

Физиология обмена кальция в почках

Пигарова Е.А.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Биологические функции кальция включают поддержание целостности скелета, передачу внутриклеточного сигнала, проницаемость клеток, сопряжение возбуждения-секреции и возбуждения-сокращения, а также оплодотворение клетки. Кальций в организме существует в различных формах: ионизированный, связанный с комплексами и связанный с белками, и только две первых формы могут проходить через мембраны клеток и фильтроваться почками. Данный обзор освещает физиологию, регуляцию и патогенез нарушений обмена кальция в почках. *Ключевые слова:* кальций, метаболизм кальция, транспорт кальция, почки, нефрон.

Physiology of calcium metabolism in kidneys.

Pigarova E.A.*

Resume. Biologic functions of calcium include maintenance of skeletal integrity, signal transduction, cell permeability, excitation-secretion and excitation-contraction coupling and cell fertilization. There are various forms of calcium in the body: ionized, complexed and protein bound, and only two first forms can be filtered at the glomerulus and cross cell membranes. The present review covers the topics of physiology, regulation and pathogenesis of disturbances of renal calcium metabolism. *Keywords:* calcium, calcium metabolism, calcium transport, kidneys, nephron.

*Автор для переписки/Correspondence author – kpigarova@gmail.com

Введение

Кальций поддерживает различные физиологические функции в организме: как макроскопический структурный элемент в кости и как молекулярный триггер для внутриклеточной передачи сигнала. Для этого внутриклеточные уровни кальция регулируются гомеостатическими механизмами, действующими в миллимолярном диапазоне. Биологические функции кальция включают передачу сигнала, регуляцию проницаемости клеток, сопряжение возбуждения-секреции и возбуждения-сокращения, оплодотворение клетки, с одной стороны, и поддержание целостности скелета, с другой стороны.

Концентрация кальция внеклеточной жидкости у взрослых людей составляет порядка 10 мг/дл (5 мЭкв/л, 2,5 ммоль/л). Изначально считалось, что кальций плазмы существует в связанной с белками и свободной, способной к диффузии, форме. Позже было показано, что фактически существует три различных химических формы кальция в крови: связанный с белками, в комплексах (но способный к диффузии) и ионизированный. Сорок процентов кальция крови связано с белками плазмы, и 90% случаев с альбумином. Минимальный процент кальция связан с бета-глобулином, альфа2-глобулином, альфа1-глобулином и гамма-глобулином. Десять процентов кальция крови находится в комплексах с малыми поливалентными анионами. В большинстве случаев комплексы образуются с фосфатом, цитратом, реже – с бикарбонатом и сульфатом [15].

Различные формы кальция очень важны, так как только ионизированный кальций и кальций, связанный с комплексами, могут проходить через мембраны

клеток и фильтроваться почками. Эти фракции зависят от концентрации общего кальция, pH крови, концентрации белка в крови, концентрации комплексных анионов [13].

Повышение концентрации общего кальция, как правило, сопровождается одновременным повышением ультрафильтруемого кальция, по крайней мере, до достижения концентрации общего кальция порядка 4 ммоль/л. При концентрациях общего кальция, превышающих 4 ммоль/л, доля ультрафильтруемой фракции снижается. Предполагается, что снижение ультрафильтрации кальция при гиперкальциемии является результатом формирования нерастворимого $\text{Ca}_3(\text{P}_{04})$ -белкового комплекса, что подтверждается также параллельным снижением концентрации ультрафильтруемого фосфата [14].

Изменения в концентрации белков крови обычно сопровождаются изменением концентрации общего белка, таким образом, фракция ультрафильтруемого кальция остается постоянной. Тем не менее, при выраженной гипопроотеинемии ультрафильтруемая фракция увеличивается [2].

Концентрация свободного ионизированного кальция находится в обратной зависимости от pH: повышение кислотности приводит к увеличению ионизированного кальция, тогда как защелачивание – к снижению [2]. Повышение концентрации таких анионов, как фосфат, цитрат, сульфат или бикарбонат, снижает концентрацию ионизированного кальция, повышая комплексобразование [14].

Концентрация кальция во внеклеточной жидкости представляет собой динамический баланс между ки-

шечной абсорбцией, почечной реабсорбцией и костной резорбцией. Среднее потребление кальция с пищей составляет около 1000 мг в сутки, 200 мг из которого всасывается в кишечнике, а 800 мг выделяется с калом. При балансе средняя кишечная абсорбция соответствует объему кальция, выделяемого почками, в то же время отложение и высвобождение кальция из кости одинаковое. Таким образом, около 200 мг кальция выделяется почками ежедневно. У взрослых баланс кальция практически равен нулю, свидетельствуя о том, что в условиях отсутствия кальция, например, при лактации, почки являются основным местом регуляции обмена кальция [2].

Ответ почек на изменения внеклеточного кальция с большей вероятностью опосредуется через кальций-чувствительные рецепторы, которые экспрессируются в областях действия паратиреоидного гормона (ПТГ) и вазопрессина на почки [7].

Транспорт кальция в нефроне

Как уже упоминалось выше, поддержание баланса внеклеточного кальция требует ежедневной экскреции 200 мг кальция. Объем выделяемого кальция является результатом разницы между фильтруемым и реабсорбированным кальцием. У здоровых людей 10 мг/мин, или 14 400 мг/сут, или 1–2% фильтруемого кальция экскретируется с выделяемой мочой, оставшиеся 99–98% реабсорбируются. Относительный вклад в сохранение кальция и его регуляция в различных частях нефрона различны [14].

Кальций реабсорбируется на всем протяжении нефрона (рис. 1). Основными областями реабсорбции

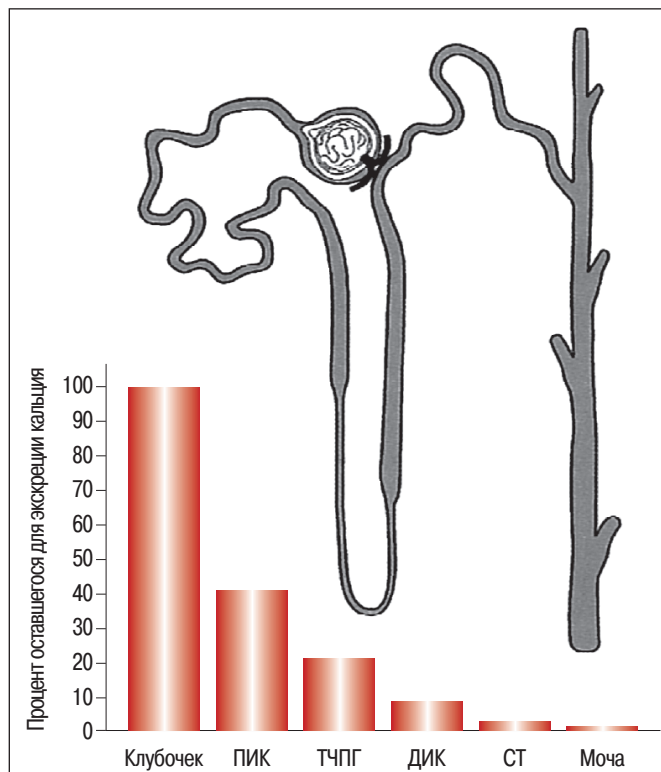


Рис. 1. Абсорбция кальция в почках. Диаграмма описывает процент отфильтрованного кальция, остающийся в клубочке, проксимальном извитом канальце (ПИК), толстой восходящей части петли Генле (ТЧПГ), дистальном извитом канальце (ДИК), собирательной трубке (СТ) или в конечной моче [2].

кальция являются проксимальные извитые и прямые канальцы, толстая восходящая часть петли Генле и дистальные канальцы. Окончательная коррекция экскреции кальция достигается в собирательных трубках, где транспорт кальция может носить как всасывательный, так и экскреторный характер.

60–70% фильтруемого кальция реабсорбируется в проксимальных трубках, дополнительно 20% реабсорбируется в толстой части петли Генле и 5–10% — в дистальных трубках. Таким образом, только 0,5–1,5% кальция выводится с мочой в обычных условиях [14].

Почечное выведение кальция начинается с процесса ультрафильтрации кальция через капилляры клубочка. Как уже говорилось ранее, ультрафильтруемыми формами кальция являются ионизированный и в комплексах с небольшими анионами. Кальций, связанный с белками плазмы, не фильтруется [32].

Ультрафильтрация в клубочке является пассивным процессом, движимым силами общего гидравлического и осмотического градиента давления между мембранами капилляров. Клубочек не относится к месту регуляции абсорбции или гомеостаза кальция. Но необходимо держать в уме, что ПТГ подавляет коэффициент гломерулярной ультрафильтрации, что может способствовать кальций-сберегающему действию гормона (при гиперкальциемии) [37]. Транскрипты mPNC для рецепторов к ПТГ 1 и 2 типов, PTH1R и PTH2R экспрессируются в клубочке [36].

После ультрафильтрации кальция, начинается процесс его реабсорбции, происходящий на протяжении всего нефрона. Основной объем кальция всасывается обратно в кровь **в проксимальных извитых и прямых канальцах** за счет энергетически пассивного транспорта через межклеточные пространства. В то же время, небольшое количество кальция может реабсорбироваться активно через клеточные мембраны этих сегментов нефрона [14].

Транспорт кальция **в тонком нисходящем и тонком восходящем сегментах петли Генле** практически отсутствует в связи с низкой проницаемостью клеток для ионов кальция и отсутствия активного транспорта.

20–25% фильтруемого кальция реабсорбируется **в толстой части петли Генле**. Толстая часть петли Генле состоит из мозговой и корковой частей. Это разделение очень важно, так как между ними имеют место существенные функциональные и межвидовые различия. Реабсорбция кальция происходит и в мозговой, и в кортикальной части толстой восходящей петли Генле, но выраженность этого процесса не одинакова. Данные исследований свидетельствуют, что в мозговой части толстой восходящей части петли Генле в целом базальная абсорбция кальция происходит путем его пассивного транспорта через межклеточные пространства, а в кортикальной части имеет место активный транспорт [14].

Дистальные извитые канальцы абсорбируют от 8% до 10% фильтруемого кальция. Несмотря на небольшую продолжительность этих канальцев, они являются основным местом гормональной регуляции ПТГ, кальцитонина и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В этом же сегменте

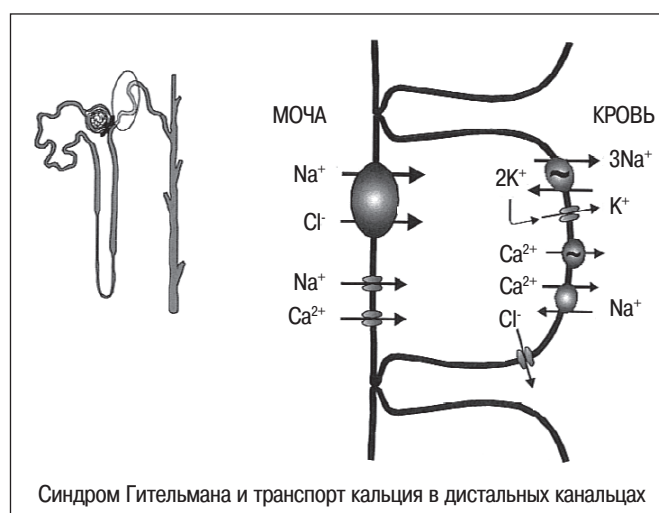


Рис. 2. Реабсорбция кальция и натрия дистальными извитыми канальцами [2].

тиазидные диуретики разобщают транспорт кальция и натрия, ингибируя транспорт натрия и тем самым увеличивая абсорбцию кальция.

Абсорбция кальция в дистальном извитом канальце (рис. 2) происходит всецело путем активного транс-клеточного транспорта. В этой связи она кардинально отличается от абсорбции кальция в проксимальных канальцах, которая полностью пассивная и параклеточная по своей природе, или абсорбции кальция толстой восходящей частью, в которой параллельно происходит два вида транспорта.

Активный транспорт кальция через клетки дистальных извитых канальцев начинается с входа в клетку кальция через кальциевые каналы в апикальной клеточной мембране. Прохождение кальция через базолатеральную мембрану происходит через совместную работу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и Ca^{2+} -АТФаза ионных каналов [2].

Синдром Гительмана и транспорт кальция в дистальных канальцах

Вариант синдрома Барттера, описанного Гительманом, характеризующийся потерей натрия, калия и гипермагниемией, также ассоциирован со снижением экскреции кальция [20]. Причина синдрома Гительмана — инактивирующие мутации в гене Na/Cl ко-транспортера апикальной мембраны (*SLC12A3*). Гипокальциурия при синдроме Гительмана может быть объяснена на модели абсорбции кальция в дистальных канальцах, представленной на рисунке 2.

Направление и объем абсорбции натрия и кальция имеют обратную зависимость. Нарушение работы Na/Cl ко-транспортера увеличивает абсорбцию кальция [25].

Вклад собирательных трубочек в реабсорбцию кальция очень небольшой. В некоторых исследованиях была обнаружена даже небольшая секреторная активность клеток собирательных трубочек в отношении кальция. В настоящее время представляется, что секреторный транспорт кальция может играть определенную роль в регуляции экскреции кальция при возникновении длительных изменений транс-эпителиального заряда, например, как адаптивный ответ на изменения минералокортикоидного статуса. Какого-либо влияния ПТГ и вазопрессина на реабсорбцию кальция в этом сегменте нефрона не выявлено [2, 31, 32].

Регуляция транспорта кальция в почках

Различные физиологические, патологические, гормональные и фармакологические факторы оказывают влияние на реабсорбцию кальция в почках. Наиболее важные из них представлены в таблице 1 и рассматриваются далее.

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон — самый важный регулятор почечного транспорта кальция. ПТГ повышает реабсорбцию кальция в почках и снижает экскрецию кальция почками. При полном отсутствии ПТГ или при ПТГ-дефицитных состояниях выявляется нарушение канальцевой реабсорбции кальция и гиперкальциурия. Стимуляционный эффект ПТГ на транспорт кальция ограничивается дистальными сегментами нефрона. Парадоксально, но ПТГ снижает абсорбцию кальция проксимальными канальцами, а его кальций-сберегающее действие всецело зависит от его влияния на толстую восходящую часть петли Генле и дистальные извитые канальцы [2, 30].

В проксимальных канальцах ПТГ ингибирует Na -зависимую реабсорбцию фосфатов (Na^+/Pi). ПТГ повышает активность 1-альфа гидроксилазы 25(ОН) витамина Д, глюконеогенез, аммонийогенез, а также влияет на Na^+/Pi абсорбцию, Na^+/H^+ обмен и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен, которые могут включать проведение сигнала ионами кальция, но не оказывают значимых эффектов на суммарную абсорбцию кальция [19].

Таблица 1

Факторы, регулирующие транспорт кальция в почках [2].

Сегмент нефрона	Доля реабсорбируемого кальция в нормальных условиях, %	Повышение реабсорбции кальция	Снижение реабсорбции кальция
Проксимальные канальцы	61	Сокращение объема циркулирующей жидкости, перегрузка фосфатами	Расширение объема циркулирующей жидкости, недостаток фосфатов, ацетазоламид (Диакарб)
Тонкая часть нисходящей петли Генле	9		Осмотические диуретики (калия ацетат, маннитол, мочевины)
Восходящая часть петли Генле	20	ПТГ, кальцитонин	Фуросемид, буметанид (Буфенокс)
Дистальные извитые канальцы	5	ПТГ, кальцитонин, тиазидные диуретики, амилорид, перегрузка фосфатами, алкалоз, недостаток минералокортикоидов	Ацидоз
Собирательные трубочки	3		
Выводимая моча	<1		

Стимулирующий эффект ПТГ на абсорбцию кальция проявляется только в кортикальных толстых частях восходящей петли Генле, за счет активного трансцеллюлярного транспорта. В дистальных канальцах ПТГ стимулирует апикальное вхождение кальция в клетку, опосредованное дигидропиридин-чувствительными кальциевыми каналами. Это происходит за счет гиперполяризации клеточной мембраны и изменения электрохимической движущей силы для входа кальция в клетку [18, 19].

Кальцитонин

Влияние кальцитонина на экскрецию кальция достаточно противоречиво. Гормон С-клеток щитовидной железы, представляющий собой 32-аминокислотный белок, может оказывать как гиперкальциурическое, так и гипокальциурическое действие. Высокие дозы кальцитонина повышают экскрецию кальция, а физиологические — снижают его экскрецию. У человека кальцитонин снижает фракционную экскрецию кальция и снижает гиперкальциемию в дозозависимой манере. У тиропаратиреоидэктомированных крыс кальцитонин повышает абсорбцию кальция, так же как и ПТГ [4]. В основе кальций-сохраняющего действия кальцитонина лежит его способность стимулировать абсорбцию кальция медулярными толстыми частями восходящей петли Генле и дистальными канальцами [12]. В дистальных извитых канальцах кальцитонин и ПТГ стимулируют аденилатциклазу до сравнимых уровней. В то же время физиологическое значение кальцитонина нередко ставится под сомнение: кальцитонин в норме циркулирует в крови в очень низкой концентрации, оперативное удаление щитовидной железы не оказывает значимого эффекта на обмен кальция, так же как и состояния, связанные с выраженным повышением уровня кальцитонина в крови, не проявляются гиперкальциемией [17].

Витамин Д

Хотя кишечник и костная ткань чаще упоминаются как место действия витамина Д, существуют значимые свидетельства того, что витамин Д также влияет на обмен кальция в почках, повышая его реабсорбцию. Физиологические функции витамина Д опосредуются его метаболитом, 1-альфа-25-дигидроксивитамином Д₃ (1,25(ОН)₂Д₃, кальцитриол), который образуется 1-альфа-гидроксированием 25(ОН)Д₃ в клетках проксимальных канальцев [33].

Почечная 1-альфа-гидроксилаза, митохондриальный фермент цитохрома Р450, регулируемая ПТГ в проксимальных извитых канальцах и кальцитонином в проксимальных прямых канальцах [35]. Гипофосфатемия стимулирует 1-альфа-гидроксилазу, а гиперкальциемия подавляет ее активность. Именно из-за влияния множества дополнительных факторов, 1,25(ОН)₂Д₃ может проявлять различные эффекты на метаболизм кальция в почках. В исследованиях *in vivo* было показано, что 1,25(ОН)₂Д₃ может повышать, снижать и не оказывать влияния на экскрецию кальция [14, 23].

Биологически активный 1,25(ОН)₂Д₃ является жирорастворимым секостероидным гормоном, хорошо проникающим через клеточные мембраны. Его эффекты опосредуются через связывание активной формы витамина с его рецепторами (VDR) и активацию специфических элементов ДНК, регулирующих транскрипцию различных генов, список которых включает: кальциевые каналы (*TrpV5*, *TrpV6*), кальций-связывающие белки (*кальбиндин D28k*, *кальбиндин D9k*), фосфокиназу С, аденилатциклазу, Са²⁺ фосфатазу, кальцитонин, ПТГ и, что немаловажно, гены рецепторов к ПТГ [2, 10].

Другие гормоны

Введение альдостерона в дистальные канальцы повышает транспорт кальция [27], тогда как в присутствии в первичной моче повышенного уровня натрия снижает реабсорбцию кальция и нивелирует влияние альдостерона, что, как считается, происходит через влияние на кальциевые каналы Т- и L-типов (блокируется мибефрадилем и дилтиаземом). Было показано, что и другие стероидные гормоны, такие как тестостерон, прогестерон и эстрадиол, повышают абсорбцию кальция путем этих же механизмов [8, 9, 11].

Внеклеточный объем жидкости

Увеличение внеклеточного объема жидкости повышает экскрецию кальция, тогда как его уменьшение — снижает. Это происходит через непрямые механизмы. Абсорбция кальция в проксимальных канальцах является пассивной и связана с абсорбцией кальция и воды, поэтому изменения в проксимальной абсорбции воды и соли приводят к параллельным изменениям транспорта кальция.

При быстром увеличении внеклеточного объема снижается концентрация ионизированного кальция плазмы крови с последующей стимуляцией секреции ПТГ. Повышенные уровни ПТГ, в свою очередь, уже напрямую стимулируют абсорбцию кальция дистальными извитыми канальцами, что приводит к еще большей экскреции кальция с мочой [2].

Кислотно-щелочной баланс

Метаболический ацидоз повышает экскрецию кальция при любой его выраженности в крови, тогда как метаболический алкалоз снижает экскрецию кальция. В основе этих процессов лежит вымещение кальция, связанного с альбумином, и повышение ионизированной и ультрафильтруемой фракции кальция в крови при ацидозе, без влияния на концентрацию общего кальция крови, при этом хронический ацидоз не оказывает влияния на секрецию ПТГ. Наблюдающееся при ацидозе повышение концентрации бикарбонатов в дистальных канальцах (за счет снижения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах), приводит к снижению реабсорбции кальция и повышает его экскрецию [14, 22, 24, 26].

Недостаток фосфатов

Хроническая недостаточность фосфатов приводит к выраженному повышению кальциевой экскреции [5].

Несмотря на то, что сама по себе гипофосфатемия может приводить к снижению уровней ПТГ, что усугубляет снижение абсорбции кальция, эффект недостатка фосфатов на экскрецию кальция независим от ПТГ [2], но более точные механизмы этих процессов пока неясны.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия оказывает несколько эффектов на обмен кальция в почках. Неоднократно в исследованиях отмечалось, что инфузия кальция снижает скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Гиперкальциемия приводит к снижению коэффициента ультрафильтрации, приводя к снижению СКФ и в отдельно взятом нефроне, и в почках в целом, и эти эффекты не происходят в отсутствии ПТГ. Рецепторы к ПТГ 1 и 2 типов экспрессируются в клетках клубочка, а *CaSR* — нет. Инфузия кальция повышает экскрецию кальция и натрия, но экскреция кальция повышается до значимо больших величин, чем экскреция натрия, свидетельствуя о специфическом ингибирующем эффекте гиперкальциемии на транспорт кальция в дистальных канальцах, где абсорбция кальция и натрия может быть разобщена [2].

Физиологическая ценность *CaSR* в почечном транспорте кальция была установлена при идентификации гипер- и гипокальциемических заболеваний вследствие мутаций в гене *CaSR*: наследственная гипокальциурическая и гиперкальциемия и неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз, развивающиеся вследствие инактивирующих мутаций гена, тогда как аутосомно-доминантная форма гипокальциемии происходит от активирующих мутаций [1, 21].

Мочегонные препараты

Все диуретики, за исключением тиазидных, повышают экскрецию кальция. Выраженность гиперкальциурического действия зависит от конкретного препарата и его диуретической активности. Препараты, подобные ацетазоламиду, действующие на уровне проксимальных канальцев, вызывают лишь небольшие изменения в экскреции кальция, тогда как петлевые диуретики, обладающие наиболее мощным мочегонным действием, вызывают значимое повышение экскреции кальция с мочой [30, 38].

Ацетазоламид и другие ингибиторы карбоангидразы блокируют абсорбцию бикарбонатов в проксимальных канальцах, лимитируя этим рН-градиент в просвете канальца, против которого ионы H^+ не могут быть обменены на ионы Na. Повышение концентрации бикарбоната в просвете дистальных канальцах снижает реабсорбцию кальция, увеличивая его выведение [38].

Петлевые диуретики (фуросемид, пиретанид, тора-семид, этакриновая кислота) блокируют Na-K-Cl ко-транспорт апикальной мембраны, и этим нивелируют движущую силу пассивной параклеточной абсорбции кальция с соответствующим повышением его экскреции. Выраженность натриуреза параллельна кальциу-резу [2, 6, 30].

Тиазидные диуретики, блокирующие Na-Cl ко-транспорт в дистальных извитых канальцах, обладают рядом уникальных характеристик одновременного снижения экскреции кальция при повышенном выведении натрия. Гипокальциурический эффект тиазидных диуретиков формирует основу для их применения для лечения идиопатической гиперкальциурии. Гипокальциурический эффект тиазидных диуретиков не зависит от ПТГ [14, 29, 34].

Калийсберегающие диуретики, амилорид и триамтерен, селективно блокируют эпителиальные Na-каналы (ENaC) собирательных трубочек, гиперполяризуя клетки. В отличие от них спиронолактон, блокатор рецепторов к альдостерону, деполяризует клеточные мембраны этих клеток [3]. Гиперполяризация мембраны клеток собирательных трубочек активирует апикальные кальциевые каналы, уменьшая экскрецию кальция. При этом в исследованиях выявлены различия в действии амилорида и триамтерена, в которых было показано, что последний, несмотря на одинаковый механизм действия препаратов, может также вызывать повышенное выведение кальция с мочой, кристаллургию и образование почечных камней, объяснений которым пока не нашлось. При этом необходимо отметить, что камни, образующиеся при применении триамтерена, состоят из кристаллизованного триамтерена, белка и оксалата кальция или мочевой кислоты [2, 16].

Публикация выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК-2852.2010.7)

Литература

1. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Беляева А.В., Тюльпаков А.Н., Рожинская Л.Я. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — № 3 (24). — С. 28–33.
2. Alpern R.J., Hebert S.C. Seldin and Giebisch's *The Kidney* (4th edition) // Academic Press. — 2007. — P. 1851–1890.
3. Benos D.J., Awaad M.S., Ismailov I.I., Johnson J.P. Structure and function of amiloride-sensitive Na^+ channels // *J Membr Biol.* — 1995 Jan. — № 143 (1). — P. 1–18.
4. Berndt T.J., Knox F.G. Effects of parathyroid hormone and calcitonin on electrolyte excretion in the rabbit // *Kidney Int.* — 1980 Apr. — № 17 (4). — P. 473–8.
5. Berner Y.N., Shike M. Consequences of phosphate imbalance // *Annu Rev Nutr.* — 1988. — № 8. — P. 121–48.
6. Boland P.S., Garland H.O. Effects of D-glucose, L-glucose and D-mannitol on renal calcium handling and general renal function in the rat // *Exp Physiol.* — 1993 Mar. — № 78 (2). — P. 165–74.
7. Brown E.M., Hebert S.C. A cloned Ca^{2+} -sensing receptor: a mediator of direct effects of extracellular Ca^{2+} on renal function? // *J Am Soc Nephrol.* — 1995. — № 6 (6). — P. 1530–40.
8. Brunette M.G., Leclerc M. Effect of estrogen on calcium and sodium transport by the nephron luminal membranes // *J Endocrinol.* — 2001 Aug. — № 170 (2). — P. 441–50.
9. Brunette M.G., Leclerc M. Renal action of progesterone: effect on calcium reabsorption // *Cell Endocrinol.* — 2002 Aug 30. — № 194 (1–2). — P. 183–90.
10. Burnatowska M.A., Harris C.A., Sutton R.A., Seely J.F. Effects of vitamin D on renal handling of calcium, magnesium and phosphate in the hamster // *Kidney Int.* — 1985 Jun. — № 27 (6). — P. 864–70.
11. Couchourel D., Leclerc M., Filep J., Brunette M.G. Testosterone enhances calcium reabsorption by the kidney // *Mol Cell Endocrinol.* — 2004 Jul 30. — № 222 (1–2). — P. 71–81.

12. Di Stefano A., Elalouf J.M., Garel J.M., de Rouffignac C. Modulation by calcitonin of magnesium and calcium urinary excretion in the rat // *Kidney Int.* – 1985 Feb. – № 27 (2). – P. 394–400.
13. Dimke H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Molecular basis of epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} transport: insights from the TRP channel family // *J Physiol.* – 2011 Apr 1. – № 589 (Pt 7). – P. 1535–42.
14. Friedman P.A. Calcium transport in the kidney. Current Opinion in Nephrology & Hypertension // 1999. – 8 (5). – P. 589–595.
15. Friedman P.A. Renal Calcium Transport: Sites and Insights // *Physiology* February. – 1988. – V. 3 (1). – P. 17–20.
16. Garty H., Benos D.J. Characteristics and regulatory mechanisms of the amiloride-blockable Na^{+} channel // *Physiol Rev.* – 1988 Apr. – № 68 (2). – P. 309–73.
17. Gesek F.A., Friedman P.A. Calcitonin stimulates calcium transport in distal convoluted tubule cells // *Am J Physiol.* – 1993 Apr. – № 264 (4 Pt 2). – P. F744–51.
18. Gesek F.A., Friedman P.A. Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells // *J Clin Invest.* – 1992 Aug. – № 90 (2). – P. 429–38.
19. Gesek F.A., Friedman P.A. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells // *J Clin Invest.* – 1992 Sep. – № 90 (3). – P. 749–58.
20. Graziani G., Fedeli C., Moroni L., Cosmai L., Badalamenti S., Ponticelli C. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects // *QJM.* – 2010 Oct. – № 103 (10). – P. 741–8.
21. Guarnieri V., Canaff L., Yun F.H., Scillitani A., Battista C., Muscarella L.A., Wong B.Y., Notarangelo A., D'Agruma L., Sacco M., Cole D.E., Hendy G.N. Calcium-sensing receptor (CASR) mutations in hypercalcemic states: studies from a single endocrine clinic over three years // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010 Apr. – № 95 (4). – P. 1819–29.
22. Halperin M.L., Cheema Dhadli S., Kamel K.S. Physiology of acid-base balance: links with kidney stone prevention // *Semin Nephrol.* – 2006 Nov. – № 26 (6). – P. 441–6.
23. Iida K., Shinki T., Yamaguchi A., DeLuca H.F., Kurokawa K., Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1995 Jun 20. – № 92 (13). – P. 6112–6.
24. Jeong J.H., Bae E.H. Hypercalcemia associated with acute kidney injury and metabolic alkalosis // *Electrolyte Blood Press.* – 2010 Dec. – № 8 (2). – P. 92–4.
25. Knoers N.V., Levchenko E.N. Gitelman syndrome // *Orphanet J Rare Dis.* – 2008 Jul 30. – № 3. – P. 22.
26. Laing C.M., Toye A.M., Capasso G., Unwin R.J. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2005 Jun. – № 37 (6). – P. 1151–61.
27. Leclerc M., Brunette M.G., Couchourel D. Aldosterone enhances renal calcium reabsorption by two types of channels // *Kidney Int.* – 2004 Jul. – № 66 (1). – P. 242–50.
28. Lee C.T., Chen H.C., Lai L.W., Yong K.C., Lien Y.H. Effects of furosemide on renal calcium handling // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2007 Oct. – № 293 (4). – P. F1231–7.
29. Lee C.T., Shang S., Lai L.W., Yong K.C., Lien Y.H. Effect of thiazide on renal gene expression of apical calcium channels and calbindins // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004 Dec. – № 287 (6). – P. F1164–70.
30. Lee M., Partridge N.C. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2009 Jul. – № 18 (4). – P. 298–302.
31. Loffing J., Loffing-Cueni D., Valderrabano V., Kläusli L., Hebert S.C., Rossier B.C., Hoenderop J.G., Bindels R.J., Kaissling B. Distribution of transcellular calcium and sodium transport pathways along mouse distal nephron // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2001 Dec. – № 281 (6). – P. F1021–7.
32. Markadieu N., Bindels R.J., Hoenderop J.G. The renal connecting tubule: Resolved and unresolved issues in Ca^{2+} transport // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2011 Jan. – № 43 (1). – P. 1–4.
33. Messa P., Alfieri C., Rastaldi M.P. Recent insights into vitamin D and its receptor // *J Nephrol.* – 2011 May-Jun. – № 24 Suppl 18. – P. S30–7.
34. Stefíková K., Spustová V., Džurík R. Acute effect of hydrochlorothiazide on renal calcium and magnesium handling in postmenopausal women // *Physiol Res.* – 1999. – № 48 (4). – P. 327–30.
35. Suda T., Shinki T., Kurokawa K. The mechanisms of regulation of vitamin D metabolism in the kidney // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 1994 Jan. – № 3 (1). – P. 59–64.
36. Usdin T.B., Bonner T.I., Harta G., Mezey E. Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat // *Endocrinology.* – 1996 Oct. – № 137 (10). – P. 4285–97.
37. Van Abel M., Hoenderop J.G., van der Kemp A.W., Friedlaender M.M., van Leeuwen J.P., Bindels R.J. Coordinated control of renal Ca^{2+} transport proteins by parathyroid hormone // *Kidney Int.* – 2005 Oct. – № 68 (4). – P. 1708–21.
38. Wong P.S., Barclay P.L., Newman M.J., Johns E.J. The influence of acetazolamide and amlodipine on the intracellular sodium content of rat proximal tubular cells // *Br J Pharmacol.* – 1994 Jul. – № 112 (3). – P. 881–6.

Пигарова Е.А. ст.н.с., к.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва
E-mail: kpigarova@gmail.com