

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ИХ МЕТАБОЛИЗМА

FEATURES OF THE APPLICATION OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM REGULATORS IN THE CORRECTION OF DISORDERS OF THEIR METABOLISM

А. А. Киселёва¹, А. Д. Жудрик¹, М. А. Клячэк¹, В. О. Лемешевский^{1,2,3}, К. С. Остренко³
H. A. Kisialiova¹, A. D. Zhudryk¹, M. A. Klachok¹, V. A. Lemiasheuskii^{1,2,3}, K. S. Ostrenko³

¹Химический факультет Белорусского государственного университета,
ул. Ленинградская, 14, 22005 Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

³Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ животноводства –
ВИЖ им. ак. Л. К. Эрнста, пос. Институт,
249013 Боровск, Российская Федерация
anna-kis0906@mail.ru

¹Faculty of Chemistry Belarusian State University, 22005 Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

³All-Russian research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of animals – branch of the Federal
Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L. K. Ernst, 2
49013 Borovsk, Russian Federation

Костная ткань относится к метаболически активной структуре организма. Остеопороз и другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена составляют значительную долю в структуре современной патологии, влияющих на здоровье человека. Показаны основные механизмы фосфорно-кальциевого обмена при различных нарушениях и методы их коррекции. Описаны особенности физиологического и клинического применения лекарственных соединений обмен кальция и фосфора, а также их роль в профилактике и лечении различных нарушений, связанных с дисбалансом данных макроэлементов. Установлено, что условие стабильного содержания кальция и фосфора в организме является существенным для надлежащего функционирования как отдельных органов и систем, так и организма в целом.

Bone tissue is a metabolically active structure of the body. Osteoporosis and other disorders of phosphorus-calcium metabolism make up a significant proportion of the structure of modern pathology that affects human health. The basic mechanisms of phosphorus-calcium metabolism in various disorders and methods for their correction are shown. The features of the physiological and clinical use of medicinal compounds in calcium and phosphorus metabolism are described, as well as their role in the prevention and treatment of various disorders associated with an imbalance of these macro elements. It has been established that the condition of stable calcium and phosphorus content in the body is essential for the proper functioning of both individual organs and systems and the body as a whole.

Ключевые слова: кальций, фосфор, минеральный обмен, гормональные препараты, бисфосфонаты, витамин D.

Keywords: calcium, phosphorus, mineral metabolism, hormonal drugs, bisphosphonates, vitamin D.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-331-334>

Минеральный обмен – значимая составляющая метаболизма человека. Патологические, травматические и возрастные изменения, которые вносят свои коррективы в минеральный обмен, влекут за собой прием лекарственных средств, которые обеспечивают регулирование необходимых количеств природных веществ. Среди таких веществ значимое внимание уделено эстрогенам и прогестагенам.

Эстрогены играют важную роль в процессах роста скелета и костного гомеостаза как у женщин, так и у мужчин. Они непосредственно участвуют в формировании скелета, контролируют достижение пика костной массы и скорость ее дальнейшего снижения и поддерживают минеральный гомеостаз.

Использование препаратов женских половых гормонов для лечения и профилактики остеопороза один из наиболее распространенных методов воздействия на этот патологический процесс. Для заместительной гормонотерапии используют природные эстрогены, поскольку они переносятся лучше синтетических и вызывают меньше побочных эффектов.

В комплексе с эстрогенами используют природные или синтетические прогестагены. Они обладают способностью стимулировать рецепторы прогестерона в костной ткани, что приводит к укреплению костей и снижению риска переломов. В клинической практике используются такие прогестагены, как *тиболол* и *ливиал*.

Для регуляции выработки эстрогенов используются СМЭР (селективные модуляторы эстрогенных рецепторов) – вещества негормональной природы, являющиеся агонистами эстрогенных рецепторов в отношении таких мишеней, как костная ткань и уровень липидов (через стимуляцию печеночных рецепторов липидов низкой плотности эстрогеновым рецептором). Одним из первых таких веществ был нестероидный «антиэстроген» – *тамоксифен*. В дальнейшем были разработаны СМЭР второго поколения: *ралоксифен*, *лазофоксифен*, *базедоксифен* [1].

Следующий класс лекарственных средств, непосредственно связанный с регулированием уровня кальция и фосфора в костях и биологических жидкостях человека – бисфосфонаты – синтетические производные фосфоновых кислот, характеризуются заменой атома кислорода в молекуле пиродифосфата на атом углерода ($P-C-P$), обладают антирезорбтивными свойствами и экстенсивно применяются в современном мире в качестве антибластомных препаратов, подавляющих метастатическую резорбцию, а также в лечении остеопороза.

Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом. Происходит физико-химическое связывание с гидроксипатитом как ведущим неорганическим компонентом костной ткани на резорбтивной поверхности. Оказывает прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции. В настоящее время существует несколько поколений бисфосфонатов: первое поколение (*этидронат*, *клодронат*, *тилудронат*), второе поколение (*памидронат*, *алендронат*), третье поколение (*ибандронат*, *ризедронат*, *золедронат*).

Кальцитонин – полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, вырабатывающийся преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основные эффекты *кальцитонина* – гипокальциемический и гипофосфатемический; они реализуются за счет угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. Будучи полипептидом, *кальцитонин* при обычном приеме *per os* разрушается, поэтому должен вводиться парентерально (подкожно или внутримышечно) или в виде назального аэрозоля [1].

Различные соединения кальция проявляют разную растворимость и всасываемость в организме, что влечет за собой всевозможные вариации клиренса этого макроэлемента. Назначая определенный лекарственный препарат, врач заблаговременно оценивает не только количественные показатели действующих веществ, но также и индивидуальные потребности пациента, вплоть до органолептических характеристик.

Как правило, среднее потребление кальция с пищей составляет 600-800 мг в сутки, поэтому для достижения профилактического эффекта необходимо добавлять кальций в виде его солей.

Монотерапия кальцием характеризуется более слабыми клиническими возможностями в профилактике и комплексной терапии остеопороза, чем в комбинации с витамином D, поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция целесообразно сочетать с препаратами витамина D.

Хлорид кальция хорошо растворим в воде и, следовательно, легко всасывается, $1/5-1/3$ часть перорально введенного препарата всасывается в тонком кишечнике. Этот процесс зависит от присутствия витамина D, уровня pH (хоть $CaCl_2$ и считается сильным электролитом, в сильнощелочной среде возможно образование гидроксила кальция), особенностей диеты и наличия факторов, способных связывать Ca^{2+} . Абсорбция Ca^{2+} возрастает при его дефиците. В плазме крови около 45 % находится в комплексе с белками. Около 20 % выводится почками, остальное количество (80 %) удаляется с содержимым кишечника. Из числа биосовместимых низкотемпературных фосфатов кальция наибольший интерес представляет *кальциевый фосфат дигидрат (ДКФД)* $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$.

ДКФД наиболее растворим из биосовместимых фосфатов кальция. При 60-100 °С *ДКФД* постепенно превращается в $CaHPO_4$ (*ДКФ*). $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ находят в области костной мозоли, в почечных камнях, зубном налете, холестериновых тромбах.

Предполагают, что *ДКФД* является промежуточным продуктом минерализации костного матрикса, а также, что он ответственен за развитие кариеса. В физиологических растворах (с нейтральным значением величины pH) *ДКФД* является метастабильной фазой по отношению к другим *ортофосфатам* кальция: $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ (при pH = 6-7), $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5OH$ (при pH > 7).

Примесь Mg^{2+} ингибирует формирование гидроксилапатита из *ДКФД* (или *ДКФ*). *Дикальциевые фосфаты* очень быстро резорбируются *in vivo*, и растущая костная ткань не успевает заполнять образующиеся полости. Поэтому эти соединения не находят самостоятельного применения как заменители костной ткани, а используются как компоненты кальцийфосфатных цементных смесей, зубных паст, пищевых добавок.

К числу биосовместимых соединений помимо *ДКФД* также относится и метастабильный *октакальциевый фосфат (ОКФ)* $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ (октакальций дигидро гексафосфат пентагидрат), который часто образуется как промежуточный продукт при получении термодинамически более устойчивых фаз (например, гидроксилапатита) в узкой области нейтральных значений pH при температуре около 40 °С по реакции гидролиза или осаждения.

ОКФ имеет важное биологическое значение, поскольку это кинетически стабильный компонент зубных и мочевых камней. Считается, что октакальциевый фосфат наряду с *аморфным фосфатом кальция* является прекурсором (предшественником) при формировании костного апатита.

Аморфный фосфат кальция (АФК) $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – еще одна фаза, помимо ОКФ часто предшествующая образованию гидроксилапатита в водной среде в широкой области произведения начальных концентраций.

Состав АФК (х/у) зависит от условий осаждения: сообщается о получении аморфного фосфата кальция с $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 1,18$ (при $\text{pH} = 6,6$), $1,53$ (при $\text{pH} = 11,7$) и даже $2,5$. АФК также является биосовместимым высококоррозорируемым материалом. Долгое время ошибочно полагали, что именно АФК, а не нанокристаллический гидроксилапатит, является основной неорганической составляющей кости.

Подавляющее число работ посвящено исследованию гидролиза *трикальцевого фосфата (ТКФ)* $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Стехиометрия *трикальцевого фосфата* соответствует стехиометрии *кальцийдефицитного гидроксилапатита* ($\text{Ca/P} = 1,5$). Можно провести превращение ТКФ в гидроксилапатит без введения в систему дополнительного количества щелочи. В общем случае, реакция взаимодействия *трикальцевого фосфата* с водой зависит от значения pH [2].

Основным представителем лекарственных средств, стимулирующих образование костной ткани, является *фторид натрия* (NaF). Он индуцирует остеогенез путем стимуляции остеобластов. В процессе минерализации ионы фторида замещают гидроксильные ионы в кристаллах гидроксилапатита с образованием плохо растворимого *фтороапатита* ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3\text{F}$), более устойчивого к действию остеокластов, что ведет к росту костной ткани.

Общим недостатком фторидов являются довольно узкое “терапевтическое окно” и большие колебания биодоступности препаратов у отдельных пациентов. Для того, чтобы избежать потенциального остеогенного эффекта и развития остеомалиции на фоне лечения фторидами, их необходимо сочетать с препаратами кальция.

Из лекарственных средств, стимулирующих костеобразование, в настоящее время наибольшего внимания заслуживает *паратиреоидный гормон (ПТГ)* и его аналоги. Как известно, в больших дозах ПТГ оказывает катаболическое действие на костную ткань, что подтверждается массивной ее деструкцией при первичном гиперпаратиреозе. Однако в малых дозах при прерывистом режиме лечения ПТГ оказывает анаболический эффект. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость 3-х фармацевтических препаратов на основе паратиреоидного гормона: ПТГ 1-34 (*терипаратид*), ПТГ 1-84, аналога ПТГ-подобного пептида (*семипаратид*) [3].

Анаболические стероиды могут стимулировать костеобразование, увеличивая активность остеобластов. Они также способствуют улучшению синтеза коллагена, который является основным компонентом костной ткани.

Регулирование количеств кальция и фосфора в крови может быть результатом косвенного влияния напрямую не коррелирующих биологически активных веществ. Например, витамин D – жирорастворимый витамин, существующий в двух формах: витамин D_2 (*эргокальциферол*) и витамин D_3 (*колекальциферол*).

Поскольку витамин D в физиологических концентрациях позволяет в определенной степени компенсировать только гиповитаминоз D, но не влияет на другие витамин D-зависимые механизмы. Для лечения остеопороза все шире используют активные (или гормональные) формы витамина D (*кальцитриол* и *альфакальцидол*), механизм действия которых обусловлены влиянием не только на обмен кальция, но и на функциональную активность остеобластов, что стимулирует костеобразование.

Альфакальцидол – химический предшественник *кальцитриола*, который в организме человека быстро трансформируется в печени и костях. *Альфакальцидол* может иметь определенные преимущества перед *кальцитриолом*, в первую очередь в плане снижения частоты побочных явлений (гиперкальциемии и гиперкальциурии). Это связывают с особенностями метаболизма *альфакальцидола*, который в отличие от *кальцитриола* является модифицированной формой лекарственного средства, превращаемого в биосредах в результате метаболических процессов в само лекарственное средство.

Стронция ранелат – первый препарат для лечения остеопороза, способствующий формированию костной ткани и одновременно предотвращающий ее резорбцию, тем самым поддерживающий физиологическое ремоделирование кости.

Органическая часть соединения обеспечивает лучшие характеристики фармакокинетики и переносимости лекарственного препарата. В связи с высокой полярностью соединения отмечают низкую степень всасывания, распределения в тканях и связывания ранеловой кислоты с белками плазмы крови. *Стронция ранелат* увеличивает костеобразование за счет размножения предшественников остеобластов и синтеза коллагена; уменьшает резорбцию костной ткани за счет уменьшения дифференциации остеокластов и снижения их резорбтивной активности.

Мультикомплексные препараты – эра новых взглядов на применение, усвоение и фармакологический эффект лекарственного препарата. Создание мультикомплексов различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок представляет собой не только актуальную задачу для передовых фармацевтических производств, но и подталкивает потенциальных покупателей отказаться от тонн упаковки «лекарств» дома, заменяя их одной универсальной «таблеткой против всех болезней». Комплексные препараты прекрасно сочетают в себе активные и стабилизированные действующие начала и комфорт приема у пациента.

Определенное место в лечении и профилактике остеопороза занимает препарат оссеин-гидроксилапатит (*остеогенон*). Предполагается, что средство обладает двойной активностью: оказывает анаболический эффект на костную ткань за счет активации остеобластов и антирезорбтивное действие, ингибируя активность остеокластов.

В состав оссеина входят коллаген и неколлагеновые пептиды и белки, часть из которых обладает биологической активностью β -трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста I и II и остеокальцина, которые обладают способностью стимулировать образование костной ткани. Первый этап в ликвидации дефектов костей заключается в создании органической матрицы кости (остеоида). β -трансформирующий фактор роста стимулирует активность остеобластов, повышает их количество, способствует выработке коллагена,

а также ингибирует образование предшественников остеокластов. Инсулиноподобные факторы роста I и II стимулируют синтез коллагена и остеокальцина. Остеокальцин способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген обеспечивает формирование костной матрицы.

Кальций содержится в препарате в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 1,67:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ. Ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита определяет отсутствие пика гиперкальциемии.

Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками [3].

Опираясь на различные источники литературы, были изучены и описаны основные механизмы фосфорно-кальциевого обмена, включая роль кальция и фосфора. Проанализированы механизмы действия влияния лекарственных соединений на фосфорно-кальциевый обмен, а также их роль в профилактике и лечении различных нарушений, связанных с дисбалансом данных макроэлементов.

Проведенные исследования, позволили получить обширные данные о роли соединений кальция и фосфора в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в организме. Установлено, что условие стабильного содержания кальция и фосфора в организме является существенным для надлежащего функционирования многих органов и систем организма, в том числе костной ткани, зубов и сердечно-сосудистой системы.

Лекарственные препараты, содержащие кальций и фосфор, могут применяться для лечения и профилактики таких заболеваний, как остеопороз, рахит, гиперфосфатемия и гипокальциемия. Благодаря своему действию, они восстанавливают баланс кальция и фосфора и способствуют укреплению костной ткани.

Таким образом, лекарственные средства на основе соединений кальция и фосфора являются важными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена и эффективными соединениями для лечения и профилактики некоторых заболеваний, связанных с нарушениями этого обмена.

Количество исследований и публикаций в области фармакотерапии нарушений метаболизма кальция и фосфора, регуляции фосфорно-кальциевого обмена велико, и продолжает расти с каждым днем, что подтверждает и отмечает актуальность проблемы. Дальнейшие исследования в области разработки и оптимизации лекарств на основе соединений кальция и фосфора являются перспективным направлением для фармацевтической химии.

Современные исследования направлены на изучение перспектив применения генной терапии в лечении нарушений фосфорно-кальциевого обмена, и, возможно, в недалеком будущем это станет возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шепелькевич, А. П. Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение: учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. внутр. болезней. – Мн. : БГМУ, 2007. – 28 с.
2. Вересов, А. Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция / А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 48, № 4. – С. 52-64.
3. Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МЕЖДУ БЕЛКОМ ID 6VPZ И ПЕРСПЕКТИВНЫМ ЛИГАНДОМ $C_{31}H_{32}N_4O_6$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-1

MOLECULAR DOCKING BETWEEN PROTEIN ID 6VPZ AND PROMISING LIGAND CHINO₆ FOR THE TREATMENT OF HIV-1

A. A. Kashaeva¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}, Е. А. Дикусар²

A. Kashaeva¹, S. Shahab^{1,2,3}, E. A. Dikumar²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
akashaeva28112001@gmail.com

²Государственное научное учреждение «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»

³Государственное научное учреждение «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²The State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry
of the National Academy of Sciences of Belarus"

³State Scientific Institution "Institute of Chemistry of New Materials
of the National Academy of Sciences of Belarus"