

*Review article*

## **Calcium and anti-aging medicine.**

Yoshikazu Yonei <sup>1)</sup>, Bagyevna Gulbahar Hadzaevja <sup>2)</sup>

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

2) Lithuanian University of Health Science, Vilnius, Lithuania

Glycative Stress Research 2019; 6 (2): 113-125

(c) Society for Glycative Stress Research

Обзорная статья.

## **Кальций и омолаживающая медицина.**

Иошикадзу Ионей <sup>1)</sup>, Багъевна Гульбахар Хадзаева <sup>2)</sup>

1) Центр медицинских исследований против старения и Центр Исследований Гликативного стресса, факультет жизни и медицинских наук, Университет Дошиша, Киото, Япония

2) литовский Университет медицинских наук, Вильнюс, Литва

### **Абстрактный**

Кальций (Ca) играет важную роль в клетках и тканях человека. Тем не менее, потребление Ca и витамина D не является полностью достаточным в Японии, и большое количество японцев, как оказалось, не соответствует диетическим требованиям. Ca является основным компонентом костей и зубов. Дефицит Ca является причинным фактором риска старения костей, таким как снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз. Внутриклеточные и внеклеточные концентрации ионов Ca ( $Ca^{2+}$ ) должным образом контролируются, и существует внеклеточный градиент концентрации  $Ca^{2+}$  в десять тысяч раз больше, чем внутриклеточный. Внутриклеточный Ca хранится в эндоплазматическом ретикулуме и саркоплазматическом ретикулуме и высвобождается при стимуляции, например, при мышечном сокращении, высвобождении нейромедиаторов и экзоцитозе гормонов. Кроме того, Ca играет важную роль в гомеостазе кожи. Градиент концентрации Ca также существует в эпидермисе и находится в наибольшей концентрации непосредственно под роговым слоем. Это способствует образованию кожного барьера. Кератиноциты, которые образуются в базальном слое, переходят в поверхностный слой кожи через кальциевый градиент в процессе дифференцировки и созревания. Термочувствительный переходный рецепторный потенциал (ТРП) канала участвует в чувствительности кожи. Концентрация  $Ca^{2+}$  регулируется  $Ca^{2+}$  каналом, и чувствительность к стимулам изменяется. Возрастные биологические изменения значительно влияют на эти системы. Амортизация Калифорния возможность поглощения вызывает хронический Ca-де-тивность. Потеря Ca в костях и увеличение секреции паратормона (ПТГ) в паращитовидной железе вызывают

эктопическую кальцификацию. Структурные изменения в компонентном белке каналов, которые индуцируются старением и гликативным стрессом, вызывают утечку Ca. Следовательно, градиент концентрации  $Ca^{2+}$  ослабляется и внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  увеличивается. Для поддержания гомеостаза организма со стабильным градиентом концентрации  $Ca^{2+}$  необходимы следующие мероприятия: 1. Предотвращение недостаточного потребления Ca. 2. Предотвращение структурной модификации белков в каналах  $Ca^{2+}$ , например, контрмеры против гликативного стресса.

**Ключевые слова:** градиент концентрации  $Ca^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  каналы, паратормон, кожный барьер, транзитный рецепторный потенциал (ТРП) каналов, дефицит Ca

## Вступление

Недостаточное потребление кальция часто встречается в японских диетических привычках. Кальций, который усваивается с пищей, поступает в организм через процесс пищеварения и всасывания через кишечник. Кальций, который растворяется в виде Иона кальция ( $Ca^{2+}$ ) во внеклеточной жидкости, а также существует в цитоплазме и клеточных органеллах, играет значительную роль во всех клетках организма. Функции кальция в клетках разнообразны следующим образом: передача сигнала, регуляция активности ферментов, контроль апоптоза, экзоцитоз нейротрансмиттеров и гормонов, сокращение мышечных волокон. Эти метаболизмы кальция влияют на образ жизни, такие как физические упражнения и привычки в еде, а также возрастные физические изменения. Напротив, возрастные нарушения обмена кальция проявляются в виде фенотипа, такого как остеопороз, кальцификация кровеносных сосудов и снижение силы мышечного сокращения. В данной работе описываются эффекты кальциевого диабололизма на весь организм и обсуждается профилактика отдельно с тремя элементами по степени старения, факторам риска старения организма и старению кожи.

## Кальций и омолаживающая медицина

Кальций, который необходим для физических нагрузок, обеспечивается при приеме пищи, а всасывание  $Ca^{2+}$  в кишечнике происходит через слизистую оболочку тонкой кишки<sup>1)</sup>, поскольку кальций превращается в  $Ca^{2+}$  под действием желудочной кислоты. Всасывание кальция снижается из-за инфекции *Helicobacter pylori*, атрофического гастрита, приема ингибитора желудочной секреции и снижения секреции желудочной кислоты, гипоацидности или ахлоргидрии, которые индуцируются старением. Таким образом, министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения установило контрольное потребление кальция в день, поскольку количество потребляемого кальция у пожилых людей больше, чем у молодых<sup>2)</sup>; 650 мг в возрасте от 30 до 49 лет, 700 мг в возрасте от 50 до 69 лет и 750

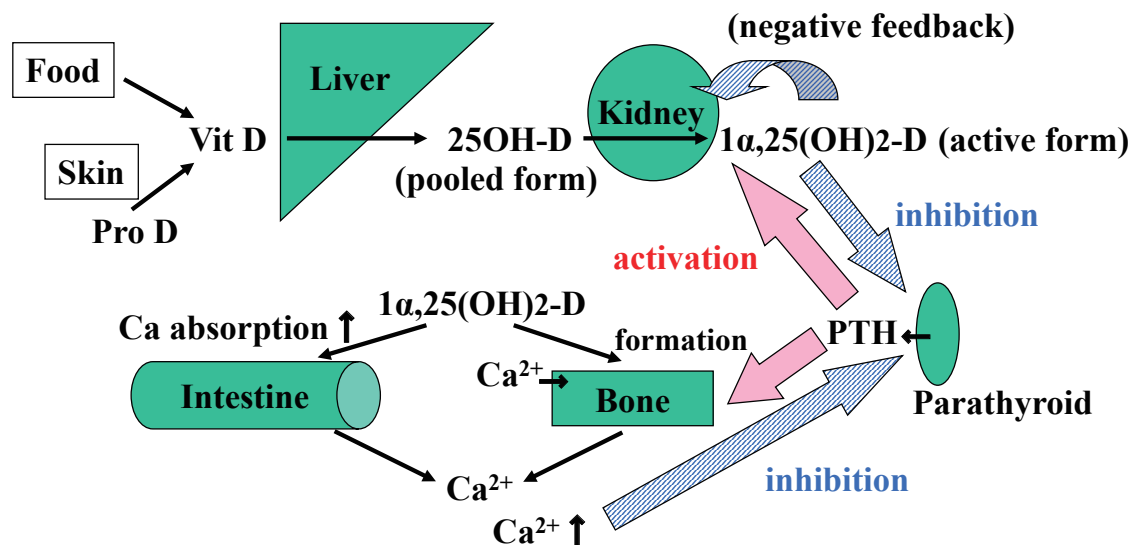
мг в возрасте старше 70 лет. Среднее количество потребляемого кальция в Японии составляет 500 – 600 мг, и большое количество людей не соответствует желаемому значению. Допустимое верхнее предельное значение составляет 2,500 мг, а факторы риска чрезмерного проглатывания увеличиваются для аритмии, исчисления и других состояний.

Измерение уровня кальция в моче является наиболее эффективным индикатором для оценки потребления кальция. Содержание кальция в волосах уменьшается вместе со старением<sup>3)</sup> и есть вероятность, что это отражается на возрастном снижении потребления кальция или коэффициента поглощения.

Для поглощения кальция витамин D играет важную роль<sup>4)</sup>. Витамин D является либо пищевым продуктом, либо биосинтетическим. Пищевыми источниками, обеспечивающими витамин D, являются богатые липидами мясо, рыба и яйца, а также грибы. Рекомендуемая диетическая норма витамина D составляет 600 МЕ для взрослых в возрасте от 51 до 70 лет и 800 МЕ в возрасте старше 71 года, что указывает на то, что пожилые люди склонны к дефициту витамина D. Синтез витамина D происходит следующим образом: 7-дегидрохолестерол превращается в превитамин D3 в коже за счет ультрафиолетового излучения. В печени, вырабатывается 25-ой витамин D. Это метаболизируется до активного типа  $1\alpha, 25(OH)_2$  витамина D в почках. Этот активный витамин D способствует всасыванию кальция в кишечнике. Образование превитамина D3 уменьшается в коже вместе со старением и активным типом образования витамина D уменьшается из-за возрастного снижения функции почек или хронической болезни почек (ХБП, СКД).

## Градиент концентрации $Ca^{2+}$ через клетку membrane

Ca в значительной степени паратормона (ПТГ, РТН) и витамина D, так что  $Ca^{2+}$  сигнализации играет диверсифицированный роль для жизненных явлений (Fig. 1). Градиент концентрации  $Ca^{2+}$  существует через клеточную мембрану, где внеклеточная



**Fig. 1. Calcium metabolism regulated by vitamin D and parathormone.**

Ca, calcium; Vit, vitamin; PTH, parathormone.

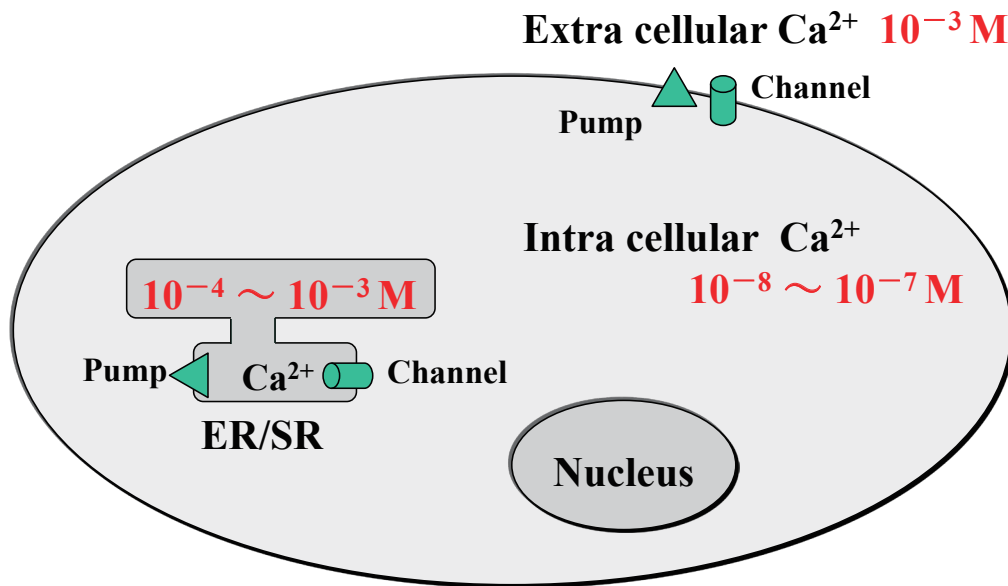
концентрация  $\text{Ca}^{2+}$   $10^{-4}$  –  $10^{-3}$  м и внутриклеточная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  составляет всего  $10^{-8}$  –  $10^{-7}$  м (Fig. 2)<sup>5</sup>.  $\text{Ca}^{2+}$  канал<sup>6</sup> и  $\text{Ca}^{2+}$  насос<sup>7</sup>, которые являются белками, играют жизненно важную роль в поддержании гомеостаза организма, регулируя динамику внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ . Напряжение тока-зависимый канал кальция (VDCC) распределен в различных клетках как нерв и мышца и включается в сужение скелетной мышцы, ровной мышцы и сердечной мышцы, ритма синуса сердечного ритмоводителя, и отпуска нейротрансмиттеров. Рецепторы ионного канала следующие: рецептор инозитол трисфосфата (IP3) существует в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и саркоплазматическом ретикулуме (SR). Рецептор рианодина существует в Т-образной трубке. Емкостный  $\text{Ca}^{2+}$  канал существует в клеточной мембране.  $\text{Ca}^{2+}$  каналы состоят из нескольких субъединиц. Когда субъединицы белков имеют структурные изменения, такие как гликативная модификация или связывание становится рыхлым, происходит утечка  $\text{Ca}^{2+}$  (Fig. 3)<sup>8,9</sup>. Следовательно, внутриклеточная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается, а градиент концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  уменьшается, что снижает функции клеток.

$\text{Ca}^{2+}$  насос-это белок, который отвечает за активный транспорт кальция, используя энергию АТФ против градиента концентрации.  $\text{Ca}^{2+}$  насос в SR состоит из одной пептидной цепи с приблизительно 110 к молекулярной массы, где 994 аминокислотных остатка соединены<sup>7</sup>. Конъюгированный белок, в котором участвует ген  $\alpha$ -Клото, существует для активного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ . Ген  $\alpha$ -Клото был идентифицирован как ген мутантной мыши, которая

имела сходный фенотип с симптомами старения человека; ген заметно уменьшился в экспрессии<sup>10</sup>. Белок  $\alpha$ -Клото функционирует как фактор контроля электролитного обмена и немедленно реагирует на снижение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . Впоследствии белок  $\alpha$ -Клото ускоряет рекрутирование  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -АТФазы на поверхность клетки. Изменения генерируемого градиента концентрации  $\text{Na}^+$  и изменения мембранного потенциала индуцируют реабсорбцию кальция в почках, транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  ликвора через сосудистую оболочку и секрецию ПТГ в паращитовидной железе<sup>10</sup>. Соответственно, нокаутная мышь с геном  $\alpha$ -Клото демонстрирует остеопороз и эктопическую кальцификацию из-за потери кальция и вторичной суперсекреции ПТГ.

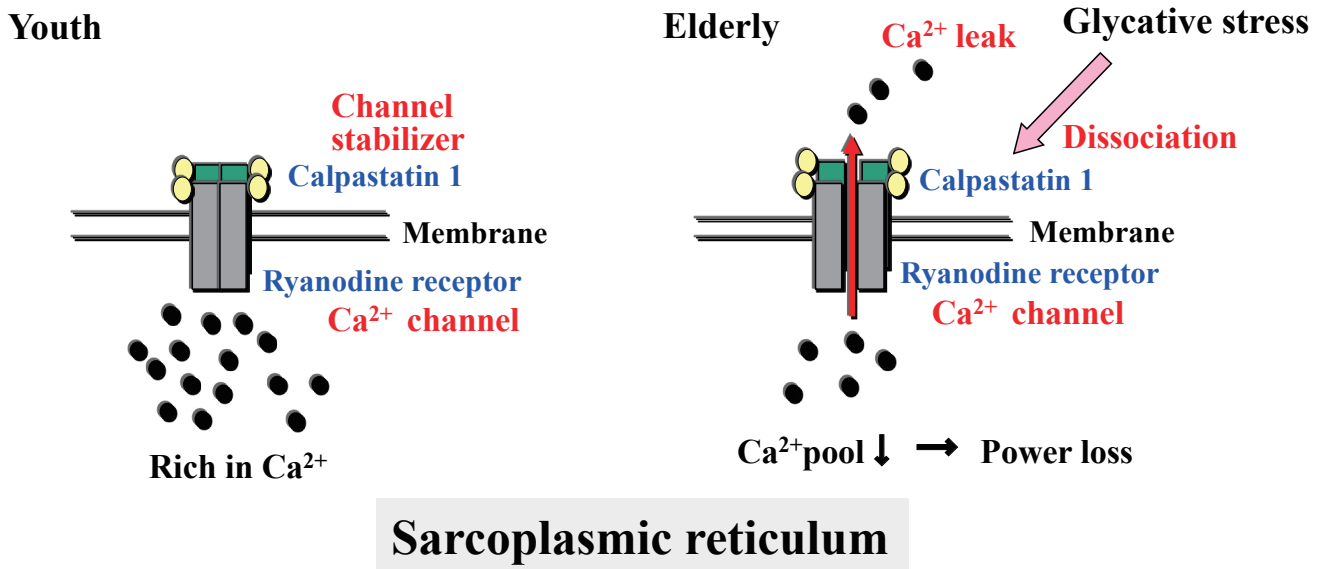
Хронический дефицит кальция стимулирует секрецию ПТГ (PTH) в паращитовидной железе. Повышается мобилизация  $\text{Ca}^{2+}$  из кости (ускоряется костный оборот) и повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в ER (снижается градиент концентрации). Следовательно, деятельность клеток подвергается неблагоприятному воздействию (Fig. 4)<sup>11,12</sup>. Чрезмерная мобилизация кальция приводит к отложению кальция в нервных или сосудистых стенках, а не в костях. Избыточный ПТГ отрицательно влияет не только на кости, но и на почки, череп.нервная система, сердечно-сосудистая система, легкие, мышцы, кожа, лимфоциты, половые органы и эндокринная система.

Система контроля внутриклеточной активности  $\text{Ca}^{2+}$  ухудшается в старых клетках. Например, в возрасте яйцеклетки изменяют осцилляцию кальция; осцилляцию кальция называется повторяющимся увеличением  $\text{Ca}^{2+}$  при оплодотворении с высвобождением  $\text{Ca}^{2+}$  из ER яйцеклетки. Для стареющей



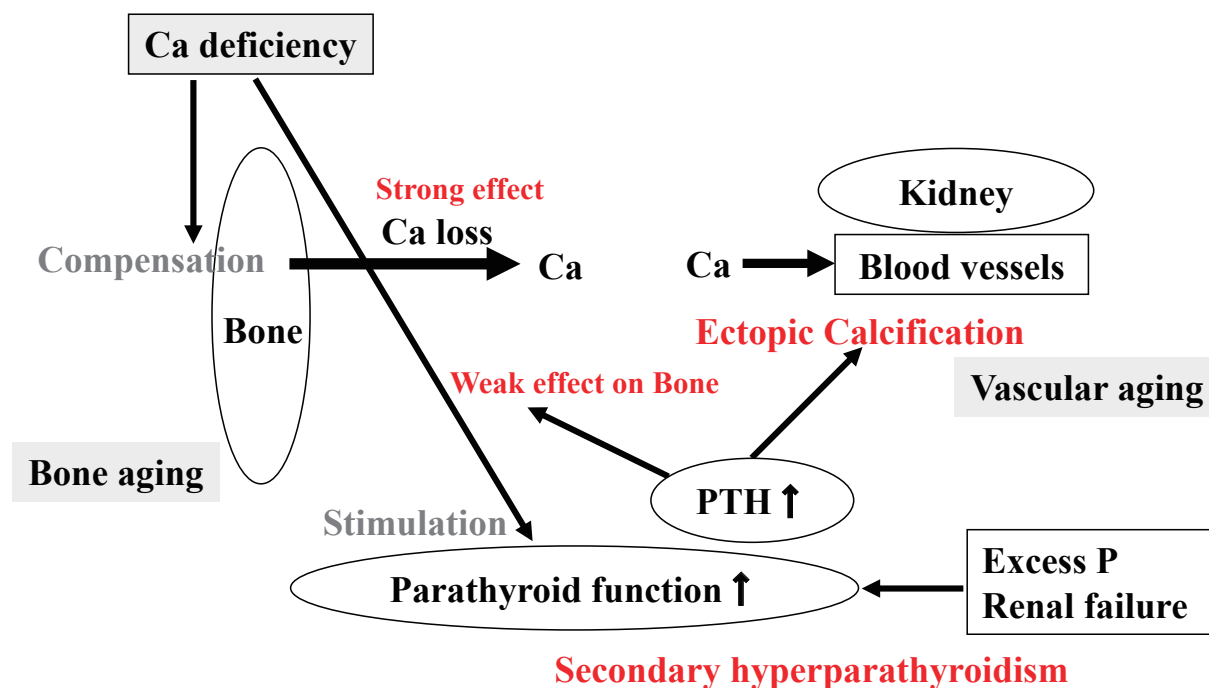
**Fig. 2.** Calcium concentration gradient in the cells.

ER, endoplasmic reticulum; SR, sarcoplasmic reticulum; Ca, calcium.



**Fig. 3.** Calcium leak from  $\text{Ca}^{2+}$  channels in the elderly.

Ca, calcium.



**Fig. 4. Influence by chronic calcium deficiency.**

Calcium deficiency causes Ca loss from the bone as compensation and stimulates parathyroid. PTH causes ectopic calcification while the bone calcification effect is weak under the chronic Ca deficiency condition. Ca, calcium; PTH, parathormone.

яйцеклетки, по сравнению с молодой яйцеклеткой, амплитуда кальциевых колебаний мала и имеет место высокочастотное аномальное кальциевое колебание. Это имеет тенденцию вызывать нарушения в оплодотворении, и когда яйцеклетка оплодотворяется, эмбриональное развитие имеет тенденцию ухудшаться<sup>13</sup>. Мы предполагаем, что причина заключается в том, что  $Ca^{2+}$  в ER уменьшается в старых клетках. Кроме того, в зрелых яйцеклетках уменьшается количество митохондрий. Митохондрия, которая является клеточной органеллой, которая содержится в эукариотической клетке, играет важную роль в биологической деятельности, такой как производство энергии, производство АТФ, производство активных форм кислорода (АФК, ROS), контроль апоптоза и регулирование внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ <sup>14</sup>.

## 1. Степень старения и кальция

### а) Костный возраст

После периода роста минеральная плотность кости снижается, а костные трабекулы ухудшаются. Прогрессирование этих симптомов приводит к остеопорозу<sup>11</sup>. Это старение костей. В организме 99% кальция хранится в костях и зубах. Костный минерал состоит в основном из кальция (Ca) и фосфора (P). Кости поддерживаются механизмом костного ремоделирования, костеобразования остеобластами и резорбции костной ткани остеокластами. Для образования костей кальций откладывается в костях, а для резорбции костей кальций теряется из костей.

Кости функционируют как резервуар для кальция. Хронический дефицит кальция вызывает мобилизацию кальция из костей (ускоренный оборот костей). Следовательно, минеральная плотность костной ткани снижается. Кроме того, дефицит кальция стимулирует секрецию ПТГ из паращитовидной железы. ПТГ повышает активацию витамина D и увеличивает количество абсорбции кальция в кишечнике. Хронический дефицит кальция и витамина D является большим фактором риска старения костей<sup>15</sup>.

В последнее время все больше внимания уделяется недавно открытой функции костей. Фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23, FGF23), который вырабатывается в костях, регулирует концентрацию фосфора в крови<sup>10</sup>. До сих пор было признано, что P пассивно изменяется активным чередованием кальция. Однако, ФРФ-23, с действием на рецептор Клото-ФРФ рецепторный комплекс, ингибирует P резорбцию в почечных проксимальных канальцах и подавляет кишечника P поглощения через снижение артериального  $1\alpha,25-(OH)_2$  витамина D. Поэтому, в крови P концентрация понижается на ФРФ-23. Недостаточность активности ФРФ-23 вызывает высокофосфористую болезнь крови, сопровождающуюся ускорением резорбции P, а ускорение активности ФРФ-23 вызывает гипофосфатемия. При хронической болезни почек (ХБП, СКД) гиперфосфатемия обусловлена недостаточностью выделения P, А гипокальциемия-недостаточностью активности витамина D.



## б) Гормональный возраст

Типичными гормонами, которые уменьшаются вместе со старением, являются гормон роста (ГХ, GH)/инсулиноподобный фактор роста-I (ИГФ-1, IGF-I)<sup>16,17</sup>, дегидроэпиандростеронсульфат (DHEA-s)<sup>18</sup>, мелатонин<sup>19</sup> и половые гормоны, такие как эстроген. ИГФ-1, как второй посланник ГХ, включается в клетчатую пролиферацию, синтез протеина, метаболизм гликолипида и центральную деятельность при нерва. Секретирование ГХ / ИГФ-1 уменьшено, когда гликативный стресс строгий<sup>20</sup>. Результаты исследования однолетнего введения гр пожилым пациентам с остеопорозом, сопровождающимся состоянием с низким уровнем сывороточного ИГФ-1, показали, что плотность костной ткани значительно улучшилась. Судя по этому, признано, что ГХ способствует отложению кальция в костях<sup>21</sup>.

ИГФ-1 (IGF-I) производит сигнальные молекулы IP3 на клеточном уровне, в клетках сердечной мышцы. ИГФ-1 стимулирует протеины датчика  $Ca^{2+}$ , который обозначен как нейрональный датчик кальция 1 (НКС-1), и приемное устройство ИПЗ, которое внутриклеточный канал  $Ca^{2+}$ . Впоследствии внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  увеличивается. Чрезмерная стимуляция ИГФ-1 способствует экспрессии генов, таких как сердечная гипертрофия<sup>22</sup>.

Экзоцитоз пептидных гормонов, таких как ГХ, инициируется высвобождением  $Ca^{2+}$  из хранилища  $Ca^{2+}$  в ER и последовательным внутриклеточным подъемом  $Ca^{2+}$ <sup>23-25</sup>. Соответственно, крайне дефицитное состояние кальция препятствует секреции гормонов. Пубертатные женщины с недостаточным потреблением кальция, как известно, имеют снижение секреции андрогенов надпочечников, что может привести к снижению плотности костной ткани и замедлению пубертатного развития.

DHEA-s уменьшается с возрастом и участвует в различных возрастных регрессивных изменениях<sup>13</sup>. DHEA-s, который адrenaловый андроген, способствует к увеличению массы косточки через преобразование к эстрогену и тестостерону в периферийных тканях (внутрикритинной регулировке)<sup>26</sup>. При костном ремоделировании климактерических самок снижается секреция эстрогенов из яичников и снимается контроль над остеокластами. Поэтому происходит активация костной абсорбции, и кальций теряется в костях. Климактерические женщины, в большинстве своем, имеют концентрацию эстрадиола крови под значением для чувствительности обнаружения (10 пг / мл). Однако, некоторый эстрадиол был обнаружен в климактерических женщинах, по мере того как он преобразован от адренал-желез - выведенного DHEA-s.

Кроме того, секреция мелатонина, которая связана со сном, также уменьшается с возрастом<sup>19</sup>. Мелатонин глубоко вовлечен в метаболизм костей. Это показано у цыплят с удалением шишковидной железы, где индуцируется сколиоз. Рецепторы мелатонина также распределены в костных тканях и показывают ингибирование костной абсорбции. Однако это не прямое действие на остеокласты, а

косвенное действие через остеобласты. Тщательное внимание к гормональному балансу необходимо для поддержания правильного обмена кальция.

## в) Сосудистый возраст

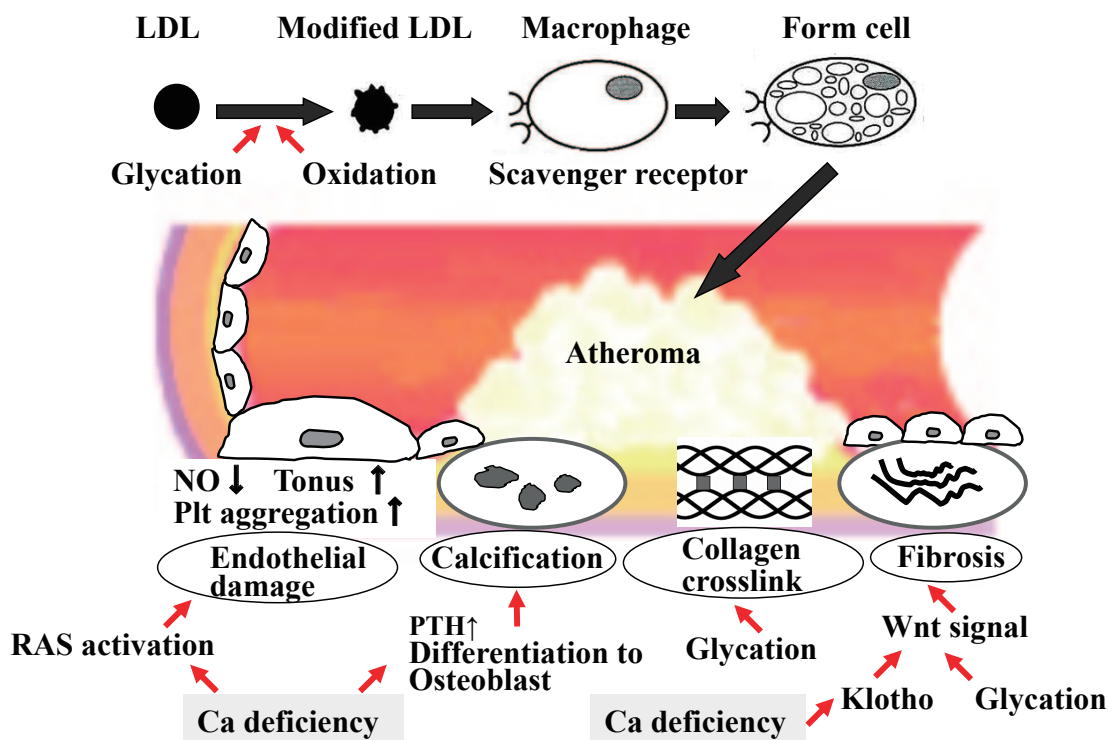
Старение сосудов вызывает регрессивные изменения и приводит к атеросклерозу, который характеризуется потерей эластичности и деградацией стенок артерий. Существует три основные патологические формы атеросклероза: Атеросклероз, артериосклероз Менкеберга и сосудистый фиброз или артериолосклероз (Fig. 5).

В зависимости от расположения сосудов, диаметра кровеносных сосудов и индивидуальных факторов риска, локализация поражения и морфология артериосклероза различаются. Указанные патологические формы в значительной степени имеют сложные взаимодействия при атеросклерозе. Атеросклероз индуцируется из-за атеромы. Атероматозная бляшка, которая состоит из холестерина, воспалительных клеток и других, откладывается в интиме оболочки. Холестерин ЛПНП (LDL) модифицируется за счет окисления и гликирования, и макрофаги чрезмерно поглощают его с фагоцитарной функцией через рецепторы мусорщика. Таким образом, образуется пена клетки. Мертвые пенные клетки прикрепляются к стенке артерии, что приводит к образованию ядра атеромы<sup>27, 28</sup>.

Атеросклероз монкеберга, при котором кальциевые отложения находятся в мышечном среднем слое стенок сосудов, часто встречается у пожилых людей. Артериолосклероз, при котором образуются избыточные фиброзные соединительные ткани (фиброз), характеризуется сужением просвета и является причиной повышенного артериального давления и кровоизлияния в мозг. В большой артерии, грудной аорте, происходит фрагментация, перераспределение и минимизация эластических волокон, эластический слой заметно утолщается, а кальциевая связывающая способность с эластином из белка эластического волокна увеличивается.

Кальцификация сосудистой стенки является основным фактором атеросклероза. Повышение ценности кальций-фосфатных продуктов влияет на кальциевый обмен в костях и кровеносных сосудах, асприз вызывает гиперпаратиреоз, а повышение кальция вызывает низкий оборот окостенения. Кальцификация сосудистой стенки-это не просто пассивное отложение минералов. Фосфор (P) непосредственно воздействует на клетки сосудистой стенки через Na-зависимый механизм транспорта P и индуцирует кальцификацию сосудистой стенки, способствуя апоптозу и дифференцировке клеток костей и хрящей<sup>29, 30</sup>.

Гиперконтракция гладких мышц, которая индуцируется аномальной регуляцией  $Ca^{2+}$  в гладких мышцах, участвует в патологических состояниях гипертонии. Экскреция  $Ca^{2+}$  в мочу увеличивается у пациентов с эссенциальной гипертонией и индуцируется отрицательный баланс кальция (гиперкальциурия). Таким образом, пациенты с эссенциальной гипертонией имеют более высокий риск образования конкрементов в моче. Кроме того, вторичная



**Fig. 5. Arteriosclerosis and chronic calcium deficiency.**

LDL, low-density lipoprotein; NO, nitric oxide; Plt, platelet; RAS, renin-angiotensin system; Ca, calcium; PTH, parathormone.

повышенная секреция ПТГ (PTH) ускоряет эктопическую кальцификацию. Парадоксально, но хронический дефицит кальция способствует кальцификации кровеносных сосудов<sup>31-33</sup>).

#### г) Нервный возраст

Метаболизм кальция глубоко вовлечен в нервную деятельность, такую как нервная передача. Согласно результатам исследования пищевых факторов, связанных с началом болезни Альцгеймера, состояние питательных веществ пациентов показало, что часто наблюдается значительно низкое потребление кальция и других питательных веществ, таких как омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, витамин С и каротин<sup>34</sup>). Гиперпаратиреоз, сопровождающийся дисбалансом кальция, представляет собой мириады неврологических симптомов в психосоматических проявлениях, таких как обсессивно-компульсивный невроз, депрессивный психоз, тревога, фантомы и др.<sup>35</sup>). В качестве причинных факторов циклического психоза (биполярного расстройства) упоминаются изменения внутриклеточной передачи информации, а также вовлечение митохондриогенетического полиморфизма<sup>36</sup>). Сбой в регуляции кальция из-за аномальных митохондрий являются причинами биполярного расстройства.

Нейронная передача — это элементарная реакция различных видов нервной деятельности, таких как поведение, обучение и умственная деятельность. Высвобождение нейромедиаторов индуцируется

следующим: зависимый от напряжения кальциевый канал (VDCC) активируется потенциалом действия, который достигает пресинапса.  $Ca^{2+}$  зависимая синаптическая везикула, которая входит через VDCC, интегрирована с клеточными мембранами<sup>37, 38</sup>). Эффективную передачу нервных импульсов требует функции силки конъюгатом протеина привязки каналов  $Ca^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  связывающий белок<sup>39, 40</sup>). Показано, что из-за болезни Альцгеймера или старения, утечки  $Ca^{2+}$  происходят из  $Ca^{2+}$  каналов в нервных окончаниях<sup>9</sup>).

Болезнь Альцгеймера характеризуется отложением агрегатов, компонентами которых являются амилоид  $\beta$  ( $A\beta$ ) и тау-белок в головном мозге. В дендритах, которые входят в состав нервных клеток,  $A\beta$  способствует агрегации метеотропного глутаматного рецептора 5 (mGluR5) в синапсе, а тау усиливает фосфорилирование N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDA), как известно. В результате этих изменений усиливается связывание mGluR и NMDA, и кальций поступает в нервные клетки. Следовательно, внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  повышается<sup>41</sup>). Связь между возрастом нервной системы и кальцием является ключевым вопросом.

#### д) Возраст мышц

Наряду со старением, мышечная масса уменьшается, сила мышечного сокращения снижается, и частота дискомфорта, такого как мышечные судороги, увеличивается. Мышечное волокно состоит из медленных волокон подергивания и быстрых во-

локон подергивания. С возрастом, главным образом, быстро сокращаются волокна подергивания. Количественное снижение мышечного волокна является основной причиной снижения силы мышечного сокращения. Существует, однако, возможность того, что механизм мышечного сокращения изменяется из-за старения. Когда скелетная мышца стимулируется двигательным нервом, мышечное сокращение происходит следующим образом:  $\text{Ca}^{2+}$  высвобождается из SR через рецептор рианодина, который является внутриклеточным каналом высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$  связывается тропонином. Происходит конформационное изменение тропомиозина. Индуцируется связывание АТФ с миозином. Миозин и актин взаимодействуют, используя скольжение. Это механизм сокращения мышц. Нормальное мышечное сокращение должно выполняться в условиях, когда внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  поддерживается на низком уровне, а  $\text{Ca}^{2+}$  хранится в SR, так что функции насоса  $\text{Ca}^{2+}$  и канала  $\text{Ca}^{2+}$  играют жизненно важную роль. Когда деятельность  $\text{Ca}^{2+}$  каналов в SR и  $\text{Ca}^{2+}$  насосах ингибируется, мышечное сокращение не происходит, хотя потенциал действия остается <sup>42)</sup>. Показано, что  $\text{Ca}^{2+}$  вытекает из каналов  $\text{Ca}^{2+}$  в SR, и градиент концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  уменьшается <sup>10)</sup>.

Дефицит кальция вызывает снижение мышечных сокращений, и судороги ног индуцируются. Крайний дефицит кальция вызывает судороги и столбняк мышц <sup>43)</sup>. Дефицит витамина D также вызывает снижение мышечного сокращения. При гиперпаратиреозе избыточное содержание ПТГ вызывает миалгию <sup>44)</sup>. Судя по вышесказанному, кальций также играет значительную роль в мышцах.

## 2. Факторы риска старения

### а) Иммунный стресс

Метаболизм кальция связан с активностью иммунокомпетентных клеток в различных формах. Для синтеза, пролиферации и активации ДНК в лимфоците необходим  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости, а снижение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости ингибирует образование иммуноглобулина G (IgG) в плазматических клетках <sup>45)</sup>. В процессе активации Т-лимфоцитов и вирусной инфекции В-лимфоцитов внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается <sup>46)</sup>. Существует вероятность того, что дефицит кальция вызывает ухудшение иммунных функций.

Когда гистамины высвобождаются из тучных клеток в аллергической реакции, внеклеточный кальций вводится в клетки <sup>47)</sup>. Хронический дефицит кальция или чрезмерное потребление P способствуют аллергическим реакциям, вызывая ускорение секреции ПТГ и увеличение  $\text{Ca}^{2+}$  тучных клеток.

Атрофический гастрит индуцируется длительным инфицированием *Helicobacter pylori*. Количество париетальных клеток желудка значительно уменьшается и, следовательно, возникает гипoaцидность или ахлогидрия. Количество всасываемого кальция снижается в условиях гипoaцидности и ахлогидрии, а в последующем обычно возникает хронический дефицит всасываемого кальция.

По данным эпидемиологического исследования

Национального онкологического центра, дефицит кальция в пище увеличивает факторы риска возникновения колоректального рака <sup>48,49)</sup>. Его механизм до конца не выяснен. Однако предполагается, что с этим связано ослабление канцерогенного действия желчных кислот через ингибирование кальциевой и катаболитовой репрессии клеток слизистой оболочки кишечника.

### Б) Окислительные стресс

Регуляции сосудистого тонуса осуществляются путем поддержания двух путей сосудистой гладкой мускулатуры; один путь заключается в повышении или снижении уровня фосфорилирования в легкой цепи миозина (MLC), реагируя на внутриклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$ , а другой путь - в повышении или снижении чувствительности  $\text{Ca}^{2+}$ , изменяя уровень фосфорилирования MLC  $\text{Ca}^{2+}$ -независимо <sup>50,51)</sup>. Сигнализация оксида азота (NO)/cGMP уменьшает  $\text{Ca}^{2+}$  и снижает чувствительность  $\text{Ca}^{2+}$  из-за антагонизма с сигнализацией Rho/Rho-киназы, которые индуцируют ослабление тонуса. Из-за окислительного стресса происходят сбой сигнальных трансдукций, включая ускорение Rho/Rho-киназы или снижение по/cGMP сигнализации, и, следовательно, индуцируются аномальные сосудистые сокращения и судороги <sup>52)</sup>.

Эндоплазматический ретикулум (ER) в нервных клетках функционирует как резервуар кальция. Кальций-активированные калиевые каналы клеточных мембран открываются через высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$ , и мембранный потенциал сохраняется. Окислительный стресс не только повреждает клетки, но и изменяет внутриклеточную концентрацию Ca, а возбудимость изменяется <sup>53,54)</sup>. В клетках сердечной мышцы поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в SR зависит от баланса активности  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФазы и канала высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$ . Окислительный стресс способствует высвобождению  $\text{Ca}^{2+}$  уменьшая количество кальмодулина в ER <sup>55-57)</sup>.

Следовательно, окислительный стресс и метаболизм кальция совместно связаны с важными для организма действиями, такими как расширение и сокращение сосудов, возбуждение нервных клеток, сердечной мышцы и скелетной мускулатуры. Человеческий организм использует небольшое количество свободных радикалов, но чрезмерный окислительный стресс может разрушить эти механизмы.

### в) Физическое и психическое напряжение

Симптомы стресса, такие как чувство раздражения, часто возникают в состоянии гиперкальциемии или гипокальциемии. Однако оценить физическое и психическое напряжение с медицинской и количественной точек зрения непросто. Чрезмерные нагрузки физического и психического напряжения, а также избыточная секреция кортизола вследствие ускоренного действия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы влияют на кальциевый обмен <sup>58, 59)</sup>. Мозговой фактор питания (BDNF) является ключевой молекулой для расстройств настроения, таких как депрессивные симптомы. Возможно, что генетический тип BDNF и его низ-



коэффинный рецептор, рецептор нейротрофина р75 (р75NTR), связаны с расстройствами настроения<sup>60, 61</sup>. Кортизол уменьшает высвобождение BDNF-индуцированной глутаминовой кислоты и ослабляет внутриклеточное повышение  $Ca^{2+}$  после добавления BDNF. Кальциевые добавки используются для смягчения симптомов предменструального напряжения<sup>62, 63</sup>.

Чрезмерная секреция кортизола, который является гормоном стресса, и введение аденокортико-стероида индуцируют снижение кратковременной интенсивной прочности костей, а также вызывают вторичный стероидиндуцированный остеопороз, который сопровождается тяжелыми переломами хрупкости<sup>64, 65</sup>. Его механизм заключается в следующем: костеобразование тормозится за счет ингибирования дифференцировки остеобластов и увеличения апоптоза. Остеопороз повышен через увеличиваемую продолжительность жизни остеокластов, ингибирование кишечной абсорбции кальция, ингибирование реабсорбции кальция в ренальных канальцах и уменьшение образования ГХ. При стероидиндуцированном остеопорозе плотность костной ткани уменьшается как в губчатой кости, так и в кортикальной кости. Кроме того, ослабляется не только костная масса, но и качество кости, а также микроструктуры. Поэтому коэффициент хрупкости переломов высок.

### г) Гликативный стресс

Гликативный стресс представляет собой состояние, связанное с избыточным образованием в организме редуцирующей глюкозы, липидов и различных спиртовых альдегидов. Эти альдегиды вступают в реакцию с биологическими материалами с образованием карбонил-модифицированных белков и / или усовершенствованных конечных продуктов гликирования (Возраст)<sup>66, 67</sup>. Все белки, которые существуют в живом организме, должны подвергаться посттрансляционной модификации из-за гликативного стресса. Каналы  $Ca^{2+}$  и насосы  $Ca^{2+}$  необходимы для поддержания градиента концентрации  $Ca^{2+}$  межклеточно и внеклеточно, или внутри или снаружи ER / SR. Белки каналов и насосов, однако, также неизбежно страдают от гликативного стресса. Сообщалось, что утечки  $Ca^{2+}$  из каналов  $Ca^{2+}$  происходят из-за старения<sup>8, 9</sup>. Предполагается, что структурные изменения, обусловленные модификациями путем гликирования, значительно влияют на утечку кальция как его причинный фактор. Утечка кальция из каналов ослабляет градиент концентрации  $Ca^{2+}$ , увеличивает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  и ухудшает функции клеток.

Следующие нарушения углеводного обмена, которые индуцируются сахарным диабетом II типа или метаболическим синдромом, снижают секрецию ПТГ из паращитовидной железы<sup>68-70</sup>: гипергликемия, повышение инсулинорезистентности и относительной недостаточности инсулина, а также увеличение конечных продуктов гликирования (возраст). Кроме того, дисболизм кальция индуцируется уменьшением количества рецепторов витамина D в почках и кишечнике и ингибированием активации витамина D в почках<sup>71-73</sup>. Сахарный диабет проявля-

ется симптомами полидипсии и полиурии, которые связаны с осмотическим диурезом.

Дефицит кальция имеет тенденцию возникать из-за увеличения количества выделения Ca из почечных канальцев. Каналы  $Ca^{2+}$  в В-клетке поджелудочной железы ER являются рианодинными рецепторами, и  $Ca^{2+}$  высвобождается из ER при стимуляции. Это вызывает секрецию инсулина. Циклическая АДФ-рибоза (сADPR), являясь внутриклеточным мессенджером, передающим  $Ca^{2+}$  сигнал (аллостерическая молекула), воздействует на рианодинные рецепторы и повышает чувствительность к раздражителям (Fig. 6)<sup>74</sup>. Циклическая АДФ-рибоза (сADPR) синтезируется ферментом семейства CD38, рибосинтетическим ферментом сADP. Длительный дефицит кальция индуцирует снижение накопления  $Ca^{2+}$  в эритроцитах и снижение секреции инсулина. Кроме того, усиливается гликативный стресс.

Хроническая почечная недостаточность вызывает гипокальциемию и гиперфосфатемию, а вторичный гиперпаратиреоз индуцируется непрерывными стимулами к паращитовидной железе<sup>75, 76</sup>. Высокое содержание ПТГ в крови способствует регрессивным изменениям костей, сердечной мышцы, скелетной мускулатуры, черепно-мозговой нервной системы и сосудистой системы<sup>77, 78</sup>. Факторы риска старения повышают гликативный стресс, такие как нарушение секреции инсулина, гликометаболизм и липометаболизм<sup>79-81</sup>.

### е) Привычки образа жизни

Выбор образа жизни, такие как привычки в еде и физические упражнения значительно влияют на метаболизм кальция. Несбалансированное питание, такое как дефицит кальция и витамина D, вызывает ускорение секреции ПТГ, а баланс кальция в костях смещается к отрицательному<sup>11, 12, 15</sup>. Выраженный дефицит кальция вызывает тетанию и судороги мышц<sup>82</sup>, а желудочковая аритмия в сердечной мышце<sup>83</sup>. Механическая стимуляция эпифиза оказывает благоприятное воздействие на кальциевый обмен. Напротив, для снижения механического стресса, такого как прикованное к постели состояние или микрогравитационная среда, индуцированный неподвижностью остеопороз индуцируется посредством ингибирования костеобразования и стимулирования абсорбции костной ткани.

Употребление алкоголя стимулирует усвоение костной ткани и способствует потере кальция<sup>84, 85</sup>. У женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, секреция эстрогенов снижается вместе со снижением функции яичников, а костный метаболизм усугубляется<sup>86</sup>. Хроническое употребление алкоголя вызывает снижение объема мочи, повышение осмоляльности мочи и снижение экскреции с мочой лимонной кислоты. Таким образом, это является фактором риска развития мочекаменной болезни<sup>87, 88</sup>. Употребление алкоголя может привести к тетании через поощрение гипокальциемии<sup>89</sup>.

Хроническая почечная недостаточность вызывает гипокальциемию и токсичные вещества, содержащиеся в сигаретном дыме, такие как никотин, деготь, окись углерода, формальдегид, бензопирен,

нитрозоамин, снижение активности остеобластов<sup>90, 91</sup>). В результате уменьшается осаждение кальция в костях.

## Старение кожи и кальций

Регрессивные изменения в коже разнообразны, которые происходят вместе со старением. Для оценки степени старения кожи выделяют пять типов характеристик: Шива-ненрей, возраст морщин (увеличение морщин), Шими-ненрей, возраст пятна кожи (пятна кожи и изменения в тоне кожи и цвете лица), уруои-ненрей, возраст насыщенного увлажнения (снижение увлажняющей способности), мочихада-ненрей, мягкий и гладкий возраст (снижение эластичности кожи) и возраст гликирования (увеличение накопления возраста). Было признано, что фотостарение (окислительный стресс) составляет 70% факторов старения кожи<sup>92, 93</sup>). Были установлены контрмеры для окислительного стресса, включая ультрафиолетовый (УФ) уход и использование антиоксиданта. Другими факторами риска старения кожи являются гликативный стресс, снижение секреции эстрогена, дисбактериоз кишечника, физический и психический стресс, привычки образа жизни, такие как курение, употребление алкоголя, низкое качество сна, дефицит кальция и запоры.

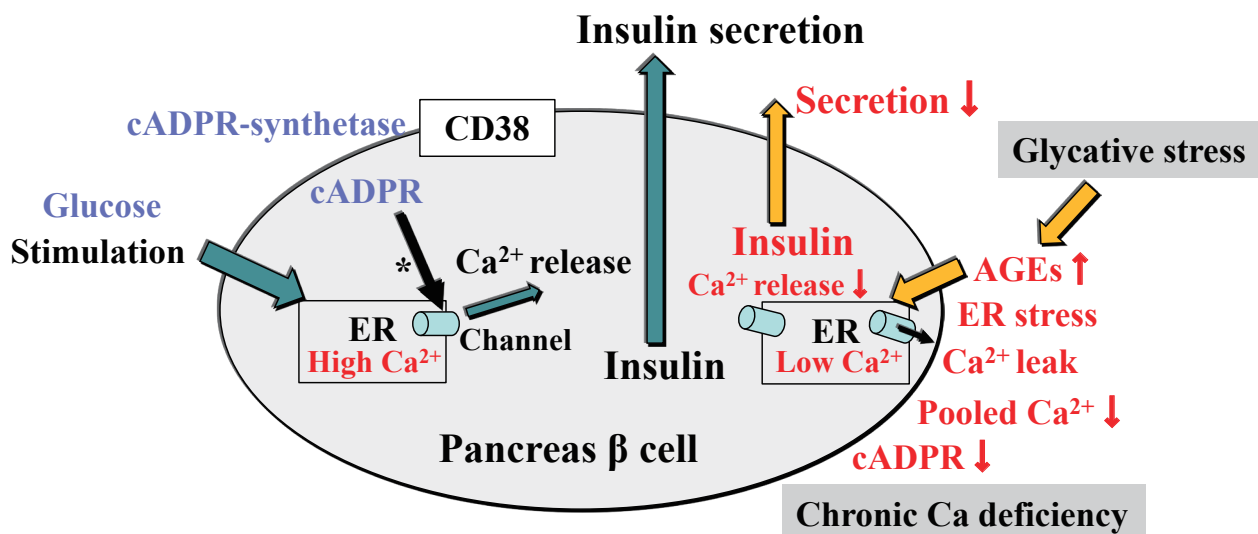
Существует вероятность того, что хронический дефицит кальция нарушает гомеостаз кожи и способствует ее старению. эпидермис в основном состоит из кератиноцитов, которые составляют более 90% эпидермиса, и содержит клетки Лангерганса, которые связаны с иммунитетом, хромоциты, которые продуцируют пигмент меланина, и клетки Меркеля, которые связаны с нервной системой (Fig. 7)<sup>92, 93</sup>).

Расположенная на самом внешнем слое, покрывающем живое тело, кожа играет роль барьера для защиты лежащего под ней тела от разнообразных раздражителей внешней среды. Кальций играет важную роль в гомеостазе барьерной функции кожи. При нарушении обмена кальция нарушается барьерная функция. Следовательно, богатая влага нарушается, другими словами, процесс старения ускоряется в “возрасте богатой влаги”. Концентрация  $Ca^{2+}$  в кератиноцитах базального слоя поддерживается в низких количествах за счет регулирования  $Ca^{2+}$  каналов и  $Ca^{2+}$  насосов. Концентрация  $Ca^{2+}$  постепенно увеличивается от базального слоя к поверхностному слою и образуется градиент концентрации  $Ca^{2+}$ <sup>94-96</sup>). Концентрация  $Ca^{2+}$  является самой высокой непосредственно под слоем *corneum* в слое *granulosum* (верхняя часть поверхностного слоя). Кератиноциты делятся и пролиферируют в базальном слое и перемещаются в поверхностный слой через градиент концентрации  $Ca^{2+}$ . В этом процессе концентрация  $Ca^{2+}$  и содержание кератина в кератиноцитах увеличиваются, и клетки теряют свое ядро. Кератиноциты, которые делятся путем стимуляции роста концентрации  $Ca^{2+}$ , продуцируют липиды, такие как ацилцерамид<sup>97</sup>). Эти липиды заполняются в межклеточном пространстве и образуются прочные кожные барьеры<sup>98</sup>).

Градиент  $Ca^{2+}$  уменьшается вместе со старением. Кроме того, градиент  $Ca^{2+}$  уменьшается или исчезает из-за атопического дерматита, псориаза и сухой кожи<sup>99</sup>). Сухая кожа слишком чувствительна в качестве раздражителя. Это является причиной того, что ощущение зуда особенно часто встречается во время сухого сезона зимы.

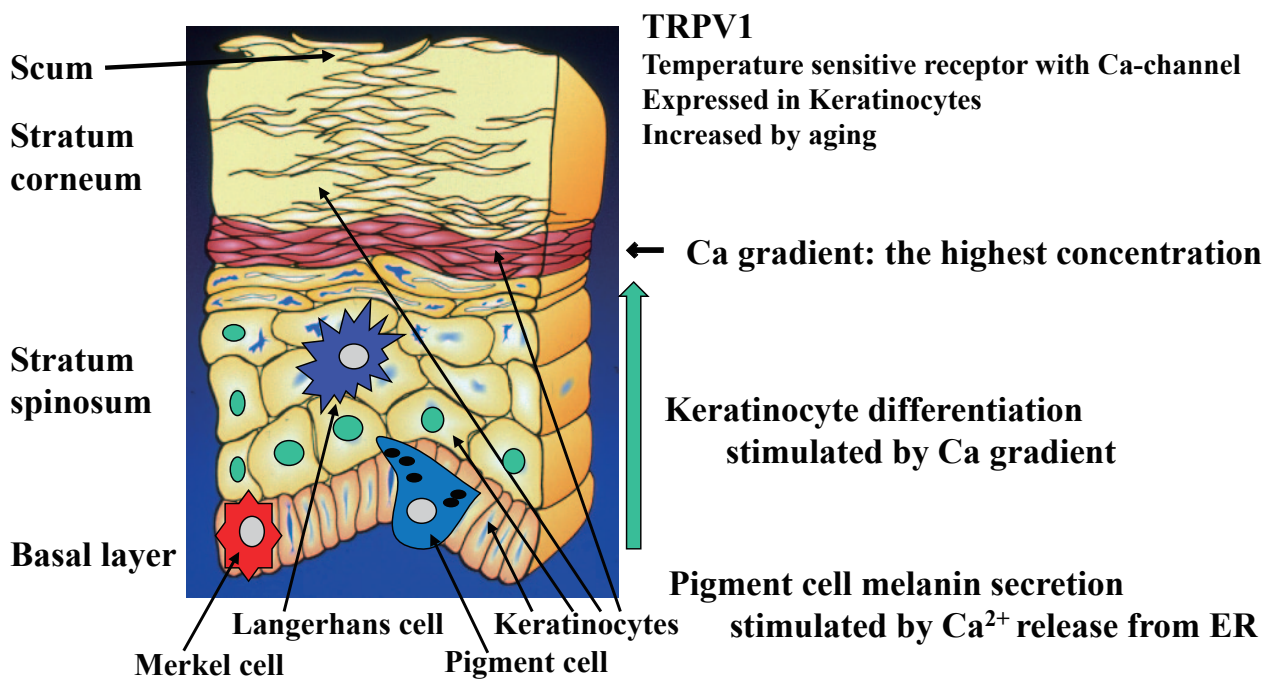
Транзиторные рецепторные потенциалные каналы (TRP) участвуют в восприятии кожи, таких как боль и зуд. Ионные каналы и рецепторы экспрессируются в нервных окончаниях ноцицепторов. Стимулы связаны со следующим: ионные каналы, такие как пьезо1 и кислотно-чувствительные ионные каналы (ASICs), отвечают за механические стимулы. TRPV1–4. каналы для тепловых стимулов, TRPM8 и TRPA1 каналы для холодных стимулов, ASICs, TRPV1, TRPV3, TRPM8 и TRPA1 каналы, рецепторы АТФ и рецепторы В2 для химических стимулов<sup>100, 101</sup>). Четыре канала, каналы TRPV1–TRPV4, которые являются  $Ca^{2+}$ -проницаемыми ионными каналами в коже, воспринимают температуру и открывают затвор фильтра. TRPV1-это рецептор апсаидина, а TRPA1-рецептор васоби. Известно, что TRPV3 и TRPV4 высоко экспрессируются в эпидермальных кератиноцитах. Эти каналы активируются окислительным стрессом, повышением внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , изменением температуры, изменением pH, механическими раздражителями и изменением осмотического давления. Кожа становится слишком чувствительной, когда градиент концентрации  $Ca^{2+}$  через клеточные мембраны уменьшается из-за хронического дефицита кальция или связанных со старением регрессивных изменений. По этой причине у пожилых людей возникает зуд. Каналы  $Ca^{2+}$  состоят из нескольких субъединиц. При изменении белковых структур, модифицируемых гликированием, индуцируется утечка  $Ca^{2+}$ , градиент концентрации  $Ca^{2+}$  уменьшается, а внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  увеличивается.

Предполагается, что частично кальций участвует в образовании пятен на коже, что связано с возрастом пятен на коже. Количество меланина, образующегося в пигментных клетках вследствие ультрафиолетового облучения, локально увеличивается, а транспорт меланина в базальный слой (периферические кератиноциты) ускоряется. Пятна на коже образуются следующим образом: солнечное ультрафиолетовое излучение повреждает ДНК, которая не восстанавливается должным образом. Это индуцирует мутации в генах, связанных с образованием меланина, и группах генов, связанных с клеточной пролиферацией. Ультрафиолет стимулирует кератиноциты эпидермиса, и высвобождаются цитокины, в том числе основной фактор роста фибробластов (bFGF),  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -MSH) и эндотелин-1 (ET-1). Таким образом, синтез меланина ускоряется<sup>92, 93</sup>). Альфа-МСГ усиливает активность тирозиназы через циклический а-МП, способствует синтезу меланина и, кроме того, активирует гены, связанные с синтезом меланина. ET-1 индуцирует внутриклеточную мобилизацию  $Ca^{2+}$ , увеличивает транскрипционную активность генов через внутриклеточную сигнальную транс-



**Fig. 6. Calcium metabolism and insulin secretion in the pancreatic β cell.**

Once pooled Ca<sup>2+</sup> in ER are decreased, insulin secretion reduces. \* cADPR acts on Ca<sup>2+</sup> channels (Ryanodine receptor) as an allosteric modulator. Ca, calcium; ER, endoplasmic reticulum; cADPR, cyclic adenosine diphosphate ribose; cADPR-synthetase belongs CD38 family; AGEs, advanced glycation end products.



**Fig. 7. The role of calcium in skin function.**

TRPV1 is activated by temperature, acids, capsaicin, oxidative stress, glycative stress and Ca<sup>2+</sup> depletion in ER. TRPV1, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1; Ca, calcium; ER, endoplasmic reticulum.

дукционную систему и, следовательно, способствует синтезу меланина. Соответственно, градиент  $\text{Ca}^{2+}$  через клеточные мембраны пигментных клеток уменьшается, клеточная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается, а синтез меланина увеличивается. Существует вероятность того, что образование пятен на коже будет способствовать. Внутриклеточная регуляция  $\text{Ca}^{2+}$  посредством SERCA2b, который является каналом  $\text{Ca}^{2+}$ , обладает регулирующим действием синтеза меланина<sup>102</sup>). Существует возможность того, что, контролируя этот механизм, можно регулировать пигментацию кожи.

## Вывод

Метаболизм кальция регулируется строго таким образом, что градиент концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  поддерживается межклеточно и внеклеточно, или внутри или снаружи ER / SR. кальций играет значительную роль для поддержания функции в клетках и тканях

человека. По этой причине утечки  $\text{Ca}^{2+}$  из каналов  $\text{Ca}^{2+}$  вызывают все большую озабоченность. Они индуцируют ослабление градиента концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и повышение клеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . Мышечное сокращение, высвобождение нейротрансмиттеров и снижение функций гормонального экзоцитоза индуцируются. Как известно, проблемы возникают в барьерных функциях кожи и чувствительности восприятия. Поэтому для поддержания и укрепления здоровья необходимо избегать дефицита кальция и витамина D и предотвращать модификацию функциональных белков, таких как  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, путем гликирования. Заявление о конфликте интересов

## Заявление о конфликте интересов

Автор заявляет, что выполнение этого исследования не повлекло за собой никаких проблем, представляющих конфликт интересов.

## Библиография

- 1) Yonei Y. Medical treatment for calcium metabolism and balance in terms of the anti-aging medicine. Clin Calcium. 2008; 18: 995-1005. (in Japanese)
- 2) Miyakoshi N. Aging and homeostasis. Prevention and treatment of locomotive syndrome. Clin Calcium. 2017; 27: 1013-1020. (in Japanese)
- 3) Yasuda H, Yoshida K, Tagai H, et al. Association of aging with minerals in male Japanese adults. Anti-Aging Med. 2007; 4: 38-42.
- 4) Miyamoto Y, Shinki T. Intestinal calcium absorption and vitamin D. Clin Calcium. 2003; 13: 849-855. (in Japanese)
- 5) Mizutani H, Ito M. Vascular tonus regulation: Vascular tonus regulation by Rho/Rho-kinase signal. Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku no Ayumi). 223(13): 1151-1154, 2007. (in Japanese)
- 6) Yamaura H. Imaging analyses of ion channel –molecule functions. Folia Pharmacol. Jpn. 2013; 142: 79-84. (in Japanese)
- 7) Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H, et al. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. Nature. 2000; 405: 647-655.
- 8) Lamboley CR, Wyckelsma VL, McKenna MJ, et al.  $\text{Ca}^{2+}$  leakage out of the sarcoplasmic reticulum is increased in type I skeletal muscle fibres in aged humans. J Physiol. 2016; 594: 469-481.
- 9) Lacampagne A, Liu X, Reiken S, et al. Post-translational remodeling of ryanodine receptor induces calcium leak leading to Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive deficits. Acta Neuropathol. 2017; 134: 749-767.
- 10) Maeda R, Imura A, Nabeshima Y. Complex regulation and diverse functions of alpha-klotho. Contrib Nephrol. 2013; 180: 25-46.
- 11) Hosoi T. Calcium metabolism and anti-aging of bone. Clin Calcium. 2008; 18: 918-922. (in Japanese)
- 12) Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. Bone Rep. 2018; 9: 93-100.
- 13) Takahashi T, Ishida H, Kurachi H. Oxidative stress and ovarian ageing. Hormone Frontier in Gynecology. 2012; 19: 149-155. (in Japanese)
- 14) Kuwano K, Ito S, Hara H, et al. Dynamics of mitochondrial and respiratory disease. Kokyu. 2015; 34: 25-31. (in Japanese)
- 15) Fujita T, Palmieri GM. Calcium paradox disease: Calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. J Bone Miner Metab. 2000; 18: 109-125.
- 16) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. 2012; 59: 771-780.
- 17) Katsumata N. Standardization of growth hormone and insulin-like growth factor-I measurements. Pediatr Endocrinol Rev. 2017; 14(Suppl 1): 209-215.
- 18) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. Anti-Aging Med. 2012; 9: 119-124.
- 19) Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, et al. Effects of melatonin: Basics studies and clinical applications. Anti-Aging Med. 2010; 7: 85-91.
- 20) Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, et al. The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. Growth Horm IGF Res. 2016; 29: 4-10.



- 21) Sugimoto T, Kaji H, Nakaoka D, et al. Effect of low-dose of recombinant human growth hormone on bone metabolism in elderly women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 339-348.
- 22) Wu X, Zhang T, Bossuyt J, et al. Local InsP3-dependent perinuclear Ca<sup>2+</sup> signaling in cardiac myocyte excitation-transcription coupling. *J Clin Invest.* 2006; 116: 675-682.
- 23) Takei T, Yasufuku-Takano J, Takano K, et al. Effect of Ca<sup>2+</sup> and cAMP on capacitance-measured hormone secretion in human GH-secreting adenoma cells. *Am J Physiol.* 1998; 275: E649-654.
- 24) Matsuno A, Mizutani A, Takekoshi S, et al. Analyses of the mechanism of intracellular transport and secretion of pituitary hormone, with an insight of the subcellular localization of pituitary hormone and its mRNA. *Brain Tumor Pathol.* 2006; 23: 1-5.
- 25) Takano K. Basal research up date in pituitary gland: Analysis of the mechanism of acromegaly treatment agents by visualization of granular secretion. *Clinical Endocrinology.* 2008; 56: 20-28. (in Japanese)
- 26) Yanase T, Suzuki S, Goto K, et al. Aromatase in bone: Roles of Vitamin D3 and androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 86: 393-397.
- 27) Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2006; 45: 466-486.
- 28) Watanabe K, Nakazato Y, Saiki R, et al. Acrolein-conjugated low-density lipoprotein induces macrophage foam cell formation. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 51-57.
- 29) Endo T. Molecular mechanisms of skeletal muscle development, regeneration, and osteogenic conversion. *Bone.* 2015; 80: 2-13.
- 30) Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21(Suppl 1): 53-63.
- 31) Fukuda-Tatano S, Yamamoto H, Nakahashi O, et al. Regulation of  $\alpha$ -Klotho expression by dietary phosphate during growth periods. *Calcif Tissue Int.* 2019 Jan 23.
- 32) Ichikawa S, Gray AK, Padgett LR, et al. High dietary phosphate intake induces development of ectopic calcifications in a murine model of familial tumoral calcinosis. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 2017-2023.
- 33) Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep.* 2018; 9: 93-100.
- 34) Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2014; 10: 485-502.
- 35) Chiba Y, Satoh K, Ueda S, et al. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2007; 54: 379-383.
- 36) Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Apr 25.
- 37) Matsuno A, Mizutani A, Okinaga H, et al. Functional molecular morphology of anterior pituitary cells, from hormone production to intracellular transport and secretion. *Med Mol Morphol.* 2011; 44: 63-70.
- 38) Takada Y, Hirano M, Kiyonaka S, et al. Rab3 interacting molecule 3 mutations associated with autism alter regulation of voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels. *Cell Calcium.* 2015; 58: 296-306.
- 39) Mochida S. TRPM7 ion channel in cholinergic synaptic vesicles. *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* 2008; 53: 442-447. (in Japanese)
- 40) Mochida S. Ca/Calmodulin and presynaptic short-term plasticity. *ISRN Neurol.* 2011; 2011: 919043.
- 41) Higuchi M. Cognitive function and calcium. *Molecular neuroimaging and calcium. Clin Calcium.* 2015; 25: 239-246. (in Japanese)
- 42) Oka H, Edamatsu M, Ake Oberg P. Consideration of muscle contraction mechanism using the intramuscular probe: Motor unit action potential and intramuscular pressure. *IEICE Technical Report. ME and Bio Cybernetics.* 2004; 103: 29-32. (in Japanese)
- 43) Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid.* 2015 May 13; 2015.
- 44) Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, et al. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 3081-3087.
- 45) Nishizawa Y, Matsushita Y, Amakata Y. Effect of Ca<sup>2+</sup>-ion on the differentiation and proliferation of B-cells induced by anti-Ig and enhancing soluble factor. *Journal of Shiga University of Medical Science.* 1988; 3: 63-77.
- 46) Bertin S, Aoki-Nonaka Y, de Jong PR, et al. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4<sup>+</sup> T cells. *Nat Immunol.* 2014; 15: 1055-1063.
- 47) Oda S, Uchida K, Wang X, et al. TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca<sup>2+</sup> influx in mucosal mast cells. *Pflugers Arch.* 2013; 465: 1023-1030.
- 48) Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1576-1583.
- 49) Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal adenoma according to dietary calcium intake and vitamin D receptor polymorphism. *Am J Epidemiol.* 2012; 175: 236-244.
- 50) Azam MA, Yoshioka K, Ohkura S, et al. Ca<sup>2+</sup>-independent, inhibitory effects of cyclic adenosine 5'-monophosphate on Ca<sup>2+</sup> regulation of phosphoinositide 3-kinase C2 $\alpha$ , Rho, and myosin phosphatase in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320: 907-916.
- 51) Sasahara T, Okamoto H, Ohkura N, et al. Epidermal growth factor induces Ca<sup>2+</sup> sensitization through Rho-kinase-dependent phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1 in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2015; 762: 89-95.
- 52) Khanna V, Jain M, Barthwal MK, et al. Vasomodulatory effect of novel peroxovanadate compounds on rat aorta: Role of rho kinase and nitric oxide/cGMP pathway. *Pharmacol Res.* 2011; 64: 274-282.
- 53) Wada-Takahashi S, Tamura K. Actions of reactive oxygen species on AH/type 2 myenteric neurons in guinea pig distal colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 279: G893-902.
- 54) Levko AV, Rakovich AA, Samoilenko SG, et al. Characteristics of the hypoosmosis-induced calcium response in isolated nerve terminals of rat brain. *Med Sci Monit.* 2003; 9: BR115-124.
- 55) Oba T, Maeno Y, Nagao M, et al. Cellular redox state protects acetaldehyde-induced alteration in cardiomyocyte function by modifying Ca<sup>2+</sup> release from sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H121-133



- 56) Sun Y, Xu J, Minobe E, et al. Regulation of the Cav1.2 cardiac channel by redox via modulation of CaM interaction with the channel. *J Pharmacol Sci.* 2015; 128: 137-143.
- 57) Oda T, Yang Y, Uchinoumi H, et al. Oxidation of ryanodine receptor (RyR) and calmodulin enhance Ca release and pathologically alter RyR structure and calmodulin affinity. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 85: 240-248.
- 58) Nishikawa T, Suematsu S, Matsuzawa Y, et al. Guanosine triphosphate can directly regulate cortisol production by activating Ca<sup>2+</sup>-messenger systems in bovine adrenal fasciculata cells. *Endocr J.* 2016; 63: 77-85.
- 59) Klaus K, Butler K, Gutierrez H, et al. Interactive effects of early life stress and CACNA1C genotype on cortisol awakening response. *Biol Psychol.* 2018; 136: 22-28.
- 60) Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 499-504.
- 61) Numakawa T, Adachi N, Richards M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: Reciprocal influence on the central nervous system. *Neuroscience.* 2013; 239: 157-172.
- 62) Shobeiri F, Araste FE, Ebrahimi R, et al. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60: 100-105.
- 63) Abdi F, Ozgoli G, Rahnemaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2019; 62: 73-86.
- 64) Okinaga H, Matsuno A, Okazaki R. High risk of osteopenia and bone derangement in postsurgical patients with craniopharyngiomas, pituitary adenomas and other parasellar lesions. *Endocr J.* 2005; 52: 751-756.
- 65) Komori T. Glucocorticoid signaling and bone biology. *Horm Metab Res.* 2016; 48: 755-763.
- 66) Nagai R, Jinno M, Ichihashi M, et al. Advanced glycation end products and their receptors as risk factors for aging. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 108-113.
- 67) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Glycative stress and sleep quality. *Prime: International Journal of Aesthetic & Anti-Ageing Medicine.* 2018; 8: 19-23.
- 68) Inaba M, Nagasue K, Okuno S, et al. Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1261-1269.
- 69) Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1277-1284.
- 70) Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 461: 193-199.
- 71) Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of vitamin D deficiency and its relevance to bone metabolism in Japanese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2015; 54: 1599-1604.
- 72) Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, et al. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes.* 2016; 7: 89-100.
- 73) Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J.* 2017; 474: 1321-1332.
- 74) Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, et al. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci.* 2012; 90: 206-211.
- 75) Yajima A, Tsuchiya K, Yokota H, et al. Bone disease in the field of CKD-MBD. *Clin Calcium.* 2016; 26: 875-880. (in Japanese)
- 76) Miyakogawa T, Kanai G, Tatsumi R, et al. Feasibility of photodynamic therapy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure rats. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21: 563-572.
- 77) Kohri K, Tozawa K, Hayashi Y, et al. Clinical features of primary hyperparathyroidism: Preoperative localization and parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother.* 2000; 54: 69s-71s.
- 78) Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, et al. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016; 32: 58-66.
- 79) Furuto-Kato S, Shimatsu A, Kuzuya H, et al. Insulin sensitivity and glycemic control before and after parathyroidectomy in a diabetic patient with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 1994; 41: 731-735.
- 80) Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 1136-1142.
- 81) Duran C, Sevinc B, Kutlu O, et al. Parathyroidectomy Decreases Insulin Resistance Index in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Indian J Surg.* 2017; 79: 101-105.
- 82) Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, et al. Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: S9-S16.
- 83) Zhang Z, Yang Y, Ng CY, et al. Meta-analysis of vitamin D deficiency and risk of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2016; 39: 537-543.
- 84) Imai T, Omoto M. Effects of long-term ethanol intake on the bone mass on femoral bone of mice: A microdensitometrical study. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2000; 35: 321-329. (in Japanese)
- 85) Choi MJ, Chang KJ, Lee JW, et al. Beneficial function of taurine on bone metabolism in alcohol-fed OVX rat model. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 975 Pt 2: 1059-1069.
- 86) Moran-Santa Maria MM, Flanagan J, Brady K. Ovarian hormones and drug abuse. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16: 511.
- 87) Wang X, Xu X, Wu J, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of alcohol intake on the risk of urolithiasis including dose-response relationship. *Urol Int.* 2015; 94: 194-204.
- 88) Detsyk O, Solomchak D. The impact of cigarette smoking, alcohol drinking and physical inactivity on the risk of urolithiasis occurrence and recurrence. *Wiad Lek.* 2017; 70: 38-42.
- 89) Adachi J, Asano M, Ueno Y, et al. Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbations. *J Nutr Biochem.* 2003; 14: 616-625.
- 90) Ajiro Y, Tokuhashi Y, Matsuzaki H, et al. Impact of passive smoking on the bones of rats. *Orthopedics.* 2010; 33: 90-95.
- 91) Ko CH, Chan RL, Siu WS, et al. Deteriorating effect on bone metabolism and microstructure by passive cigarette smoking through dual actions on osteoblast and osteoclast. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96: 389-400.

- 92) Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, et al. Photoaging of the skin. *Anti-Aging Med.* 2009; 6: 46-59, 2009.
- 93) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 94) Denda M, Hosoi J, Asida Y. Visual imaging of ion distribution in human epidermis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 272: 134-137.
- 95) Denda M, Ashida Y, Inoue K, et al. Skin surface electric potential induced by ion-flux through epidermal cell layers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 284: 112-117.
- 96) Denda M, Denda S, Tsutsumi M, et al. Frontiers in epidermal barrier homeostasis: An approach to mathematical modelling of epidermal calcium dynamics. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 79-82.
- 97) Ohno Y, Kamiyama N, Nakamichi S, et al. PNPLA1 is a transacylase essential for the generation of the skin barrier lipid  $\omega$ -O-acylceramide. *Nat Commun.* 2017; 8: 14610.
- 98) Watanabe R, Wu K, Paul P, et al. Up-regulation of glucosylceramide synthase expression and activity during human keratinocyte differentiation. *J Biol Chem.* 1998; 273: 9651-9655.
- 99) Denda M, Tomitaka A, Akamatsu H, et al. Altered distribution of calcium in facial epidermis of aged adults. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1557-1558.
- 100) Numata T, Kozai D, Takahashi N, et al. Structures and variable functions of TRP channels. *The Journal of Japanese Biochemical Society (Seikagaku).* 2009; 81: 962-983. (in Japanese)
- 101) Nakatsuji H, Numata T, Morone N, et al. Thermosensitive ion channel activation in single neuronal cells by using surface-engineered plasmonic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015; 54: 11725-11729.
- 102) Ushioda R, Miyamoto A, Inoue M, et al. Redox-assisted regulation of  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in the endoplasmic reticulum by disulfide reductase ERdj5. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113: E6055-E6063.