [ЗДМУ], 2018. – 101 с.**

Навчально-методичний посібник складено відповідно до програми з біологічної хімії, яка затверджена наказом МОН України, для самостійної роботи студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації під час підготовки до практичних занять з тем змістового модулю 9 «Функціональна біохімія органів і тканин» та для підготовки до складання іспитів з дисципліни «Біологічна хімія».

©Запорізький державний медичний університет, 2018

ЗМІСТ:

Передмова.....	7
1 Хімічний склад мінералізованих тканин	8
1.1. Білки кісткової тканини: особливості складу та функції.....	11
1.1.1 Колагеновий склад кісткової тканини.....	11
1.1.2 Неколагенові білки (НКБ) матриксу кісткової тканини.....	29
1.1.3 Ферменти кісткової тканини.....	33
2 Процес мінералізації кісткової тканини.....	33
3 Особливості хімічного складу та обміну речовин зрілої емалі зубів.....	37
3.1 Білки емалі та дентину зубів.....	39
3.2 Амелогенез (процес формування емалі зубів). Білки амелогенезу. Причини порушень амелогенезу у ранньому дитячому віці.....	41
4 Дентин: структурно-функціональна організація, особливості хімічного складу та обміну речовин.....	46
5 Пульпа: особливості хімічного складу та обміну речовин.....	51
6 Процеси мінералізації-демінералізації – основа мінерального обміну тканин зуба.....	55
7 Компоненти слини, які впливають на міцність емалі та дентину зубів.....	58
8 Комплексна регуляція остеогенезу та остеолізу кісткової тканини..	62
8.1 Фактори контролю процесів моделювання/ремоделювання кісткової тканини.....	69
8.2 Підтримання балансу кальцію та фосфатів у крові людини як забезпечення нормального ремолюдування кісткової тканини та твердих тканин зубів.....	70
8.3 Роль нирок у підтриманні пулу іонів кальцію в плазмі крові людини.....	71
8.4 Паратиреоїдний гормон у контролі пулу іонів кальцію та фосфатів. Вплив паратиреоїдного гормону на кісткову тканину....	73

8.5	Кальцитріол у контролі гомеостазу кальцію та фосфатів.....	76
8.6	Роль кальцитоніну в підтриманні гомеостазу кальцію та фосфатів	78
8.7	Вплив гормону росту та ІФР-1 на кісткову тканину.....	80
8.8	Тиреоїдні гормони в контролі обміну речовин кісткової тканини...	81
8.9	Вплив статевих гормонів на обмін речовин у кістковій тканині.....	83
8.10	Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин у кістковій тканині.....	84
9	Роль деяких вітамінів в остеогенезі.....	85
	Тестові завдання.....	90
	Вірні відповіді до тестових завдань.....	98
	Література.....	99

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- Ca/P – відношення вмісту кальція до вмісту фосфора у тканині.
- ІЛ-1 (ІЛ-1) – інтерлейкін 1
- ІЛ-6 (ІЛ-6) – інтерлейкін 6
- M-CSF – англ.: macrophage colony-stimulating factor ; укр.: макрофаг-колонієстимулюючий фактор; стимулює виживання, проліферацію та диференціювання мононуклеарних фагоцитів.
- P1NP, P1CP - пропептиди проколагену, які відокремлюються від нього з N-, або з C-кінця поліпептидного ланцюга в процесі пост-трансляційної модифікації.
- ГАП - гідроксиапатити
- ГФЛ - гліцерофосфоліпіди
- ЕДТА – етилендіамінтетраацетат; у стоматології використовується для ендодонтичної обробки каналів зуба, для підвищення ефективності проходження кореневого каналу - він розм'якшує поверхневий дентин. У фармацевтичних технологіях ЕДТА застосовують для посилення проникності ліків через слизові оболонки.
- ІФР-1 - інсуліноподібний фактор росту-1 (др. назва – соматомедин С)
- КЛ1- колаген I типу
- КСП - кістковий сіалопротеїн
- КТ - кальцитонін
- ЛФ – лужна фосфатаза
- МВ – мембранні везикули
- ОК - остеокальцин
- ОСН - остеонектин
- ОСП - остеопонтин
- ПТГ – паратиреоїдний гормон
- ФРС - фактор росту скелету
- ФРФ – фактор росту фібробластів

- ТФР- β - трансформуючий фактор росту бета (англ. transforming growth factor beta, TGF- β) — білок, який контролює проліферацію, диференціювання та інші функції клітин.
- ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF α) - позаклітинний білок, багатофункціональний прозапальний цитокін, що утворюється в основному моноцитами і макрофагами. Він впливає на ліпідний метаболізм, коагуляцію та на функціонування ендотелію.
- RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) - молекули-ліганди, які мають спорідненість до спеціальних рецепторів RANK (контакт з ними молекул-лігандів викликає активацію фактора нуклеації каппа- β , який присутній у моноцитах і макрофагах)

ПЕРЕДМОВА

Наведений навчально-методичний посібник «Особливості обміну речовин у кістковій тканині та тканинах зубів здорової людини» є додатковим навчальним матеріалом для студентів другого курсу спеціальностей «Медицина» та «Стоматологія». Він містить розширений обсяг інформації про склад та функцію білків, зокрема неколагенових, кісткової тканини, емалі та дентину зубів, без яких неможливо розглядати процеси остеогенезу та остеолізу. Зміст навчально-методичного посібника допомагає студентам засвоїти важливість усіх ендогенних та екзогенних факторів, які мають вплив на процеси остеогенезу, у тому числі: мінералізації кісткової тканини, амелогенезу та дентиногенезу.

Засвоєння інформації про фактори контролю ремодулювання кісткової тканини є ланкою процесу вивчення майбутнім лікарем причин розвитку таких патологічних станів, як остеомалаяція та остеопороз. Слід зазначити, що частота виникнення остеопорозу в популяції населення будь-якої країни залежить від статусу нейро-ендокринної системи, віку, дієти людини і низки екзогенних факторів (УФ- та рентген-фону середовища, наявності токсичних домішок у питній воді та у повітрі тощо), які мають вплив на організм.

Автори навчально-методичного посібника мають надію, що він буде корисним для студентів спеціальностей «Медицина» та «Стоматологія» в подальшому вивченні клінічних дисциплін, які мають прямий зв'язок з питаннями, що розглядаються у цьому посібнику.

1. ХІМІЧНИЙ СКЛАД МІНЕРАЛІЗОВАНИХ ТКАНИН

Для виконання біологічної функції деякі види сполучної тканини повинні мати високу механічну міцність. Ця якість досягається завдяки високому вмісту мінеральних речовин. В організмі людини розрізняють чотири види мінералізованих (твердих) тканин: кісткова тканина, цемент, дентин та емаль зубів. Перші три тканини - мезенхімального походження, а емаль - ектодермального. Ступінь мінералізації цих тканин знижується у послідовності: емаль > дентин > цемент > кісткова тканина.

Тверді (мінералізовані) тканини складаються з наступних компонентів:

- неорганічні речовини (у формі кристалів – гідроксиапатити (ГАП), аморфні солі і вода);
- органічна основна речовина (складається з різноманітних складних білків, вуглеводів, амінокислот; переважно розташована у масивному міжклітинному матриксі);
- клітинні елементи.

Таблиця 1. Процентне співвідношення мінерального, органічного компонентів та води у твердих тканинах

Тканини	Процентний вміст компоненту в тканині		
	Мінеральний компонент	Органічний компонент	Вода
Кісткова	45	30	25
Цемент	67	21	12
Дентин	70	27	3
Емаль	95	1	4

Складові частини мінералізованих тканин, як і всі складові елементи організму, знаходяться в постійній перебудові, причому органічні речовини і

кристали апатитів весь час синтезуються і руйнуються. Особливості будови кристалів-апатитів і вміст інших мінеральних сполук визначаються видом твердої тканини (топографічною локалізацією всередині тканини, віком і екологічними умовами життя людини).

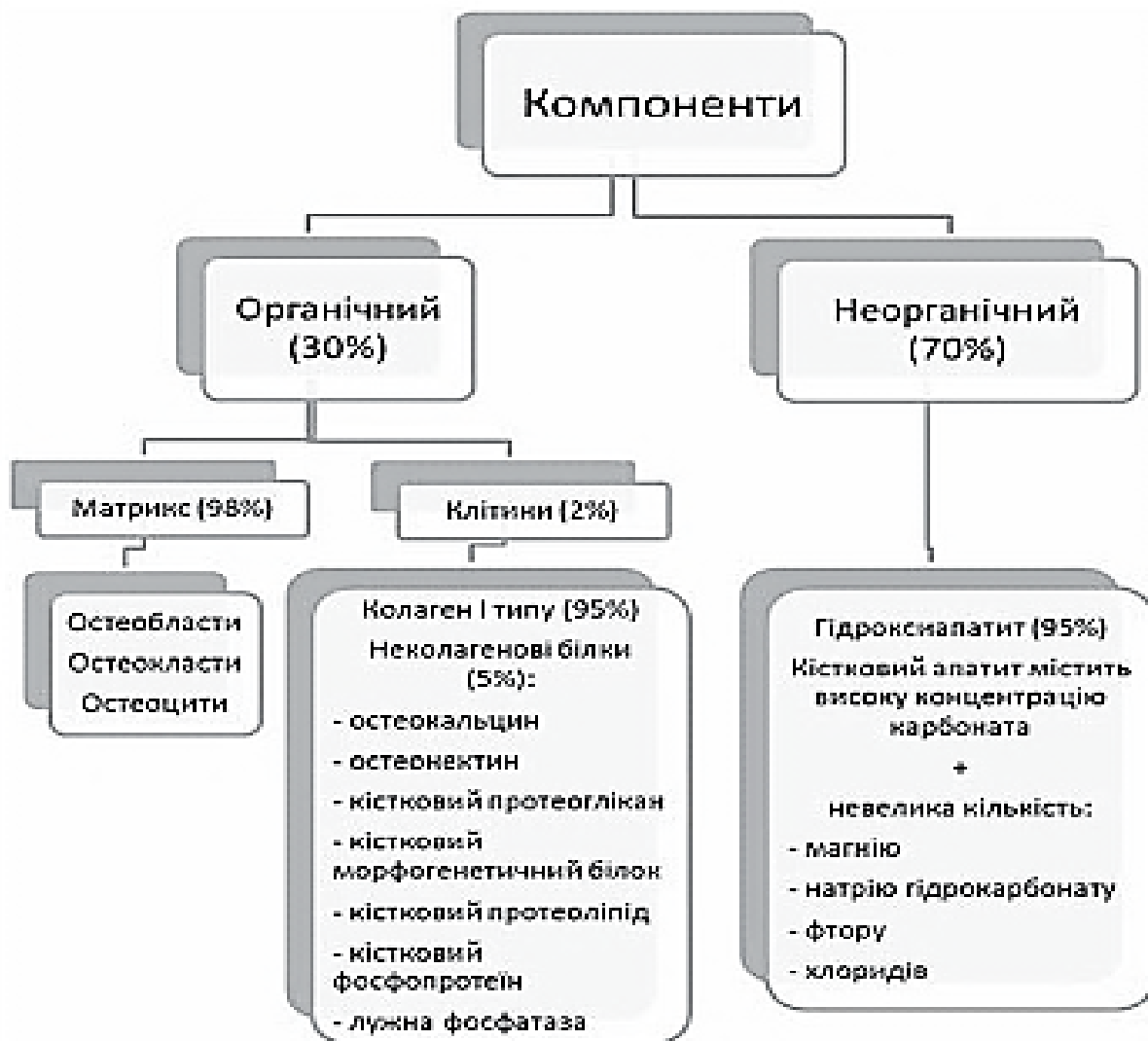


Рис. 1. Діаграма вмісту головних компонентів кісткової тканини.

Молярне співвідношення Ca/P для усіх мінералізованих тканин коливається у межах 1,33-2,00; оптимальним є значення 1,67. Для емалі зубів: чим вище показник, тим міцнішою є тканина (табл. 2). Для емалі нормальними є межі 1,5-1,68). Співвідношення Ca/P зменшується при заміщенні іонів Ca^{2+} в ГАП іншими іонами: Ba^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , K^+ , Na^+ .

Неорганічні речовини кісткової тканини мають правильне розташування у формі кристалів апатитів шириною від 20 до 50 Å і довжиною до 500 Å. За рахунок такої будови утворюється величезна поверхня близько 200 м² на 1 г кісткової тканини, яка відіграє важливу роль у складі та обміні речовин кісткової тканини.

Таблиця 2. Кількісний склад макроелементів у мінералізованих тканинах

Елементи	Одиниця вмісту: г/на 100 г тканини (г%)			
	Емаль	Дентин	Цемент	Кісткова тканина
Ca ²⁺	32-39	26-28	21-24	24
PO ₄ ³⁻	16-18	12-13	10-12	11
CO ₃ ²⁻	1,9-3,6	3,0-3,5	2,0-4,3	3,9
Mg ²⁺	0,25-0,56	0,8-1,0	0,4-0,7	0,3
Фториди	0,5	0,1	-	0,5
Молярне співвідношення Ca/P	1,5-1,68	1,6-1,7	1,6-1,7	1,6-1,7

Загальна формула апатитів: Ca₁₀(PO₄)₆X₂, де X - аніони OH⁻ (тому їх визначають як гідроксиapatити - ГАП) або інші. Склад ідеального ГАП відповідає формулі сполуки: Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ з молярним співвідношенням Ca/P = 10/6 = 1,67, так званім молярним кальцієво-фосфатним коефіцієнтом. У природних апатитів величина Ca/P коефіцієнту істотно коливається: від 1,33 до 2,0. Це явище пов'язане з заміною іонів кристалічної решітки апатитів іншими іонами, подібними за розміром (іонним радіусом), зарядом, валентністю та властивостями до поляризації.

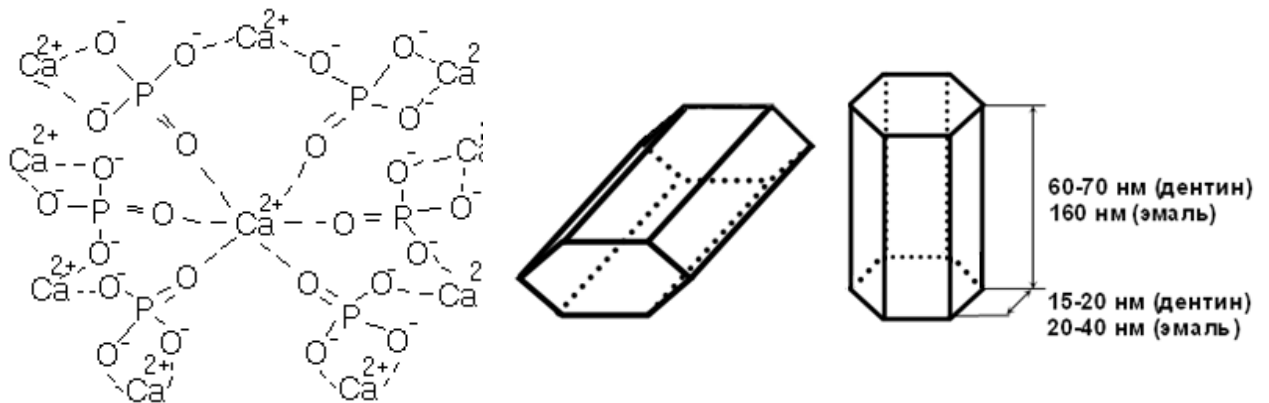


Рис. 2. Структура кристалу гідроксиапатиту емалі або дентину.

1.1. БІЛКИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ: ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ ТА ФУНКЦІЇ

1.1.1. КОЛАГЕНОВИЙ СКЛАД КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Матрикс мінералізованих тканин, як зазначалося раніше, містить у своєму складі близько 30%, якщо це кісткова тканина або дентин, трохи менше (21%) у разі цементу, органічних речовин. Органічні компоненти кісткової тканини переважно складаються з колагену, вміст якого складає 90-95%. Він є структуроутворюючим протеїновим елементом кісткової тканини, бере участь в утворенні форми кістки і забезпечує її міцність при розтягуванні. Колаген – це фібрилярна (волокниста) надмолекулярна структура, яка утворена агрегацією тропоколагенових молекул. Він зазвичай розташовується в паралельних або концентричних шарах, формуючи пластинчасту кістку. Колаген перешкоджає розвитку крихкості кісткової речовини, і, відповідно, запобігає переломам кісток.

У різних тканинах переважають різні типи колагену, а це, в свою чергу, визначається тією роллю, яку колаген відіграє в конкретному органі чи тканині. Наприклад, в пластинчастій тканині більшості кісток скелета колагенові волокна мають строго орієнтований напрям: поперечний і під кутом - у периферичній частині пластинок, поздовжній - у центральній. Це сприяє тому, що навіть при розшаруванні пластин фібрили однієї пластини

можуть проникати у сусідні, створюючи таким чином єдину волокнисту структуру кістки. Також поперечно орієнтовані колагенові волокна можуть влітатися в проміжні шари між кістковими пластинками, завдяки чому досягається міцність кісткової тканини. У сухожиллях колаген утворює щільні паралельні волокна, які дають можливість цим структурам витримувати великі механічні навантаження. Колаген хрящового матриксу утворює фібрилярну сітку, яка надає хрящу міцності. У дермі фібрили колагену орієнтовані таким чином, що формують сітку, особливо добре розвинену в ділянках шкіри, які відчувають сильний тиск (шкіра підшов, ліктів, долонь), а в ранах, що загоюються, колагенові фібрили агреговані хаотично.

Колаген представляє собою поліморфну речовину. Структурною молекулярною одиницею цього матеріалу є тропоколаген. Молекула тропоколагену складається з трьох поліпептидних ланцюгів (альфа-ланцюгів), що містять до 1000 амінокислотних залишків кожний (див. рис 3).

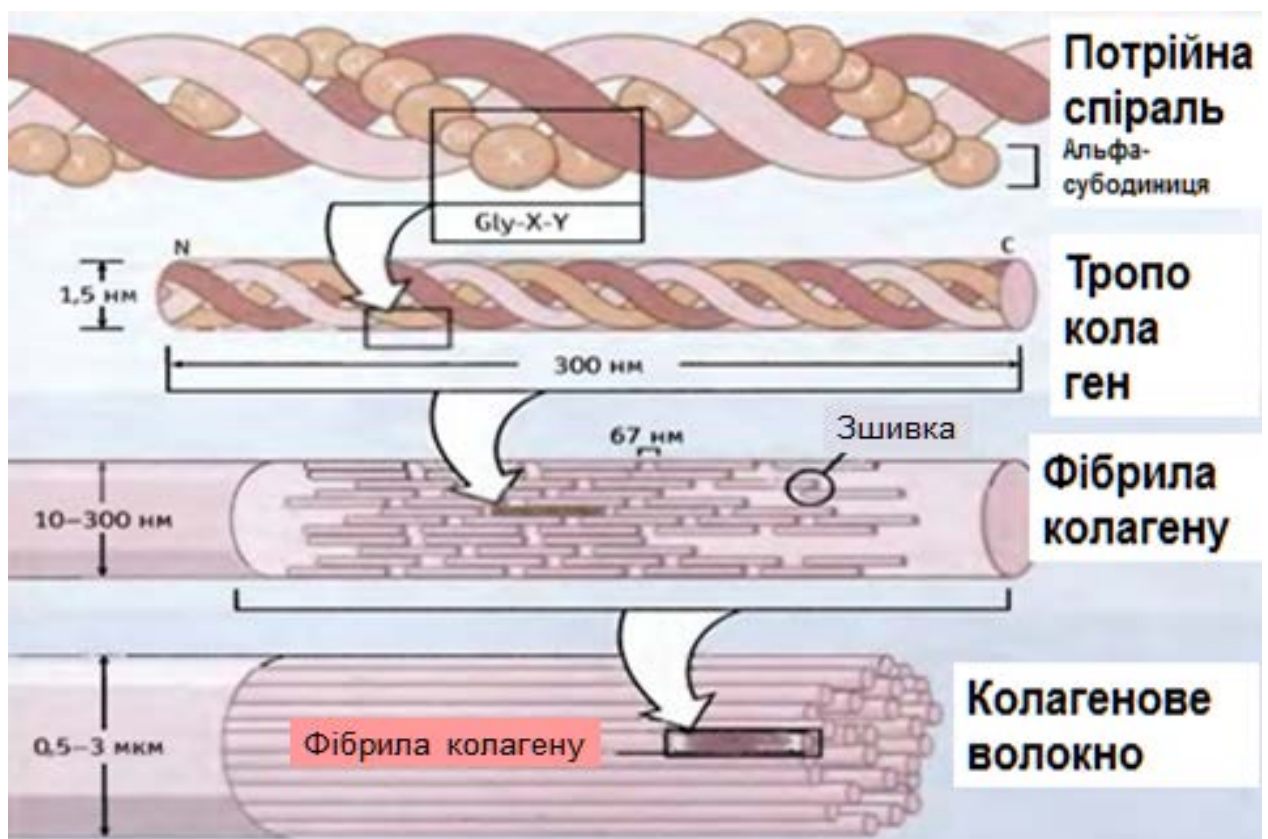


Рис. 3. Структура колагену

Кожен третій амінокислотний залишок у поліпептидному ланцюзі тропокалагену представлений гліцином, кожна четверта амінокислота в поліпептидному ланцюзі є проліном або 4-гідроксипроліном. У молекулах колагену не виявляються цистеїн, триптофан; вони містять дуже мало глютаміну, метіоніну, ароматичних амінокислот (гістидіну, фенілаланіну та тирозину). Крім цього, присутня також непротеїногенна амінокислота гідроксилізин.

Первинну структуру поліпептидного ланцюга, який утворює колаген, можна схематично записати як $(\text{Gly-X-Y})_n$, де X найчастіше представлений проліном, у положенні Y знаходиться або гідроксипролін, або гідроксилізин. Все це має велике значення для формування фібрил колагену. Гліцин є найменшою за розміром амінокислотою і єдиною, яка здатна поміститися всередині тісної потрійної спіралі, що формує тропоколаген. Один виток спіралі утворений трьома амінокислотними залишками. Пролін надає жорсткості структурі та утворює вигини поліпептидного ланцюга, стабілізуючи лівозакручену конформацію спіралі за рахунок сил стеричного відштовхування своїх піролідінових кілець. Це призводить до збільшення відстані між амінокислотними залишками вздовж осі спіралі, у порівнянні з альфа-спіралями звичайних глобулярних білків, і спіраль виходить більш розгорнутою.

Три ліві спіралі закручуються в праву суперспіраль. Саме ця правозакручена триланцюгова суперспіралізована молекула називається тропоколагеном. Гліцин знаходиться в місцях перетину ланцюгів, і відсутність у нього бічного радикала дозволяє цим ланцюгам щільно прилягати один до одного. Пролін та гідроксипролін обмежують обертання поліпептидних ланцюгів і збільшують стабільність потрійної спіралі, яка утримується також водневими зв'язками, що виникають між аміно- та карбоксильними групами бічних радикалів пептидного остову молекули тропоколагену.

Бічні радикали з тріади амінокислот Gly-X-Y розташовуються на зовнішній поверхні молекули тропоколагену і можуть взаємодіяти з бічними групами інших молекул тропоколагену з утворенням іонних, водневих і гідрофобних зв'язків, формуючи колагенові фібрили, в яких один ланцюг тропоколагену зміщений відносно іншого на 1/4. У фібрилі між початком однієї молекули тропоколагену та кінцем попередньої є простір, де може кристалізуватися гідроксиапатит у процесі мінералізації кісткової тканини. Таким чином, амінокислотна послідовність колагену дозволяє сформувати унікальну за своїми механічними властивостями структуру, яка є достатньо міцною для виконання притаманної для неї функції.

Колаген є позаклітинною білковою речовиною, проте синтезуються молекули-попередники для його утворення стандартно у клітинах на полірибосомах у вигляді довгих попередників препро-ланцюгів, що підлягають далі посттрансляційному процесингу. Основні етапи синтезу колагену наведені у рис. 4.

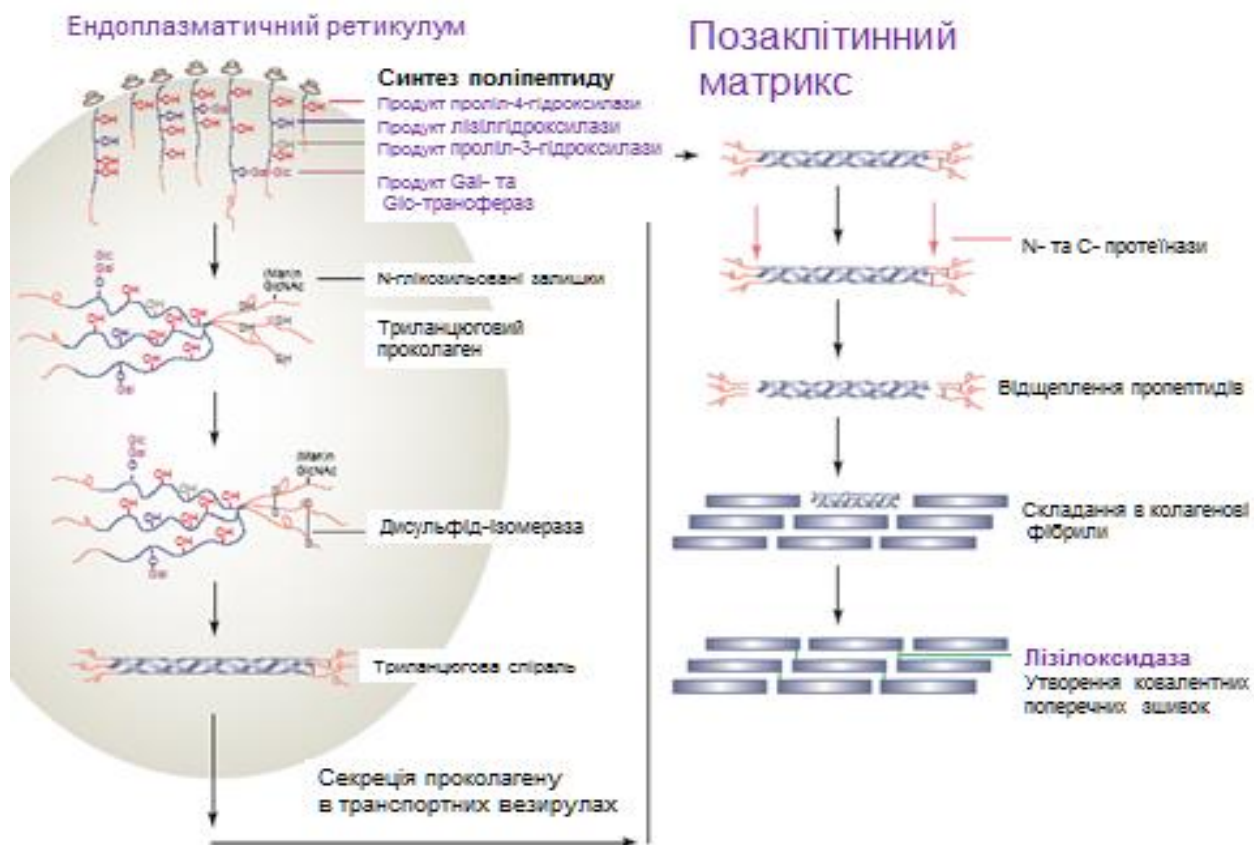


Рис. 4. Утворення колагену: синтез та посттрансляційний процесинг.

При проходженні через ендоплазматичний ретикулум і комплекс Гольджі попередник колагену (препроколаген) піддається модифікації (процесингу). Процесинг починається з відщеплення сигнальної послідовності, яка складається приблизно зі ста амінокислотних залишків, N-кінця препроколагену (основною функцією цієї послідовності є орієнтація синтезу поліпептидних ланцюгів в порожнину ЕПР) (див. рис 5.)

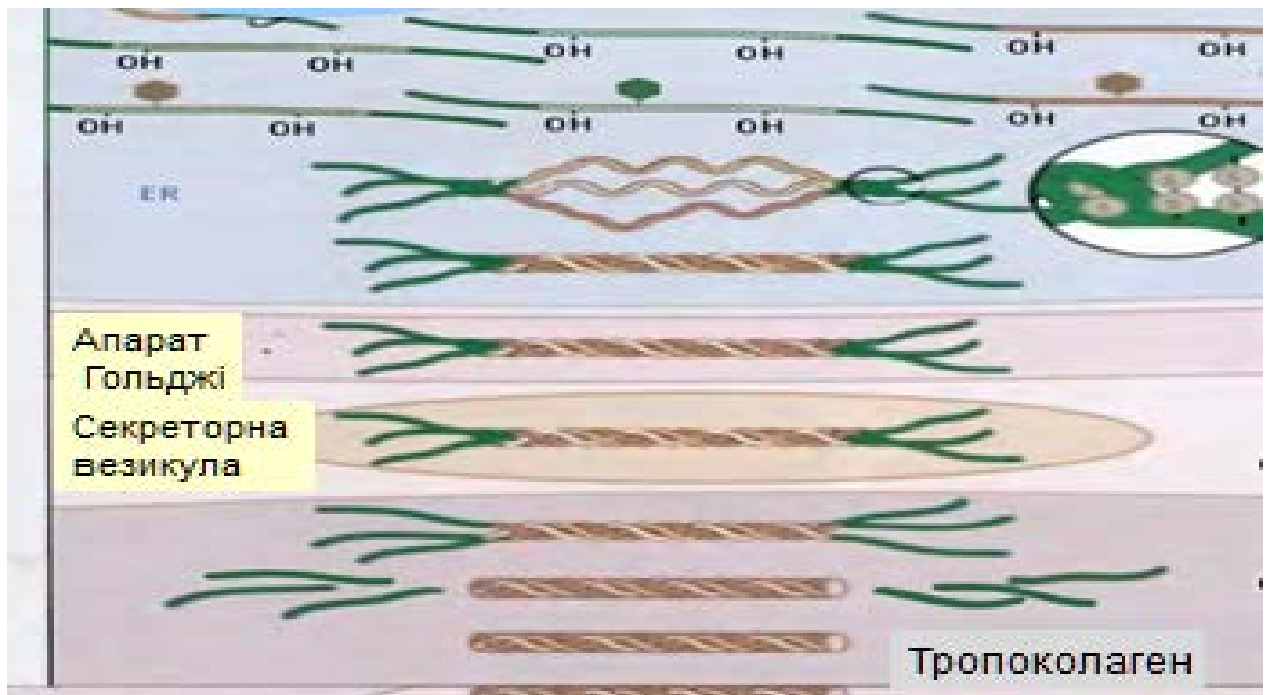


Рис. 5. Процесинг проколагену

Далі пролінові та лізинові радикали в молекулі проколагену в Y-положенні гідроксильються за участю проліл-4-гідроксилази та лізил-5-гідроксилази, а пролін у положенні X гідроксильється проліл-3-гідроксилазою. Глікозилтрансферази, у свою чергу, переносять залишки глюкози або галактози на радикали гідроксильозину. Гідроксильований пролін, на відміну від звичайного проліну, здатний утворювати міжланцюгові водневі зв'язки, що також сприяє стабілізації потрійної спіралі. В умовах, що перешкоджають гідроксильованню проліну (наприклад, недостатність кисню, заліза або вітаміну С), спіралі проколагену не утворюються. У разі захворювання цинга, що виникає через нестачу вітаміну С в їжі, негідроксильовані проколагенові ланцюги не можуть бути

використані для синтезу колагену і підлягають гідролізу, що веде до крихкості усіх колагенвмісних тканин: кісток, кровоносних судин тощо. На N- та C-кінцях молекули проколагену містяться пропептиди (20 та 30 кДа відповідно), що формують глобулярні домени. У складі цих пептидів є залишки цитсеїнів. N-кінцевий пропептид утворює тільки внутрішньоланцюгові дисульфідні містки, а в C-кінцевому пропептиді є як внутрішньо- так і міжланцюгові дисульфідні зв'язки (див рис. 6).

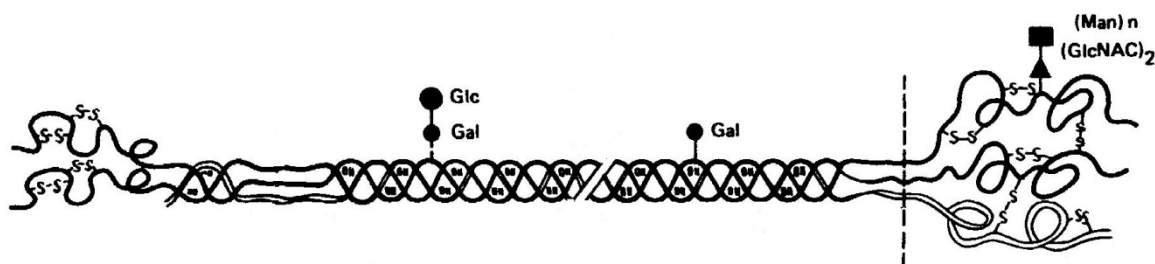


Рис. 6. Четвертинна структура тропоколагена

Імовірно, пропептиди забезпечують правильне збирання поліпептидних ланцюгів у потрібну спіраль, так як про-альфа-ланцюги спонтанно об'єднуються в потрібні спіралі *in vitro*, тоді як альфа-ланцюги, від яких відокремили пропептиди, вже не мають властивості об'єднуватися. Кінцеві пептиди, можливо, також грають важливу роль в компактизації молекул проколагену перед виведенням їх з клітини. Після утворення дисульфідних зв'язків молекули проколагену збираються в потрібну спіраль. після формування якої гідроксилювання залишків проліну та лізину, а також глікозилювання гідроксилізину стає неможливим. Внутрішньоклітинний процесинг завершується переміщенням потрібної спіралі до зовнішньої поверхні клітини, де проколаген включається в секреторні пухирці у комплексі Гольджі і секретується в міжклітинний матрикс. Позаклітинні амінопротеїназа і карбоксипротеїназа проколлагена видаляють пропептиди з N- та C-кінців відповідно з утворенням тропоколагену. Молекули тропоколагену спонтанно збираються у фібрили. У разі зниження активності

протеаз пропептиди не відщепляються, це призводить до порушення утворення тропоколагену і колагенових фібрил, що, у свою чергу, спричиняє викривлення хребта, високу розтяжність шкіри, сповільнення росту тіла. У процесі формування деяких типів колагену (IV, VIII, X) пропептиди не відщеплюються у нормі, і це сприяє утворенню сітчастої структури.

Фермент позаклітинного матриксу лізіоксидаза є складним ферментом - містить іон міді (Cu^{2+}), піридоксальфосфат та NADH. Він каталізує окислювальне дезамінування альфа-аміногруп деяких залишків лізину і гідроксилізину колагену з утворенням альдегідів: алізіну та гідроксиалізіну відповідно (див. рис. 7), які далі вступають у реакцію Шиффа з іншими залишками лізину, гідроксилізину або глікозильованого гідроксилізину з утворенням дегідролізиннорлейцину, дегідрогідроксилізиннорлейцину.

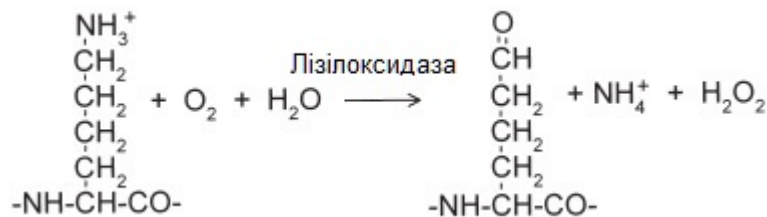


Рис. 7. Реакція перетворення радикалу лізину у алізин у молекулі тропоколагену

Шиффові основи, які утворюються в результаті цих реакцій, можуть піддаватися хімічному перегрупуванню, утворюючи стабільні (кетамінні) ковалентні зшивки, причому гідроксиалізин формує більш стабільний зв'язок, ніж алізин.

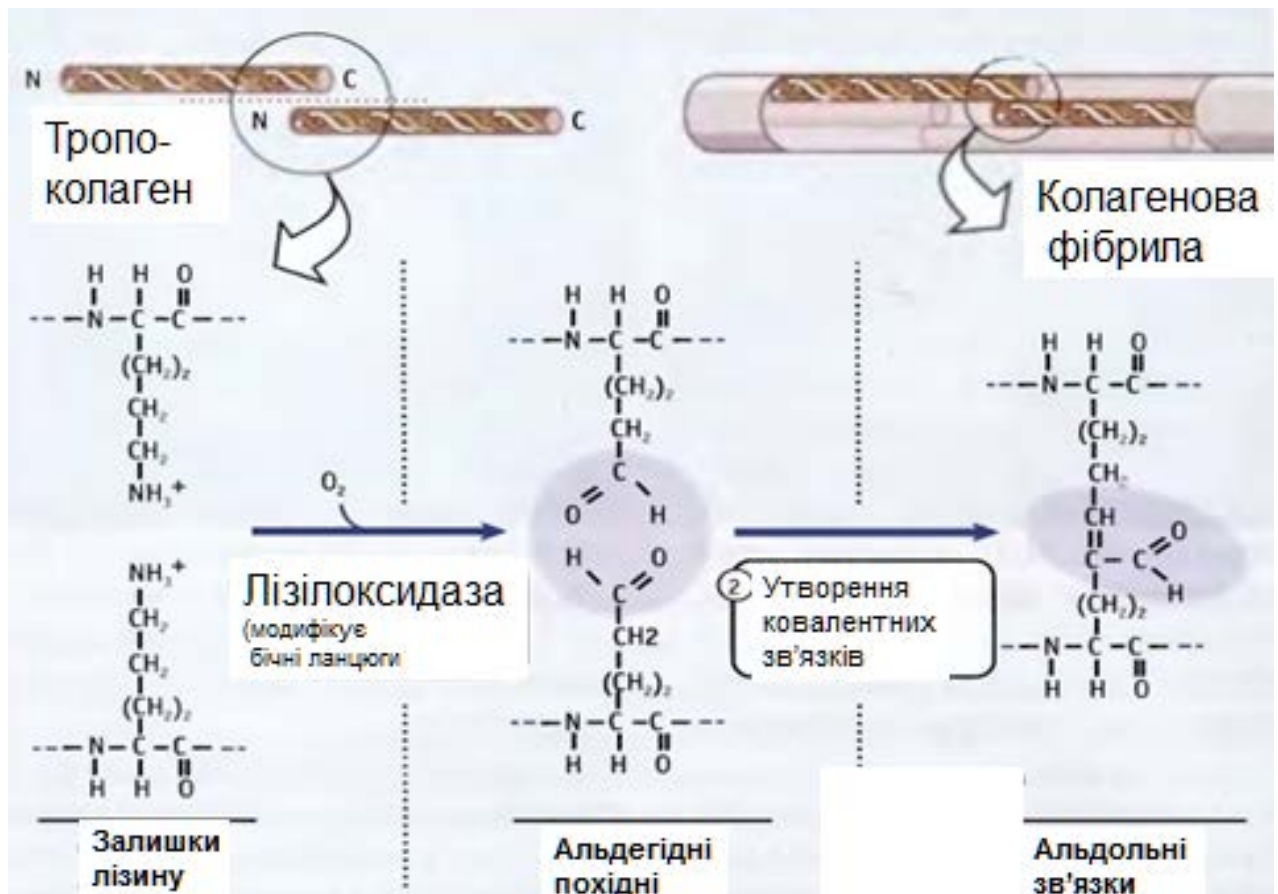


Рис. 8. Утворення альдольних зв'язків у процесі формування колагену

Перехресне зшивання молекул забезпечується також альдольною конденсацією. Продукт альдольної конденсації, взаємодіючи з лізином або гідроксилізином, утворює продукти потрійного зшивання: дегідромеродесмозин або дегідрогідроксимеродесмозин. Продукти сшивок альдегідних похідних з амінопохідними можуть бути відновлені NADH з утворенням похідних вторинних амінів, більш стабільних, ніж основи Шиффа. Таким чином, виникають поперечні зшивки, які стабілізують фібрили колагену. Можливий продукт конденсації залишків лізінів – десмозин (див. рис. 9).

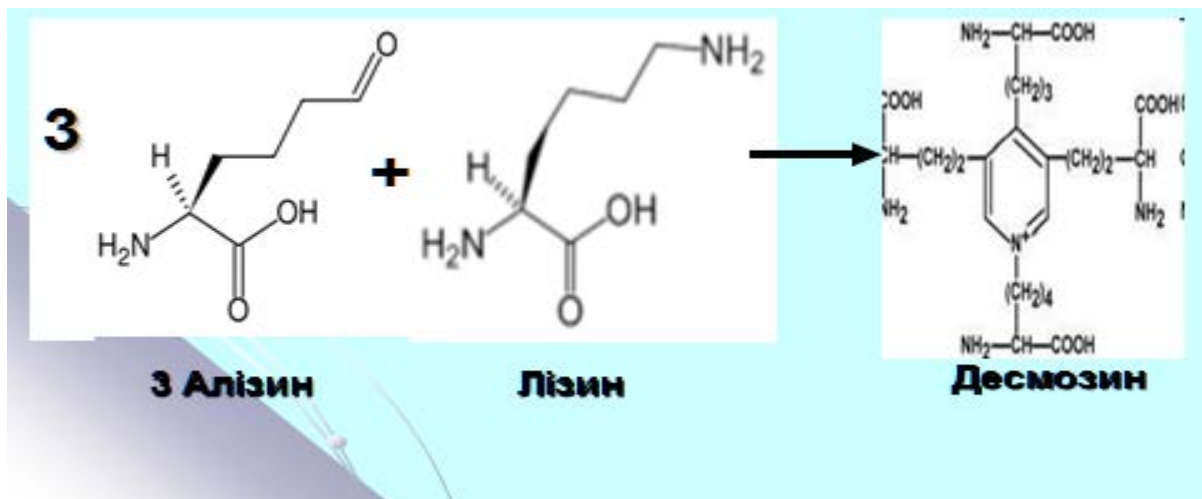


Рис. 9. Продукт конденсації 4 залишків лізину

Одна молекула десмозина таким чином зшиває чотири поліпептидні ланцюги, що надає молекулам еластичності.

Кількість шшивок залежить від функції тканини та віку організму та збільшується з часом, що призводить до уповільнення обміну колагену у літніх людей. При нестачі іонів міді, вітамінів РР та В6, насамперед, порушується утворення поперечних шшивок і знижується міцність і пружність колагенових волокон.

Лізілоксидаза синтезується у клітині у вигляді попередника, потім на поверхні фібробластів активується шляхом лімітованого протеолізу під дією протеїнази, що розщеплює зв'язок між 162 глутаматом та 163 аспартатом. Фермент відноситься до класу оксидоредуктаз.

Субстратами лізілоксидази є білки і пептиди, ізоелектрична точка яких є більшою за 7. Механізм реакції, що каталізується лізілоксидазою, представлений на рис. 10.

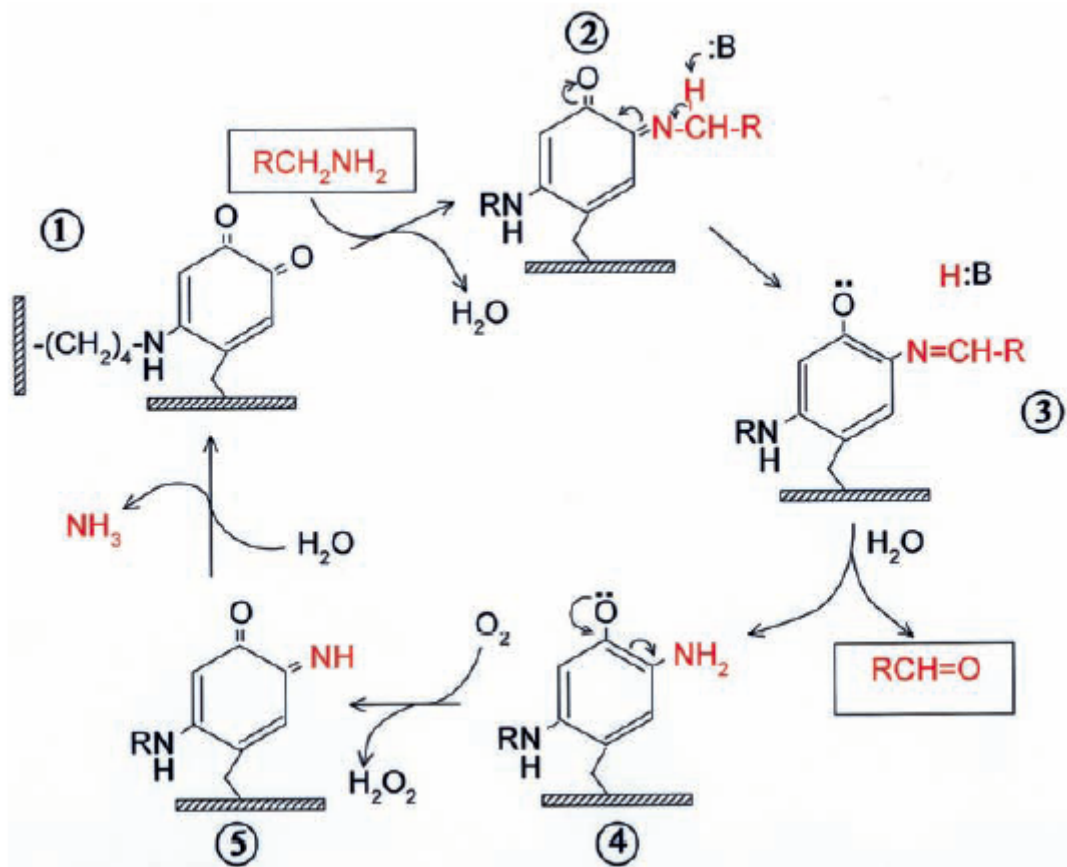


Рис. 10. Механізм дії лізілоксидази

Спочатку альфа-аміногрупа залишку лізину субстрату утворює основу Шиффа з одним з карбонільних атомів лізілтирозілхінона (стадія 1). Відщеплення протона під дією нуклеофіла В (стадія 2) з одночасною подачею двох електронів від субстрату до хінону генерує відновлений лізілтирозілімінохінол (стадія 3). Гідроліз імінопохідного призводить до вивільнення альдегідного продукту і відновленого кофактора (стадія 4). Окислення відновленого кофактора киснем повітря відбувається з утворенням перекису водню і хіноніміна (стадія 5). Хінонімін, гідролізуючись у водних умовах, регенерує.

Лізілоксидаза важлива не тільки для створення перехресних зшивок в колагені та еластині, але і для репарації цих молекул позаклітинного матриксу при старінні і захворюваннях. Показано, що експресія цього білка збільшується в клітинах деяких пухлин, наприклад при раку молочної залози.

Ферменти, що беруть участь в модифікації колагену, представляють особливий інтерес через різноманітність структур і функцій колагену, зміни яких викликають численні порушення в організмі, що призводять до захворювань. Цими ферментами є: проліл- та лізілгідроксилази, глікозилтрансферази, лізілоксидази. Лізіл- та пролілгідроксилази, локалізовані у мембранах ендоплазматичного ретикулуму. Вони каталізують схожі реакції гідроксилування амінокислот лізину або проліну, спряжені з окислювальним декарбоксілюванням альфа-кетоглутарату в присутності іонів заліза (II) та вітаміну С (аскорбінової кислоти) (рис. 11).

На першому етапі реакції іон заліза (II) утворює координаційні зв'язки з двома залишками гістидину, залишком аспартату, кисневими атомами карбоксильної та карбонільної груп альфа-кетоглутарата і одним з атомів молекули кисню. Нуклеофільна атака альфа-вуглецевого атома альфа-кетоглутарата другим атомом молекули кисню призводить до відщеплення вуглекислого газу, утворення сукцинату, розриву зв'язку в молекулі кисню. На другому етапі відбувається атака атомом кисню, координованого іоном заліза, четвертого вуглецевого атома проліну з утворенням 4-гідроксипроліну.

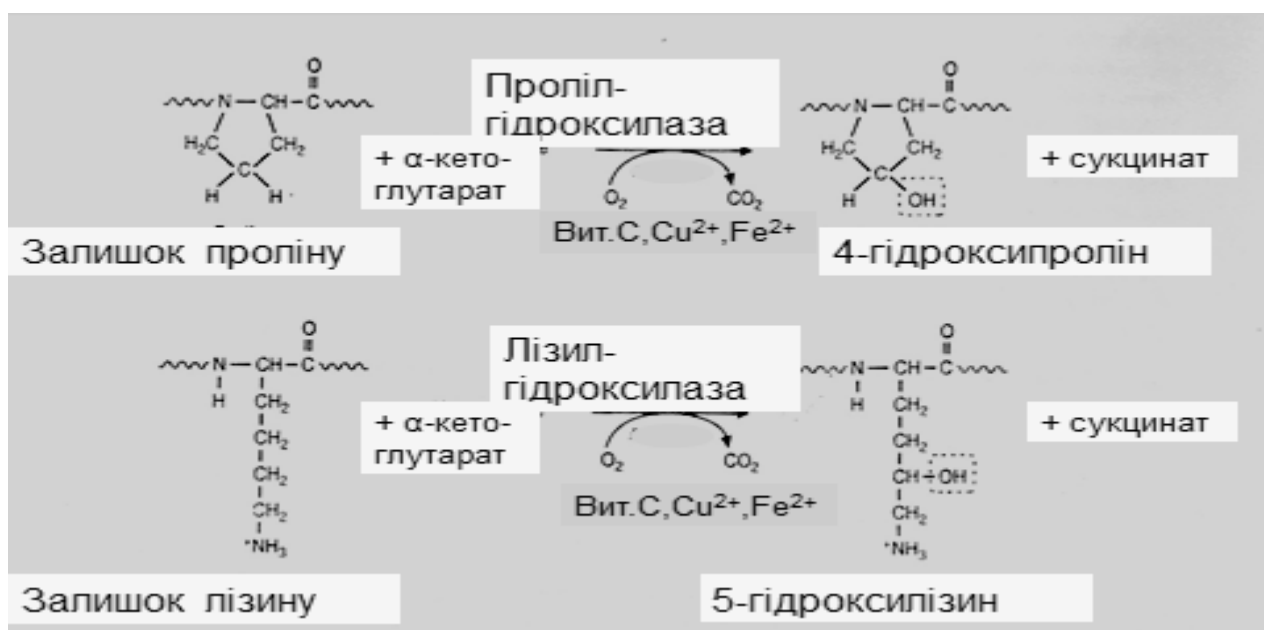


Рис. 11. Гідроксилування залишків проліну та лізину

У реакції гідроксилювання іон заліза окислюється до стану 3+. Для відновлення ферроформи необхідний біологічний відновник. У даному випадку ця роль належить вітаміну С, який легко окислюється в дегідроаскорбінову кислоту. Недостатність кількості у їжі аскорбінової кислоти призводить до крихкості кісток, кровоносних судин і витончення шкіри. Відновлення дегідроаскорбінової кислоти може відбуватися у ферментативному процесі за рахунок глутатіону (гама-глутамілцистеїнілгліцина, GSH) (див. рис. 12).

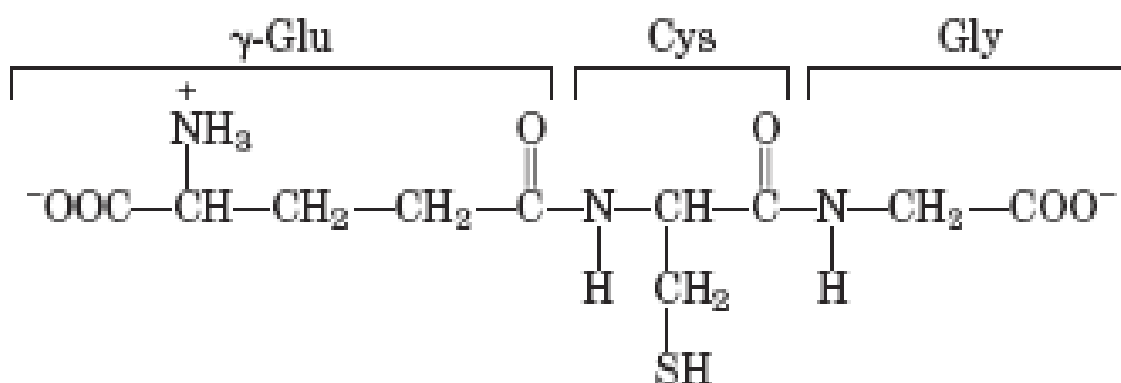


Рис. 12. Структура відновленої форми глутатіону

Глутатіон при цьому перетворюється на окислений глутатіон, що складається з двох молекул глутатіону, зв'язаних дисульфідними зв'язками (GSSG).

Лізілгідроксилаза є гомодимером, пролілгідроксилаза – гетеротетрамером. Окремі субодиниці не виявляють гідроксилазної активності, так як активний центр формується на поверхні контакту субодиниць. Одна із субодиниць пролілгідроксилази має також дисульфідізомеразну активність, локалізована у ендоплазматичному ретикулумі у вигляді мономера, або в комплексі з іншими білками. Цей фермент каталізує ізомеризацію дисульфідних зв'язків (розщеплення неправильно утворених дисульфідних містків та утворення нових) і виступає

в ролі шаперона - допомагає новосинтезованим поліпептидним ланцюгам прийняти правильну конформацію, необхідну для прояву їх властивостей.

Механізм реакції гідроксилювання лізину подібний до механізму реакції з проліном, але одна з ізоформ лізілгідроксилази має також активність глікозилтрансферази, переносячи на утворену гідроксильну групу залишок галактози з UDP-галактози, а на неї - залишок глюкози з UDP-глюкози.

Таким чином синтезується глікозильований модифікований проколаген. Число вуглеводних залишків в молекулі колагену визначається видом тканини і коливається від декількох одиниць в колагені сухожиль (тип I) до сотень у колагені капсули кристалика (тип IV). Роль вуглеводних залишків у структурі колагенів до сих пір не є з'ясованою.

У тканинах, які містять колаген відбувається його метаболізм, так як будь-якого іншого білку, проте швидкість його значно менша у порівнянні з більшістю інших білків. Деградація колагенових волокон відбувається під дією специфічних гідролаз – колагеназ, може бути активована різними пошкоджуючими факторами, зокрема активними формами кисню. Тканинна колагеназа, що містить у якості кофактору іони цинку, активується плазміном, калікреїном та катепсином В. Цей фермент розщеплює триланцюгову молекулу тропоколагену в певному місці на 1/4 відстані від С-кінця між Gly-Leu (Ile). Утворені фрагменти спонтанно денатурують і стають доступними для дії протеїназ. Підсилення розпаду колагену відбувається при аутоімунних захворюваннях. Порушення катаболізму колагену призводить до фіброзу органів та тканин. Бактеріальна колагеназа має здатність гідролізувати зв'язок X-Gly, руйнуючи сполучнотканинні бар'єри в організмі людини, і, таким чином, забезпечуючи мікроорганізму проникнення і, як наслідок, викликаючи тяжкі захворювання, наприклад газову гангрену.

Регуляція синтезу колагену здійснюється самим колагеном та N-пропептидом за принципом негативного зворотного зв'язку шляхом гальмування трансляції колагену, а також дією гормонів. Глюкокортикоїди гальмують синтез колагену, пригнічуючи проліл- і лізілгідроксилази та

підвищуючи чутливість до дії колагенази, а також неспецифічних протеїназ. Зниження рівня статевих гормонів (естрогенів) у крові також негативно впливає на синтез колагену. Підтвердженням цього є зменшення його кількості у дермі під час менопаузи у жінок, що можна спостерігати візуально.

На даний момент існує опис двадцяти восьми типів колагену, що кодуються за допомогою більш ніж сорока генів. Дані типи мають відмінності за ступенем їх модифікації (інтенсивності глікозилювання або гідроксилювання), а також за послідовністю амінокислот. Для усіх видів колагену загальним є наявність одного або більше доменів білка, які містять потрійну спіраль, а також їх присутність в позаклітинних структурах тканини. Більше дев'яноста відсотків всіх коллагенов вищих організмів складають колаген IV, III, II і I типів.

Використовуються різні класифікації колагенів з урахування різних їх характеристик. Одна із класифікацій поділяє колагени на такі різновиди:

- 1) фібрилярні колагени - типи I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII;
- 2) (FACIT) фібрил-асоційовані колагени - типи IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII;
- 3) колагени, які формують філаменти-намистини - тип VI;
- 4) колаген, який формує якірні фібрили - тип VII;
- 5) сіткоутворюючі колагени - типи IV, VIII, X;
- 6) трансмембранні колагени - типи XIII, XVII, XXIII, XXV / CLAC-P;
- 7) інші колаген - типи XV, XVIII, XXVIII.

Колаген типу I - це тримірний білок, який збирається без розривів у потрійну спіраль, самостійно збирається в фібрили і має найвищу механічну міцність. Інші типи колагену мають відмінності в одному або декількох характеристиках. Так, деякі колаген можуть не утворювати фібрили або можуть мати розриви в спіралі.

За основною класифікацією виділяють 19 типів колагенів, які відрізняються один від одного за первинною структурою поліпептидних ланцюгів, функцією та локалізацією в організмі. Варіантів альфа-ланцюгів, які утворюють потрійну спіраль молекули тропоколагену, набагато більше 19. Для позначення кожного виду колагену користуються певною формулою, в якій тип колагену записується римською цифрою в дужках, а для позначення альфа-ланцюгів використовують арабські цифри: наприклад колаген II та III типу утворені ідентичними альфа-ланцюгами, їх формули, відповідно $[\alpha 1(\text{II})]_3$ і $[\alpha 1(\text{III})]_3$; колаген I і IV типів є гетеротримерами і утворюються двома різними типами альфа-ланцюгів, їх формули, відповідно $[\alpha 1(\text{I})]_2\alpha 2(\text{I})$ та $[\alpha 1(\text{IV})]_2\alpha 2(\text{IV})$. Індекс за дужкою позначає кількість ідентичних альфа-ланцюгів.

Гени колагену називаються відповідно типам колагену і записуються арабськими цифрами, наприклад COL1 позначає ген колагену I типу, COL2 - ген колагену II типу, COL7 - ген колагену VII типу і т.д. До цього символу приписуються буква A (позначає альфа-ланцюг) і арабська цифра (позначає вид альфа-ланцюга). Наприклад, COL1A1 і COL1A2 кодують, відповідно, $\alpha 1$ і $\alpha 2$ -ланцюги колагену I типу (див. табл. 3).

Таблиця 3. Класифікація колагенів за первинною структурою та локалізацією

Типи	Локалізація	Гени
I	Шкіра, сухожилля, кістки, дентин, артерії рогівка, плацента, печінка	<i>COL1A1, COL1A2</i>
II	Хрящі, міжхребетні диски, склоподібне тіло, рогівка	<i>COL2A1</i>
III	Артерії, матка, шкіра плоду, строма паренхіматозних органів	<i>COL3A1</i>
IV	Базальні мембрани	<i>COL4A1-COL4A6</i>

V	Міnorний компонент тканин, що містять колаген I і II типів (кістки, міжхребцеві диски, шкіра, рогівка, хрящі, плацента)	<i>COL5A1-COL5A3</i>
VI	Хрящі, зв'язки, кровоносні судини, шкіра, матка, нирки, легені	<i>COL6A1-COL6A3</i>
VII	Амніон, стравохід, шкіра, рогівка, хоріон	<i>COL7A1</i>
VIII	Кровоносні судини, рогівка, культуральне середовище ендотелію	<i>COL8A1-COL8A2</i>
IX	Тканини, що містять колаген II типу (хрящі, міжхребцеві диски, склоподібне тіло)	<i>COL9A1-COL9A3</i>
X	Хрящі (гіпертрофовані)	<i>COL10A1</i>
XI	Тканини, що містять колаген II типу (хрящі, міжхребцеві диски, склоподібне тіло)	<i>COL11A1-COL11A2</i>
XII	Тканини, що містять колаген I типу (шкіра, сухожилля, кістки тощо)	<i>COL12A1</i>
XIII	Багато тканини	<i>COL13A1</i>
XIV	Тканини, що містять колаген I типу (шкіра, кістки, сухожилля тощо)	<i>COL14A1</i>
XV	Багато тканини	<i>COL15A1</i>
XVI	Багато тканини	<i>COL16A1</i>
XVII	Гемідесмосоми шкіри	<i>COL17A1</i>
XVIII	Багато тканини	<i>COL18A1</i>
XIX	Клітини рабдоміосаркоми	<i>COL19A1</i>

Колагеновий склад кісткової тканини певною мірою є незвичайним тим, що фактично представлений тільки колагеном I типу (складає 90% від усіх типів колагену), хоча сліди інших типів колагенів, таких як V, XI і XII, все ж визначаються у її складі.

Колаген I типу (КЛІ) здатний брати участь у мінералізації, утворюючи комплекси з ГАП, тільки в складі кісткової тканини, дентину і цементу (у сухожиллях та шкірі колаген I типу не мінералізується). Ці відмінності у властивостях колагену I типу різних тканин визначаються наявністю особливих неколагенових регуляторних білків і ферментів у складі мінералізованих тканин.

У кістках постійно проходять анаболічні та катаболічні процеси, під час яких формується зрілий колаген I типу, а потім руйнується і його фрагменти потрапляють у кровоносне русло і виводяться нирками.

В процесі пост-трансляційної модифікації проколагену I типу утворюються пропептиди P1NP та P1CP, які відокремлюються від термінальних ділянок проколагену під дією специфічних протеаз під час трансформації проколагену в колаген із подальшим його включенням у матрикс кісткової тканини. Пропептиди, які відокремлюються від амінотермінального кінця, мають назву N-термінальних пропептидів колагену I типу (P1NP), відокремлені від карбокси-термінального – C-термінальних пропептидів колагену I типу (P1CP). Після відокремлення від проколагену P1NP та P1CP потрапляють у кровоносне русло, що дозволяє визначати їх у сироватці крові.

Стани, які супроводжуються високим рівнем пропептидів проколагену I типу в сироватці крові:

- високий рівень швидкості остеогенезу у дітей;
- гіперпаратиреоз;
- первинний остеопороз;
- остеомаліяція;
- хвороба Педжета;

- ренальна остеодистрофія;
- метастатичне ураження кісток.

При фізіологічних чи патологічних станах, які супроводжуються посиленням процесів резорбції кісткової тканини, спостерігається підвищення концентрації фрагментів колагену I типу в крові. Тому їх визначення дозволяє характеризувати активність остеокластів. Телопептиди колагену I типу (β -СТх, β -CrossLaps, α/β СТх, NTх) є специфічними тільки для резорбції кісткової тканини. Вони поступають у кровотік, не проходять подальшого метаболізму в печінці та нирках й у незміненому вигляді виділяються нирками. Тому зазначені маркери можна досліджувати як у сироватці крові, так і в сечі. Унікальність телопептидів колагену I типу полягає в тому, що їх рівень швидко підвищується при захворюваннях, які супроводжуються високою резорбцією кісткової тканини (зокрема, остеопороз), а також знижуються (протягом кількох тижнів) при антирезорбтивній терапії.

Стани, які супроводжуються високим рівнем телопептидів колагену I типу:

- активне ремолюдування кісткової тканини у дітей;
- гіперпаратиреоз;
- остеопороз;
- хвороба Педжета.

Дослідження гідроксипроліну в сечі є найдавнішим методом оцінки резорбції кісткової тканини. Цей тест, на жаль, не є типоспецифічним для оцінки кісткової резорбції, оскільки гідроксипролін входить у склад колагену тканин інших органів, наприклад шкіри. Концентрація гідроксипроліну зростає при вживанні колаген- та желатин-вмісної їжі. Тому цей тест на сьогодні не є найважливішим у діагностиці ступеню резорбції кісткової тканини.

Рівень у крові маркерів резорбції кісткової тканини змінюється протягом доби (добовий ритм), тому призначати пацієнту аналіз слід в один і той

самий період дня. Для уникнення невірної трактування аналізів бажано ввести за правило здавати кров пацієнтам у проміжку між 7–9-ю або 8-10 годинами ранку.

1.1.2. НЕКОЛАГЕНОВІ БІЛКИ (НКБ) МАТРИКСУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Найбільш важливі НКБ матриксу кісткової тканини синтезуються остеобластами і остеоцитами. За структурою вони є глікопротеїнами або глікофосфопропротеїнами, виконують роль регуляторів ремодулювання кісткової тканини короткодистантної дії. До них відносять:

- **Остеонектин (ОСН)** за хімічним складом є глікопротеїном, містить багато амінокислот, радикали яких просторово зближені (глутамінова або аспарагінова кислоти, аргінін). ОСН відносять до адгезинів, тому що він зв'язує (через вуглеводний компонент) КЛ1 і ГАП. ГАП фіксуються іонними зв'язками через Ca^{2+} з радикалами аспарагінової або глутамінової кислот. Можливим є утворення іонних (за деякими даними фосфоамідних) зв'язків через фосфатну групу з радикалами аргініну. ОСН утворює центри кристалізації. Він секретується зрілими остеобластами і функціонально активними остеоцитами. Тому *за кількістю ОСН можна судити про ступінь диференціювання клітин кісткової тканини.*

- **Остеокальцин (ОК)** займає друге місце серед НКБ (10-20%), синтезується в остеобластах і остеоцитах, розташовується в цих же клітинах, а також у міжклітинному матриксі. ОК - низькомолекулярний кислий білок, що складається з 49 амінокислот, серед яких три представлені γ -карбоксихлутаміновою кислотою (γ -Глу). Утворення радикалів γ -Глу відбувається під час пост-трансляційної модифікації проостеокальцина. Реакцію каталізує вітамін К-залежний фермент - γ -глутамілкарбоксилаза, який застосовує вітамін К як кофактор і потребує для протікання реакції O_2 , CO_2 .

Наявність додаткової – COO- групи в γ -Глу забезпечує її властивість активно зв'язувати Ca^{2+} . Інші Me^{2+} мають властивість зв'язуватися з ОК теж, але з іншим ступенем спорідненості ($Ca^{2+} > Mg^{2+} > Sr^{2+} > Ba^{2+}$).

Пов'язаний з Ca^{2+} остеокальцин є фактором хемотаксису для остеокластів. Передбачається що зв'язування Ca^{2+} так змінює конформацію ОК, що він стає здатним взаємодіяти з фосфоліпідами мембран інших клітин - отже, викликати хемокінез усіх рухомих клітин, що потрапляють в кісткову тканину. Ця гіпотеза підтверджується тим, що ОК дійсно «привертає» не тільки остеокласти, а й їх попередники - моноцити, а також макрофаги.

Блокування реакції γ -карбоксилювання остеокальцину варфарином (це антагоніст вітаміну К) позбавляє цей білок біологічних властивостей.

Визначають дві основні функції остеокальцину:

- *Запобігання кісткової тканини від надлишкової мінералізації;*
- *Стимуляція процесів ремоделювання кісткової тканини за схемою: старий остеоцит \rightarrow секреція остеокальцину \rightarrow хемотаксис остеокластів \rightarrow резорбція кісткової тканини \rightarrow остеогенез \rightarrow молодий остеоцит.*

Концентрація остеокальцину в крові є показником інтенсивності метаболізму кісткової тканини.

На синтез остеокальцину впливає рівень вітаміну D3 та рівень вітаміну К (останній первинно впливає на синтез карбоксиглутамінової кислоти, яка входить до складу остеокальцину). Після виділення із остеобластів остеокальцин відкладається в матриксі кісткової тканини та виділяється в кров, тому даний білок може вказувати на швидкість ремоделювання кісткової тканини.

Стани, які супроводжуються високим рівнем остеокальцину у сироватці крові:

- висока швидкість ремолюдування кісткової тканини у дітей;
- хвороба Педжета;
- первинний гіперпаратиреоз;
- ниркова остеодистрофія;

- постменопаузальний остеопороз;
- остеомалія;
- пухлини та метастази в кістки.

Стани, які супроводжуються низьким рівнем остеокальцину у сироватці крові:

- вагітність;
 - гіперкортицизм;
 - глюкокортикоїд-індукований остеопороз;
 - гіпопаратиреоз;
 - дефіцит соматотропного гормону;
 - біліарний цироз печинки.
- **Тромбоспондин.** У кістковій тканині тромбоспондин синтезується тільки остеобластами. Цей білок складається з трьох ідентичних субодиниць, з'єднаних дисульфідними зв'язками. Кожна субодиниця має декілька різних доменів, які надають білку здатність зв'язуватися з іншими білками кісткового матриксу - протеогліканами, фібронектином, ламініном, колагеном I і V типів і остеонектином. У N-кінцевій ділянці тромбоспондину міститься послідовність амінокислот, яка забезпечує прикріплення клітин. На зв'язування тромбоспондину з рецепторами на поверхні клітини впливає концентрація Ca^{2+} .
 - **Кістковий сіалопротеїн (КСП)** становить 5% від усіх НКБ кісткової тканини, він синтезується в остеобластах, остеоцитах, остеокластах і за хімічною природою є кислим глікопротеїном з великим вмістом сіалових кислот. **КСП - глікопротеїн, який зв'язує клітини з КЛІ і є фактором контролю резорбції матриксу кісткової тканини.**
 - **Остеопонтин (ОП)** - це кислий глікопротеїн, який містить сіалові кислоти; його присутність виявлено в остеобластах і остеоцитах. Основна роль ОП – це адгезія клітин кісткової тканини з ГАП, яка забезпечується його структурним фрагментом - пентапептидом: Глі-Арг-Глі-Асп-Сер, у центрі білкової молекули. ОП пов'язаний також з мембранними рецепторами

остеокластів, регулює їх активність і, відповідно, процеси резорбції кісткової тканини. Поряд із зазначеними властивостями ОП, встановлено, що збільшення вмісту м-РНК ОП супроводжується метастазуванням пухлин кісткової тканини, це, вважають, пов'язане зі зміною адгезивних властивостей клітин під впливом ОП і з активацією процесу інвазії.

- **Морфогенетичний білок кісткової тканини (Gla-протеїн матриксу)** – це олігомерний білок, що секретується старими остеоцитами і містить 4 або 5 протомерів з молекулярною масою: 32, 24, 17,5, 14, 1,5-2,0 кДа.

Протомер 17,5 кДа має морфогенетичну активність; це кислий глікофосфопротеїн, який містить велику кількість Сер та Глі. Морфогенетичний ефект протомерів 17,5 кДа називається *остеоіндукцією* - у фізіологічних умовах вони спричиняють диференціювання перицитів (клітини, які локалізовані уздовж судин) у скелетогенні клітини.

- **Фібронектин** зв'язується з поверхнею клітин, фібрином, гепарином, бактеріями, колагеном. У кістковій тканині синтезується на ранніх стадіях остеогенезу і зберігається в мінералізованому матриксі.

- **Фактор росту скелета (ФРС)** – за фізико-хімічними властивостями є термо- і рН-стабільним білком. Він легко гідролізується при дії кислих протеїназ. Біологічна дія цього білку забезпечується його подвійним регуляторним впливом на кісткову тканину:

- *мітогенний вплив* - ФРС стимулює мітоз скелетогенних клітин;
- *морфогенний вплив* - ФРС стимулює диференціювання скелетогенних клітин в остеогенні.

Ефект ФРС на клітини-мішені є індукційним (клітина переходить в активний стан після короткочасного контакту з цим білком).

- **Фактори росту кісткової тканини** - два глікопротеїни, які викликають мітогенний ефект у остеогенних клітин контактним способом (мітоз триває, поки білок є пов'язаним з мембраною клітини).

1.1.3. ФЕРМЕНТИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

У рідині, що заповнює лакунарно-каналцеву систему кісткової тканини, циркулюють ферменти, які продукуються:

- *остеобластами: лужна фосфатаза, пірофосфатази;*
- *остеокластами: кисла фосфатаза, карбоангідраза, колагеназа та інші лізосомальні ферменти.*

Вказані вище ферменти будуть розглядатися в підрозділах про мінералізацію та ремолюдування кісткової тканини.

2. ПРОЦЕСИ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Мінералізація - це відкладення кристалів гідроксиапатитів (ГАП) в раніше утворений органічний матрикс спеціалізованих твердих тканин: емалі, дентину, цементу, кісток. Порушення мінералізації органічного матриксу (особливо у кістковій тканині) називається **остеомаляцією**. **Дефекти утворення самої органічної основи матриксу закінчуються остеопорозом.**

Утворення центрів кристалізації залежить від сформованості органічного матриксу, наявності достатньої кількості Ca^{2+} і PO_4^{3-} , активності лужної фосфатази (ЛФ), яка забезпечує PO_4^{3-} , і пірофосфатази, яка руйнує інгібітор кристалоутворення - пірофосфат $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

Необхідною умовою кристалізації є достатня кількість кисню для окисного фосфорилування (тобто синтезу АТФ у мітохондріях), а також наявність депо іонів Ca^{2+} у вигляді Ca^{2+} -зв'язаних хондроїтин- і кератансульфатів (завдяки їх сульфогрупам), а також гліцерофосфоліпідів (завдяки їх фосфатним групам).

Ініціація мінералізації характеризується посиленням оксигенації кісткової тканини, що супроводжується активним накопиченням у мітохондріях іонів кальцію та фосфатів і підвищенням утворенням АТФ шляхом окисного фосфорилування. Клітина використовує АТФ як джерело

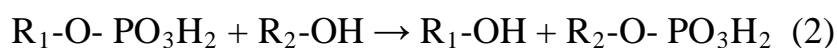
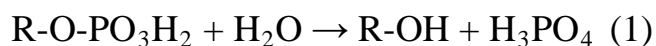
енергії для процесу синтезу компонентів міжклітинного органічного матриксу, і також в якості донора фосфату для мінералізації.

Посилена оксигенація призводить також до підвищення проникності мембран остеобластів і до активного утворення мембранних везикул (МВ). Визначено, що МВ мають діаметр до 100 нм, покриті клітинною мембраною і містять у високій концентрації: Ca^{2+} , гліцерофосфоліпиди (ГФЛ), ЛФ, пірофосфатазу, АТФ-азу і 5'-АМФ-азу. Концентрація іонів кальцію в МВ в 25-50 разів вище, ніж в остеобластах. Іони Ca^{2+} пов'язані з ГФЛ, які мають сумарний негативний заряд при фізіологічних значеннях рН. Це переважно фосфатидилінозитол і фосфатидилсерин.

Фосфатидилсерин має особливо високу спорідненість до іонів Ca^{2+} і є головним компонентом ГФЛ мінералізованих тканин. У кальцій-ГФЛ комплексах молярне співвідношення $\text{Ca/P} = 1/1$.

Фосфатази, які присутні в МВ, збільшують локальну концентрацію PO_4^{3-} при гідролізі відповідних субстратів. **Лужна фосфатаза (ЛФ)**, її молекула є S-S димером з молекулярною масою 50 –80 кДа) займає особливе місце в МВ:

- її висока активність особливо важлива для кісткової тканини (при дефектах формування кісткової тканини активність ЛФ різко знижується);
- реакції ЛФ вказані нижче:



ЛФ, як гідролаза, відщеплює фосфат від органічних сполук (1), і як фосфотрансфераза, має можливість переносити фосфат на іншу молекулу-акцептор (2).

Лужна фосфатаза є маркером кісткового метаболізму, який використовується ще з 1929 р. На сьогодні лужна фосфатаза вважається одним із найпоширеніших маркерів утворення кісткової тканини, але водночас є недостатньо чутливим та специфічним, оскільки лише 50%

зазначеного ферменту синтезується в кістці (кісткова лужна фосфатаза), а 50% – в інших органах (печінці, кишечнику, плаценті). Загальна активність ферменту включає активність кісткової, печінкової та кишкової фракцій. Зростання активності загальної лужної фосфатази до верхньої межі норми вказує на активацію процесів ремоделювання кісткової тканини та необхідність дослідження активності кісткового ізоферменту. У кістковій тканині лужна фосфатаза синтезується остеобластами та їх попередниками і бере участь у мінералізації кісткового матриксу. Поєднане підвищення кісткового ізоферменту лужної фосфатази і рівня паратиреоїдного гормону є цінним предиктором остеодистрофії з високим рівнем кісткового ремоделювання, а зниження рівнів сироваткової концентрації цих маркерів вказує на адинамічну кістку.

Таким чином, у МВ, у зв'язку з високою концентрацією іонів кальцію і фосфатів, утворюється перенасичений розчин фосфату кальцію, це призводить до формування первинних мікрокристалів гідроксиапатиту (ГАП). Кальцій, що міститься в МВ в складі ГФЛ, взаємодіє з фосфатними групами білків, утворюючи протеоліпідні комплекси, які містять первинний фосфат кальцію (рис. 13).

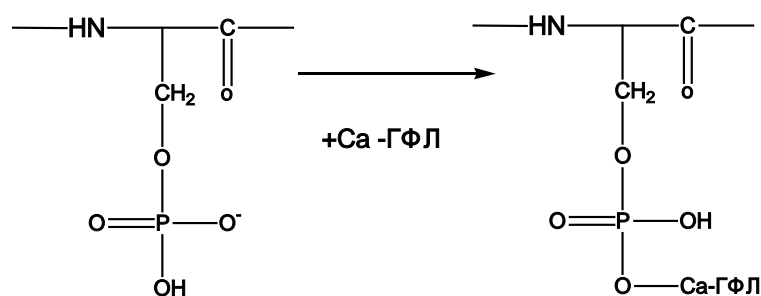


Рис. 13. Утворення протеоліпідного комплексу, який містить первинний фосфат кальцію.

Слід зазначити, що зростання кристалів не відбувається через здатність протеогліканів і пірофосфатів (PPi) утворювати комплекси з кальцієм. Вважається, що одним з чинників, які перешкоджають кальцифікації тканин, багатих колагеном (шкіра, сухожилля та ін.), є

наявність великої кількості протеогліканів і відсутність *пірофосфатази, яка руйнує структуру пірофосфату*.

Формування МВ, їх рух у міжклітинній матрикс та руйнування їх мембран супроводжується вивільненням у кров мінеральних компонентів і мікрокристалів, а також частковим протеолізом протеогліканів при дії лізосомальних ферментів.

Частковий протеоліз протеогліканів забезпечує звільнення іонів кальцію та фосфатів і сприяє нуклеації – тобто формуванню поверхні білків, на якій буде відбуватися утворення кристалічної решітки ГАП. Це стає можливим за рахунок зв'язування іонів кальцію та фосфатів і мікрокристалів ГАП з радикалами полярних амінокислот неколагенових білків (НКБ) кісткової тканини (рис. 14).

Первинне формування мікрокристалів ГАП в МВ остеобластів має назву внутрішньоклітинний процес утворення центрів кристалізації (або місць нуклеації). Фіксація Ca^{2+} і PO_4^{3-} на радикалах амінокислот НКБ у міжклітинному матриксі є, відповідно, позаклітинним процесом утворення центрів кристалізації. У кістковій тканині протікають обидва процеси.

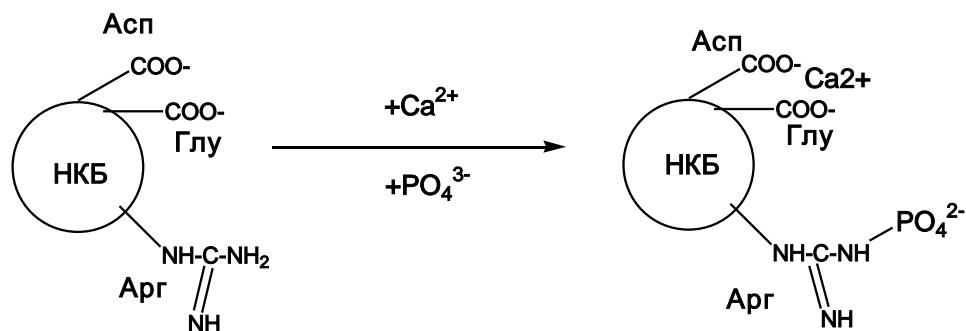


Рис. 14. Взаємодія НКБ з іонами кальцію і фосфатів.

Головне місце мінералізації (незалежно від внутрішньоклітинного або позаклітинного початку процесу) розташовується в мікроканалах між мікрофібрилами колагену 1.

Остеонектин (ОСН) та Gla-протеїн є білками кісткової тканини, які найбільш активно фіксують Ca^{2+} і PO_4^{3-} (рис. 15).

Особлива роль остеонектину доведена тим, що якщо в культурі тканини замінити ОСН фібронектином, то мінералізація не відбувається.

Матриксний Gla-білок, який розташований між мікрофібрилами КЛІ, містить просторово зближені радикали аргініну і п'ять залишків гама-глутамінової кислоти (механізм гамма-карбоксилювання є подібним процесу гамма-карбоксилювання остеокальцина). Gla-білок активно зв'язує PO_4^{3-} , і особливо Ca^{2+} , у зв'язку з цим, його нерідко називають матриксним Ca^{2+} -зв'язуючим білком. У дітини вміст цього протеїну на 30% більший, ніж у дорослих.

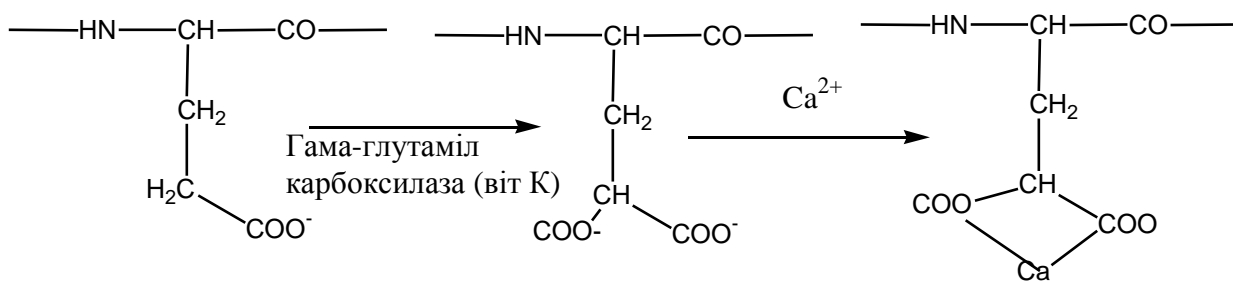


Рис. 15. Фіксація іонів кальцію за допомогою залишків гама-глутамінової кислоти у складі остеонектину та Gla-протеїну

3. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ЗРІЛОЇ ЕМАЛІ ЗУБІВ

Вміст білків (загальний) в зрілій емалі постійних зубів не перевищує 1,3%. Нерозчинні білки складають їх основну частину, інші розчинні у воді (їх близько 0,5%). У літературних джерелах є інформація про те, що карієс-резистентність емалі зуба залежить від вмісту в ній білків, оскільки білковий каркас, пов'язаний з гідроксиапатитами, обмежує контакт апатитів емалі з кислотами слини, або пом'якшує їх негативний вплив. У зрілій емалі є спеціальний глікофосфопептид, який має міцний контакт з кристалами гідроксиапатиту. Це можливо єдиний поліпептид емалі, який містить гідроксипролін поряд з іншими амінокислотами. Слід зазначити, що він не

розчиняється в ЕДТА, але він дає розчин у молочній кислоті. Відповідно літературним джерелам, для білків, які нерозчинні в ЕДТА та у хлоридній кислоті, можливо виконання захисної функції від карієсу. Слід відмітити, що при ураженні емалі кількість таких білків у місцях демінералізації збільшується у декілька разів. Можливо тому каріозна пляма протягом довгого часу може не перетворюватися в каріозну порожнину.

Нерозчинні білки емалі мають особливу вторинну структуру, де переважають бета-складчасті антипаралельні фрагменти. Во вторинній структурі присутні також ділянки спіралізації. Слід зазначити, що в зрілій емалі колаген відсутній, але в зрілому дентині він є.

В емалі є вільні амінокислоти: серин, пролін, оксипролін, гліцин, валін, та пептиди (близько 0,15%). Вуглеводи представлені переважно глюкозою, галактозою, фруктозою та глікогеном. Для дисахаридів можливо утворення комплексів з білками - фосфоглікопротеїнів. Наведені ліпіди зрілої емалі представлені глікофосфоліпідами, які зв'язують іони Ca^{2+} та інші катіони і приймають участь в утворенні центрів початкової кристалізації, стабілізуючи аморфний фосфат кальцію. Обов'язково емаль зуба містить цитрат.

Обмін речовин між емалю і ротової порожниною забезпечується завдяки механізмам простої та полегшеної дифузії. При цьому вода транспортується з області низької молекулярної концентрації в бік високої. Іони переміщуються за градієнтом концентрації: з боку високої концентрації в сторону низької концентрації. Наприклад, іони кальцію переміщуються зі слини, яка ними перенасичена, в емалеву рідину, де їх концентрація незначна. Експерименти з розчином радіоактивного кальцію підтвердили проникнення іонів кальцію у поверхневий шар емалі вже через 20 хвилин після нанесення. Літературні дані підтверджують легке проникнення в емаль катіони кальцію, магнію, калію, натрію, фтору, срібла, фосфатів, бікарбонатів, хлоридів, фторидів, сечовини, моносахаридів, амінокислот, вітамінів, гормонів.

Проникність емалі залежить від розміру мікропор у її структурі, розміру іону чи молекули речовини і здатності них зв'язуватися з структурними компонентами емалі. На цей показник впливають вік людини, дія лужного середовища ротової рідини, паратгормон. Проникність емалі підвищується при дії гормонів кальцитоніну і кальцитріолу, при низьких значеннях рН слини. Проникність емалі збільшується при застосуванні електрофорезу, при впливі ультразвуку. Іони фтору після аплікації зі застосуванням фториду натрію швидко проникають в емаль, після чого різко знижують проникність емалі. Це явище враховують в клініці при проведенні ремінералізації зубів.

Ферментний склад слини є також фактором впливу на проникність емалі. Наприклад, гіалуронідаза посилює проникність емалі для іонів кальцію та гліцину. Хімотрипсин і лужна фосфатаза знижують проникність емалі для фториду кальцію, кисла фосфатаза посилює проникність для всіх іонів і речовин.

3.1. БІЛКИ ЕМАЛІ ТА ДЕНТИНУ ЗУБІВ

До розчинних білків тканин зуба відносять альбуміни, глобуліни, глікопротеїни, протеоглікани, ферменти, фосфопротеїни. Для них характерна висока швидкість метаболізму. Вони виконують каталітичну, структурну, захисну, транспортну функції.

Найвищий вміст розчинних білків альбумінів і глобулінів є в пульпі. У пульпі активно протікають процеси обміну вуглеводів: аеробне окислення до вуглекислого газу і води, пентозофосфатний шлях, тканинне дихання у мітохондріях (цикл трикарбонових кислот), окисне фосфорилування. Активно здійснюються реплікація, транскрипція та татрансляція.

Слід зазначити, що лужна та кисла фосфатаза є також активні у пульпі, але в дентині їх активність вище. У дентині лужна фосфатаза каталізує також перенесення фосфат-аніонів від глюкозо-6-фосфату на компоненти

органічного матриксу. Таким чином, лужна фосфатаза сприяє утворенню центрів нуклеації і мінералізації дентину.

Кисла фосфатаза відноситься до лізосомальних кислих гідролаз, тому вона каталізує порушення молекул як мінеральних, так і деяких органічних структур дентину.

Глікопротеїни є важливою часткою розчинних білків дентину. Вони можуть містити до декількох сотень моносахаридних залишків, які представлені в олігосахаридних ланцюгах. Мономерами вуглеводної частки глікопротеїнів представлені деякі моносахариди: глюкоза, галактоза, маноза, фукоза та їх похідні: N-ацетилглюкозамін, N-ацетилнейрамінова (сіалова) кислота. Вміст сіалових кислот у дентині є більше, ніж у пульпі і емалі.

У літературних джерелах **фібронектин** розглядається як один із важливих глікопротеїнів тканин зуба. Після його синтезу фібронектин секретується в міжклітинний простір. Зв'язуючись з вуглеводними групами сіалогліколіпідів на поверхні клітинних мембран, він забезпечує взаємодію клітин між собою та з компонентами міжклітинного матриксу. Фібронектин взаємодіє також з молекулами колагену і забезпечує формування перицелюлярного матриксу. Кількість специфічних центрів зв'язування фібронектину корелює з кількістю речовин, до яких він має спорідненість.

Тканини зубів є дуже чутливими до зміни вмісту розчинних білків. Якщо їх вміст зменшується (це виникає при порушеннях їх обміну), це призводить до появи карієсу.

До нерозчинних білків тканин зуба відносять переважно два білки: це колаген I типу та специфічний білок емалі, який не розчиняється в ЕДТА та у хлоридній кислоті. Цей білок емалі є дуже важливим для формування тка званого каркасу емалі.

Колаген I типу : особливості будови, роль в мінералізації зуба. Цей тип колагену є основним фібрилярним білком та головним нерозчинним білком в тканинах зуба. Колаген має унікальну первинну та вторинну структуру - колагенову лівозакручену спіраль, яка обумовлена

особливостями послідовності амінокислотних залишків у первинній структурі. Один виток колагенової спіралі містить 3 амінокислотних залишки, крок спіралі є значно більшим, ніж в α -спіралі. Колагенова спіраль більш витягнута та менш закручена. Послідовність амінокислотних залишків у поліпептидному ланцюзі дуже особлива: кожна третя амінокислота є гліцин (вміст у колагені складає 33-35%), Для колагену характерний високий вміст проліну та гідроксипроліну (до 21%), вони перешкоджають утворенню класичної вторинної структури - α -спіралі. Три спіральні поліпептидні ланцюги колагену обвиваються один навколо іншого і формують право закручену структурну субодиницю за назвою - *тропоколаген*. Дефіцит вітаміну С викликає порушення синтезу колагену на стадії гідроксилування залишків проліну та лізину і перешкоджає утворенню тропоколагену, тому що саме гідроксильовані похідні проліну та лізину забезпечують правильне формування колагенових волокон.

3.2. АМЕЛОГЕНЕЗ (ПРОЦЕС ФОРМУВАННЯ ЕМАЛІ ЗУБІВ).

БІЛКИ АМЕЛОГЕНЕЗУ. ПРИЧИНИ ПОРУШЕНЬ АМЕЛОГЕНЕЗУ У РАННЬОМУ ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Амелогеніни і енамеліни складають основну масу білків ембріональної емалі.

Амелогеніни - це 5 білків, що відносяться до типу глікофосфопротейнів, з молекулярною масою від 6 до 25 кДа (6; 7,5; 9,5; 15; 25), які утворюються клітинами ембріональної емалі. Їх вуглеводна частина містить сіалові кислоти, галактозаміни, глюкозаміни. У білкової частини амелогенінів переважають залишки амінокислот проліну, гістидину, серину, глутамінової кислоти, яка має здатність зв'язувати іони кальцію. До гідроксигрупи серина може приєднуватися фосфорна кислота за рахунок АТФ, пірофосфату або ортофосфату. Амелогеніни ембріональної емалі містять значну кількість так званого «органічного» фосфату. У зрілої емалі інтенсивність

фосфорилування серинових радикалів амелогенінов знижується. У процесі дозрівання емалі загальна кількість амелогенінів знижується ~ в 9 разів.

Енамеліни - це 5 білків, які також відносяться до типу глікофосфопротейнів, з молекулярною масою від 21 до 72 кДа (21, 30, 42, 56, 72). Високомолекулярні фракції енамелінів представляють собою продукт агрегації низькомолекулярних фракцій з М.м. 21 і 8 кДа. У процесі дозрівання емалі відбувається зменшення вмісту високомолекулярних і збільшення вмісту низькомолекулярних фракцій енамелінів та амелогенінів в результаті деградації великих молекул до більш дрібних. У енамелінів, як і у амелогенінів, вуглеводна частина представлена сіаловими кислотами та амінопохідними моносахаридів, але містяться вони в значно більшій кількості.

Амінокислотний склад білкової частини енамелінів характеризується більшою кількістю залишків проліну, глутамінової та аспарагінової кислот, гліцину, серину, треоніну. При цьому радикали глутамінової та аспарагінової кислот зв'язують кальцій, а радикали серину і треоніну - фосфат. Слід зазначити, вміст фосфату в енамелінах емалі плода значно нижчий, ніж в амелогенінах. В ембріональній емалі кількість амелогенінів переважає над кількістю енамелінів в 9 разів (співвідношення: амелогеніни / енамеліни = 9: 1), а в емалі дорослої людини їх співвідношення дорівнює 1:1, тому що значна частина амелогенінів руйнується в процесі дозрівання емалі зуба. Енамеліни продукуються амелобластами ембріональної емалі пізніше, ніж амелогеніни, але руйнуються в меншій мірі, зберігаючись в кількісному відношенні до періоду повного дозрівання емалі. Співвідношення окремих фракцій амелогенінів та енамелінів у процесі дозрівання емалі змінюється: збільшується кількість їх низькомолекулярних фракцій за рахунок дезагрегації високомолекулярних, в результаті чого відбувається звільнення центрів ініціації мінералізації. Активно беручи участь у процесі мінералізації емалі і виконуючи роль матриць мінералізації, дані білки можуть стримувати

на певних етапах цього процесу зростання кристалів гідроксиапатиту за допомогою уповільнення включення фториду в їх склад.

Розвиток емалі починається незабаром після початку утворення дентину. Емаль утворюється шляхом секреції енамелобластами компонентів вмісту гранул в міжклітинний простір. Диференціація клітин ектодерми в енамелобласти регулюється факторами росту: ТФР- β , ІФР-1, епідермальний фактор росту (ЕФР). В енамелобластах відбувається (рис. 12):

- Синтез енамелінів та амелогенінів;
- Обмежений протеоліз переважно енамелінів з розгортанням їх поліпептидного ланцюга і розкриттям центрів ініціації мінералізації, частково це призводить до дегенерації енамелобластів (А, рис. 16);
- Початок мінералізації за допомогою амелогенінів, які упаковуються в наносфери (Б, рис. 16): спостерігається утворення первинних центрів кристалізації (Д, рис. 16), епітаксія, формування призматичної структури емалі. Потім відбувається повна загибель енамелобластів при дії ряду протеїназ.

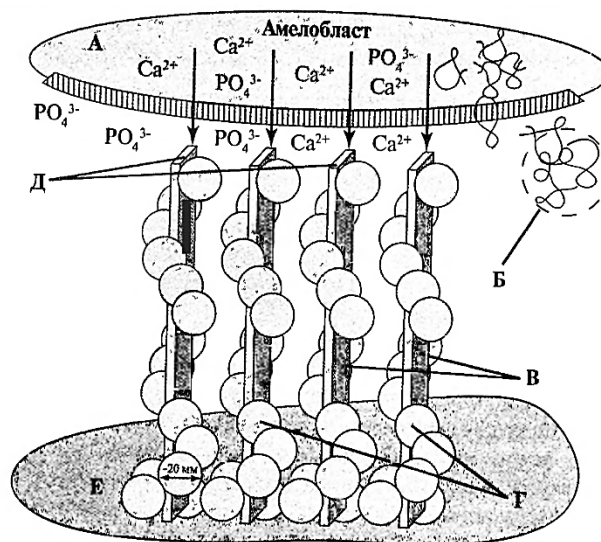


Рис. 16. Утворення первинних центрів кристалізації, епітаксія, формування призматичної структури емалі.

В амелогенезі спостерігається функція *тафтелін-інтерактивного білку* (англ. мовою - *TIP-39*) (молекулярна маса 39 КДа), за структурою він є

подібним тафтеліну. Тафтелін не стимулює формування центрів нуклеації кристалів ГАП, він є важливим білком у контролі диференціювання проамелобластів. Вищевказаний білок виконує функцію транспорту білків, які синтезовані амелобластами, у міжклітинний матрикс емалі, а також у транспорті амелогеніну всередині амелобласту. Таким чином, тафтелін-TIP-39 забезпечує зв'язок між дентином і амелобластами, бере участь в процесі утворення дентино-емалевої межі.

Дослідження процесу амелогенезу підтверджують участь великої кількості інших білків. Деякі з них наведені нижче, це:

- *кальбіндин, кальретикулін, аннексин V, кальмодулін, кальцінейтрини A і B, калькпротейн.* Усі ці білки відносять до кальційзв'язуючих білків. Калькпротейн за функцією є аналогом остеокальцину. Він відноситься до фібрилярних кислоторозчинних білків, містить залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти, тому має можливість зв'язувати до 10 іонів кальцію і тим самим сприяє формуванню первинних центрів нуклеації в емалі. Таким чином, він ініціює ріст кристалів ГАП і міцно зв'язується з ними.
- *фосфопротейни E₃ і E₄* – білки, які містять великий процент амінокислотних залишків проліну, лейцину, ізолейцину, глутамінової кислоти і серину. Обидва білка містяться в первинній емалі, а в зрілій емалі вони відсутні.
- *білки, які беруть участь в утворенні цитоскелета – актин, тропоміозин, кератини, віментин,*
 - *ферменти: креатинкіназа, енолаза, малатдегідрогеназа, АТФ-синтаза, фосфоглюкомутаза, серинова протеїназа-1 матриксу емалі, ендоплазмі.*

При дозріванні емалі кардинально змінюється її склад. Велика частина її білків (більше 90%) втрачається. У решти білків (менше 1 відсотка) змінюється амінокислотний склад внаслідок збільшення вмісту серина, аланіну і т.д. Якщо на початкових етапах розвитку рівень білка в емалі

близько 20%, і кристали гідроксиапатиту повністю відсутні, то зріла емаль постійного зуба дорослої людини містить 0,3-1,3% білка, а мінеральна фаза, що складається переважно з кристалів гідроксиапатиту, перевищує 95 %.

У мінеральному складі емалі при її дозріванні збільшується вміст таких елементів, як фтор і магній. Закінчення мінералізації емалі відбувається після прорізування зуба. Частина неорганічних речовин надходить в структуру емалі з боку дентину, але в більшій мірі з слини, тому для цього етапу є важливим мінеральний склад і рН слини.

Причини порушень амелогенеза у ранньому дитячому віці:

- 1. Зниження надходження кальцію і фосфатів в енамелобласти*** при їх дефіциті (будь-яка причина розвитку дефіциту).
- 2. Недостатня кількість вітамінів А, С, D, Е, К в організмі матері і дитини.***
- 3. Дефіцит, або надлишок фторидів в питній воді.*** Надлишок фтору пригнічує амелогенез крізь вплив на серинові протеїнази, які беруть участь в утворенні амелогенінів з попередників. Крім цього, надлишок фтору блокує залишки серину в амелогенінах, не даючи формувати первинні центри кристалізації. Дефіцит фтору знижує міцність емалі.
- 4. Лікування антибіотиками тетрациклінового ряду.*** тому що вони викликають порушення синтезу попередників амелогенінів. Під час тривалого приймання вагітними жінками та дітьми раннього віку антибіотиків тетрациклінового ряду виникає множинна гіпоплазія емалі (формування так званих «тетрациклінових зубів»), виникнення якої пов'язують з блокуванням тетрациклінами 40S-субодиниці рибосоми і блокуванням приєднання аміноацил-тРНК в А-центрі рибосоми, що призводить до порушення елонгації поліпептидного ланцюга. Порушення синтезу білка, у свою чергу, змінює процеси утворення первинних кристалів гідроксиапатитів у твердих тканинах зуба.

Дефекти розвитку ембріональної емалі практично непоправні. Гіпоплазії емалі, що виникли внутрішньоутробно, не змінюються протягом життя. Серед пацієнтів зустрічаються люди з генетично обумовленим незавершеним амелогенезом, який пов'язаний із дефектом гена AMELX в хромосомах енамелобластів. У результаті змінюється амінокислотний склад синтезованих амелогенінів, і порушується зростання кристалів на органічному матриксі.

4. ДЕНТИН: СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ, ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН

За часом виникнення розрізняють:

Первинний дентин формується в період прорізування молочних зубів зі швидкістю 4 – 8 мкм/добу, він накопичується одонтобластами і є основою тканини дентину;

Вторинний дентин (друга назва - фізіологічний) утворюється після прорізування в сформованому зубі і розглядається як продовження первинного;

Третинний дентин (іррегулярний, замісний) – це дентин, який утворюється після дії патогенних чинників, він формується в певних ділянках зуба, де було порушення тканини. У ньому можуть бути відсутні дентинні трубочки. Його накопичення відбувається через 30 днів після препарування зуба.

За розташуванням розрізняють перитубулярний і інтратубулярний дентин. Перитубулярний – це шар дентину, що оточує кожну дентинну трубочку і утворює її стінку. Він містить велику кількість мінеральних речовин порівняно з інтратубулярним, який розташовується між дентинними трубочками.

Основна речовина дентину пронизана великою кількістю дентинних трубочок (до 75 тисяч/мм²). У просвіті дентинних трубочок розташовані

відростки одонтобластів периферійного шару пульпи і циркулює дентинна рідина. Це джерело органічних та неорганічних речовин, які беруть участь в метаболізмі дентину. Ця рідина є трансудатом периферійних капілярів пульпи, і за білковим складом вона як плазма крові.

Завдяки великій кількості дентинних каналців, дентин має дуже високу проникність. Це обумовлює швидку реакцію пульпи на ушкодження дентину. При розвитку карієсу дентинні трубочки є шляхами розповсюдження мікроорганізмів та запального процесу у зубі.

Особливості хімічного складу та обміну речовин у дентині

Функція клітин пульпи тісно пов'язана з процесами у дентині та з підтриманням його хімічного складу. Первинні центри нуклеації в тілах одонтобластів формуються за участю тих іонів, які присутні в цих клітинах. Але підвищення концентрації іонів кальцію для продовження мінералізації відбувається завдяки активному транспорту цих іонів з пульпи. Для цього працюють Ca^{2+} -, K^{+} -, Na^{+} -АТФази. Ca^{2+} -АТФаза переносить іони кальцію за рахунок енергії АТФ проти градієнта концентрації. При цьому активується перенесення іонів K^{+} та Na^{+} в клітини пульпи та з неї. Транспортні K^{+} , Na^{+} -АТФази підтримують осмотичного тиск в клітинах пульпи у нормі. Наведений транспорт іонів постійно підтримує мінеральний склад зрілого дентину.

Органічний матрикс кісткової тканини і органічний матрикс дентину за своїм складом дуже близьки. Головні білки органічного матриксу дентину – це колагени I, III, IV, V, VI типу, протеоглікани та глікопротеїни. Між колагеновими фібрилами розташовуються ліпідні гранули. Функція протеогліканів дентину залежить від їх вуглеводної частини - глікозаміногліканів. Головна функція протеогліканів - брати участь в структурній організації дентину та виконувати певні специфічні функції. Глікозаміноглікани беруть участь у регуляції процесів агрегації колагенових фібрил, стабілізують структуру колагенових волокон. Вони забезпечують

пластичність колагенової сітки, підвищуючи її здатність до розтягування та набухання під час процесу мінералізації. Глікозоаміноглікани завдяки спеціальним функціональним групам мають можливість зв'язувати катіони і тому беруть участь в процесі мінералізації.

Розчинні білки дентину представлені більшою мірою глікопротеїнами, вуглеводний компонент яких може бути представлений похідними глюкози, галактози, манози, N-ацетилглюкозаміном.

Вміст сіалопротеїнів є особливо високим в дентині. До цієї групи білків належать *остеопонтин, матриксний білок дентину-1, кістковий сіалопротеїн, дентинфосфопротеїн і дентинсіалопротеїн*. У процесі синтезу одонтобластами ці білки підлягають численним посттрансляційним модифікаціям: глікозилюванню сіаловою кислотою, сульфуванню та фосфорилуванню і контактують з неорганічними компонентами, контролюючи швидкість мінералізації дентину.

Матриксний білок дентину-1 відноситься до кислих глікофосфопротеїнів, містить дві молекули N-ацетилнейрамінової кислоти та один протеоглікановий ланцюг, зв'язаний з білком через залишок серину. У його складі міститься 8 залишків фосфорної кислоти та двадцять залишків сульфату, які зв'язують іони кальцію. У дентиногенезі цей білок забезпечує формування та ріст кристалів апатитів, при його недостатності виникають дефекти формування дентину.

Дентинсіалопротеїн та дентинфосфопротеїн – це глікопротеїни, які містять сіалові кислоти, їх маса становить близько 50 % від всіх неколагенових білків дентину. Обидва білка мають спорідненість до іонів кальцію, тому вони беруть участь в формуванні первинних центрів енуклеації кристалів гідроксиapatиту і сприяють їх росту в процесі мінералізації.

Фібронектин розглядається як один із важливих глікопротеїнів дентину. Після його синтезу фібронектин секретується в міжклітинний простір. Зв'язуючись з вуглеводними групами сіалогліколіпідів на поверхні

клітинних мембран, він забезпечує взаємодію клітин між собою та з компонентами міжклітинного матриксу. Фібронектин взаємодіє також з молекулами колагену і забезпечує формування перичелюлярного матриксу. Кількість специфічних центрів зв'язування фібронектину корелює з кількістю речовин, до яких він має спорідненість.

В дентині відсутній матриксний Gla-протеїн, але крім колагену I типу і остеонектину, які зазнають мінералізації відповідно до розібраних вище схем, є присутнім специфічний білок, що синтезується одонтобластами - **фосфофорин**. На його частку припадає до 1% всіх білків дентину, його молекулярна маса - 151-167 кДа, в первинній структурі переважають залишки серину (42, 6 %) та аспарагінової кислоти (44,7%).

Формування первинних центрів мінералізації фосфофорина здійснюється, головним чином, за внутрішньоклітинним типом під впливом відповідних ферментів (рис. 17).

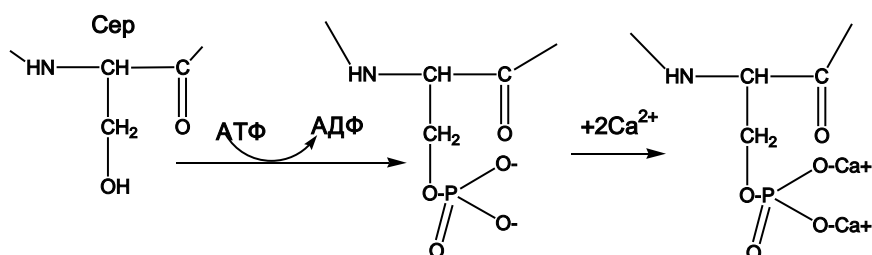


Рис. 17. Мінералізація залишків серину у складі фосфофорину.

Процес мінералізації у дентині контролюється спеціальними білками: **остеокальцином, остеонектином, остеоадерином**. Проліферація та диференціювання одонтобластів, процеси в цих клітинах контролюються факторами росту – фактор росту фібробластів (ФРФ), інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), трансформуючий фактор росту (ТФР-β), морфогенетичні білки кістки -2 та -4, інтерлейкін ІЛ-1-β. Підтверджено, що пригнічення синтезу ТФР-β знижує синтез фосфосіалопротеїнів, і виникає порушення мінералізації дентину.

У складі дентину є полісахарид глікоген. Глікогеноліз є основним джерелом глюкози, яка окислюється в анаеробних умовах і є джерелом енергії у формі АТФ для процесів формування центрів кристалізації. Вміст глікогену в дентині прямо корелює з інтенсивністю процесу мінералізації. Це пояснюється особливостями протікання катаболічних процесів переважно в анаеробних умовах у дентині. Глюкоза є головним енергоджерелом, і близько 80 % енергетичних потреб тканин зуба покривається за рахунок анаеробного гліколізу. Інше застосування глікогенолізу – утворення глюкозо-1-фосфату як субстрату лужної фосфатази. Цей фермент відщеплює залишки фосфорної кислоти від глюкозо-1-монофосфату і переносить їх на залишки серину білків матриці. Таким чином ініціюється утворення неорганічного компоненту матриці зуба. Фосфатні похідні глюкози та галактози є попередниками N-ацетилглюкозаміну, N-ацетилгалактозамін, глюкуронової кислоти та інших похідних, які приймають участь у синтезі глікозоаміногліканів.

На відміну від кісткової тканини, швидкість обміну мінеральних компонентів у дентині нижча, особливо в ділянках дентину, віддалених від пульпи. Оновлення фосфатів у дентині здійснюється в 6-7 разів повільніше, ніж в кістковій тканині, але значно інтенсивніше, ніж в емалі. Такий уповільнений обмін мінеральних компонентів дентину і емалі, визначає їх стійкість до демінералізації при вагітності, лактації, стресах або при патологічних процесах.

Цитрат в дентині є важливою сполукою (приблизно 1 % від його маси). Завдяки можливості утворення комплексів з іонами кальцію, цитрат забезпечує оптимальну концентрацію кальцію в сироватці крові та слині. Його вміст впливає на швидкість процесів мінералізації і демінералізації. Вміст цитрату, як і вміст кальцію, в крові та тканинах регулюють гормони – інсулін і паратгормон. Головний процес утворення цитрату - цикл трикарбонових кислот, Слід зазначити, що активність цитратсинтази в кістковій тканині, пульпі і дентині є дуже високою..

Дві форми цитрату представлені в дентині:

- розчинна форма, вона утворюється в циклі Кребса і має здатність формувати комплекси з деякими катіонами. Ця форма бере участь у процесі мінералізації тканин, з'єднуючись із іонами кальцію, забезпечує їх транспорт;

- нерозчинна форма, вона входить до складу мінеральних компонентів емалі, і дентину і кісткової тканини, міцно зв'язана з кристалами ГАП і деякими білками. Білки, які з'єднані з цитратом в емалі і дентині є учасниками патогенезу розвитку карієсу. Розглядається вплив концентрації цитрату у слині на розчинність і проникність емалі зубів.

5. ПУЛЬПА: ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН

Пульпа зуба є спеціалізованою, інтенсивно васкуляризованою та іннервованою пухкою волокнистою сполучною тканиною, якою заповнені коронкові порожнини та кореневі канали. Вона містить різні типи клітин: одонтобласти, дендритні та опасисті клітини, фібробласти, макрофаги, лімфоцити та міжклітинну речовину. Основною функцією фібробластів та одонтобластів є синтез попередників колагенових волокон та інших компонентів міжклітинного речовини. Тому ці клітини містять потужну білок-синтезуючу систему, яка забезпечує утворення великих кількостей колагенів різних типів (I, III, V, VI), водорозчинних структурних білків, зокрема, альбумінів, глобулінів, ферментів, глікопротеїнів, протеогліканів. Використання методу електрофорезу дозволило виявити у матеріалі пульпи 650 неколагенових білків, з яких визначено понад 96. Частина цих білків є характерною лише для пульпи, проте більшість присутня і в інших тканинах (табл. 3). Глікозаміноглікани пульпи, такі як дерматансульфат, хондроїтин-4-сульфат, гіалуронова кислота, хондроїтин-6-сульфат та кератансульфат утримують воду, стабілізують колагенові волокна, беруть участь у мінералізації дентину.

Ліпіди в пульпі представлені лецитином (фосфатидилхолін), кефаліном (фосфатидилетаноламін), фосфатидилсерином, сфінгомієлінами, фосфатидилінозитолом, холестеролом та різноманітними вищими жирними кислотами.

Пульпа характеризується високим рівнем окисно-відновних процесів і тому використанням великої кількості кисню. Регуляція енергетичного балансу пульпи залежить більшою мірою від швидкості аеробного окислення субстратів та окислювального фосфорилування. У пульпі зуба виявляється висока активність ензимів обміну моносахаридів, циклу лимонної кислоти, транскрипції тощо. Активність ферментів пентозофосфатного шляху, який продукує пентози для нуклеїнових кислот і нуклеотидів та відновлювальні еквіваленти у вигляді НАДФН для синтетичних процесів, суттєво зростає у період активної продукції дентину одонтобластами. Виявляється також висока активність лужної та кислої фосфатаз. Відбувається зростання вмісту нуклеїнових кислот під час мінералізації та ремінералізації зуба, що пов'язано з підвищенням їх синтезу та синтезу білків одонтобластами та остеобластами.

Результатом вказаних змін процесів обміну є утворення та накопичення великої кількості проміжних продуктів обміну, які потім потрапляють із пульпи в тверді тканини зуба.

В одонтоблестах підсилюються деструктивні процеси: руйнуються колагенові волокна, активуються гідролітичні ферменти, порушується обмін речовин. Простациклін, монооксид азоту, ендотелін - вазоактивні сполуки, які забезпечують гемостаз пульпи за умов норми. У разі ушкодження судин синтез та секреція цих речовин зменшується, а синтез інших похідних арахідонової кислоти: тромбоксанів та лейкотрієнів, навпаки, збільшується, що призводить до компенсаторного спазму судин.

Пульпа виступає своєрідним біологічним бар'єром, її функції обумовлені наявністю в ній певних речовин. Гіалуронова кислота, маючи особливості структури, що надають їй високу в'язкість, виконує захисну

функція у пульпі. Хондроїтинсульфати та дерматансульфати також утримують певний вміст води у складі пульпи. Таким чином затримуються патогенні бактерії, які не мають гіалуронідазної активності. Макрофаги виконують фагоцитарну функцію, також синтезують та секретують цитокіни, гідролази, лізоцим, компоненти системи комплементу, фактор росту фібробластів.

Важлива роль у забезпеченні імунозахисних процесів у пульпі під час запалення належить вітаміну С (аскорбінова кислота). Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, аскорбінова кислота виступає донором електронів для ферментів, які активно протидіють пошкодjuвальній дії небезпечного типу вільних радикалів в організмі - активним формам кисню. Вони утворюються в організмі постійно, проте, незважаючи на те, що це природний процес, надлишок активних форм кисню є небезпечним для організму, приводячи його до передчасного старіння, а у разі запального процесу – пролонгуючи його. Тому недостатнє забезпечення тканини пульпи аскорбіновою кислотою може бути причиною підвищення рівня вільних радикалів і, відповідно, пошкодження тканин зуба.

Інгібітор колагенази міститься як у міжклітинному матриксі пульпи, так і у клітинах. Він перешкоджає руйнуванню колагенових волокон. Такі ферменти, як лужна та кисла фосфатази, неспецифічна естераза мають захисну роль.

Таблиця 4. Білковий склад пульпи

<i>Назва білка</i>	<i>Біологічна роль</i>
Остеопонтин	Є головним структурним компонентом мінералізованого матриксу дентину, забезпечуючи взаємодію клітин з матриксом; бере участь у транспорті іонів

Остеонектин	Контактує з факторами росту, активує синтез колагену I типу; необхідний бере участь в контролі розвитку і дозрівання мінералізованої тканини
Інтегрини	Забезпечують адгезію клітин пульпи до компонентів позаклітинного матриксу
Ламінін	Склеює епітеліальні клітини з базальною мембраною; бере участь в одонтогенезі
Амелогеніни	Джерело фосфатів при побудові тканини первинного дентину
Дентинсіалофосфопротеїн	Приймає участь в утворенні третинного дентину, інгібує мінералізацію пульпи
Лужна фосфатаза	Інгібує мінералізацію пульпи шляхом від'єднання фосфатних груп від протеїнів, які є активаторами процесів мінералізації
Фібронектин	Бере участь у проліферації фібробластів в одонтобластоподібні клітини
Різноманітні фактори росту	Контроль одонтогенезу
Матриксні металопротеїнази та їх інгібітори	Беруть участь у побудові органічного матриксу дентину
Протеоглікани (декорин, біглікан, версікан)	Забезпечують еластичність пульпи та її стійкість при стисканні

Пластична функція пульпи полягає в продукції речовин, які беруть участь в утворенні вторинного дентину - колагену, протеогліканів -, а її трофічна функція реалізується за рахунок розвиненої кровоносної та лімфатичної систем, які здійснюють живлення дентину коронки та кореня зуба. Так як у пульпі міститься велика кількість нервових закінчень специфічні рецептори приймають та передають інформацію в центральну нервову систему, що визначає сенсорну функцію пульпи.

6. ПРОЦЕСИ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ-ДЕМІНЕРАЛІЗАЦІЇ – ОСНОВА МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ТКАНИН ЗУБА

Мінералізація, демінералізація та ремінералізація представляють собою три взаємозалежних процеси, які постійно протікають в тканинах зуба і складають основу мінерального обміну тканин зубів..

Мінералізація тканин зуба – це процес утворення органічної, перш за все колагенової основи, та осадження на ній солей кальцію. Вона є найбільш інтенсивною у період прорізування зубів та формування твердих тканин зубів. Зуб прорізується, маючи немінералізовану емаль. Розрізняють дві основні стадії мінералізації.

Перша стадія мінералізації – це утворення білкової матриці. Провідну роль під час цієї стадії відіграє пульпа. У одонтоблестах та фіброблестах (клітинах пульпи) синтезуються та скеретуються складові міжклітинного матриксу: попередники колагену, неколагенові білки-протеоглікани (остеокальцин) та мукополісахариди (глікозаміноглікани). Колаген, протеоглікани та мукополісахариди формують поверхню, яка слугує основою для формування кристалічної решітки. У цьому процесі протеоглікани підвищують здатність колагену набухати, при цьому збільшується загальна поверхня. Отже можна розглядати протеоглікани як пластифікатори колагену у цьому процесі. Гетерополісахариди протеогліканів під дією лізосомальних ферментів, які вивільняються у матрикс, розщеплюються, що призводить до

утворення високореактивних аніонів, які, у свою чергу, здатні зв'язувати іони Ca^{2+} а також інші катіони.

Друга стадія – кальцифікація, відкладання апатитів на матриці. Орієнтований ріст кристалів розпочинається з точок кристалізації або в точках нуклеації – ділянках з високою концентрацією іонів кальцію та фосфатів. Локально висока концентрація цих іонів забезпечується здатністю всіх компонентів органічної матриці зв'язувати кальцій і фосфати. Зокрема: у колагені гідроксильні групи залишків таких амінокислот, як треонін, серин, гідроксипролін, гідроксилізин, тирозин, мають здатність зв'язувати фосфат-іони; вільні карбоксильні групи радикалів дикарбонових кислот в колагенах, глікопротеїнах, а також протеогліканах мають здатність зв'язувати іони Ca^{2+} . Найбільшу здатність зв'язувати іони кальцію має білок остеокальцин. Остеокальцин – невеликий за розміром білок, який містить 4 залишки гама-карбоксиглутамату. Іони кальцію та фосфату утворюють перші мікрочастинки, концентруючись навколо ядер кристалізації.

Існують дві основні теорії, що пояснюють ініціацію процесу мінералізації тканин зуба. Відповідно до першої – процес кристалізації починається з приєднання до гідроксильних груп серинів та гідроксилізинів молекули колагену 1 типу фосфат-аніонів. Потім до фосфат-аніонів приєднуються іони кальцію. Відповідно до другої теорії – ініціацією процесу мінералізації є приєднання Ca^{2+} до негативно-заряджених залишків гама-карбоксиглутамінової кислоти молекул остеокальцину.

Скоріш за все, ці два процеси доповнюють один інший, що робить ініціацію кристалізації швидким та ефективним процесом.

Оптимальне для мінералізації співвідношення Ca^{2+}/P в слині складає 1,67. Такі елементи як магній (Mg^{2+}), марганець (Mn^{2+}), цинк (Zn^{2+}), мідь (Cu^{2+}) та кремній (Si^{2+}) посилюють процес мінералізації. Селен (Se^{4+}), навпаки, призводить до сповільнення мінералізації тканин зуба.

Демінералізація являється фізіологічно зворотним процесом, який в тканинах зуба здорової людини зазвичай урівноважується мінералізацією.

Має місце урівноважений процес кристалізації та декристалізації гідроксиapatиту, формування та розриву зв'язків з молекулами органічної складової тканини зуба у процесі збалансованого обміну речовин. Очевидно, що процес демінералізації може посилюватися у разі зниження вмісту іонів кальцію або збільшення концентрації кислих продуктів обміну у слині, порушень синтезу колагену та неколагенових білків.

Ремінералізація – включає два важливих процеси: а) процес відновлення ушкоджених ділянок зуба; б) іонне заміщення гідроксиapatиту на яке мають вплив харчування, стан обмінних процесів в тканинах зуба тощо. Зокрема, надмірне надходження фтору (F) та стронцію (Sr) може призводити до заміни гідроксиapatиту на фторапатит та стронцієвий апатит, так як гідроксильні групи апатиту заміщуються на F, а Ca^{2+} заміщується на Sr. Біологічна роль білків емалі пов'язана із здійсненням ними ініціації мінералізації за рахунок первинного зв'язування фосфорної кислоти гідроксигрупами серинових радикалів, а також за рахунок первинного зв'язування іонів кальцію іонізованими карбоксильними групами радикалів аспарагінової та глютамінової кислот. Іони кальцію і фосфату, які приєдналися, при цьому служать точками нуклеації кристалів апатитів з подальшим їх зростанням не залежно від матриці (подібно до епітаксії).

Білки емалі, як матриці мінералізації, здатні орієнтувати подальше зростання кристалів гідроксиapatиту, утворюючи так зване «ложе для кристалів». Крім цього, білкам емалі відводиться роль регуляторів процесу мінералізації. Показано, що окремі їх фракції, зокрема, амелогенін з молекулярною масою 27 кДа, зменшує осадження кристалів апатитів, пригнічуючи процес мінералізації.

Слід зазначити, що процеси мінералізації і демінералізації забезпечуються за участю інших класів речовин також. В емалі в невеликій кількості (~ 1,65 %) містяться полісахариди, олігосахариди, моносахариди та їх похідні, а також продукти катаболізму: лактат, піруват, цитрат. Лактат і цитрат можуть зв'язувати іони кальцію і виконувати роль його транспортних

форм. Концентрація вуглеводів у поверхневому шарі емалі вище, ніж в області емалево-дентинної межі, а концентрація цитрату, навпаки, нижча в поверхневому шарі.

Глікозаміноглікани, як поліаніони, можуть виконувати роль матриць мінералізації, зв'язуючи іони кальцію. Вміст ліпідів в емалі зуба становить 0,6 % її сухої маси. Основними представниками ліпідів є гліцерофосфоліпіди, які виконують роль містків між білковими та мінеральними компонентами. Негативно заряджені групи гліцерофосфоліпідів (ОН-група фосфату, карбоксильні групи серину) можуть зв'язувати іони кальцію, відіграючи роль точок ініціації мінералізації, в той час як гідрофобні радикали жирних кислот цих ліпідів можуть об'єднуватися з гідрофобними радикалами амінокислот білків. Між гліцерофосфоліпідами і полярними групами білків емалі можуть також утворюватися іонні зв'язки. Розчинність емалі залежить від концентрації катіонів та аніонів у складі слини під час контакту її з гідроксіапатитом. Причинами посилення демінералізації можуть бути: порушення синтезу як колагенів так і неколагенових білків, зниження вмісту іонів кальцію та збільшення концентрації кислих продуктів обміну у слині. Зниження в емалі зуба коефіцієнта Ca/P нижче за 1,3 можна розглядати у якості достатньо чутливого показника переходу демінералізації з нормального фізіологічного процесу у патологічний.

7. КОМПОНЕНТИ СЛИНИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА МІЦНІСТЬ ЕМАЛІ ТА ДЕНТИНУ ЗУБІВ

Слина перенасичена іонами кальцію та фосфатів. У слині фосфат представлений в двох формах: неорганічний - вільний (Фн) і пов'язаний з білками та іншими сполуками. Вміст загального фосфату в слині досягає 7,0 ммоль/л, з них 70-95 % припадає на частку неорганічного фосфату (2,2 - 6,5 ммоль/л). У свою чергу, фосфат неорганічний представлений у вигляді двох

типів іонів: HPO_4^{2-} і H_2PO_4^- , які утворюють в слині фосфатну буферну систему.

Вміст кальцію в слині різний і коливається від 1,0 до 3,0 ммоль/л. Кальцій, як і фосфати, знаходиться в іонізованій та зв'язаній з білками формах. Визначається коефіцієнт співвідношення $\text{Ca}^{2+}/\text{Ca}_{\text{загальний}}$; він дорівнює 0,53 - 0,69. Така концентрація кальцію і фосфатів є необхідною в слині для підтримання гомеостазу тканин зуба, який підтримується в трьох основних напрямках, шляхом :

- 1) регуляції рН слини;
- 2) захисту емалі і дентину від надмірної демінералізації;
- 3) стимуляції введення іонів в емаль та дентин.

Основу слини складають міцели, що зв'язують велику кількість води, в результаті чого водний простір виявляється пов'язаним і поділеним між ними. Основним видом міцел є міцели фосфату кальцію, $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_m$, який утворює гідрофобне ядро. На поверхні ядра сорбуються іони моногідрофосфату HPO_4^{2-} .

У адсорбційному і дифузному шарах міцели будуть знаходитися іони Ca^{2+} , вони виконують функцію протиіонів. Білки, що зв'язують велику кількість води (зокрема муцин слини), сприяють розподілу всього обсягу та складу слини між міцелами, в результаті чого вона структурується, набуває високої в'язкості, стає малорухомою.

У кислому середовищі заряд міцели може зменшитися вдвічі, це знизить стійкість міцели, а іони дигідрофосфату H_2PO_4^- у такій міцелі не беруть участі в процесі ремінералізації.

При зниженні рН до 6,2 слина стає недонасиченою кальцієм і неорганічним фосфатом, її склад сприяє демінералізації емалі.

Підвищення концентрації молочної та інших органічних кислот і зниження рН слини до 5,0 прискорює процес демінералізації емалі, підвищує її проникність і веде до карієсу зубів.

Але, якщо рН слини стає лужною вище норми, це призводить до накопичення іонів PO_4^{3-} , які беруть участь в утворенні важко розчинної сполуки $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Ортофосфат кальцію осаджується у вигляді зубного каменю на поверхні емалі.

Підвищення в'язкості ротової рідини обумовлено збільшенням у її складі кількості муцину - головного глікопротеїну слини. **Значна в'язкість слини веде до зниження швидкості дифузії іонів кальцію і фосфатів в емаль.** При карієсі мають місце зміни і в хімічному складі змішаної слини. При значному карієсі виявлено (в перерахунку на загальний обсяг слини, яка секретується за 10 хвилин) зменшення вмісту загального білка в 1,9 рази у порівнянні з контролем, зміна співвідношення білкових фракцій слини в зоні імуноглобулінів (γ -глобуліни), глікопротеїнів ($\alpha 1$ - і $\alpha 2$ -глобуліни), а також альбумінів.

Спостерігалось зниження активності ферментів при карієсі - **кислої фосфатази** в 1,5 рази, **лужної фосфатази** і **лактатдегідрогенази** - в 3 рази. Вміст хімічних елементів Са і Р в змішаній слині каріозних хворих зменшується в 2,5 рази у порівнянні з контролем, що сприяє демінералізації тканин зуба.

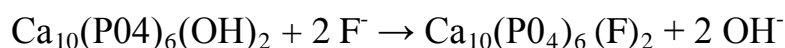
Великий вплив на проникність емалі мають численні ферменти слини і ротової рідини. У слині виявлено понад 50 ферментів. Встановлено активний вплив на проникність емалі, що веде до розвитку карієсу, таких ферментів, як **гіалуронідаза лактобактерій і стрептококів, нейрамінідаза.**

Реакції заміщення іонів кальцію або фосфатів іншими іонами несприятливо впливають на ГАП як шляхом дестабілізації їх структури, так і, в подальшому, шляхом порушення спрямованого росту кристалів (епітаксії) ГАП в мінералізованих тканинах.

Реакції ізоморфного заміщення значно інтенсифікуються при стані дефіциту в організмі іонів кальцію і фосфатів, який виникає при недостатньому надходженні цих сполук з їжею або через порушення їх всмоктування в тонкому кишечнику.

Навпаки, під впливом раціонів, збагачених солями кальцію, підвищується виведення з організму антагоністів Ca^{2+} , зокрема, Sr^{2+} . Слід зазначити, що можливість витіснення ізоморфного іона в кристалічній решітці ГАП кальцієм або заповнення останнім вакантних місць за рахунок підвищення концентрації Ca^{2+} в навколишньому середовищі, використовується для розробки і проведення ремінералізуючої терапії емалі.

Ремінералізація - це тривалий і багатостадійний процес, що пояснюється особливостями динаміки внутрішньокристалічного обміну іонів. Існує такий тип реакцій заміщення в гідроксиапатитах: гідроксильних груп на фтор⁻ з утворенням фторапатитів:



Такі реакції заміщення підвищують резистентність ГАП до розчинення в кислому середовищі. Підкреслюється, що при заміщенні F^- навіть однієї OH^- групи, з 50 теоретично можливих, відбувається різке зниження розчинності ГАП емалі у кислотних розчинах. Зазначена особливість розглядається як провідний чинник в дії F^- щодо карієсу.

Таким чином, ізоморфне заміщення OH^- груп в іонній решітці ГАП фтором, тобто фторування, надає захисний ефект, сприяючи формуванню кристалів ГАП, за рахунок посилення преципітації та збільшення їх розмірів. Важливо, що *позитивну дію надають тільки низькі концентрації фтору*.

При дії високих концентрацій іонів F^- на ГАП, реакція протікає інакше, і формується малорозчинний фторид кальцію (флюорид), який швидко зникає з поверхні зубів (емалі) при значеннях рН слини більше 7.

Захворювання зубів і кісток, яке спостерігається при надмірній концентрації іонів F^- у воді та в ґрунті і супроводжується руйнуванням ГАП називається *флюороз*.

У слині можлива присутність і інших неорганічних речовин: іонів важких металів, аміаку та тіоціанатів. Збільшення в плазмі крові концентрації іонів важких металів (Ag^+ , Hg^{2+} , Pb^{2+}) супроводжується їх виведенням через слинні залози. Якщо ці іони надійшли зі слиною в ротову

порожнину, то вони взаємодіють з H_2S (продукується мікроорганізмами у слині), і утворюються сульфіди металів. З'являється так звана "свинцева облямівка" зубів.

Амоніак у змішаній слині утворюється при руйнуванні сечовини уреазою мікроорганізмів. Тіоцианати (SCN^- , роданіди) та іодіди надходять у слину з плазми крові. Кількість цих речовин залежить від швидкості слиновиділення і знижується при збільшенні секреції. Тіоцианати утворюються з синильної кислоти за участю ферменту роданізи. Їх кількість в 4-10 разів збільшується при курінні і при запаленні пародонта. Іодіди звільняються при розпаді йодтиронінів у тканинах і потім з'являються в слині.

Головні причини надмірної демінералізації емалі зубів дорослої людини:

- 1) збільшення кількості органічних кислот і зниження рН слини до 5,0;
- 2) підвищення в'язкості слини призводить до зниження швидкості дифузії кальцію і фосфатів в емаль;
- 3) збільшення активності ферментів гіалуронідази лактобактерій і стрептококів, нейрамінідази

8. КОМПЛЕКСНА РЕГУЛЯЦІЯ ОСТЕОГЕНЕЗУ ТА ОСТЕОЛІЗУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Остеобласти являються мононуклеарними похідними недиференційованих мезенхімальних клітин і є одними з основних клітин кісткової тканини: вони здатні синтезувати колаген 1 типу, мають рецептори до паратгормону і відповідальні за відкладення органічного остеоїда та його подальшу мінералізацію. ***Маркером активності остеобластів є фермент лужна фосфатаза, яка секретується ними.***

Мінералізація відбувається за участі мінорних неколагенових кальцій-зв'язуючих білків остеобластів, які є гама-карбоксиглутаматвмісними

білками, що фіксують кальцій і сприяють утворенню первинних центрів нуклеації, а потім і росту кристалів гідроксиапатитів.

Оточуючи самі себе мінералізованим остеїдом, остеобласти перетворюються в остецити, цитоплазма яких через гаверсові каналці остеїда пов'язана з сусідніми остеocyтами.

Остецити беруть участь у локальній перілакунарній деструкції кістки і, таким чином, можуть впливати на суттєві коливання рівня кальцію в крові. Проте, основну остеолітичну функцію в ремоделюванні кістки виконують похідні моноцитів - **остеокласти** (гігантські багатоядерні макрофаги) кісток.

Остеокласти переміщуються і утворюють у ділянках кістки, що підлягає резорбції, в особливих лакунах Хоушіпа, активний шар, прикріплюючись через спеціальний білок-адаптер - **$\alpha\beta_3$ -інтегрин** - до остеопонтину.

Вони виділяють на своїй активній гофрованій облямівці **колагеназу** і маркерний фермент - **кислу фосфатазу**, здійснюючи лізіс мінералізованого остеїду та розчиняючи кристали гідроксиапатиту. Для цього за допомогою спеціального ферменту **карбоангідрази II типу** і **протонного АТФазного насосу** локально створюється зона кислого середовища з рН = 4.

Молодий немінералізований остеїд є стійким до дії цих ферментів. Пошкоджена кістка при запаленні резорбується остеокластами і замінюється остеобластами на нову. Молоді остеокласти мають рецептори до паратгормону і кальцитоніну, але в зрілих остеобластах залишаються рецептори лише до кальцитоніну. У них відсутні також рецептори до кальцітріолу.

Диференціація остеокластів залежить від впливу гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора, інтерлейкіна ІЛ-6 і паратгормона.

Остеобласти і остеокласти функціонують координовано, що призводить до оновлення всього кальцію кісток організму, у середньому, за 5-6 років. Ріст кісток у товщину залежить від периостального окостеніння, а

у довжину - від енхондрального утворення кісткової тканини у місці локалізації метаепіфізарного хряща.

В схемах 1 і 2 наведені усі можливі фактори, які сприяють процесу остеогенеза (тобто формуванню скелетогенних клітин з перицитів, і потім трансформації скелетогенних клітин в остеобласти і остеоцити).

Схема 1. Механізм стимуляції проліферації перицитів у скелетогенні клітини; МБК - морфогенетичний білок кістки.

Фактори активації (+)

Фактори інгібування (-)

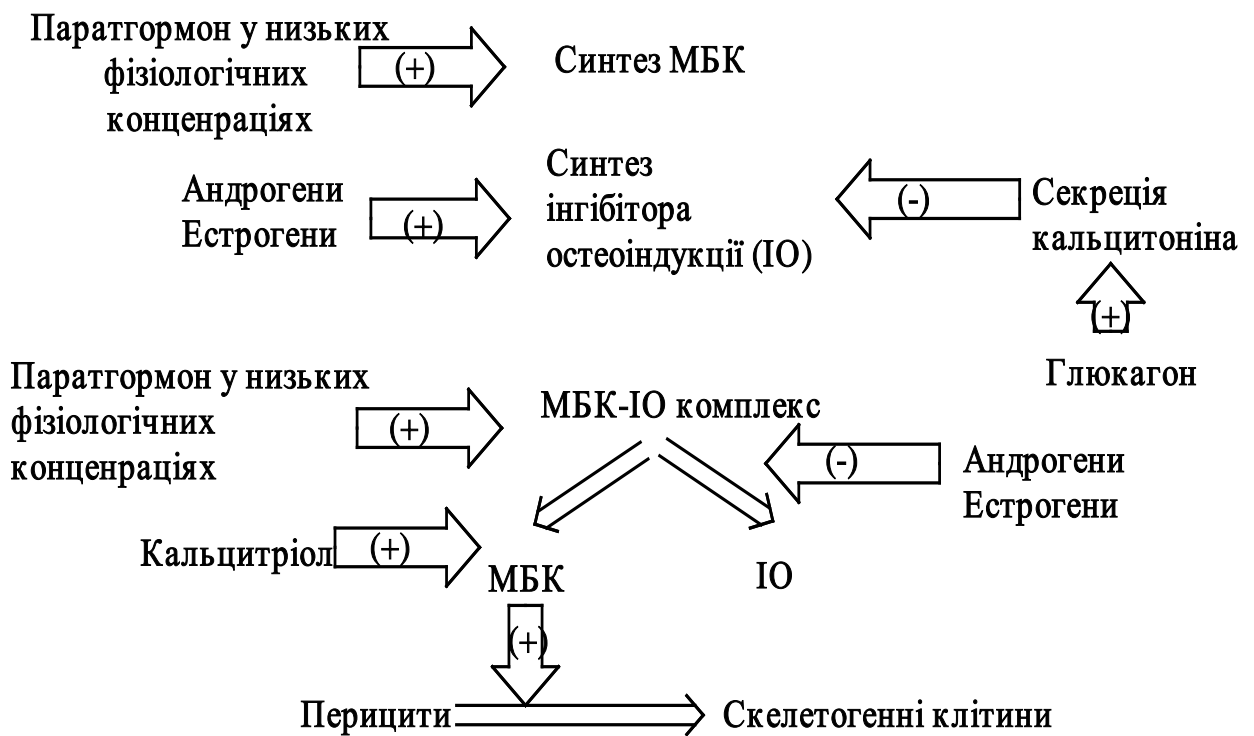
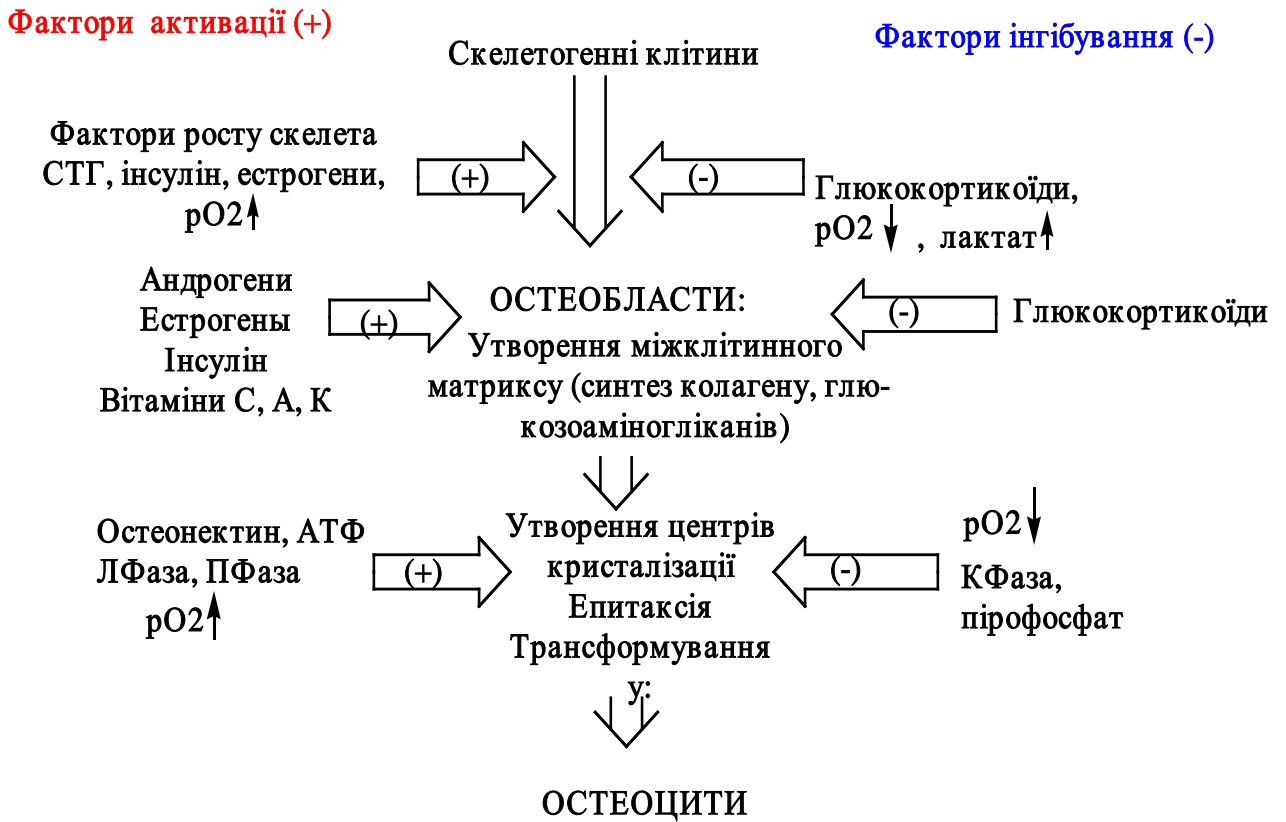


Схема 2. Трансформація скелетогенних клітин в остеобласти, процес мінералізації і утворення остеоцитів.



Примітка: ЛФаза – лужна фосфатаза; КФаза-кисла фосфатаза; ПФаза – пірофосфатаза; СТГ – соматотропний гормон (гормон росту); pO_2 – парціальний тиск кисню у крові

Схема 3. Механізми контролю остеолізу у кістковій тканині.



Схема 3 містить інформацію про найбільш важливі фактори контролю швидкості остеолізу (тобто деструкції клітин кісткової тканини з вивільненням у плазму крові іонів кальцію і фосфатів, фрагментів колагену, деяких морфогенетичних білків кісткової тканини та інше).

Таблиця 5. Системні та локальні фактори, які регулюють процеси ремоделювання кісткової тканини.

Фактори	Резорбція (остеоліз)	Остеогенез
Системні	<ul style="list-style-type: none"> • Паратгормон • 1,25(OH)₂-D3 (в умовах гіпокальціємії) • Тироксин↑ • Кортизол↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • СТГ • Кальцитонін • Тироксин (норма вмісту) • Кортизол (норма вмісту) • Інсулін • Естрогени, Андрогени • Пролактин
Локальні	<ul style="list-style-type: none"> • Простагландіни • Інтерлейкіни • Інтегрини • Висока концентрація вітаміну А 	<ul style="list-style-type: none"> • γ-Інтерферон • Остеопротегерін • Лактоферин • Паротин

У таблиці 5 наведені системні та локальні фактори впливу на остеогенез і остеоліз. Серед них представлені потужні паракринні стимулятори остеогенезу - фактори росту (фібробластів, тромбоцитів, а також трансформуючий і інсуліноподібний). До факторів росту також відносять фактор росту епідермісу (ФРЕ), інсуліноподібний фактор росту 1 і 2 (ІФР-1; ІФР-2). Ці білки-мітогени стимулюють проліферацію попередників остеобластів і синтез остеобластами КЛ1 і НКБ.

Резорбція кісток стимулюється через простагландини такими паракринними регуляторами, як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), кахексин, лімфотоксин і γ-інтерферон. ІЛ-1 індукує проліферацію попередників остеобластів і синтез остеобластами двох білків: остеопонтину і остеокальцину, останнього - в більшій мірі. γ-Інтерферон пригнічує дію інтерлейкіну-1.

Морфогенетичний ефект протомера 17,5 кДа Gla-білка, називається остеоіндукцією, в фізіологічних умовах проявляється в його дії на перицити (клітини, локалізовані уздовж судин). Дія Gla-білка викликає диференціювання перицитів у скелетогенні клітини (етап остеогенеза, схема 1).

Наявність додаткової - COO⁻ групи в γ - положенні залишків глутамінової кислоти остеокальцину (ОК) забезпечує її здатність активно зв'язувати іони Ca²⁺. ***Пов'язаний з Ca²⁺ ОК є фактором хемотаксису для остеобластів*** (схема 3). Передбачається, що зв'язування Ca²⁺ так змінює конформацію ОК, що він стає здатним взаємодіяти з фосфоліпідами мембран клітин, отже, викликати хемокінез усіх рухомих клітин, що потрапляють у кісткову тканину. Ця гіпотеза підтверджується тим, що ОК дійсно «привертає» не тільки остеокласти, а й їх попередники - моноцити, а також макрофаги.

Блокування реакції γ -карбоксилювання остеокальцину варфарином (це антагоніст вітаміну К) позбавляє цей білок біологічних властивостей.

Передбачаються дві основні функції остеокальцину:

- ***Запобігання надлишковій мінералізації кісткової тканини;***
- ***Запуск процесів ремоделювання кісткової тканини за схемою: старий остеоцит → секреція остеокальцину → хемотаксис остеокластів → резорбція → остеогенез → молодий остеоцит.***

Лактоферин – залізо-вмісний глікопротеїн (є в слині), який стимулює проліферацію і диференціювання остеобластів, інгібує остеокластогенез. Контакт лактоферину з рецепторами в незрілих остеобластах призводить до фосфорилування мітоген-активуючих протеїнкіназ.

Паротин - глікопротеїн, що секретується привушними і піднижньощелепними залозами, визначається в слині. Паротин підсилює проліферацію хондрогенних клітин, стимулює синтез нуклеїнових кислот в одонтобластих і процеси мінералізації в дентині.

Оцінка стану кісткової тканини пацієнтів проводиться у клініці за допомогою низки діагностичних методів, при цьому деякі з них - це методи кількісного визначення біохімічних маркерів остеогенезу та остеолізу в плазмі (сироватці) крові та в сечі людини (табл. 6).

Таблиця 6. Біохімічні маркери остеогенезу та остеолізу кісткової тканини

Остеогенез	Остеоліз
<p><i>Сироватка крові:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація остеокальцину • Активність загальної та кісткової лужної фосфатази • Концентрація проколагенових С- та N-пептидів 	<p><i>Плазма крові:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Активність стійкої до тартрату кислої фосфатази • Концентрація піридиноліну і дезоксипіридиноліну • Концентрація продуктів деградації колагену I – N- та C-телопептидів <p><i>Сеча:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація піридиноліну і дезоксипіридиноліну • Концентрація продуктів деградації колагену I – N- та C-телопептидів • Концентрація кальцію, гідрокси-проліну і глікозидів гідроксилізіну натщесерце

8.1. ФАКТОРИ КОНТРОЛЮ ПРОЦЕСІВ МОДЕЛЮВАННЯ / РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Кальцієвий баланс в організмі дитини і дорослої людини тісно пов'язаний зі станом кісткової тканини та інтенсивністю процесів обміну речовин в ній. Дослідниками встановлено, що у зростаючих дітей скелет повністю оновлюється за один-два роки, а у дорослих значно повільніше – приблизно за десять років.

Швидкість оновлення кісткової тканини у дітей досягає 30-100 % за рік і здійснюється на 100 % її поверхні. Це істотно відрізняється від темпів оновлення кісткової тканини у дорослих. Необхідно також відзначити, що в дитячому віці переважають процеси моделювання кісткової тканини, а в зрілому - на перший план виступають процеси ремоделювання. У дорослих інтенсивність процесів остеосинтезу і остеорезорбції однакова, тобто баланс кальцію нульовий. У дорослої людини протягом доби з кісткової тканини

виводиться близько 700 мг кальцію і така ж кількість відкладається знову. У віці після 60-65 років процес остеорезорбції переважає над процесом остеосинтезу і баланс кальцію стає негативним, тобто йде його природна вікова втрата.

8.2. ПІДТРИМАННЯ БАЛАНСУ Кальцію І Фосфатів у крові людини - це забезпечення нормального ремолюдування кісткової тканини та твердих тканин зубів

Концентрація загального Ca^{2+} в плазмі крові знаходиться в межах 2,2 – 2,7 ммоль/л. У плазмі крові Ca представлений двома фракціями (рис. 14):

- дифундуючої (іонізований кальцій (45-50 %) і комплекси з різними моно- і бівалентними низькомолекулярними аніонами (5-15 %));
- недифундуючої (комплекси кальцію з білками близько 40-45 %). При цьому, слід зазначити, що кальцій в плазмі крові створює комплекси в основному з альбумінами - до 80 %, і тільки близько 20 % кальцію зв'язується з глобулінами, переважно з білками β -фракції.

Вивчаючи застосування різних форм кальцію в організмі, дослідники встановили, що фізіологічно активним є іонізований кальцій. Його концентрація у дорослих становить 1,15-1,27 ммоль/л. При цьому 2/3 загальної кількості іонізованої фракції знаходиться в електростатично-зв'язаному стані з молекулами води, і лише 1/3 є дійсно вільною. Зміна цієї частки лише на 1 % призводить до дії механізми, які відновлюють необхідну концентрацію для підтримання гомеостазу організму людини.

Головними з них є механізми впливу кальцитоніну, кальцитріолу і паратгормона на їх тканини-мішені, зокрема, на кісткову тканину.



Рис. 18. Головні джерела кальцію плазми крові та пули його екскреції з сечею та фекаліями.

8.3. РОЛЬ НИРОК В ПІДТРИМАННІ ПУЛУ ІОНІВ КАЛЬЦІЮ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЛЮДИНИ

Регуляція вмісту кальція в організмі здійснюється також за рахунок процесів його виведення в зовнішнє середовище. При цьому основним шляхом виведення (до 80 %) є виведення з екскрементами. Встановлено, що близько 20 % кальцію, який всмоктався, виділяється в просвіт кишечника разом з компонентами жовчі, з секретами травних залоз, відмерлим епітелієм. Значна частина цього кальцію піддається повторному всмоктуванню, але вже в дистальних відділах кишечника.

Крім того, виділення кальцію здійснюється через шкіру (піт; епітелій, який злущується), а також з сечею.

Виведення з сечею становить приблизно 20 % всього виведеного кальцію, паралельно з цим процесом йде зворотна реабсорбція іонів Ca^{2+} в ниркових каналцях, найбільш інтенсивна за умов низького його надходження з їжею.

У фізіологічних умовах нирки фільтрують до 275 ммоль іонів кальцію на добу, і тільки 0,5-1,0 % цієї кількості виділяється з сечею. Через клубочки фільтрується до 60 % загального кальцію плазми крові. У проксимальному відділі каналців реабсорбується 55-60 % фільтраційного навантаження, причому транспортні системи для кальцію за механізмом дії відносяться до трансцелюлярного активного транспорту.

У висхідному сегменті петлі Генле реабсорбується 20-30 % фільтрованого кальцію. Тут також поєднуються транспорт за електричним градієнтом і активний транспорт через клітини каналцевого епітелію.

У дистальному відділі каналців реабсорбується 9 % фільтраційного кальцію. В системі збірних трубок реабсорбується від 3 до 10% кальцію первинної сечі. Реабсорбція іонів кальцію відбувається за механізмом активного транспорту.

Заслуговує на увагу той факт, що дивовижна здатність нирок зберігати кальцій для організму не супроводжується такою ж здатністю звільняти організм від надлишку іонів кальцію при гіперкальціємії. Вчені пояснюють цей феномен тісним взаємозв'язком гомеостазу іонів кальцію і фосфатів. Для фосфатів теж спостерігаються процеси фільтрації, реабсорбції і виведення (частково) нирковими каналцями. Ймовірно, головна роль нирок в посиленні екскреції фосфатів обмежує їх здатність до одночасної екскреції іонів кальцію через явну небезпеку преципітації фосфатів кальцію в ниркових каналцях. Таким чином, здатність нирок зберігати кальцій при гіпокальціємії набагато більша їх здатності виділяти його при гіперкальціємії, що гарантує достатню кількість іонів кальцію в організмі людини для здійснення його різноманітних функцій.

8.4. ПАРАТИРЕОЇДНИЙ ГОРМОН У КОНТРОЛІ ПУЛУ ІОНІВ КАЛЬЦІУ І ФОСФАТІВ. ВПЛИВ ПАРАТИРЕОЇДНОГО ГОРМОНУ НА КІСТКОВУ ТКАНИНУ

У клітинах парашитоподібних залоз знаходяться рецептори, чутливі до концентрації іонізованого кальцію в плазмі крові. При його підвищенні до значень 2,9 ммоль/л відбувається зупинка секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ). Припинення секреції ПТГ відбувається при підвищенні концентрації кальцитріолу (1,25-дигідроксіхолекальциферолу) до значень вище фізіологічного рівня.

Доведено також, що холінергічні агоністи пригнічують секрецію ПТГ, тиреоїдині гормони знижують продукцію ПТГ. Катехоламіни через β -рецептори стимулюють секрецію ПТГ.

ПТГ за структурою є простим білком, який містить 84 амінокислотних залишка, період його напіврозпаду у кровотоці лише 4 хвилини. Руйнування структури ПТГ відбувається у печінці.

Норми вмісту паратгормона у плазмі крові (кількість гормону залежить від віку людини):

- молодші 22 років: 12 - 95 пг / мл
- 23 - 70 років: 9,5 - 75 пг / мл
- старші 71 року: 4,7 - 117 пг / мл

У період вагітності рівень паратгормону може коливатися від 9,5 до 75 пг / мл.

Гормональні ефекти ПТГ обумовлені його впливом на кісткову тканину і ниркові каналці. Рецептори до ПТГ синтезуються в остеогенних клітинах, хондроцитах, в остеобластах і незрілих остеокластах. У зрілих остеокластів рецептори до ПТГ відсутні.

Ефекти ПТГ на кісткову тканину залежать від його концентрації в плазмі крові: при високих фізіологічних концентраціях гормону у плазмі

крові в кістковій тканині переважає стимуляція остеолізу, при низьких фізіологічних концентраціях - стимуляція остеогенезу.

Низькі фізіологічні концентрації ПТГ мають анаболічний ефект на кісткову тканину, сприяють стимуляції синтезу морфогенетичних білків кістки, які беруть участь у стимуляції процесу мінералізації в остеогенних клітинах і хондроцитах.

Високі фізіологічні концентрації ПТГ викликають активацію остеокластів, процесу остеоліза і вивільнення кальцію з кісткової тканини. Гормон індукує появу специфічної гофрованої облямівки у молодих остеокластів, за допомогою якої вони резорбують кісткову речовину, а також, в більш віддалені терміни. Партиреодний гормон призводить до збільшення кількості остеокластів, прискорюючи диференціювання їх попередників - моноцитів. Гормон стимулює остеоліз глибоких остеоцитів.

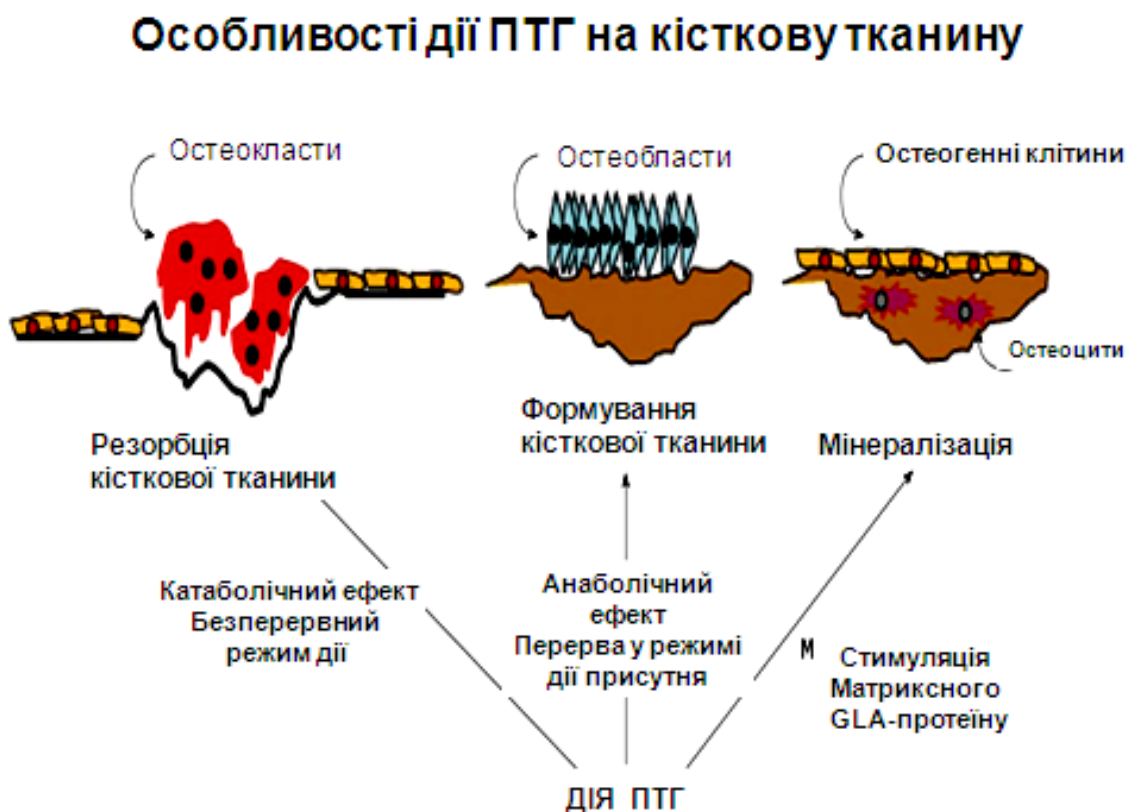


Рис. 19. Механізми впливу паратиреоїдного гормону на кісткову тканину.

Дія ПТГ на остеокласти паракринно опосередкована цитокінами (ІЛ-1, ІЛ-6, кахексином, лімфотоксином, а також макрофаг-колонієстимулюючим фактором (M-CSF)). Усі наведені речовини продукуються після рецепції ПТГ остеобластами і фібробластами. Крім цього, остеобласти синтезують так звані RANKL - молекули-ліганди, які мають спорідненість до спеціальних рецепторів RANK (контакт з ними молекул-лігандів викликає активацію фактора нуклеації каппа- β , який присутній у моноцитах і макрофагах), це призводить до диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти.

Остеобласти продукують також остеопротегерін (ОПГ), який має спорідненість до RANKL. Спостерігається така кореляція: чим більше ОПГ продукується остеобластами, тим менше зрілих остеокластів утворюється. Таким чином, паратгормон здатний стимулювати остеоліз через стимуляцію продукції M-CSF і RANKL і шляхом пригнічення синтезу ОПГ.

У цілому, підвищення концентрації паратгормону в крові сприяє негативному балансу у кістковій тканині, тобто співвідношення темпів остеогенезу і остеолізу змінюється з переважанням останнього, показником цього слугують підвищення виведення гідроксипроліну і сіалових кислот з сечею (це спостерігається при гіперпаратиреозі).

Рецептори до ПТГ в ниркових каналцях визначаються в проксимальному і дистальному відділах.

У проксимальному відділі нефронів коркового шару нирок ПТГ стимулює фермент гідроксилювання 25-гідроксихолекальциферолу (він утворюється в печінці з вітаміну D₃) – альфа-1-гідроксилазу. Це призводить до утворення активного гормону *кальцитріолу* – за структурою 1,25-дигідроксихолекальциферолу.

У дистальному відділі коркових нефронів ПТГ збільшує реабсорбцію іонів кальцію. У проксимальному і дистальному відділах ПТГ знижує реабсорбцію фосфатів. Посилення екскреції фосфату з сечею супроводжується зниженням реабсорбції сульфатів, бікарбонатів, іонів

натрію, хлоридів і вільних амінокислот. Такі ефекти сприяють зменшенню величини рН сечі.

8.5. КАЛЬЦИТРИОЛ У КОНТРОЛІ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ І ФОСФАТІВ

Кальцитриол (1, 25-дигідроксихолекальциферол) бере участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну за рахунок:

- стимуляції в дванадцятипалій кишці абсорбції іонів кальцію і фосфатів,
- посилення реабсорбції іонів кальцію, фосфатів у дистальних ниркових канальцях,
- впливу на метаболізм кісткової тканини.

Таким чином він підтримує гомеостаз іонів кальцію у крові. Після потрапляння в кровотік кальцитриолу його період напіврозпаду визначається 24 годинами. Він транспортується в комплексі з альбумінами плазми і спеціальним вітамін-D-зв'язуючим білком (відноситься до фракції альфа-1-глобулінів).

Механізм всмоктування іонів кальцію в duodenum під контролем кальцитриола є вивченим у деталях. Після зв'язування кальцитриолу з його рецептором (належить до сімейства ядерних рецепторів, VDR) кальцитриол стимулює фактори транскрипції, які беруть участь в синтезі матричних РНК транспортних систем і кальцій-зв'язуючих білків ентероцитів (calbindins - калбіндинів). Кальцитриол індукує синтез транспортного каналу для іонів кальцію з кишечника в цитоплазму, потім калбіндин зв'язує надлишковий кальцій в цитоплазмі ентероцитів. Кальцитриол також індукує дві антипортні системи в базолатеральній мембрані ентероцитів: Ca^{2+} , H^+ -АТФазу і Ca^{2+} , Na^+ -АТФазу, для відкачування іонів кальцію в кров проти градієнта концентрації. Всмоктування фосфатів у тонкому кишечнику також відбувається під контролем кальцитриолу.

Реабсорбцію іонів кальцію в дистальному відділі нефронів кальцитриол стимулює слабкіше, ніж ПТГ. Кальцитриол не є повним синергістом

паратгормону. Він, подібно до паратгормону, стимулює наростання вмісту кальцію в плазмі крові (за рахунок стимуляції реабсорбції у ниркових канальцях), але, на відміну від ПТГ, збільшує реабсорбцію фосфатів.

В умовах гіпокальціємії кальцитріол разом з ПТГ, діючи на остеобласти, стимулює кісткову резорбцію (остеоцитарний остеолізис і остеокластичну резорбцію). Остеокласти не мають рецепторів для кальцитріолу, і тому вони є об'єктом його непрямих ефектів. Кальцитріол має вплив на стадії остеокластогенеза, він стимулює дозрівання і диференціювання клітин - попередників остеобластів.

В умовах нормокальціємії кальцитріол активує остеобласти щодо продукції тканинних факторів росту, колагену I типу і матриксних білків (наприклад, остеокальцину). Таким чином, при нормі вмісту кальцію в крові людини, кальцитріол починає стимулювати мінералізацію кісткової тканини.

Концентрація кальцитріолу в плазмі крові вище фізіологічних значень негативно впливає на секрецію ПТГ і продукцію самого кальцитріолу у ниркових канальцях (виникає інгібування альфа-1-гідроксилази за механізмом ретроінгібування).

Оцінка ситуації дефіциту вітаміну D₃ чи кальцитріолу проводиться у клініці більшою мірою зі застосуванням визначення вмісту 25-гідроксихолекальциферолу, тому що його показник можна застосовувати з метою: 1) доказу дефіциту вітаміну D₃ при зниженні величини показника; 2) доказу порушень утворення кальцитріолу при підвищенні величини показника (табл. 7).

Таблиця 7. Вміст 25(OH)-вітаміну D ₃ у сироватці крові (Inst. Of Med., Food and Nutr.Board, USA, 2010)		
Нмоль/л	Нг/мл	Статус
<30	<12	Дефіцит вітаміну, який призводить до рахіту, або до остеомалаяції
30-50	12-20	Латентна недостатність вітаміну, «повного» здоров`я немає
≥50	≥20	Норма
>125	>50	Розвиток симптомів гіпервітамінозу

8.6. РОЛЬ КАЛЬЦИТОНІНУ В ПІДТРИМАННІ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ ТА ФОСФАТІВ

У паратгормона є гормональний фізіологічний антагоніст, який реципрокно впливає на кальцій-фосфатний метаболізм, - це гормон парафолікулярних С-клітин щитоподібної залози - кальцитонін (КТ). Кальцитонін – це пептид, який складається з тридцяти двох амінокислот, з яких сім залишків амінокінця утворюють циклічну структуру за рахунок дисульфідного зв'язку. Гормон синтезується з прокальцитоніну.

Основними стимулами секреції КТ вважають підвищений рівень загального кальцію (вище 2,25 ммоль/л) плазми крові, підвищені рівні гастрину, секретину і холецистокініну, секреція катехоламінів (впливають на С-клітини через β-рецептори), глюкагону. При стресі рівень КТ підвищується в крові. Підвищені концентрації ПТГ інгібують секрецію КТ (рис. 20). Період напіврозпаду кальцитоніну за різними літературними джерелами 5-15 хвилин.

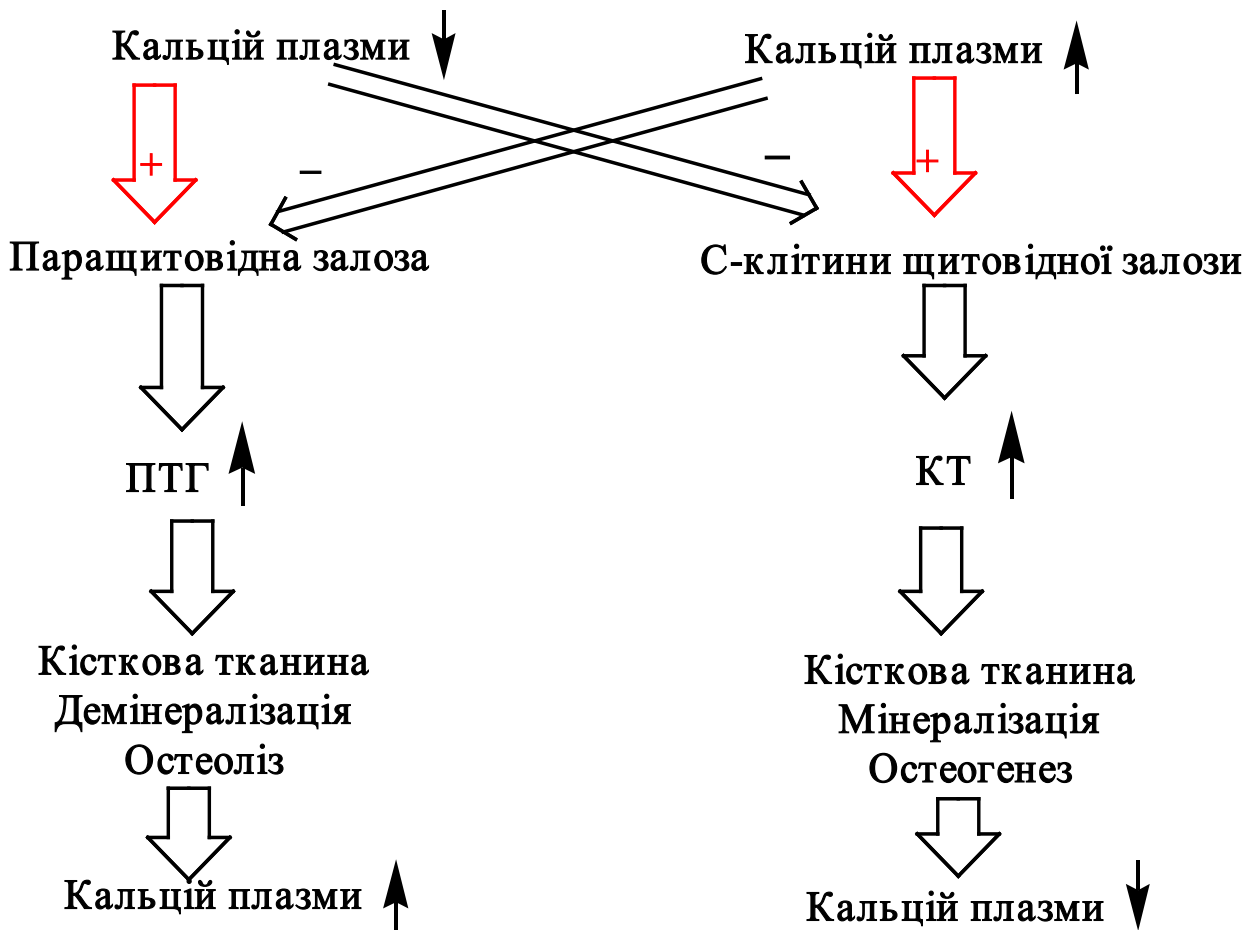


Рис.20. Взаємовідносини між концентрацією кальцію плазми крові, секрецією ПТГ і КТ, остеолізом та остеогенезом.

Слід враховувати, що підвищення рівня КТ тісно пов'язане також з підвищенням рівнів тиреоїдних гормонів, особливо в ранньому неонатальному періоді. Підвищення рівня КТ в початковій стадії гіпертиреозу також підтверджує тісний взаємозв'язок секреції КТ з секрецією тиреоїдних гормонів.

Кальцитонінові рецептори присутні в остеокластах, а також в клітинах ниркових каналців (висхідна частина петлі Генле і дистальний відділ) і в ентероцитах шлунково-кишкового тракту. Ефекти кальцитоніну зводяться до того, що:

- пригнічується резорбція кісткової тканини за рахунок функції остеокластів (тобто пригнічується остеоліз);

- пригнічується реабсорбція кальцію і фосфату (а також Na^+ , Mg^{2+} , K^+) в ниркових каналцях;
- можливо (це припущення), КТ гальмує активацію макрофагів, які трансформуються у остеокласти;
- КТ зменшує секрецію гастрину в шлунку через посилення продукції соматостатину.

8.7. ВПЛИВ ГОРМОНА РОСТУ ТА ІФР-1 НА КІСТКОВУ ТКАНИНУ

Вплив гормону росту (ГР) на кісткову тканину здійснюється через ІФР-1, який продукується під дією ГР в гепатоцитах і потім здійснює вплив на кісткову тканину. ІФР-1 може продукуватися хондроцитами та остеобластами. Частина його молекул захищена від протеолізу за допомогою спеціальних зв'язуючих білків. У міжклітинному матриксі завдяки мінералізації ІФР-1 може депонуватися з іншими факторами росту ($\text{TGF}\beta$ and PDGF (transforming growth factor β and platelet-derived growth factor)). Це депо чинників росту стимулюється тільки в умовах резорбції кісткової тканини.

Ефекти ІФР-1 пов'язані зі стимуляцією хондроцитів у зоні росту епіфізів і зі стимуляцією остеобластів до мітозу (рис. 21). Ефекти ІФР-1 залежать від секреції ГР, але тривалість їх дії більше визначається самим ІФР-1. Дефіцит як ГР, так і ІФР-1 призводить до зупинки росту скелета людини.

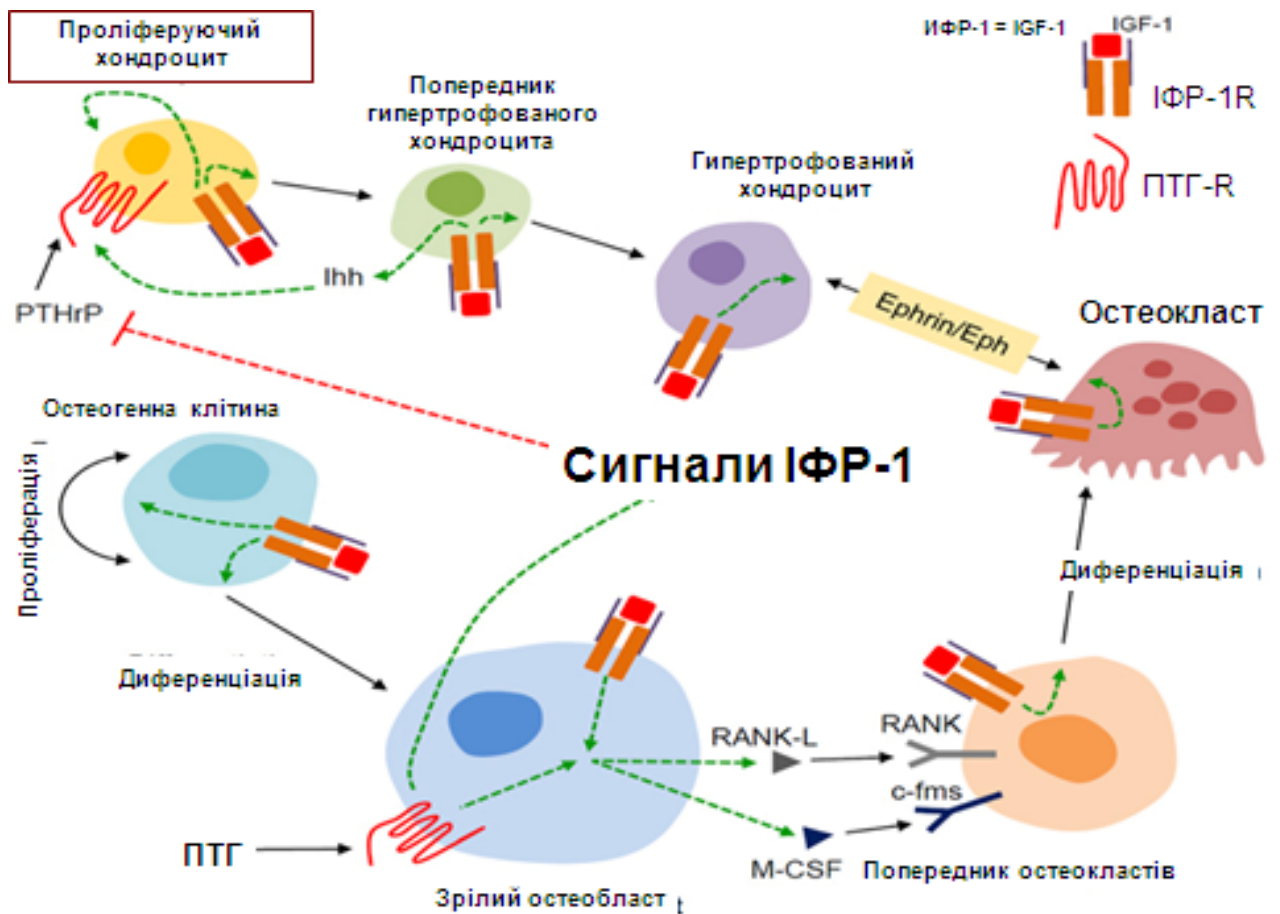


Рис. 21. Ефекти інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) на клітини кісткової тканини.

8.8. ТИРЕОЇДНІ ГОРМОНИ В КОНТРОЛІ ОБМІНУ РЕЧОВИН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Локалізація парацитоподібних залоз і парафолікулярних С-клітин передбачає також тісний функціональний взаємозв'язок кальцієвого гомеостазу з продукцією тиреоїдних гормонів.

Рецептори до трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) експресуються в хондроцитах, в стовбурових клітинах червоного кісткового мозку, в остеобластах і в попередниках остеокластів. Зв механізмом дії ефекти цих гормонів пов'язані зі стимуляцією транскрипції матричних РНК білків-ферментів, які беруть участь у створенні міжклітинного матриксу кісткової тканини.

У результаті взаємодії активного Т3 через TR α -рецептори (це запускає каскад біологічних перетворень) стимулюється синтез остеокальцину, колагену I типу, ізоферменту лужної фосфатази. Експериментальні дослідження показали, що після дії Т3 на культуру остеобластоподібних клітин, підвищується експресія м-РНК, яка відповідає за синтез білків-рецепторів до фактора росту фібробластів-1 (ФРФ-1). ФРФ-1 регулює інтрамембранозну осифікацію, енхондральний і періостальний остеосинтез.

Опосередкований вплив Т3 проявляється в регуляції відповіді остеобластів на вплив ПТГ, через зміну швидкості синтезу рецепторів до ПТГ; в збільшенні темпів диференціювання та апоптозу остеобластів і в стимуляції синтезу RANKL.

У дослідженнях *in vitro* показано, що в остеобластах Т3 збільшує кількість рецепторів до ІФР-I і підвищує здатність ІФР-I стимулювати проліферацію остеобластів.

Транскрипція мРНК на гені гормона росту починається у відповідь на дію Т3. Таким чином, у дітей Т3 опосередковано стимулює лінійне зростання кісток через паракринну вісь - гормон росту / ІФР-I. Це пояснює: чому при нелікованому ювенальному гіпотиреозі спостерігається затримка темпів формування кісткової маси, відстрочення розвитку епіфізів і запізнювання лінійного росту кісток.

Вплив Т3 на остеокласти здійснюється через паракринні фактори, такі як інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлин (TNF), простагландин E2, інші цитокіни та росткові фактори, які модулюють остеокластогенез.

В умовах гіперсекреції провідним ефектом Т3 і Т4 на кісткову тканину стає гіперстимуляція її резорбції (тобто формування вторинного остеопорозу).

8.9. ВПЛИВ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ НА ОБМІН РЕЧОВИН У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ

Гіперпродукція андрогенів або естрогенів у дитячому, підлітковому віці сприяє стимуляції росту кісток, однак разом з тим відбувається більш раннє закриття ростових зон, що зменшує зріст людини в результаті. У постменопаузі зниження секреції естрогенів у жінок супроводжується розвитком остеопорозу. При гіпогонадізмі (зниження секреції статевих гормонів) у пацієнтів також спостерігається розвиток остеопорозу.

У кістковій тканині присутні: один тип рецептора для андрогенів і два типи для естрогенів (альфа- і бета-). Альфа-рецептори є тільки в остеокластах. При розгляді механізмів процесу резорбції кісткової тканини доведено, що естрогени знижують кількість і активність остеокластів. Частина даного ефекту опосередковується через RANK систему шляхом непрямого впливу на неї: естрогени стимулюють синтез остеопротегерину (ОПГ) в остеобластах і інгібують продукцію M-CSF, IL-1, IL-6 і TNF α . Загальним результатом є зниження продукції зрілих остеокластів. Існує також зворотна кореляція між концентрацією естрогенів і часом життя остеокластів.

Естрогени сприяють синтезу білків остеоцитів і процесу мінералізації, як безпосередньо, так і опосередковано впливаючи на основні регулятори кальцієвого обміну. Загальний ефект естрогенів (найбільш активний гормон - 17- β -естрадіол (E2)) у кістковій тканині є анаболічна дія. У остеобластів, які містять специфічні рецептори до E2, зростає синтез колагену I типу, активність ЛФ і, в меншій мірі, підвищується синтез остеопонтину.

Особливість дії E2, у порівнянні з андрогенами, полягає в надзвичайно активній стимуляції диференціювання хондрогенних клітин у хондроцити в хрящовій зоні росту. Даний феномен обумовлює закриття ростових зон, ранню мінералізацію і інтраскелетну осифікацію. Отже, в період статевого дозрівання жінок відбувається зупинка росту скелета.

Прогестерон має стимулюючий вплив на експресію генів RANKL і утворення остеокластів. Під час вагітності це допомагає частку кальцію з кісткової тканини матері використовувати для мінералізації кісткової тканини майбутньої дитини.

Андрогени (найбільш активний представник - тестостерон) надають загальний анаболічний ефект у кістковій тканині. Вони індукують синтез білків в хондроцитах хрящової зони росту і в остеобластах, що супроводжується мінералізацією тканини і збільшенням її маси. Анаболічний ефект тестостерону оптимально проявляється в присутності гормону росту. Тестостерон підсилює синтез інгібіторів остеоіндукції. Тому настання статевої зрілості у чоловіків гальмує ріст скелету в довжину.

Прямі ефекти фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) на кісткову тканину пов'язують зі стимуляцією остеобластів. До менопаузи цей ефект компенсується ефектами естрогенів, але після менопаузи, коли продукція естрогенів знижується, це призводить до поступового розвитку остеопорозу і до втрати маси кісткової тканини.

У чоловіків віковий остеопороз розвивається більш повільно, ніж у жінок. Не заперечується факт впливу андрогенів через можливість їх перетворення під дією ароматази в естрадіол, які надають описані вище ефекти. Механізми дії андрогенів на клітини кісткової тканини вивчені в меншій мірі і потребують подальших досліджень.

8.10. ВПЛИВ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ НА ОБМІН РЕЧОВИН У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ

Глюкокортикоїди знижують продуктивну функцію остеобластів через пригнічення швидкості процесу транскрипції матричних РНК для колагену I і остеокальцину.

Доведено зворотну кореляцію між концентрацією кортизолу і тривалістю життя остеобластів. Крім цього глюкокортикоїди індукують

синтез RANKL і пригнічують продукцію ОПГ в остеобластах. Таким чином, всі ці ефекти повинні більшою мірою сприяти остеолізу кісткової тканини, а не остеогенезу.

Глюкокортикоїди перешкоджають дії КТ в ентероцитах кишечника і зменшують ниркову реабсорбцію кальцію, сприяючи втраті цього іона з сечею і розвитку остеопороза. Особливо це спостерігається у хворих на синдром Кушинга - ці пацієнти мають підвищений вміст кортизолу у плазмі крові.

9. РОЛЬ ДЕЯКИХ ВІТАМІНІВ В ОСТЕОГЕНЕЗІ

Поряд з кальцієм і вітаміном D важливе значення для нормального розвитку і формування скелета, підтримки його структури і профілактики остеопорозу мають інші вітаміни та мінеральні речовини. У першу чергу це відноситься до вітамінів С, В2, В6 і К, а з макро- і мікроелементів - до магнію, цинку, міді, марганцю, кремнію, фтору, бору та інш. Що стосується вітамінів С і В6, то їх значення для остеогенезу визначається, зокрема, їх роллю в синтезі та дозріванні найважливішого білка кісткової тканини - колагену, який утворює сполучнотканинні волокна, що надає кісткам пружність при деформації, і формує так звані центри нуклеації (зародкоутворення), таким чином забезпечуючи прострово-орієнтоване, упорядковане відкладення кристалів основної мінеральної речовини кісток - гідроксиапатиту.

Конкретна роль аскорбінової кислоти (вітаміну С) у цьому процесі полягає в тому, що вона безпосередньо бере участь у реакціях гідроксилування залишків проліну та лізіну з утворенням гіроксипроліну та гідроксилізіну відповідно в молекулі колагену під час посттрансляційної модифікації його складових.

Поряд з участю в дозріванні колагену, аскорбінова кислота відіграє важливу роль в утворенні похідного вітаміну D - 25-гідроксивітаміну D - в

печінці та активних гормоноподібних форм цього вітаміну: 1, 25-дигідроксивітаміну D в нирках та 24, 25-дигідроксивітаміну D. Дефіцит аскорбінової кислоти суттєво знижує концентрацію 25-гідроксивітаміну D, що обумовлено порушенням синтезу цього метаболіту в печінці при недостатності вітаміну C. Одночасно дефіцит цього вітаміну знижує активність 1 α -гідроксилази в нирках, в результаті чого здатність синтезувати 1, 25-дигідроксивітамін D знижується в 2-4 рази. У результаті цього дефіцит вітаміну C, навіть при нормальному забезпеченні вітаміном D, може призводити до проявів D-гіповітамінозу, що виражається в гіпокальціємії, зниженні всмоктування кальцію в кишечнику і мінеральної насиченості скелета. Дефіцит аскорбінової кислоти посилює прояви недостатності вітаміну D, і перешкоджає повній нормалізації кальцієвого гомеостазу і стану скелета при лікувальному вітаміном D.

Подібні ефекти мають місце і при дефіциті вітаміну B₂, який у формі флавінаденіндинуклеотиду входить до складу монооксигеназ, які каталізують синтез 25-дигідроксивітаміну D; 1, 25-дигідроксивітаміну D та 24, 25-дигідроксивітаміну D. Ці порушення синтезу активних форм вітаміну D приводять до зниження рівня кальцію в крові і мінеральної щільності кісток як забезпечених достатньою кількістю вітаміну D людей, так і позбавлених цього вітаміну. Отже, необхідною умовою реалізації вітаміном D його функцій щодо підтримки гомеостазу кальцію і ремоделювання кісткової тканини є оптимальне забезпечення організму вітамінами C і B₂, які беруть безпосередню участь в утворенні активних форм вітаміну D. Недостатність цих вітамінів, навіть при нормальному постачанні організму кальцієм і вітаміном D, унеможлиблює реалізацію їх функції з підтримки нормальної структури і мінеральної насиченості кісткової та інших тканин. Правильність цього висновку підтверджується численними клінічними спостереженнями про вкрай низьку ефективність вітаміну D у профілактиці та лікуванні рахіту у дітей, погано забезпечених аскорбіновою кислотою та вітамінами групи B. Встановлено також, що тривалий дефіцит вітаміну C здатний призводити до

змін скелета, які кваліфікуються як остеопороз. У великій кількості епідеміологічних досліджень продемонстровано позитивну кореляцію між рівнем споживання вітаміну С і щільністю скелету.

Поряд з вітаміном С істотна роль в підтримці структури та міцності скелету належить вітаміну В6, який у формі піридоксальфосфату, разом з іоном міді входить до складу лізілоксидази, ферменту, що забезпечує утворення поперечних «зшивок» між сусідніми білковими ланцюгами колагену, що додає волокнам цього білка особливу міцність. Факт частих переломів шийки стегна у людей, які споживають недостатню кількість вітаміну В6, узгоджується з уявленням про те, що гіповітаміноз В6 може призводити до підвищення ризику і тяжкості остеопоротичних змін, у зв'язку з чим підтримання оптимальної забезпеченості організму цим вітаміном входить в систему загально-гігієнічних заходів профілактики кісткових змін.

Поряд з вітамінами D, С і В6 в останні роки увагу дослідників, зайнятих вивченням проблеми остеопорозу, все більше привертає вітамін К. Метаболічна роль вітаміну К обумовлена його участю в процесі γ -карбоксілювання залишків глутамінової кислоти в складі ряду білків, що надає цим білкам здатність міцно зв'язувати кальцій. До числа таких білків відносяться протромбін і ряд інших білкових факторів згортання крові, чим пояснюється давно і добре вивчена функція вітаміну К в процесах гемокоагуляції. До них же відносяться і ряд порівняно недавно відкритих білків кісткової тканини і, перш за все, остеокальцин, який набуває в результаті γ -карбоксілювання, що каталізується за участю вітаміну К, високоспецифічну спорідненість до іонів кальцію. Поряд з участю у γ -карбоксілюванні остеокальцину вітамін К має суттєвий вплив на інші параметри обміну речовин кісткової тканини, зокрема, на екскрецію кальцію з сечею, що характеризує швидкість резорбції скелета. Результати великої кількості досліджень дають підстави вважати, що нестача вітаміну К може служити одним з факторів, що підвищують ризик розвитку остеопороза. Рівень вітаміну К в сироватці крові позитивно корелює з щільністю кісток, у

пацієнтів з частими переломами хребців або шийки стегна вміст цього вітаміну в сироватці крові нижчий у порівнянні зі здоровими людьми.

Важливе значення для нормального здійснення остеогенезу має також вітамін А, відповідальний за розвиток і диференціювання кишкового епітелію, який здійснює всмоктування кальцію та інших харчових речовин. Активною формою вітаміну А, яка здійснює вказані ефекти є ретиноева кислота. За механізмом впливу на метаболічні процеси вона є аналогічною стероїдним гормонам. Вона стимулює проліферацію і диференціювання хондрогенних клітин в хрящовій зоні росту епіфізів, синтез хондроїтинсульфатів протеогліканів; підсилює накопичення іонів SO_4^{2-} , Ca^{2+} , PO_4^{3-} в кістковій тканині. Таким чином, ретиноева кислота має позитивний ефект на остеогенез.

Оскільки час життя ентероцитів кишкового тракту, що підлягають постійному злущуванню, становить всього 2-3 доби, то їх безперервна регенерація є необхідною умовою постійної підтримки нормальної структури і всмоктувальної функції кишкового епітелію, у тому числі його здатності поглинати кальцій, фосфор та різні вітаміни. Це в свою чергу залежить від нормальної забезпеченості організму фолієвою кислотою та вітаміном В12, які є відповідальними за процеси клітинної проліферації. Аналогічним чином ці вітаміни необхідні для підтримання і зростання популяції остеобластів і остеокластів, які здійснюють утворення та ремоделювання кісткової тканини.

І, нарешті, всі розглянуті вище процеси: всмоктування в кишечнику, здійснюване за механізмом активного енергозалежного транспорту, проліферація та диференціювання ентероцитів кишечнику і кісткових клітин, синтез колагену та інших білків кісткової тканини, потребують для свого здійснення безперервного припливу енергії, джерелом якої є процеси біологічного окислення. Невід'ємними учасниками останніх є вітамін В1, вітамін В2, вітамін В3 (ніацин, вітамін РР), вітамін В5 (пантотенова кислота), вітаміноподібна речовина ліпоєва кислота.

Сукупність розглянутих вище даних переконливо свідчить, що процеси остеогенезу знаходяться під контролем і впливом великої кількості ендогенних та екзогенних чинників. До числа останніх відносяться розглянуті вище макро- і мікронутрієнти, недостатнє надходження кожного з яких може виявитися лімітуючою ланкою, пригнічуючою або такою, що порушує нормальний розвиток кісткових та інших тканин, що формуються.

З огляду на широке поширення полігіповітамінозних станів, особливо, у дітей, слід відзначити, що забезпечення нормального розвитку кісткової системи у дітей та аліментарна профілактика остеопатій не може обмежуватися тільки додатковим прийомом вітаміну D та кальцію, а повинна ґрунтуватися на оптимізації споживання всього комплексу макро- і мікронутрієнтів, тих, що так чи інакше приймають участь у складних процесах остеогенезу і ремоделювання кісткової тканини. З цією метою можуть використовуватися як відповідні вітаміно-мінеральні препарати, так і спеціалізовані продукти харчування, додатково збагачені досить повним набором недостатніх макро- та мікроелементів. Це, безумовно, відноситься до вітамінів D, C, B1, B2, B3, B5, B6, фолієвої кислоти, кальцію і магнію.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Назвіть тип колагену, процентний вміст якого в кістковій тканині найбільший:
 - A. I
 - B. II
 - C. III
 - D. IV
 - E. V
2. Концентрація цього білку у сироватці крові є біохімічним маркером оцінювання швидкості остеогенезу кісткової тканини. Назвіть його:
 - A. Амелогенін
 - B. Остеонектин
 - C. Остеокальцин
 - D. Кальмодулін
 - E. Фосфофорин
3. Дефіцит яких вітамінів в ранньому дитячому віці призводить до порушення формування емалі молочних зубів дитини?
 - A. Вітаміни A, C, D, E, K
 - B. Вітаміни B1, B2, B3, H
 - C. Вітаміни B12, B9
 - D. Вітаміни B3, B5
 - E. Вітаміни B1, B2, PP (або B5), B3
4. Цей білок представлений тільки в дентині зубів людини і бере участь у формуванні первинних центрів мінералізації. Назвіть його:
 - A. Амелогенін
 - B. Остеонектин
 - C. Остеокальцин
 - D. Кальмодулін
 - E. Фосфофорин

5. Назвіть речовину, яка синтезується у дистальному відділі ниркових каналців під контролем паратиреоїдного гормону, секретується в кров і впливає на рівень іонів кальцію, фосфатів в плазмі крові людини:
- A. Холекальциферол
 - B. 25-гідроксихолекальциферол
 - C. Кальцитріол
 - D. Цитрат
 - E. Кальцитонін
6. Назвіть фермент, активність якого у кістковій тканині сприяє процесу її мінералізації:
- A. Лужна фосфатаза
 - B. Кисла фосфатаза
 - C. Аланіндезаміназа
 - D. Гіалуронідаза
 - E. 5`-нуклеотидаза
7. При зниженні вмісту загального кальцію плазми крові до значення 2,1 ммоль/л відбувається секреція гормону, який за механізмом дії стимулює остеоліз кісткової тканини. Назвіть цей гормон:
- A. Кальцитонін
 - B. Кальцитріол
 - C. Естрадіол
 - D. Тироксин
 - E. Паратиреоїдний гормон
8. В умовах нормокальціємії кальцитріол активує остеобласти щодо продукції:
- A. Тканинних факторів росту
 - B. Колагену I типу
 - C. Матриксних білків
 - D. Остеокальцину
 - E. Усіх наведених речовин

9. Назвіть білки пульпи зуба, які забезпечують адгезію клітин пульпи з компонентами позаклітинного матриксу:
- A. Інтегрини
 - B. Ламініни
 - C. Остеокальцин
 - D. Остеопонтин
 - E. Фосфофорин
10. Назвіть головні гормональні фактори, які стимулюють дозрівання остеобластів до остеоцитів:
- A. Андрогени
 - B. Естрогени
 - C. Інсулін
 - D. Кальцитонін
 - E. Усі наведені фактори
11. Формування первинної емалі зубів відбувається завдяки дії спеціальних білків. Вони мають назву:
- A. Амелогеніни
 - B. Інтегрини
 - C. Кальмодуліни
 - D. Фібронектини
 - E. Ламініни
12. Назвіть речовини слини, підвищення вмісту яких впливає на емаль зубів і руйнує її:
- A. Лактат
 - B. Органічні кислоти
 - C. Фториди
 - D. Ферменти лактобактерій
 - E. Усі наведені речовини
13. Дозрівання остеокальцину в остеобластах відбувається шляхом гамма-карбоксилювання залишків глутамату з подальшим приєднанням іонів

кальцію до них. Це призводить до появи властивості у остеокальцину стимулювати:

A. Ремодювання кісткової тканини

B. Появу первинних центрів кристалізації

C. Лужну фосфатазу

D. Гіалуронідазу

E. Синтез колагену I типу

14. Назвіть білок дентину, який за механізмом дії є аналогом матричного Gla-протеїну кісткової тканини:

A. Остеокальцин

B. Остеопонтин

C. Інтегрин

D. Фосфофорин

E. Остеопротегерин

15. При синдромі Кушинга у пацієнтів визначають високій рівень вмісту глюкокортикоїдів (кортизолу) у плазмі крові, що призводить у кістковій тканині до:

A. Стимуляції глюконеогенезу

B. Остеопорозу

C. Стимуляції остеогенезу

D. Стимуляції синтезу матричних білків

E. Стимуляції мінералізації

16. Визначте системні фактори стимуляції остеогенезу:

A. СТГ

B. Кальцитонін

C. Тироксин

D. Інсулін

E. Усі зазначені фактори

17. Концентрація якого аніону у слині та у плазмі крові при зміні вмісту від норми (зменшується) може впливати на міцність емалі зубів?

- A. Фторид
 - B. Хлорид
 - C. Карбонат
 - D. Сульфат
 - E. Усі наведені аніони
18. Серед наведених процесів, що контролює кальцитріол, є один, який не можливо спостерігати в умовах гіпокальціємії. Укажіть його:
- A. Демінералізація кісткової тканини
 - B. Реабсорбція іонів кальцію у ниркових канальцях
 - C. Реабсорбція фосфатів у ниркових канальцях
 - D. Стимуляція абсорбції іонів кальцію у ШКТ
 - E. Стимуляція остеогенезу
19. Оцінка ситуації по дефіциту вітаміну D3 чи кальцитріолу проводиться у дорослих пацієнтів більшою мірою зі застосуванням визначення вмісту у плазмі крові:
- A. 25-гідроксихолекальциферолу
 - B. Холекальциферолу
 - C. 1,25-дигідроксихолекальциферолу
 - D. Холестеролу
 - E. Усіх наведених речовин
20. У здорової дорослої людини вміст ПТГ у плазмі крові може коливатися у межах 9,5-75 пг/мл. Низькі фізіологічні концентрації ПТГ впливають на кісткову тканину, сприяючи:
- A. Стимуляції синтезу морфогенетичних білків
 - B. Стимуляції трансформації остеогенних клітин у остеобласти
 - C. Стимуляції остеогенезу
 - D. Стимуляції резорбції
 - E. Стимуляції усіх наведених процесів, крім резорбції

21. Процентне співвідношення органічного та неорганічного компонентів залежить від виду твердої тканини. Укажіть відсоток органічних речовин у складі кісткової тканини:

- A. 10%
- B. 30%
- C. 50%
- D. 70%
- E. 80%

22. Залежно від виду твердої тканини визначається різне процентне співвідношення органічного та неорганічного компонентів. Укажіть відсоток мінерального компоненту у складі емалі:

- A. 1%
- B. 4%
- C. 25%
- D. 30%
- E. 95%

23. Іони якого із макроелементів містяться у найбільшій кількості у складі мінералізованих тканин:

- A. Магнію
- B. Фосфатів
- C. Фторидів
- D. Кальцію
- E. Натрію

24. Колаген представляє собою поліморфну речовину, яка у хімічному сенсі є надмолекулярним утворенням. Укажіть структурну молекулярну одиницю колагену:

- A. Препроколаген
- B. Проколаген
- C. Тропоколаген
- D. Десмозин

Е. Еластин

25. Молекула тропоколагену утворена трьома альфа-поліпептидними ланцюгами, закрученими у спіраль. Укажіть довжину одного альфа-поліпептиду:

- A. 50 амінокислотних залишків
- B. 100 амінокислотних залишків
- C. 500 амінокислотних залишків
- D. 1000 амінокислотних залишків
- E. 10 000 амінокислотних залишків

26. Особливістю первинної структури тропоколагену є те, що тридцять відсотків усієї кількості амінокислотних залишків припадає на одну певну амінокислоту. Кожен третій амінокислотний залишок у поліпептидному ланцюзі тропокалагену представлений:

- A. Аланіном
- B. Тирозином
- C. Триптофаном
- D. Гліцином
- E. Лізином

27. Захисна функція пульпи забезпечується завдяки в'язким властивостям деяких речовин в її складі. Назвіть таку сполуку:

- A. Глутамінова кислота
- B. Гіалуронова кислота
- C. Молочна кислота
- D. Бутанова кислота
- E. Глюкуронова кислота

28. Вміст загального кальцію в слині дорослої людини коливається в діапазоні (ммоль/л):

- A. 1,0 -3,0
- B. 3,0-5,0
- C. 0,5-1,0

D. 2,2-2,7

E. 5,0-6,0

29. Остеокласти переміщуються і утворюють у ділянках кістки, що підлягає резорбції, активний шар, прикріплюючись через спеціальний білок-адаптер до остеопонтину. Назвіть його:

A. Остеонектин

B. Фібронектин

C. $\alpha\gamma\beta_3$ -Інтегрин

D. Остеокальцин

E. Колаген I

30. Визначте фактор, який є учасником формування первинних центрів кристалізації в остеобластах:

A. Лужна фосфатаза

B. Пірофосфатаза

C. Остеонектин

D. АТФ

E. Усі визначені фактори

ВІРНІ ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТИХ ЗАВДАНЬ:

№ тесту	1	2	3	3	5	6	7	8	9	10
Відповідь	A	C	A	E	C	A	E	E	A	E
№ тесту	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Відповідь	A	E	A	D	B	E	A	E	A	E
№ тесту	21	22	23	23	25	26	27	28	29	30
Відповідь	B	E	D	C	D	D	B	A	C	E

ЛІТЕРАТУРА:

1. Деньга О. В. Роль тиреоидных гормонов в интегральной регуляции костного метаболизма в норме и при гипотиреозе / О. В. Деньга, К. А. Колесник // Таврический мед.-биол. вестник.- 2012. - Т. 15, №1(5). - С. 332-337.
2. Крохина К. Н. Динамика маркеров остеогенеза у новорожденных детей в норме и при патологии / К. Н. Крохина, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко, И. А. Беляева // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011. - Т. 3, № 4. - С. 28-32.
3. Лобода В. Ф. Участь печінки в підтриманні кальцій-фосфорного гомеостазу в організмі / В. Ф. Лобода, М. І. Кінаш // Перинатологія та педіатрія. - 2003. - № 1. - С. 52-55.
4. Островский О. В. Биохимия полости рта: учебное пособие / О. В. Островский, В. А. Храмов, Т. А. Попова; под ред. О. В. Островского. - Волгоград: изд. ВолгГМУ, 2010. - 184 с.
5. Поворознюк В. В. Ренальна остеодистрофія / В. В. Поворознюк, Л. П. Мартинюк // Здоров'я України. – 2007. – №20. – С. 30–31.
6. Риггз Б. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Пер с англ. / Б. Л. Риггз, Л. Дж. Мелтон. - М. - СПб: Издательство БИНОМ: «Невский диалект». - 2000. - 560 с.
7. Рычкова Т. А. Возрастные аспекты кальциевого гомеостаза / Т. А. Рычкова, Л. П. Черехаина // Здоровье ребенка. - 2010.- Т. 4, №25.- С. 12-19.
8. Спиричев В. Б. О биологических эффектах витамина D / В. Б. Спиричев // Педиатрия. - 2011. - Т. 90, № 6. - С. 113-119.
9. Тарасенко Л. М. Биохимия органов полости рта [учебное пособие для студентов факультета подготовки иностранных студентов]/ Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада. - Полтава: видавництво «Полтава». - 2008. - 70 с.
10. Шуба Н. М. Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии / Н. М. Шуба // Укр. ревматол. журн.- 2008. - Т. 32, №2. - С.5-14.

11. Carter G. D. Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? / G. D. Carter, K.W. Phinney // *Clinical Chemistry*. —2014. - Vol. 60, N 6. - P. 809-811.
12. Cloos P. A. Characterization of aged osteocalcin fragments derived from bone resorption / P. A. Cloos, S. Christgau // *Clin Lab*. – 2004. – Vol. 50. – P. 585– 598
13. Fan Pu. Calcium intake, calcium homeostasis and health / Pu Fan, Chen Ning, Xue Shenghui // *Food Science and Human Welness*. - 2016. - V. 5, issue 1.- P. 8-16.
14. Galliera E. Chemokines and bone remodeling. / E. Galliera, M. Locati, A. Mantovani, M. M. Corsi // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. - 2008. -Vol. 21, N3.- P. 485-491.
15. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects // *J Med Nutr Nutraceut*. -2012- V. 1- P. 17-26.
16. Kanis J. A. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, E.V. McCloskey, H. Johansson [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24. – P. 23–57.
17. Marshall T. G. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making / T. G. Marshall // *Bio Essays*, 2008. — Vol. 30, № 2. — P. 173-182.
18. Masi L. Molecular, biochemical and cellular biology of PTH anabolic action. /L. Masi, Brandi M. L. // *J. Endocrinol. Invest*. - 2005.-V. 28, suppl. 18. - P. 37-40.
19. Murray R. K. Harper's Illustrated Biochemistry / R. K. Murray, D. K. Granner, V. W. Rodwell. - 27th ed. - Boston [etc.] : McGraw Hill, 2006. - 692 p.
20. Norman A. W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future / A. W. Norman, R. Bouillon // *Exp. Biol. Med*. - 2010. - Vol. 235 (9). - P. 1034-1045.
21. Pagani F. Evaluation of a Fully Automated Assay to Measure C-Telopeptide of Type 1 Collagen in Serum / F. Pagani, G. Bonetti, F. Stefani [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2000. – Vol. 38, №11. – P. 1111–1113.

22. Reginster J. Y. Osteoporosis/ J.Y. Reginster, N. Barlet // *Bone*.-2006.- Vol.38, N2, suppl.1. - P. 4-9.
23. Satyanarayana U. *Biochemistry: with clinical concepts & case studies* / U. Satyanarayana, U. Chakra Pani. - 4th ed. - India: Elsevier, 2015. - 812 p.
24. Schwalfenberg G. K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency / G. K. Schwalfenberg // *Mol. Nutr. Food Res.* - 2011. - Vol. 55, № 1. - P. 96-108.
25. Singer F. R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice / F. R. Singer, D. R. Eyre // *Cleve Clin. J. Med.* - 2008. - Vol. 75, N10. - P.739-750.
26. Thandrayen K. *Endocrinology and Metabolism* // Keshvani Thandrayen, J. M. Pettifor. / *Clinics of North America*. - 2010. - Vol. 39, Issue 2. - P. 303-320.
27. Toth M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome / M. Toth, A. Grossman // *Clin. Endocrinology (Oxf.)*. - 2013. - Vol.79, №1. - P. 1-11.
28. Vesper H. Application of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Assessment and Monitoring of Bone Diseases; Approved Guideline / H. Vesper, F. Cosman, D. B. Endres [et al.] // *NCCLS document*. – 2012. - Vol. 24, № 22. – 48 p.
29. Zehnder D. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1-alpha-hydroxylase/ D. Zehnder, R. Bland, M. C. Williams et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2001. - Vol. 86, issue 2. - P. 886-894.

Навчально-методичне видання

Александрова К. В., Крісанова Н. В., Рудько Н. П.

**ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ТА
ТКАНИНАХ ЗУБІВ ЗДОРОВОЇ ЛЮДИНИ**

Редактор І. Г. Шишко, Т. І. Чуб
Технічний редактор М. І. Синюгін

Підписано до друку _____

Папір офсетний . Друк – ризограф

Умов. друк. арк. __

Наклад 300 прим. Зак. № _____ -

Оригінал-макет виконаний в ЦВЗ ЗДМУ
69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26
Тел. (061) 239-33-01

Видавництво ЗДМУ
69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26