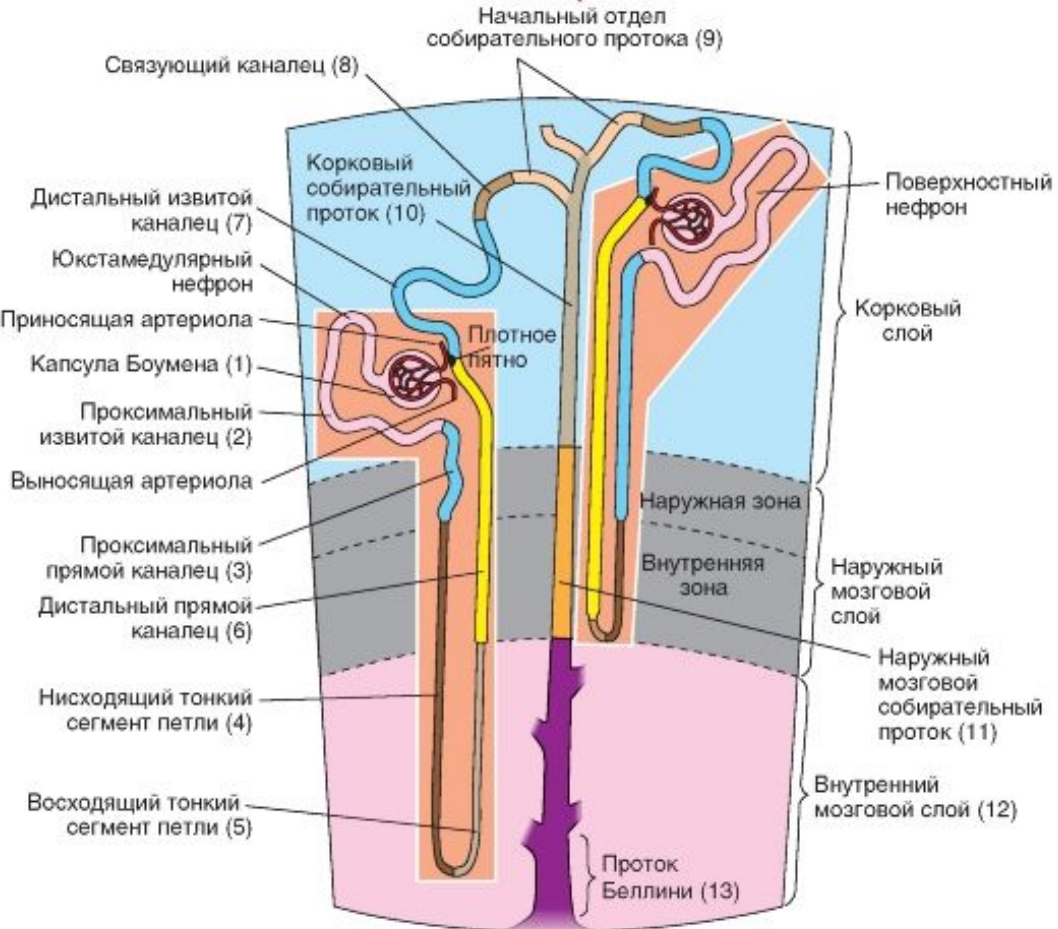




Выделение. Физиология почек

март 2019

проф. С.Л. Совершаева



План лекции

1. Выделение как компонент гомеостаза (роль кожи, сальных и потовых желез, желудочно-кишечного тракта, легких).
2. Почки. Физиологические особенности кровоснабжения в почках. Нефрон, строение, кровоснабжение.
3. Механизм образования первичной мочи, ее количество и состав. Понятие клиренса.
4. Реабсорбция и секреция в канальцах.
5. Поворотной-противоточная система нефрона. Принцип её организации, механизмы концентрирования мочи.

**1. ВЫДЕЛЕНИЕ КАК КОМПОНЕНТ ГОМЕОСТАЗА
(РОЛЬ КОЖИ, САЛЬНЫХ И ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ,
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ЛЕГКИХ).**

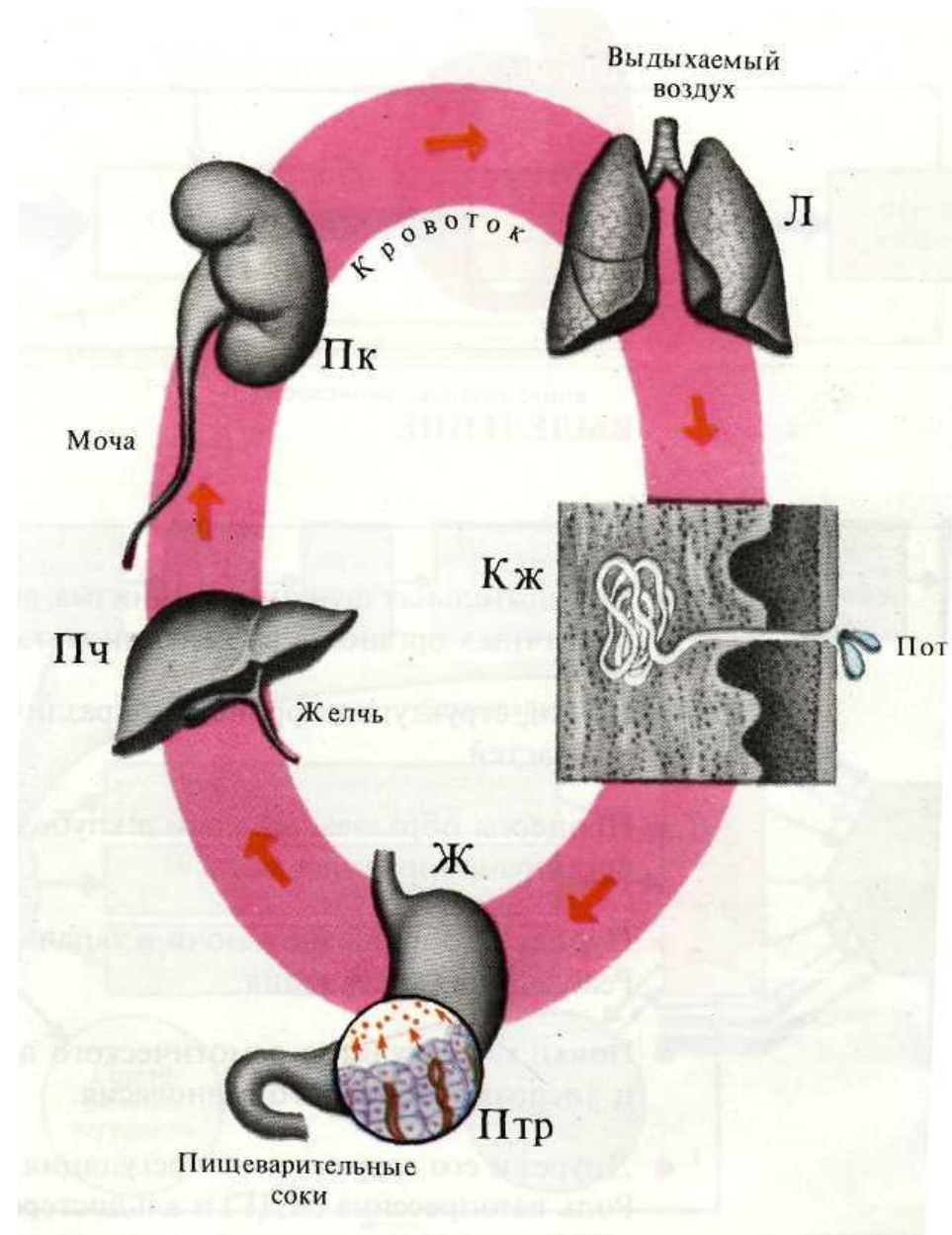
•

Выделение – это гомеостатический процесс освобождения организма от

- конечных и промежуточных продуктов метаболизма,
- чужеродных и токсических веществ,
- избытка солей, воды, органических соединений,

Функция выделения осуществляется

- почками,
- желудочно-кишечным трактом,
- легкими,
- потовыми и сальными железами кожи,
- слюнными железами.



Выделительная функция печени и пищеварительного тракта

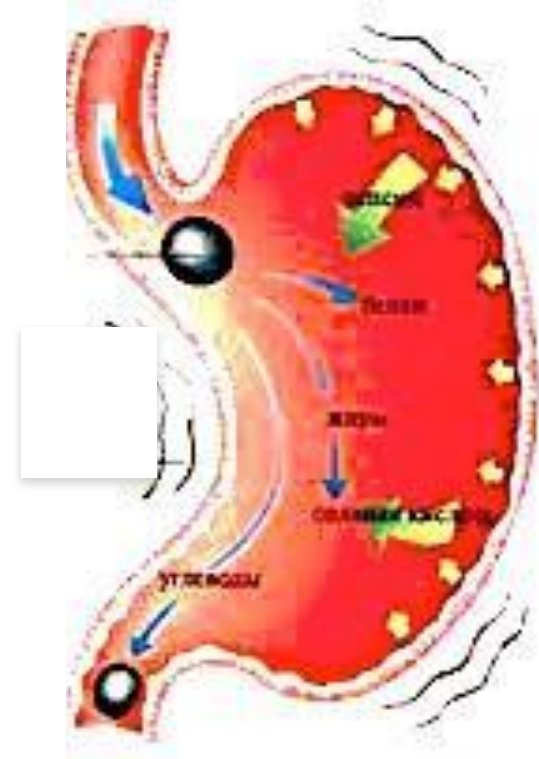
Печень – экскреция желчи (500-2000 мл в сутки):

- конечные продукты метаболизма гемоглобина, порфиринов (в виде желчных пигментов),
- конечные продукты холестерина (в виде желчных кислот),
- продукты деградации гормонов пептидного ряда
- мочевины,
- Ca^{++} , P^{++} ,
- лекарства, яды.



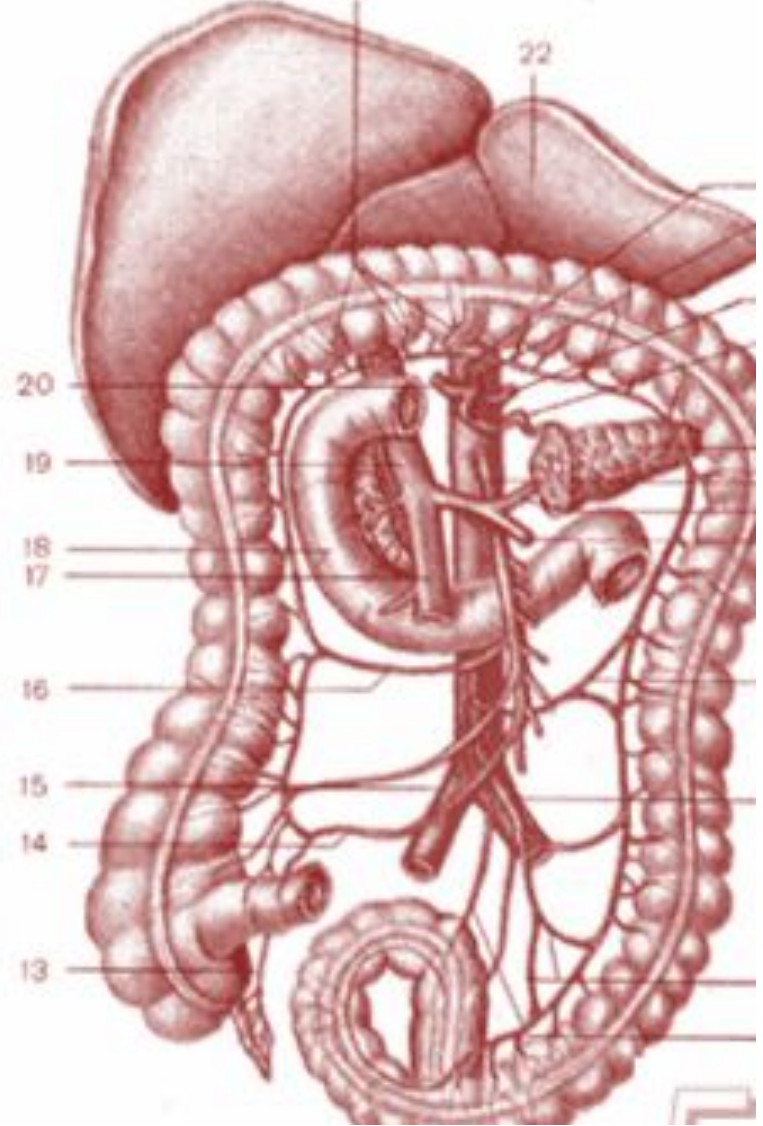
Выделительная функция желудка

- в составе желудочного сока:
 - мочевины, мочевая кислота,
 - лекарства ((йод, салицилаты, хинин) ,
 - токсические вещества (тяжелые металлы и пр.).
 - одна из причин язвенного поражения желудка



Выделительная функция кишечника:

- не всосавшиеся продукты распада пищевых веществ,
- токсические вещества (в т. ч. тяжелые металлы, кальций),
- вещества, поступившие с пищеварительными соками и желчью,
- секреция стенкой кишечника из плазмы некоторых веществ (напр., билирубин)



Выделительная функция легких:

- летучие метаболиты и экзогенные вещества (CO_2 , аммиак, ацетон, этанол, метилмеркаптан и др.),
- продукты обмена самой легочной ткани (напр., продукты деградации сурфактанта),
- белок (гамма-глобулин), входящий в состав секрета бронхиальных желез,
- при \uparrow проницаемости аэрогематического барьера – пурины, аденозин, и т.д.,
- при гиперсекреции желез слизистой – мочевины (неприятный запах аммиака изо рта),
- вода (400-1000мл в сутки)

Выделительная функция кожи:

- **потовые железы** (за сутки 300-1000мл пота, м.б. до 10л),
- **сальные железы.**



Потоотделение зависит от:

- температуры среды,
- интенсивности метаболизма,
- тонуса АНС

Пот – это секрет, содержащий воду, мочевину, мочевую кислоту, креатин, хлориды, натрий, калий, кальций, органические вещества, липиды, микроэлементы, некоторые ферменты (пепсиноген, амилаза, щелочная фосфатаза).

Регуляция потоотделения:

- **нейрогенная** – симпатические/холинергические влияния,
- **гормональная** – вазопрессин, альдостерон, гормоны щитовидной железы, половые стероиды.

Сальные железы секретируют

- воду (2/3) и
- ряд соединений:
 - холестерин, сквален, аналоги казеина
 - продукты обмена половых гормонов, кортикостероидов, витаминов, ферментов.



Атерома – результат закупорки железы

В сутки \approx 20 г секрета.

Регуляция:

- половые гормоны,
- кортикостероиды.



Акне – воспаление сальных желез

Выделительная функция почек:

- экскреция конечных продуктов азотистого обмена (мочевина – из белка, аммиак – из аминокислот, мочевая кислота – из нуклеиновых кислот, креатинин – из креатинфосфата мышц),
- экскреция некоторых веществ пищи или субстанций, образовавшихся в процессе метаболизма,
- экскреция токсинов экзо- и эндогенного происхождения,
- экскреция лекарственных веществ.

**2. ПОЧКИ. ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ.
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ В ПОЧКАХ. НЕФРОН, СТРОЕНИЕ,
КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ.**

Функции почек

Экскреторная

- экскреция продуктов метаболизма (мочевина, мочевая кислота, креатинин) и чужеродных в-в

Эндокринная

- синтез и секреция в кровь БАВ
- ренина, эритропоэтина, 1,25 дигидроксивитамина Д₃, простагландинов и др.

Синтез ряда веществ

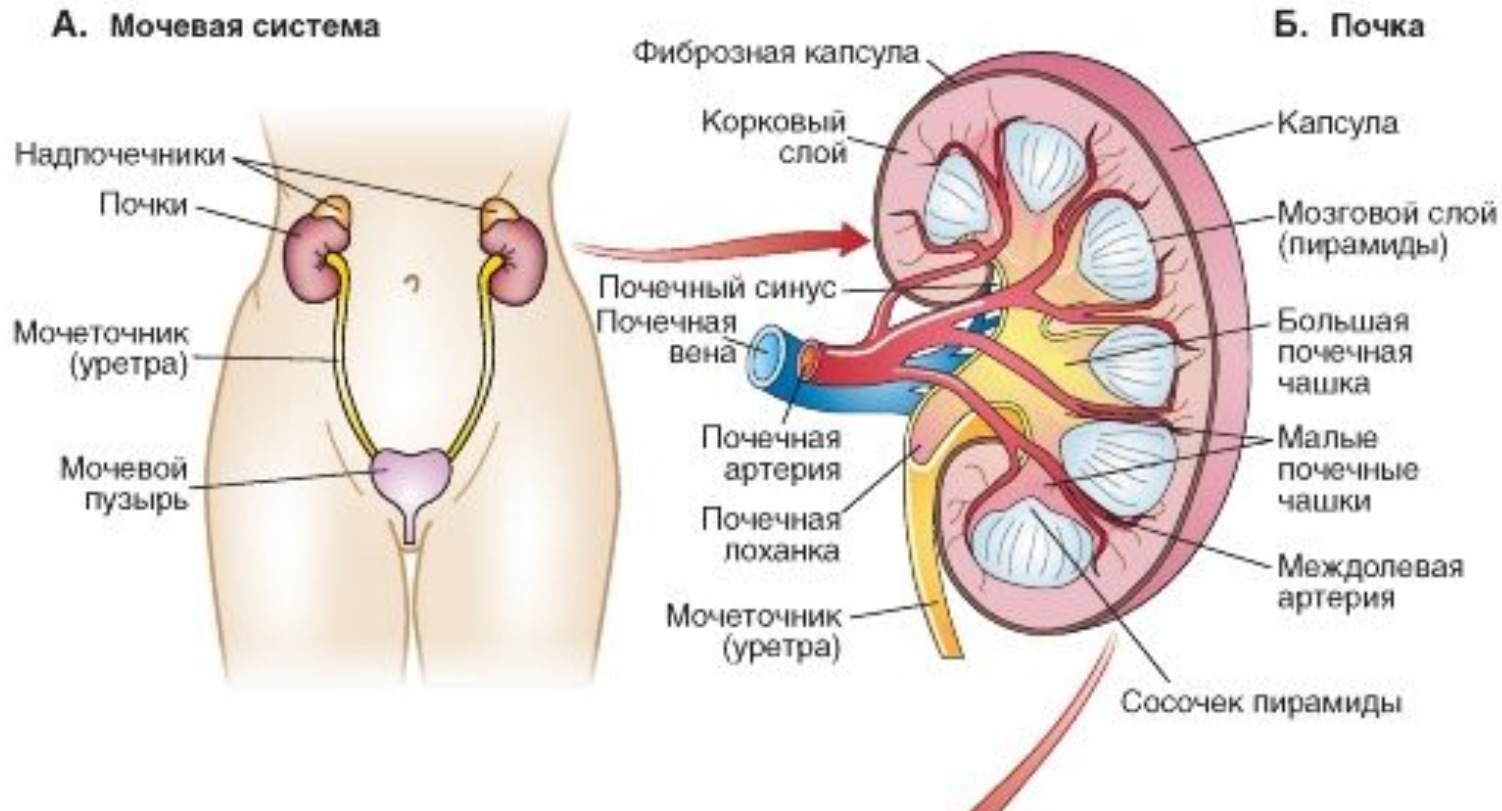
- глюконеогенез (особенно при голодании)
- аммиогенез (синтез аммиака при дезаминировании АК – выведение избытка H⁺)

Регуляторная

- регуляция КОС (постоянство pH)
- регуляция состава и объема жидкостей организма
- регуляция электролитного равновесия (закон изоосмии)

См. соответствующие разделы анатомии и гистологии

- почки расположены забрюшинно на уровне T_{XI} – L_{III},
- в структуре почки:
 - кора и мозговое в-во,
- мозговое в-во – 8-15 пирамид,
- моча выходит в области сосочков пирамид и собирается в
 - маленькие чашечки → большие чашечки → почечную лоханку



Кровоснабжение почек

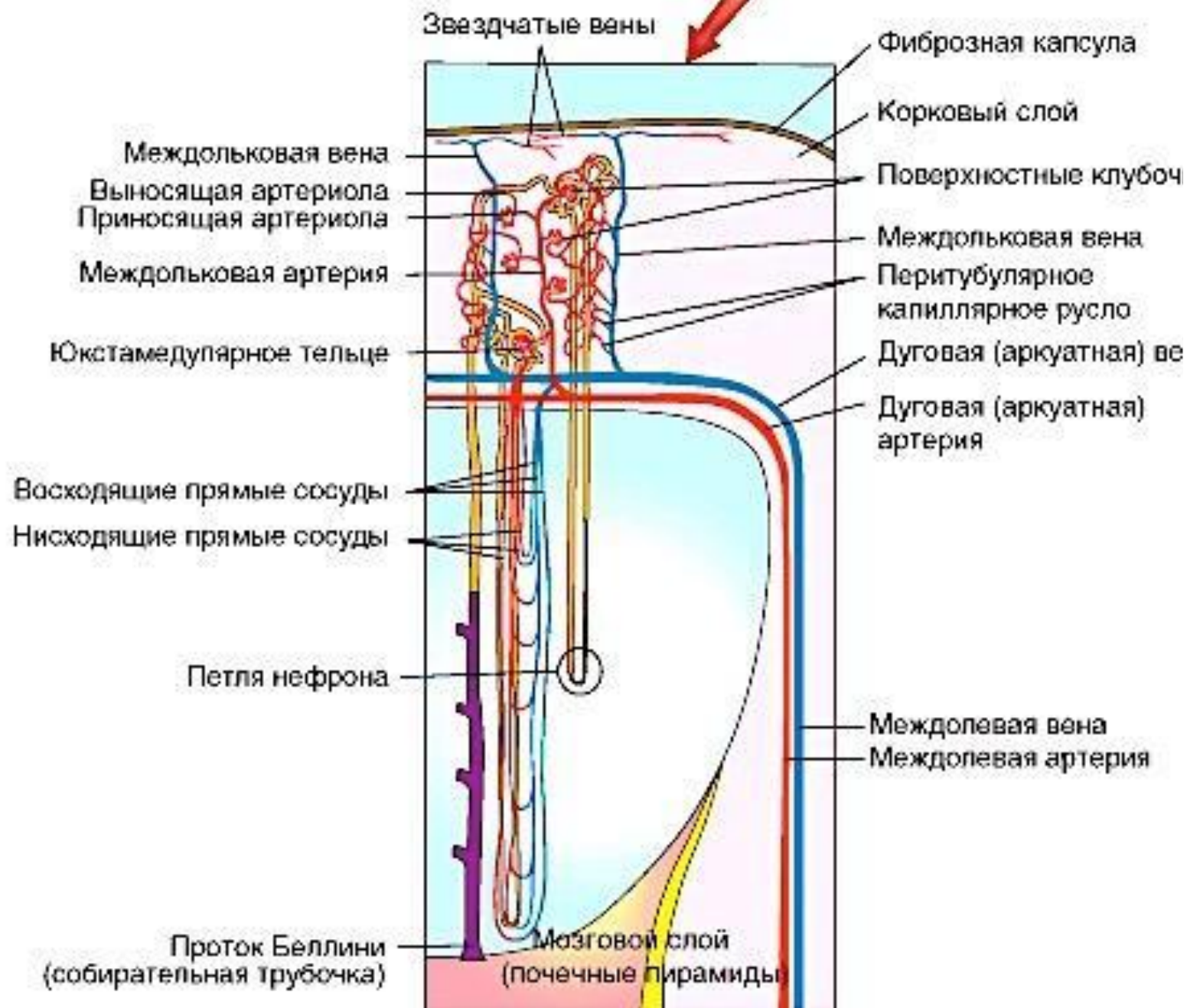
Брюшной отдел аорты - *почечные артерии* - в почке
артериолы

- *приносящая (афф.) артериола* (> ГМК) – капилляры клубочка □ *выносящая артериола* □ вены □ нижняя полая вена
- Daфф. арт.>D эфф. арт. в 2 р. □ Pгидр.клуб (70 мм рт.ст.)
- капилляры клубочков - функция мочеобразования
- эфф. арт. юкстамедуллярного нефрона не распадается на капиллярную сеть, а образует прямые сосуды
 - участвуют в осмотическом концентрировании мочи

Роль кровоснабжения почек

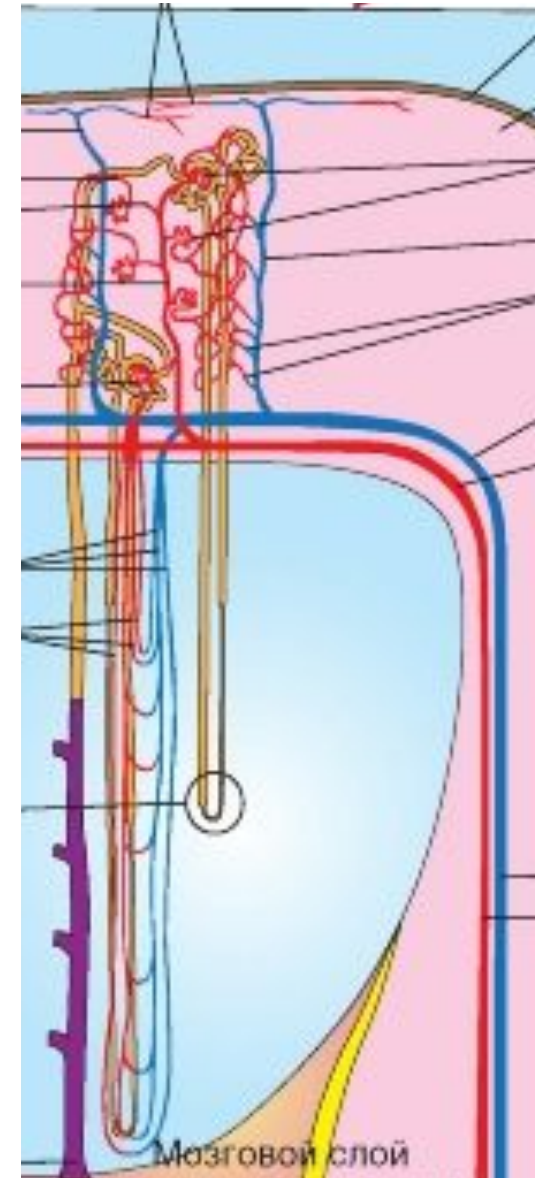
- трофика органа,
- образование мочи
 - 25% МОК, высокий кровоток – для ↑ Pгидр. для фильтрации
 - большая часть кровотока – в коре

В. Крупные кровеносные сосуды почки

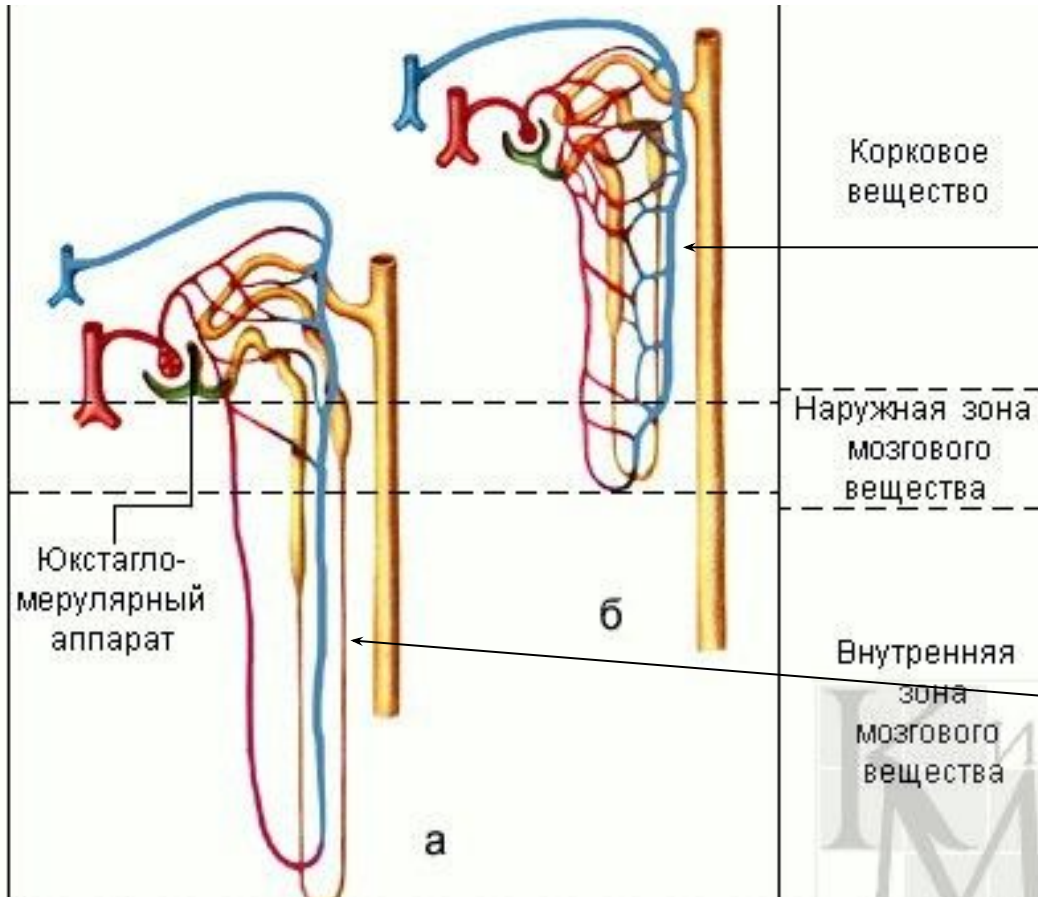


Три капиллярные сети в почках с различным функциональным значением

- 1) приносящая артериола распадается на **первую капиллярную сеть**, образующую клубочек в капсуле Шумлянского
 - функция: фильтрация – образование первичной мочи
- 2) выносящая артериола распадается в корковом веществе на **вторую сеть капилляров**, которые оплетают отделы нефрона в корковом веществе и частично в мозговом
 - функция: кровоснабжение канальцев, разведение мочи
- 3) **сеть мозгового вещества**: выносящие артериолы разветвляются и образуют нисходящие и восходящие **прямые сосуды** – vasa recta – **третья капиллярная сеть**
 - функция: роль противоточных обменников □ концентрация и разведение мочи.



Различные варианты кровоснабжения нефронов почки:



а) кортикальные нефроны (85%)

Только разведение мочи в корковом веществе почки

б) юкстамедуллярные нефроны (15%)

концентрирование и разведение мочи в мозговом веществе почки

- **Лимфатические сосуды почек**

- сопровождают кровеносные сосуды,
 - образуя у ворот почки сплетение, окружающее почечную артерию и вену,
- в фиброзной капсуле и лоханке лимфатических сосудов мало,
- паренхима почки очень богата ими.

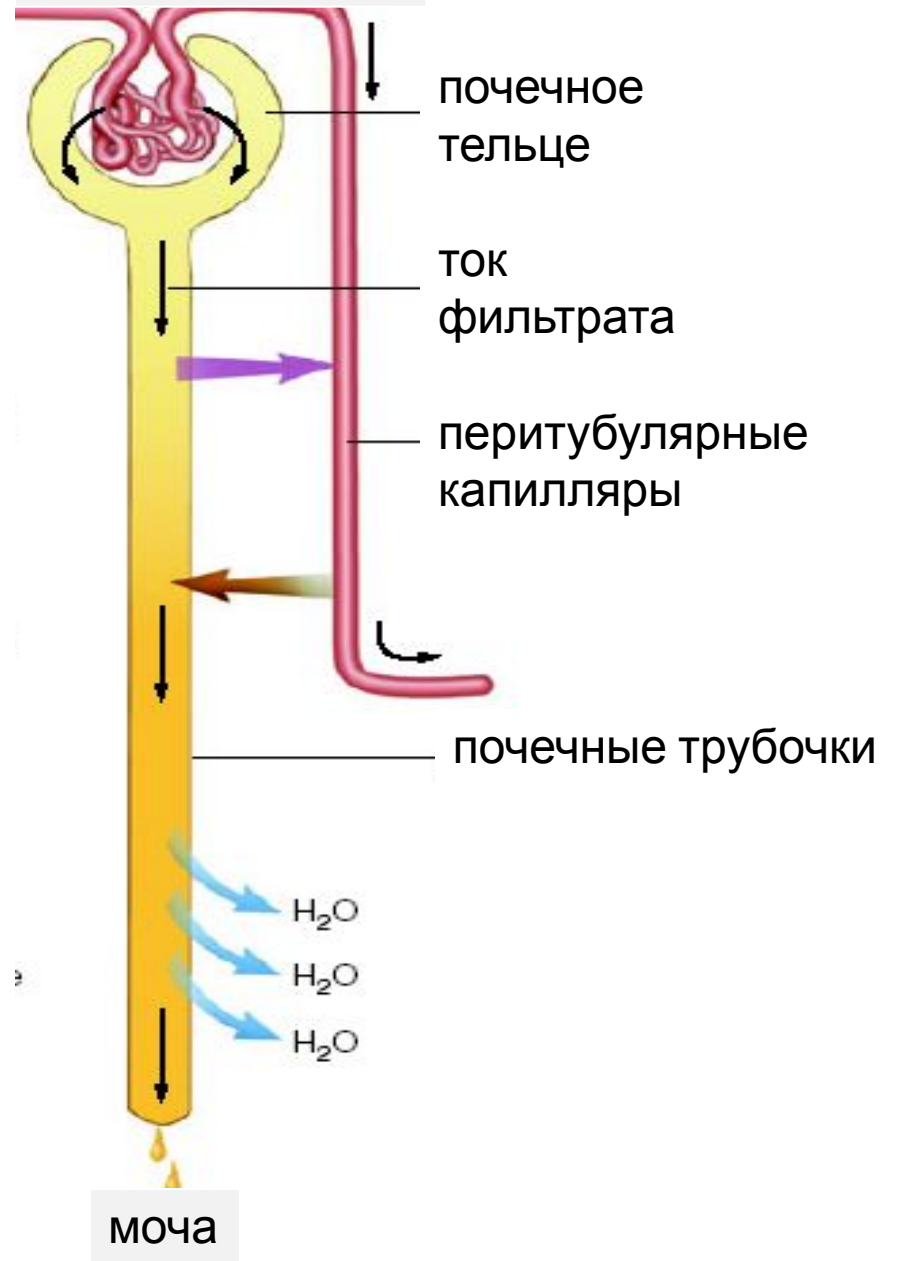
Этапы образования кровоснабжение

мочи

**I – гломерулярная
фильтрация**

**II – канальцевая
реабсорбция** (возврат
нужных в-в в кровь) и
канальцевая секреция
(удаление из крови)

**III – концентрация
мочи** (сохранение
воды в организме)



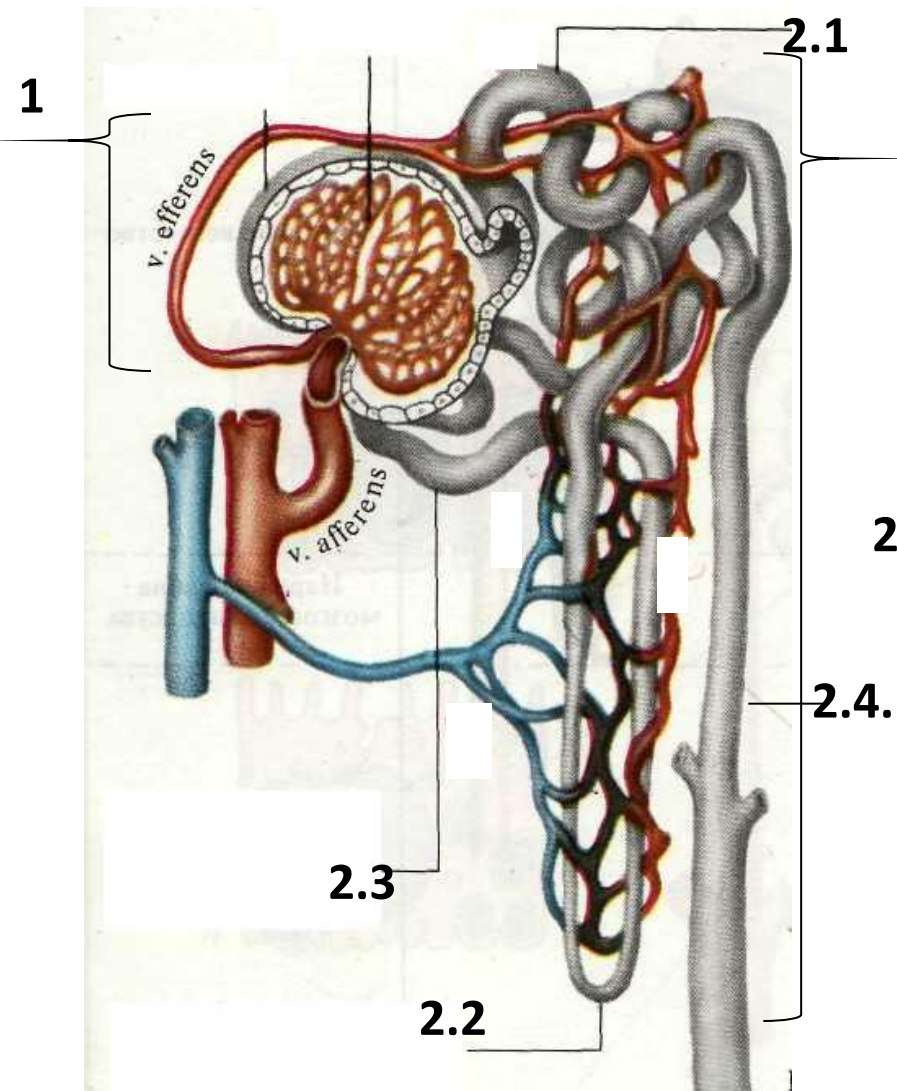
Нефрон как структурно-функциональная единица почки

≈ 1,2 млн. в каждой почке

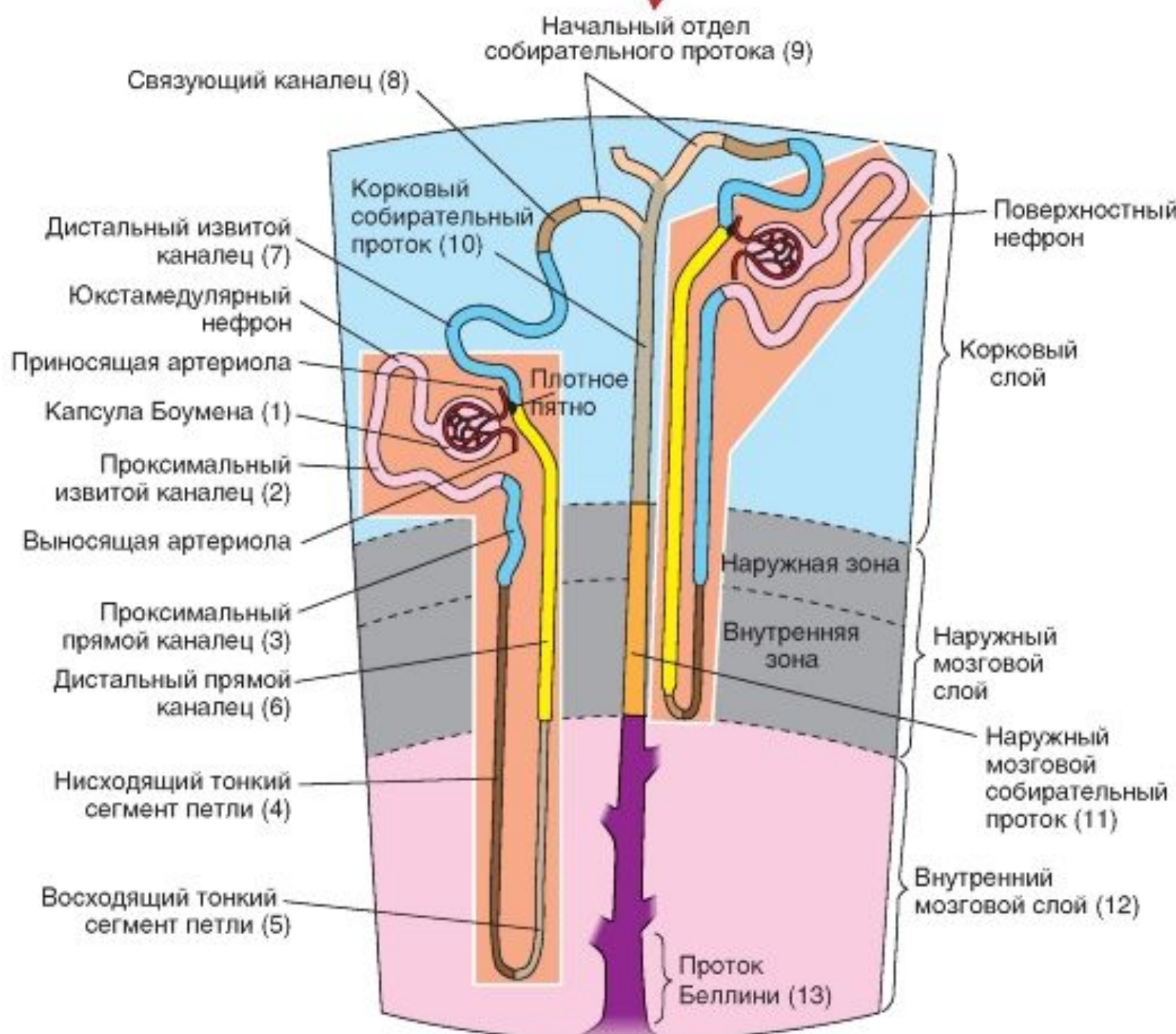
Нефрон состоит из

- (1) почечного тельца (фильтрация),
- (2) канальцевой системы (реабсорбция и секреция):

- 2.1. проксимальный извитой каналец (осмос воды, реабс. солей, орг. соединений, секреция NH_4^+ , орг. катионов и анионов)
- 2.2. петля Генле (разведение и концентрация мочи),
- 2.3. дистальный извитой каналец (реабсорбция и секреция K^+ , NaCl , H^+ , HCO_3^-)
- 2.4. собирательная трубка (транспорт электролитов и под влиянием АДГ – воды и мочевины).



Современная классификация отделов нефрона (по А.Г. Камкину, 2012)



Признаки	Корковые нефроны	Юкстамедуллярны нефроны
Место расположения	В коре, только петля Генле опускается в мозговое в-во	На границе с мозговым веществом, петля Генле уходит в мозговое в-во
Соотнош. d принос. и вынос. артериолы	d приносящ. арт. в 2 раза больше	d сравниваемых артериол равны
Давление в капиллярах клуб.	70-90 мм рт. ст.	40 мм рт. ст и меньше
Перитубулярная сеть капилляров	+++	+
Гидр. сопротивление сосудов нефрона	высокое	низкое
Количество в почках	80-85%	15-20%

**3. МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МОЧИ,
ЕЕ КОЛИЧЕСТВО И СОСТАВ. ПОНЯТИЕ КЛИРЕНСА.**

Почечное тельце – первичный фильтрующий компонент нефрона

(детали строения – гистология!!!)

- клубочек - капилляры с фенестрированным эндотелием:
 - предотвращает фильтрацию клеток, белка и др. макромолекул

– Боуменова капсула

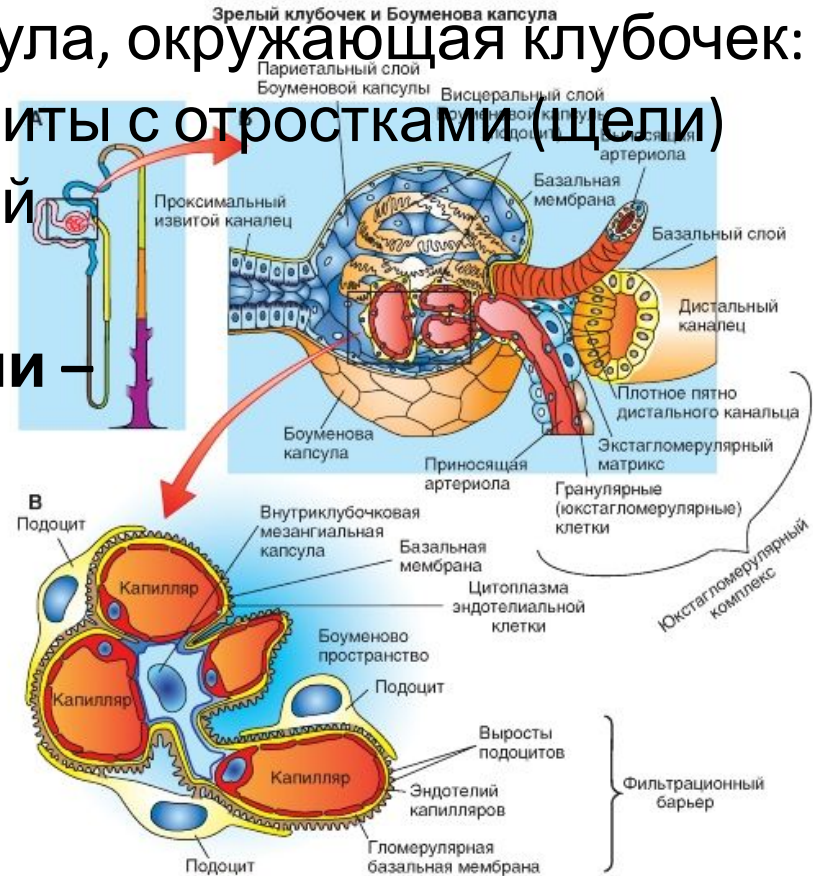
- двустенная эпителиальная капсула, окружающая клубочек:

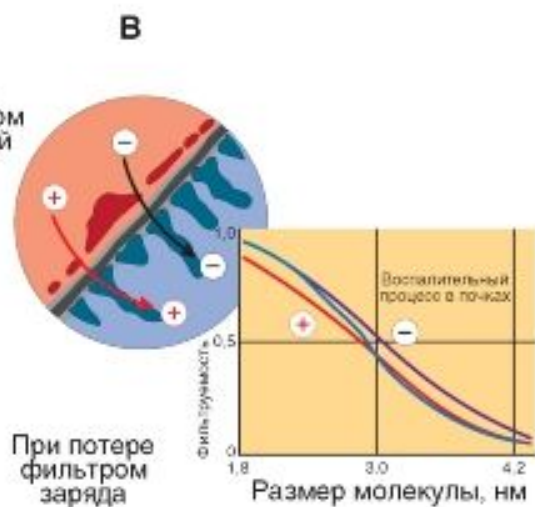
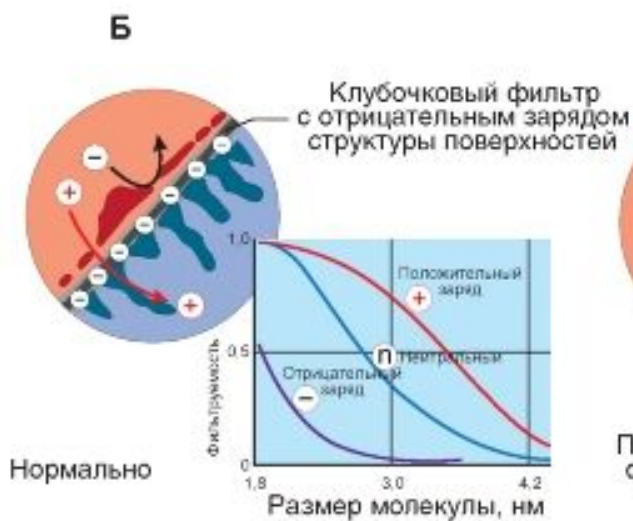
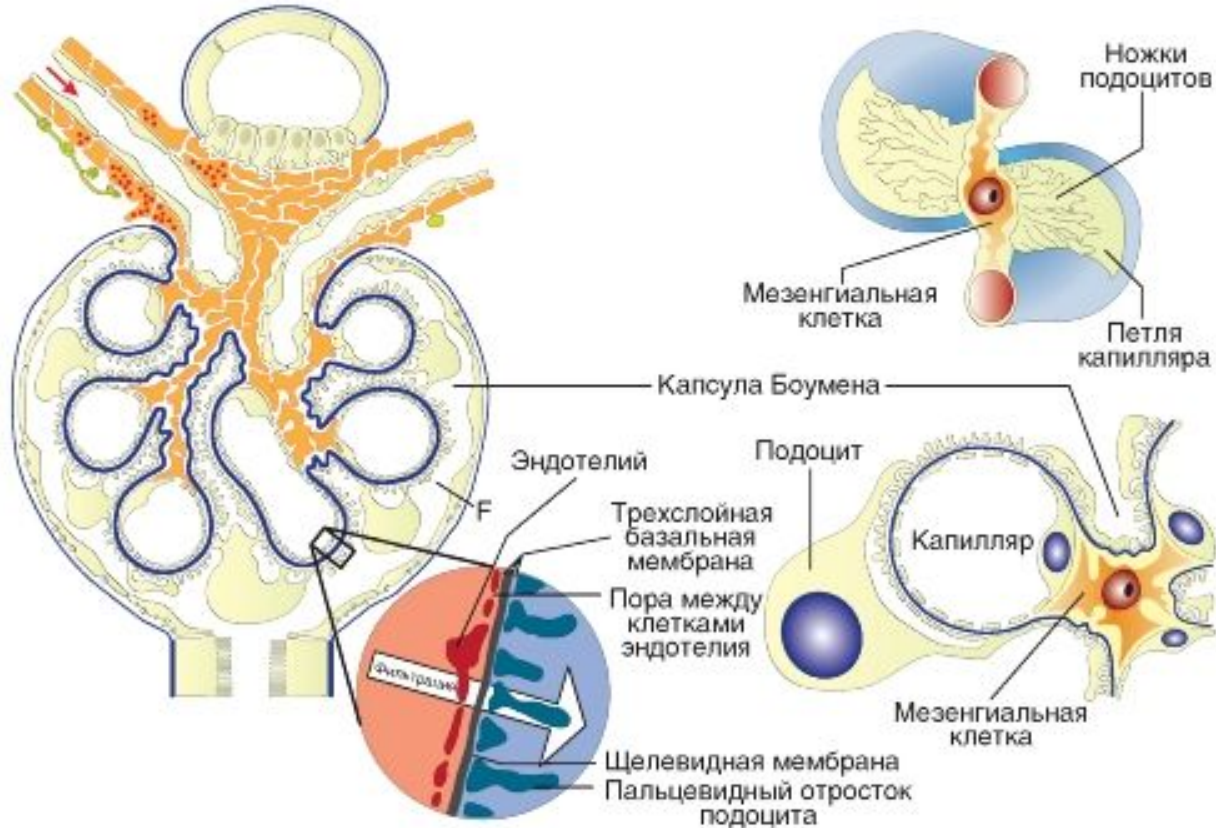
- висцеральный слой – подоциты с отростками (щели)

- париетальный слой – простой плоский эпителий

- полость между двумя слоями – мезанг. клетки

- накопление первичной мочи
 - поддержка клубочка, могут сокращаться и ↓ S фильтрации





Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – до 180 л/сут.
При ОЦК =3 л – плазма фильтруется в почках \approx 60 раз в сутки!!!

Условия фильтрации и состав ультрафильтрата (первичной мочи) определяются:

- состоянием фильтрационной мембраны
- размером фильтруемых молекул $<1,6-1,8$ нм,
 - м.м. 6 000- 15 000 Da,
 - доля фильтрации:
 - 100% при м.м. 7000, $< 0,02\%$ при м.м. $> 70\ 000$,
- наличием отр. заряда на фильтрационной мембране
 - анионные глико(сиало)- протеины
 - на базальной мембране (со стороны капилляра и со стороны боуменовой капсулы),
 - на поверхности внешней мембраны отростков подоцитов.

Факторы влияющие на величину фильтрации

1) Силы Старлинга

- $\Delta P_{\text{гидр}}$ в клубочках и капсуле Боумена
- $\Delta P_{\text{онк}}$ плазмы и фильтрата

2) проницаемость барьера

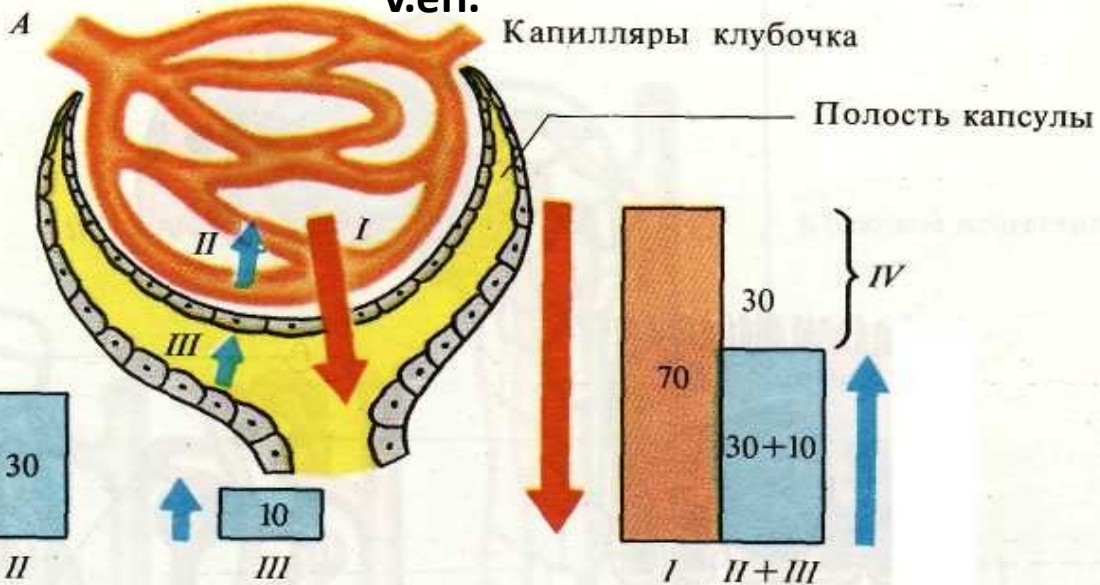
3) поверхность фильтрации $\approx 1.7 \text{ м}^2$ (роль мезангиальных клеток)

4) отр. заряд фильтруемых растворов

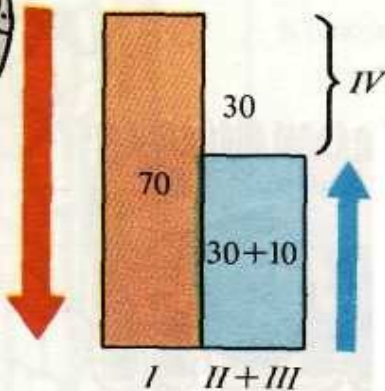
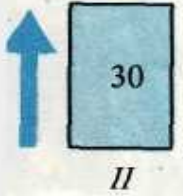
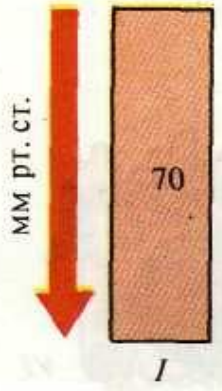
5) почечный кровоток

v.aff.

v.eff.



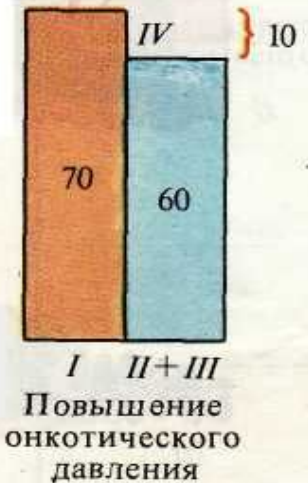
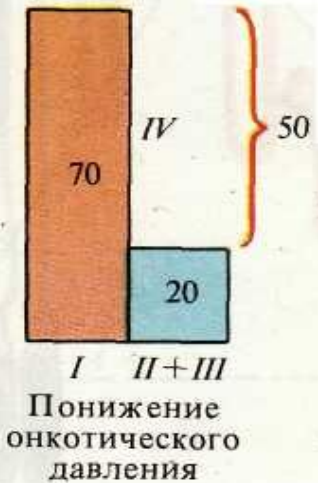
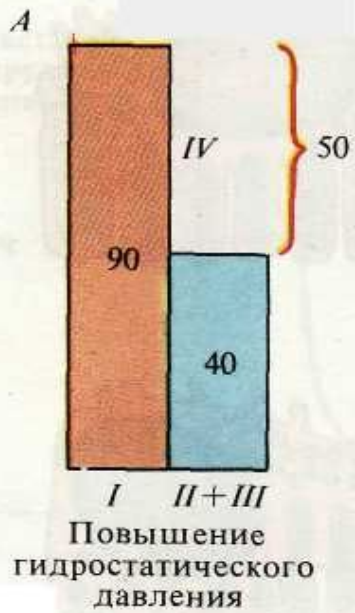
Силы Старлинга



$$P_{\text{фильтр}} = (P_I - (P_{II} + P_{III})) = P_{\text{гидр. крови}} - (P_{\text{онк.}} + P_{\text{внутрикапс}}) =$$

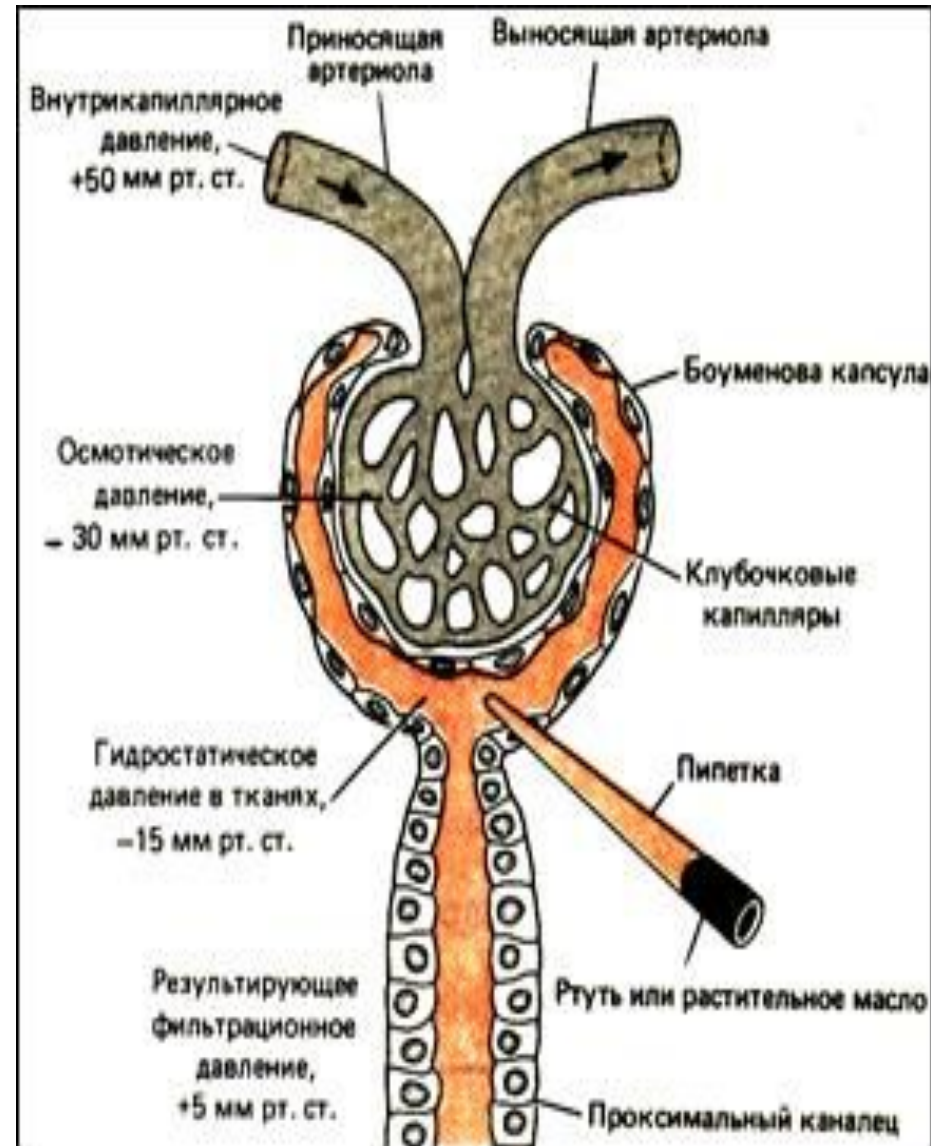
$$70 \text{ мм рт ст} - (30+10) = 30 \text{ мм рт ст}$$

A



Механизмы, обуславливающие изменение величины клубочковой фильтрации

- АД в почечных артериях (\uparrow АД \rightarrow \uparrow СКФ),
- сосудистое сопротивление (R1) афф. артериолы (\uparrow R \rightarrow \downarrow СКФ),
- сосудистое сопротивление (R2) эфф. артериолы (сужение \rightarrow \uparrow СКФ),
- внутриканальцевое давление (обструкции канальца или экстраренальной мочевой системы \rightarrow \downarrow СКФ),
- системное онкотическое давление плазмы (\downarrow P_{онк} \rightarrow \uparrow СКФ),
- плазмоток в почке (увел. \rightarrow рост СКФ).



Концепция клиренса – ключевая в понимании функции почек

Клиренс (англ. clearance - очищение) - показатель скорости очищения плазмы крови от данного вещества X за единицу времени

$$C_x = (U_x \times V) / P_x$$

C – клиренс в-ва X (мл/мин)

U_x – концентрация в-ва в моче (мг/дл)

V – образование мочи (мл/мин)

P_x – концентрация в-ва в плазме (мг/дл)

Для определения СКФ - метод клиренса вещества

Вещество должно удовлетворять ряду критериев

- свободно фильтроваться
- не должно секретироваться или реабсорбироваться
- не д.б. токсичным
- не должно нарушать величину фильтрации в почках
- должно быть легко измеримо в плазме и моче

Это может быть

- **инулин** (полимер фруктозы) – экзогенное в-во (клиренс инулина = клубочковой фильтрации)
- **креатинин** это эндогенное в-во – **именно клиренс креатинина используют в рутинной практике**
 - рост Серт. креатинина – индикатор снижения клубочковой фильтрации

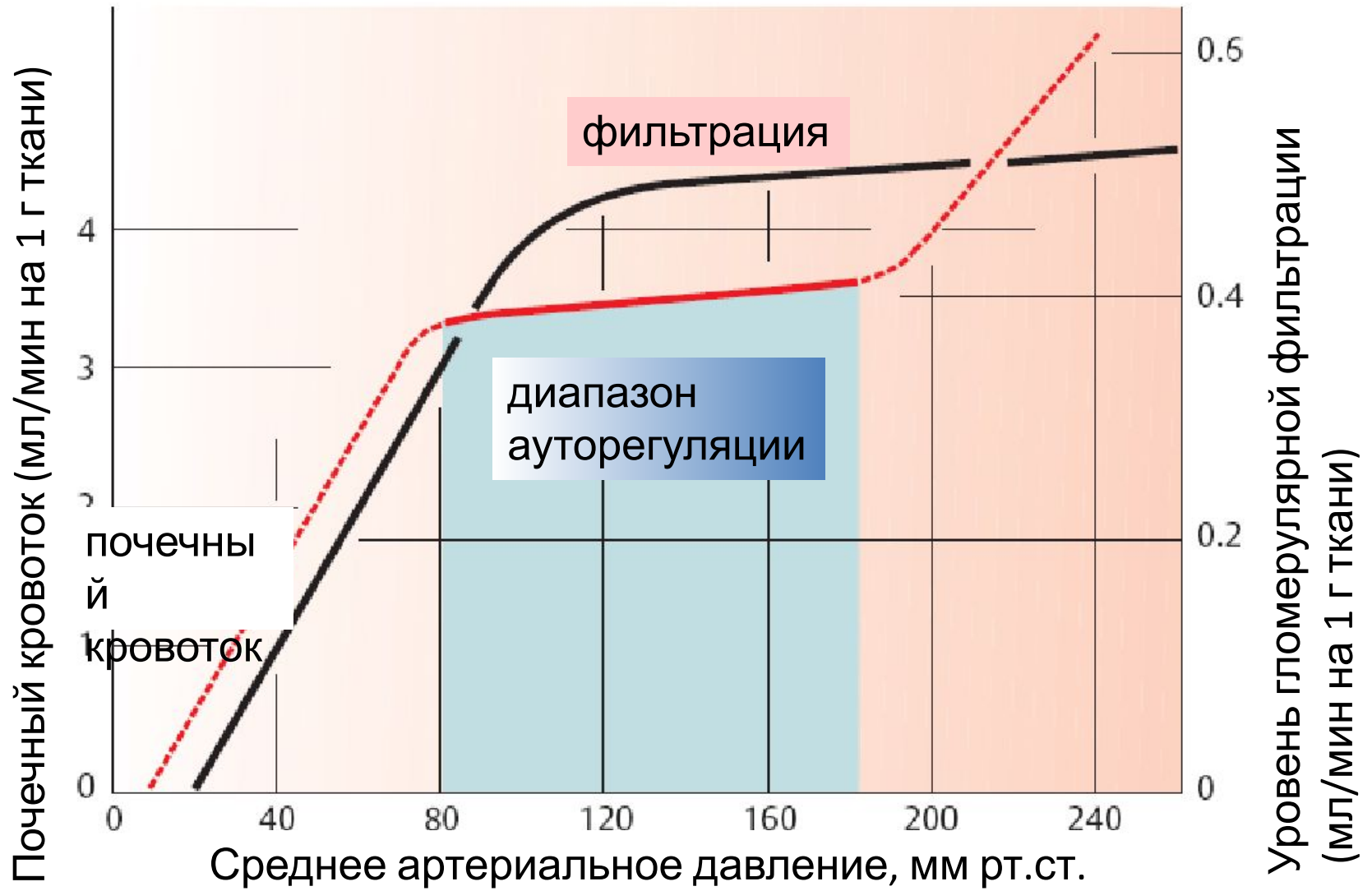
Величина почечного кровотока – ключевой фактор фильтрации в норме!!!

Регуляция почечного кровотока и фильтрации

- 1. Ауторегуляция**
- 2. Эффекты сосудодвигательных веществ**
- 3. Канальцево-клубочковая обратная связь**

1. **Ауторегуляция** кровотока и фильтрации – свойство сосудистой системы почек удерживать стабильный кровоток независимо от нейрогуморальных влияний:
- **миогенный ответ** клеток vas aff. при \uparrow СДД (ДАД+ПД/3):
 - вазоконстрикция \rightarrow \downarrow фильтрации
 - лишь при $\text{СДД} \geq 160$ мм рт. ст. - \uparrow фильтрации

Ауторегуляция почечного кровотока и гломерулярной фильтрации



2. Эффекты сосудодвигательных веществ

	стимулы	фильтр-я	кровоток
вазоконстр.			
СНС	↓ ОЦК	↓	↓
ангиотензин II	↓ ОЦК, ренин	↓	↓
эндотелин	↓растяжение сосуда, АII, брадикинин, ↓ ОЦК	↓	↓
вазодилататоры			
простагландины (I ₂ ,E ₂) в патологии	↓ ОЦК, ↑ растяжение сосуда, АII	Не ясно	↑
NO	↑ растяжение сосуда, АХ, гистамин, БК, АТФ	↑	↑
брадикинин	ПГ, ↓АПФ	↑	↑

3. Канальцево-клубочковая обратная связь – поддерживается **юктагломерулярным аппаратом, представленным**

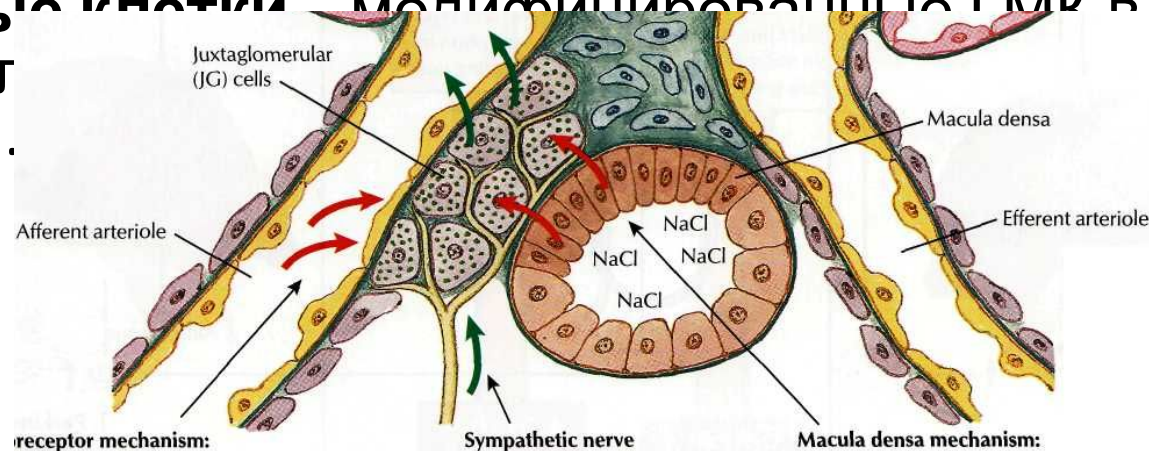
1) **клетками плотного пятна (macula densa)** – эпителиальные клетки между афф. и эфф. арт. - реагируют на изменение $[Na^+]$ и $[Cl^-]$ в канальцевой жидкости- осморцепторная функция:

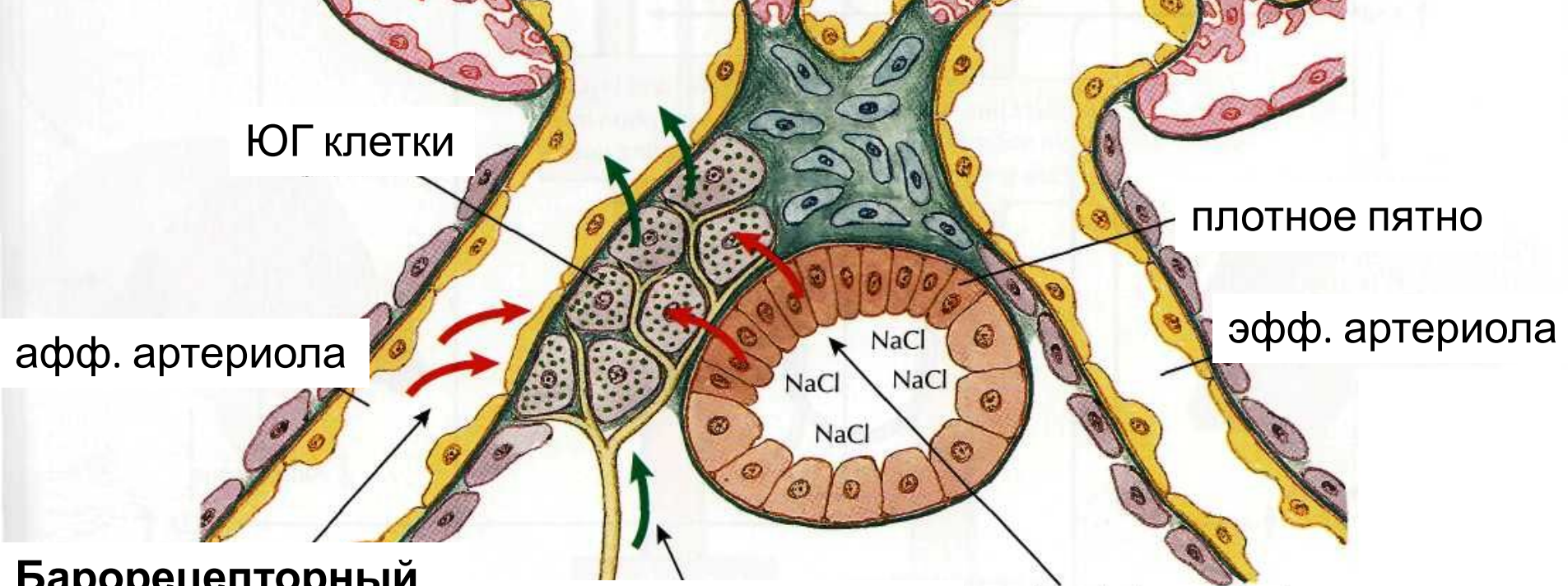
– ↓ в просвете канальца $[Na^+]$ и $[Cl^-]$ → ↑ ренин

• **экстрагломерулярными юктавазкулярными мезангиальными клетками (клетки Гурмаггига)** - способны сокращаться, имеют рецепторы к ангиотензину (АТ) и натрийуретическому атриопептиду

1) **ГМК** стенки афф.арт. – рецепторы к ангиотензину (вазоконстрикция → ↓ СКФ),

2) **юктагломерулярные клетки** – модифицированные ГМК в стенке афф. артериол изменению давления.





Барорецепторный механизм :

\uparrow АД \rightarrow \downarrow ренина \rightarrow
 \downarrow АД

\downarrow АД \rightarrow \uparrow ренина \rightarrow
 \uparrow АД

Симпатергический механизм :

β_1 - рецепторы ЮГ
клеток \rightarrow \uparrow ренина

Механизм плотного пятна:

\downarrow NaCl в дистальном
отделе нефрона \rightarrow \uparrow
ренина \rightarrow \uparrow АТII \rightarrow сужение
афф.
арт \rightarrow \uparrow Ргидр \rightarrow \uparrow СКФ

4. РЕАБСОРБЦИЯ И СЕКРЕЦИЯ В КАНАЛЬЦАХ

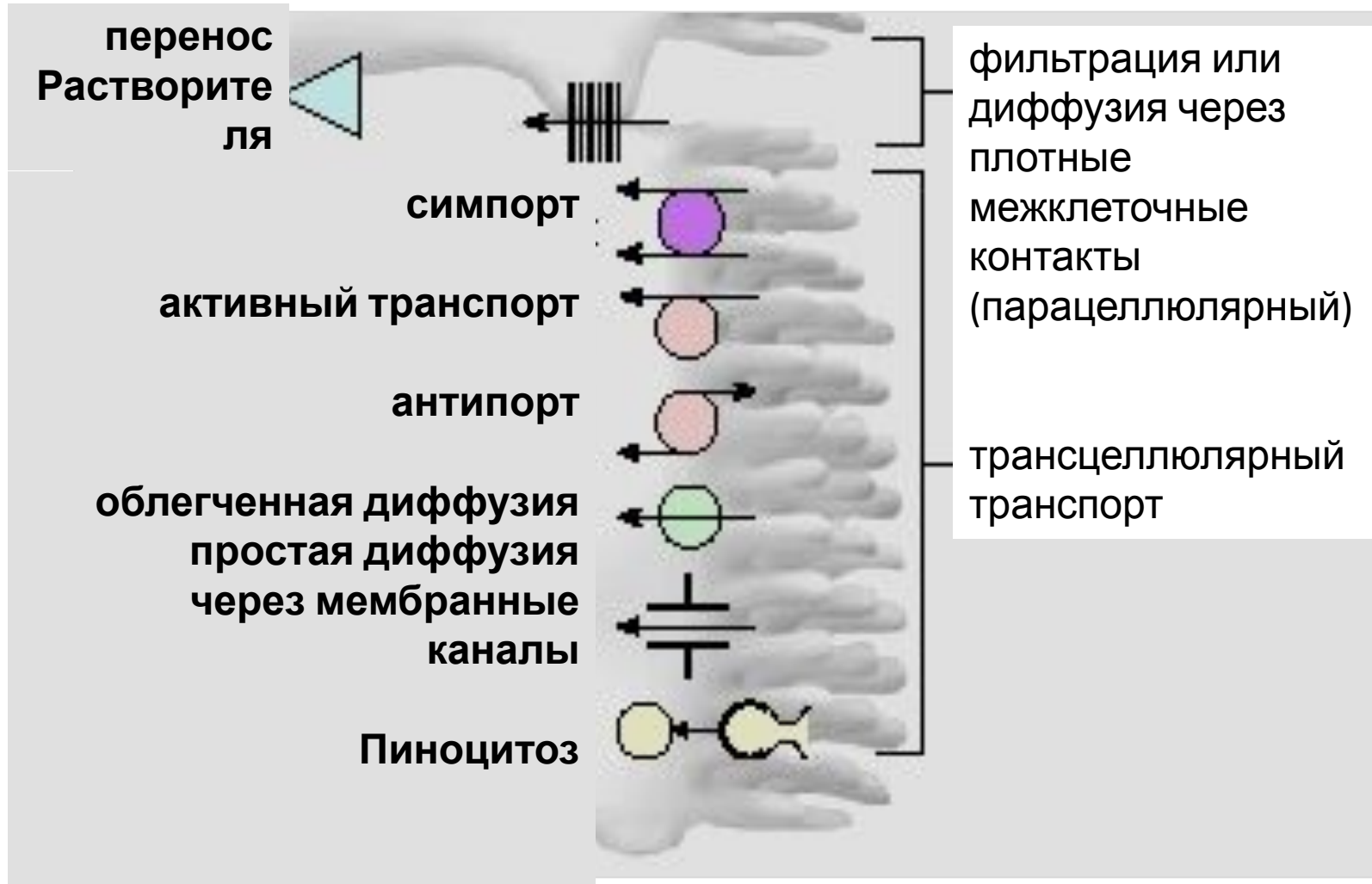
Реабсорбция в канальцах:

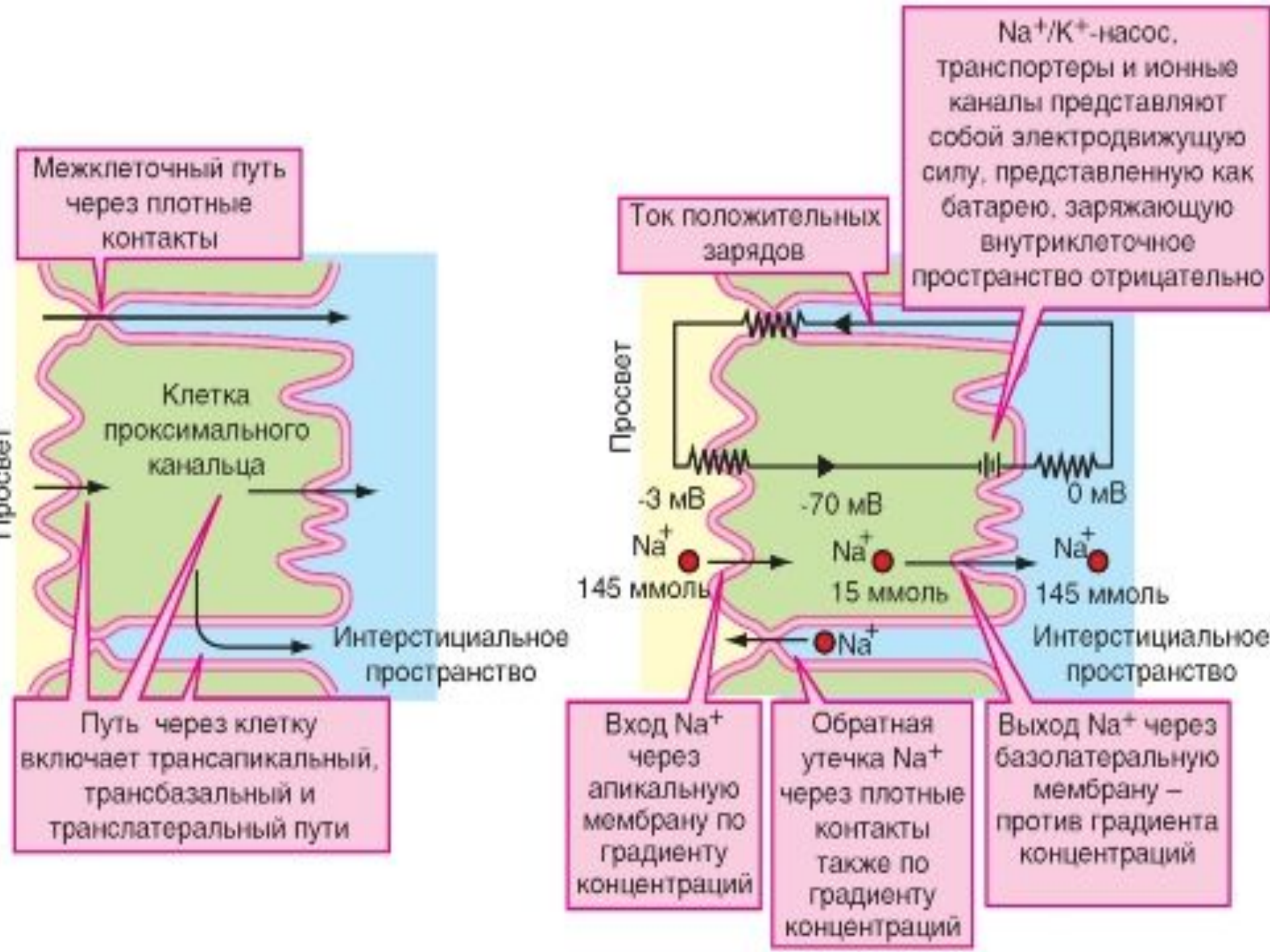
- **Путь реабсорбции:** просвет канальцев → интерстиций → просвет капилляров (перитубулярной сети) → дефинитивная моча
- **Суточный объем** реабсорбции ≈ 179 л
- **Вторичная капиллярная сеть** – низкое гидростатическое давление → эффективная реабсорбция из канальцев

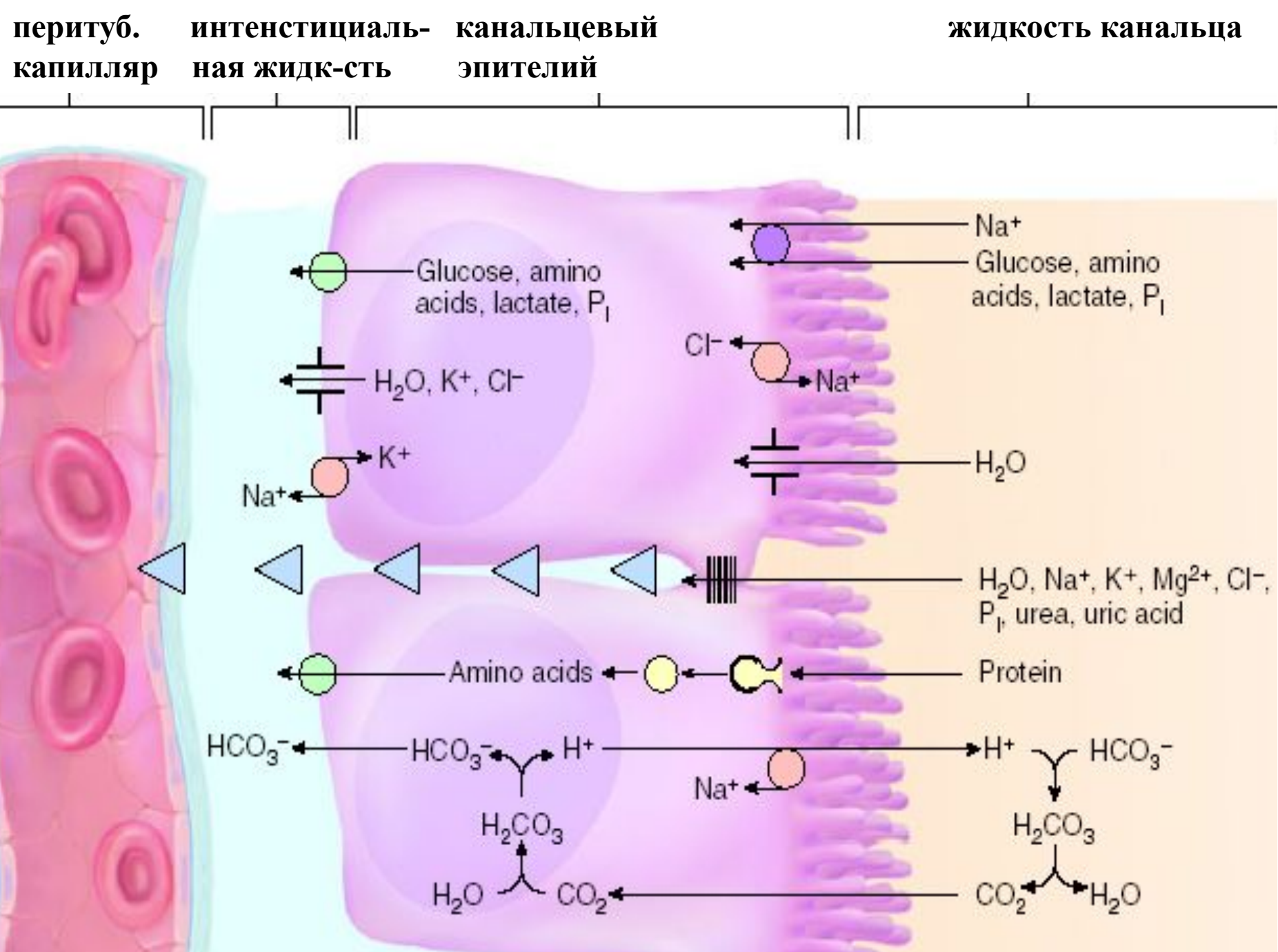
Механизмы реабсорбции:

1. Парацеллюлярный - межклеточный через плотные контакты
2. Трансклеточный
 - **пассивный** транспорт по градиенту концентрации
 - **активный** транспорт (с участием переносчиков) - энергозависимый
 - первично-активный
 - вторично-активный
 - пиноцитоз/эндоцитоз (Е гидролиза АТФ)

Механизмы реабсорбции в проксимальных канальцах

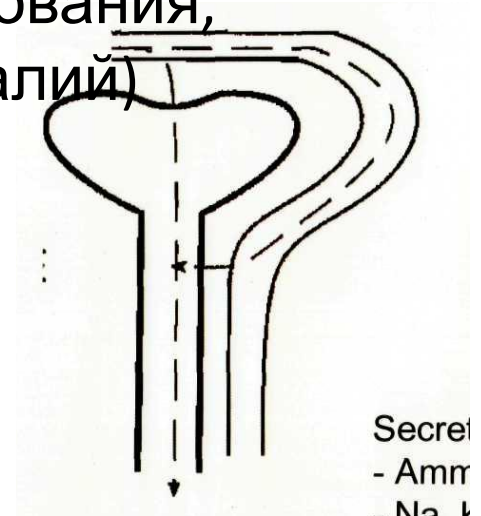


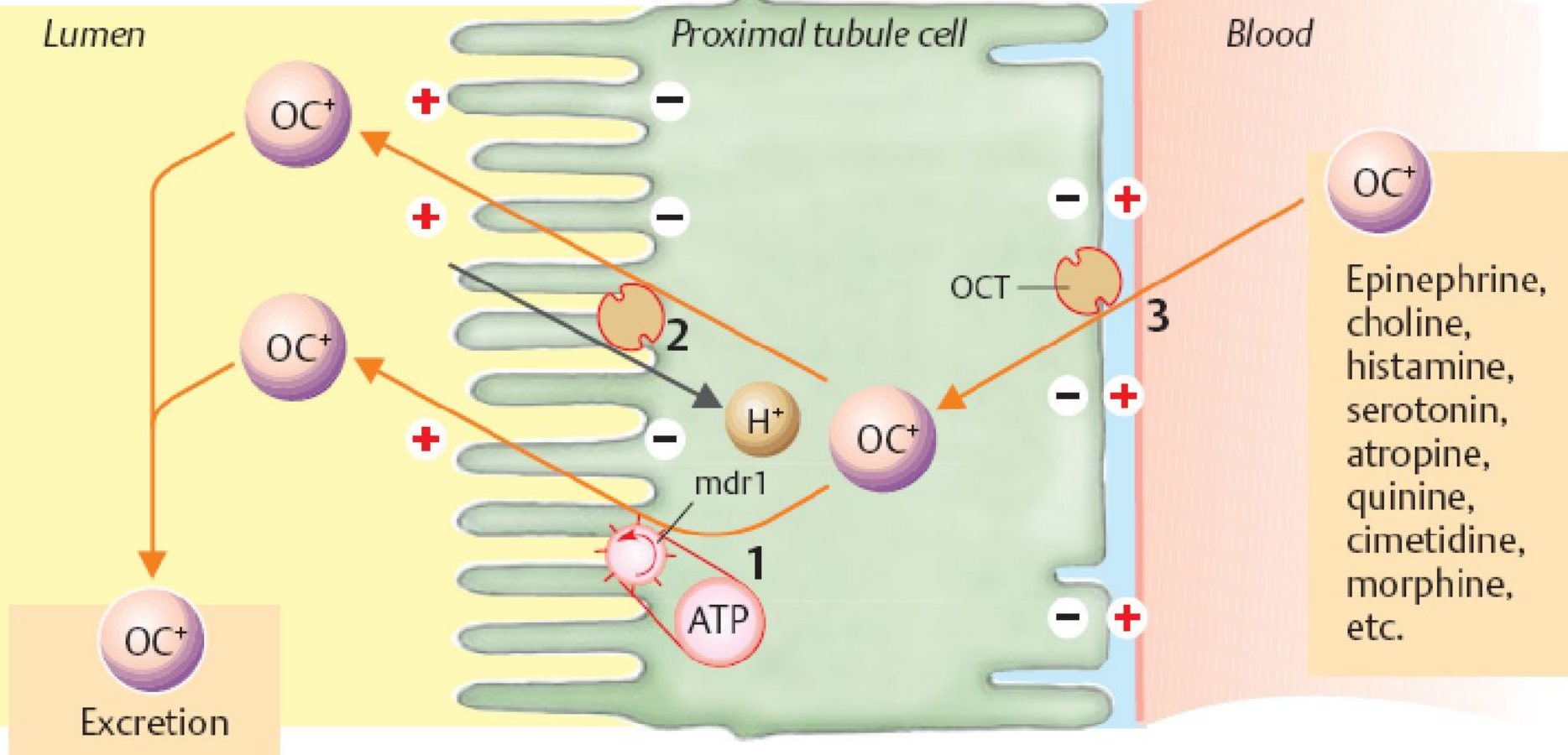




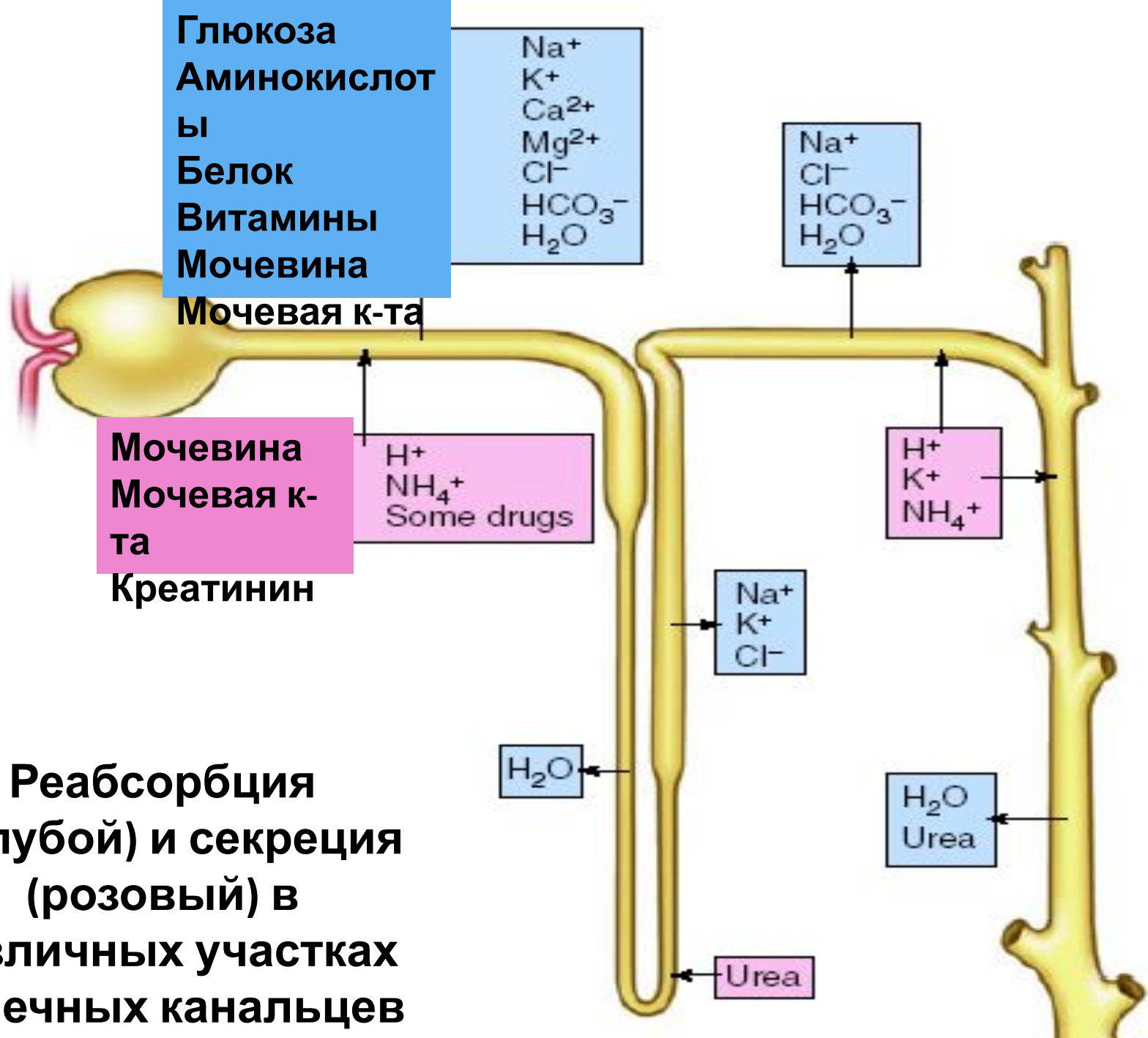
Канальцевая секреция

- Секреция веществ из перитубулярных капилляров в проксимальные каналцы
- Обратно пропорциональна капиллярному току
- Не зависит от капиллярного давления
- Осуществляется за счет специальных механизмов,
 - активный транспорт + транспорт по градиенту концентрации
- С помощью секреции организм освобождается от ненужных веществ (слабые кислоты и основания, красители, лекарства, аммоний, натрий, калий)





- 1 – активная секреция через люминальную мембрану прокс. Канальцев органических катионов (organic cation - OC) АТФ-управляемыми переносчиком
- 2 – перенос путем антипорта OC⁺/H⁺ (третично-активный трансп.)
- 3 – пассивная диффузия в клетку катионным переносчиком для **органических катионов** (organic cation transporters - OCT)



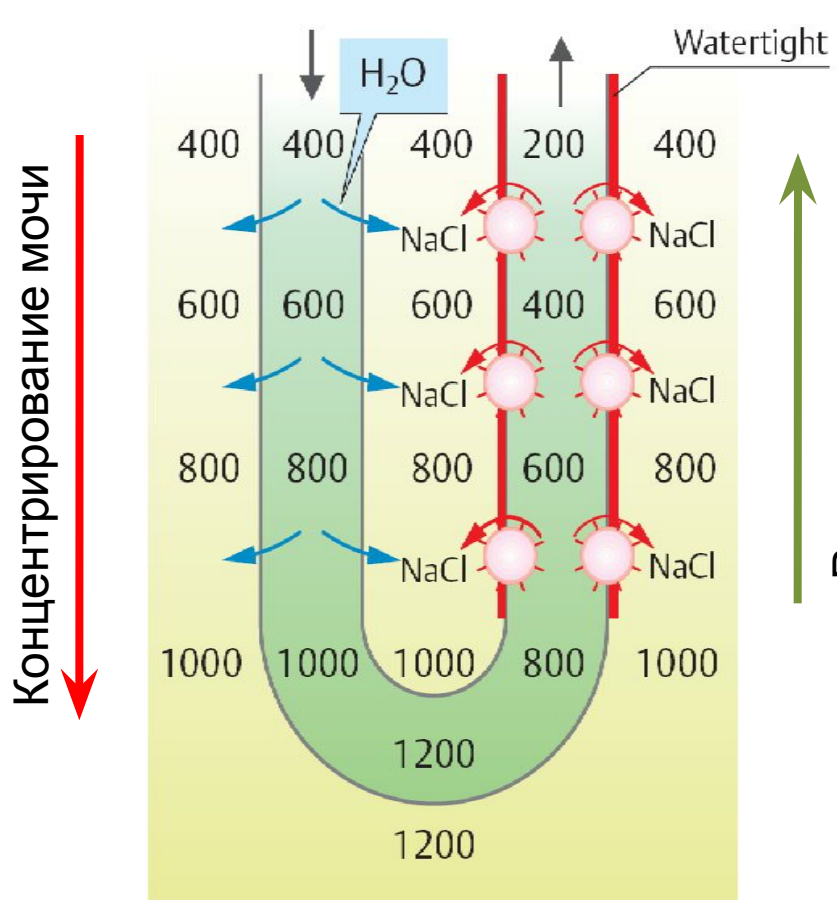
Реабсорбция
(голубой) и секреция
(розовый) в
различных участках
почечных канальцев

**5. ПОВОРОТНО-ПРОТИВОТОЧНАЯ СИСТЕМА
НЕФРОНА. ПРИНЦИП ЕЁ ОРГАНИЗАЦИИ,
МЕХАНИЗМЫ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МОЧИ.**

Концентрирование и разведение мочи

- **В норме имеется широкий диапазон осмоляльности конечной мочи:**
 - разведенная моча – до 30 мОсм, 1/10 осмоляльности плазмы крови,
 - концентрированная моча – до 1200 мОсм, в 4 раза > плазмы крови
- **Концентрирование мочи зависит от**
 - баланса воды в организме (приход-выделение),
 - транспорта воды, натрия и мочевины в паренхиме почек,
 - специфической организации прямых сосудов и петли Генле,
 - избирательной проницаемости разных отделов петли Генле и дистальных почечных канальцев

- **Концентрирование мочи** – результат осмотического перемещения воды из канальцев в интерстиций
- **Разведение мочи** – результат транспорта электролитов из канальцев через водонепроницаемые сегменты стенки канальца



Осмотичность фильтрата

- в проксимальных отделах канальцев – моча изоосмична
- после прохождения петли Генле – гипоосмична
- в конце собирательных трубочек
 - ✓ гипоосмична (60 мОсм) либо
 - ✓ гиперосмична (1200 мОсм)

5 Countercurrent multiplier (Henle's loop)

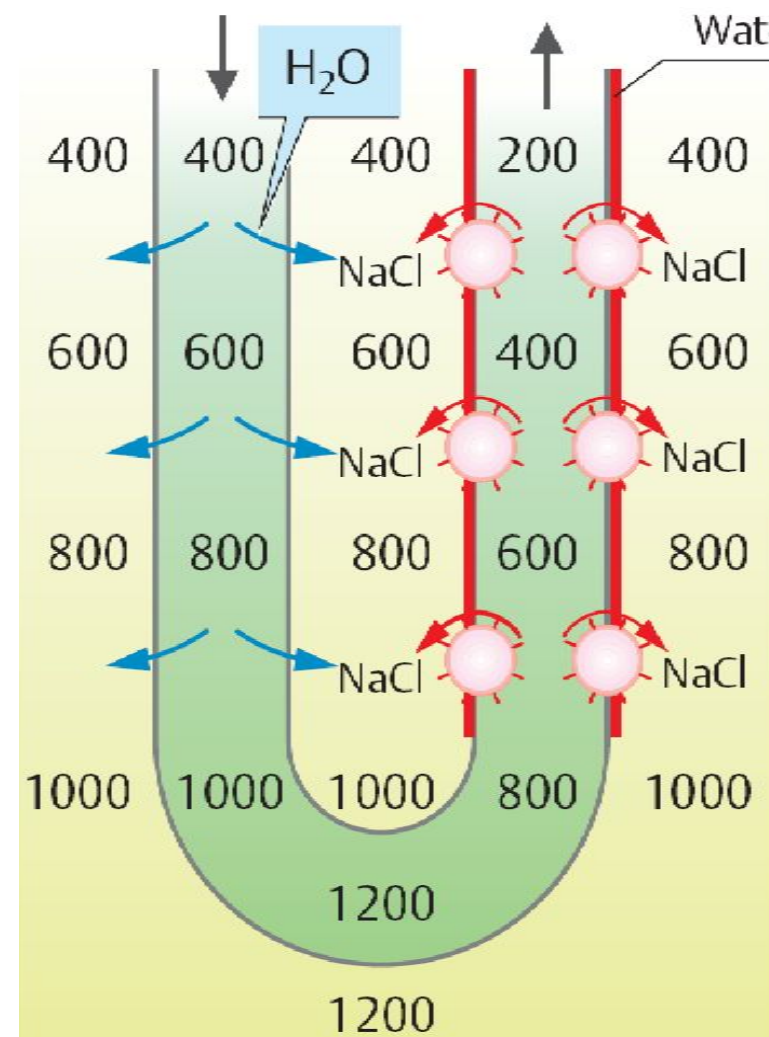
Характеристики петли Генле

- нисходящий отдел – **концентрирующий сегмент:**
 - проницаем для воды,
 - непроницаем для солей
- восходящий сегмент - **разведение:**
 - непроницаем для воды, но
 - $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -переносчики - реабсорбция электролитов,

Таким образом канальцевая жидкость на входе в собирательные трубки имеет осмолярность ~100 мОсм/л;

Роль прямых сосудов

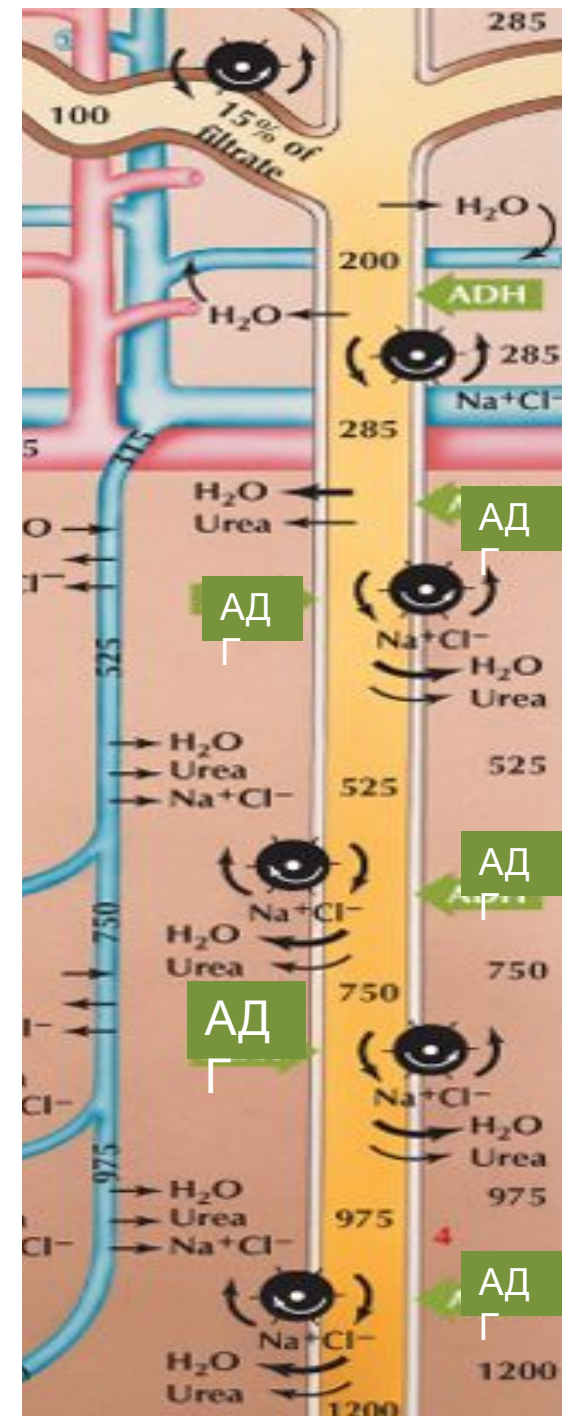
- организация по типу шпильки – формирование вертикального градиента гиперосмолярности мозгового вещества:
 - наличие противоточного обмена
 - низкий кровоток по сравнению с корой (10% от объема кровотока почки): меньше выводится электролитов → стабильность гиперосмолярного градиента в мозговом в-ве

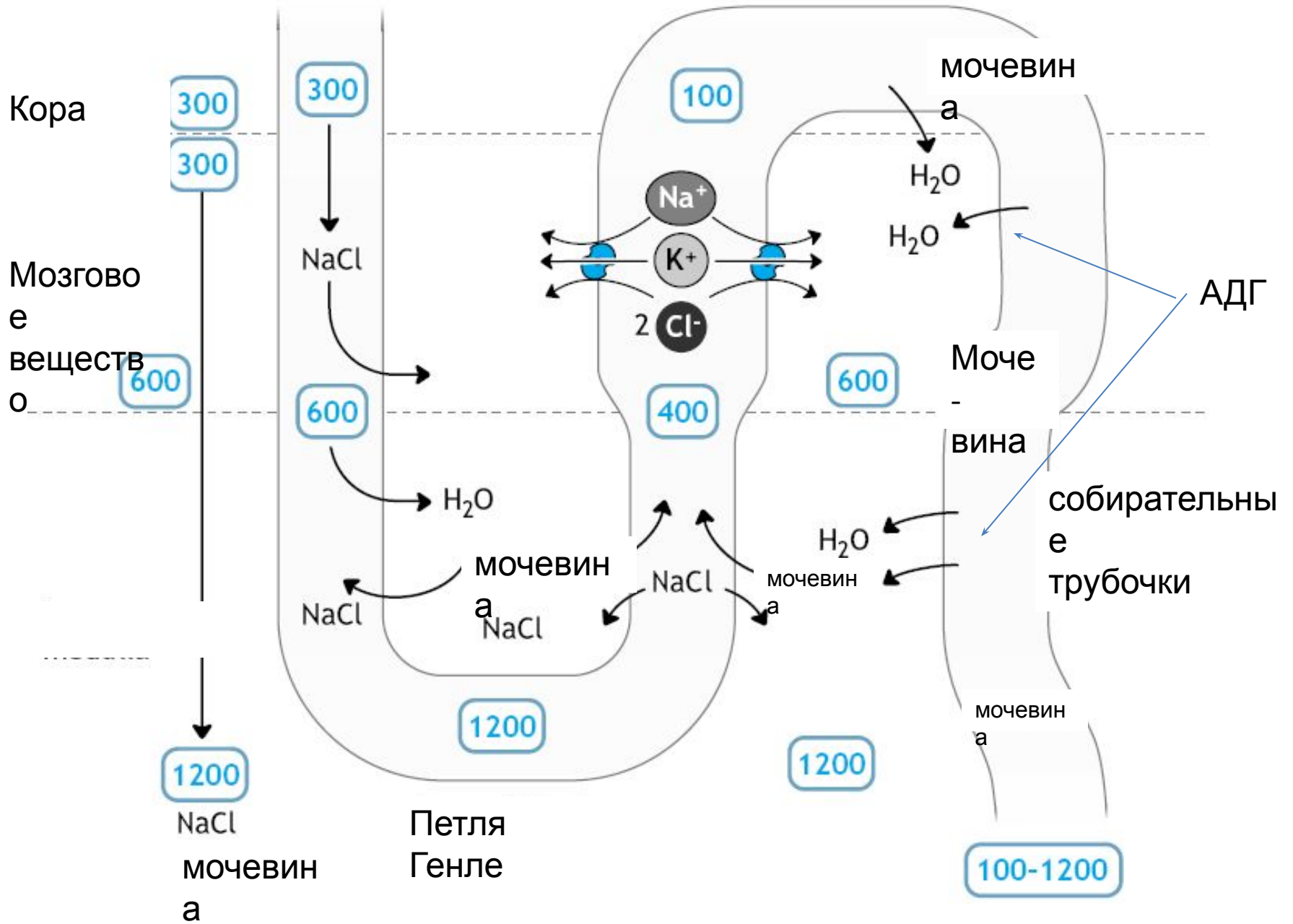


Тонкая подстройка осмолярности мочи – собираательные трубочки (регулируемый характер проницаемости)

Концентрация мочи

- АДГ – регуляция осмолярности плазмы, объема жидкости
 - небольшое \uparrow осм. плазмы ($\sim 1\%$) или значимое \downarrow ($>10\%$) объема плазмы (напр., кровопотеря, дегидратация) \rightarrow АДГ,
 - V2-рецепторы главных клеток собир. протоков
 - \uparrow апикальных каналов для воды (аквапорины-2),
 - реабсорбция воды – концентрация канальцевой жидкости





дегидратация



высокая осмолярность плазмы



высокий уровень АДГ



↑ аквапоринов и реабсорбции воды

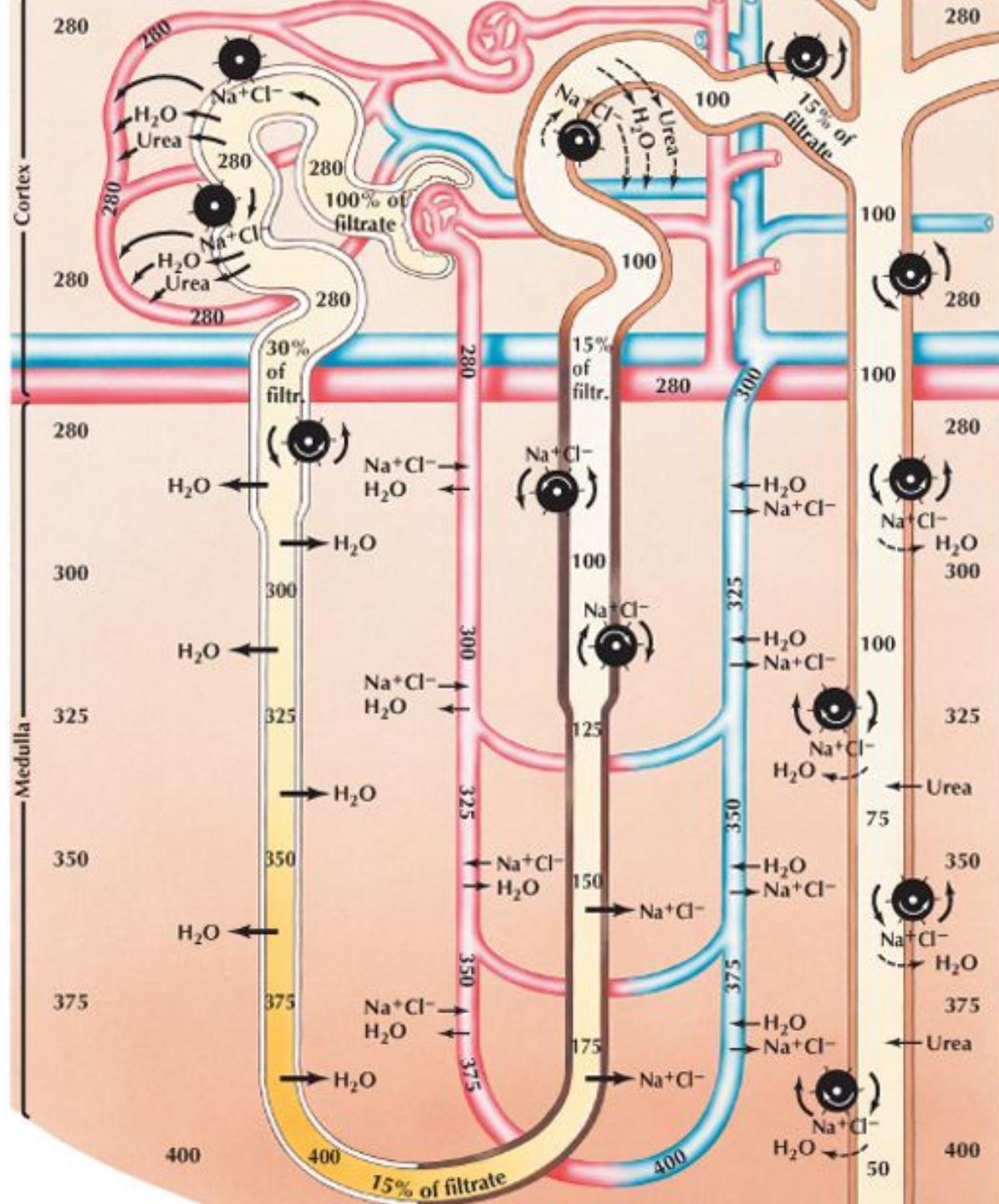


более концентрированная моча

Разведение мочи

- избыток внеклеточной жидкости - ↓секреции АДГ ↓каналов для воды в собирательных трубочках:

- увеличение диуреза



Разведение и концентрация мочи в канальцевой системе:

1. Ключевая роль петли Генле

- создание **поперечного градиента осмоляльности** между канальцем и интерстицием (из-за непроницаемости толстого отдела петли для воды),
- петля как **противоточный умножитель** – повторение циклов создания поперечного градиента – нарастание **вертикального градиента осмоляльности** (чем длиннее петля – тем больше градиент)

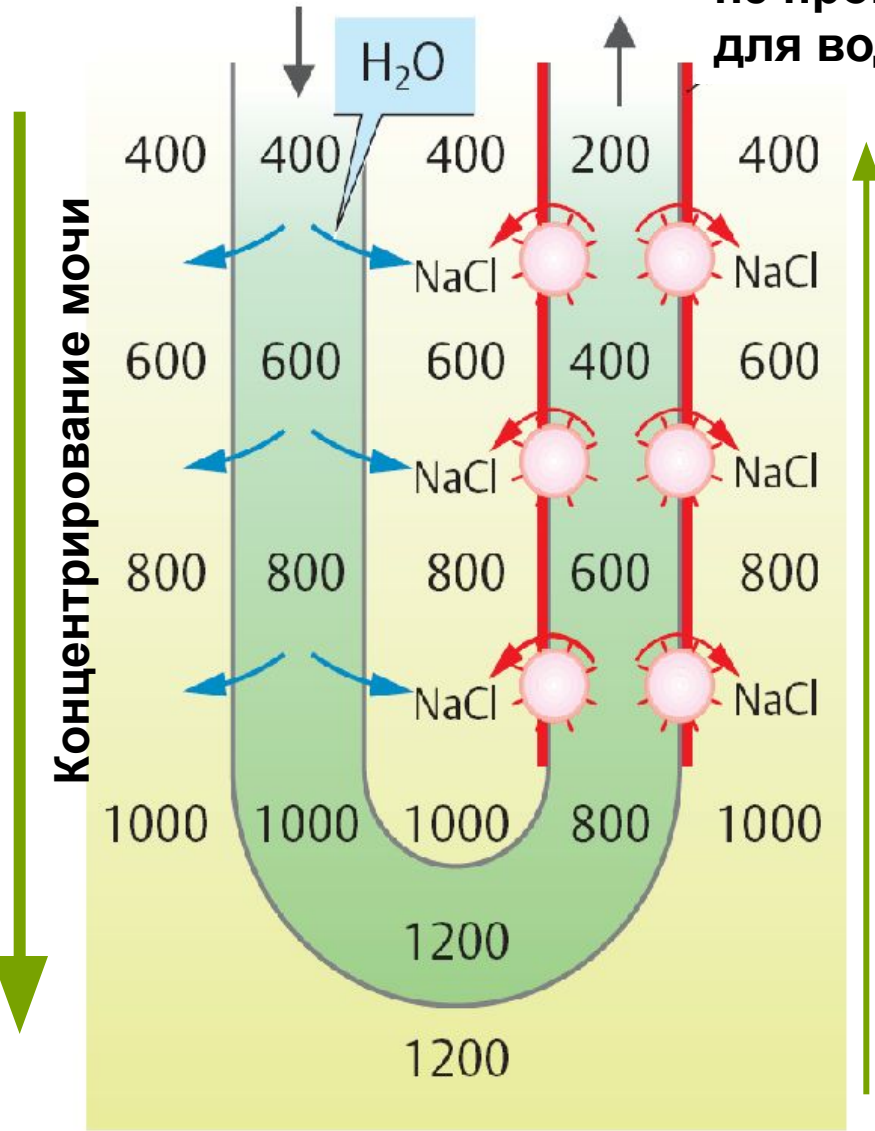
2. Роль прямых сосудов

- организация по типу шпильки – формирование вертикального градиента гиперосмоляльности мозгового вещества:
 - наличие противоточного обмена
 - относительно низкий кровоток по сравнению с корковым веществом (10% от объема кровотока почки): меньше выводится электролитов → стабильность гиперосмолярного градиента в мозговом в-ве

• Собирательные протоки мозгового в-ва:

- Регулируемый характер проницаемости → формирование гипо- или гиперосмотичной мочи:
 - АДГ: ↑ проницаемости стенки для воды и мочевины → образование конечной (дефинитивной) мочи

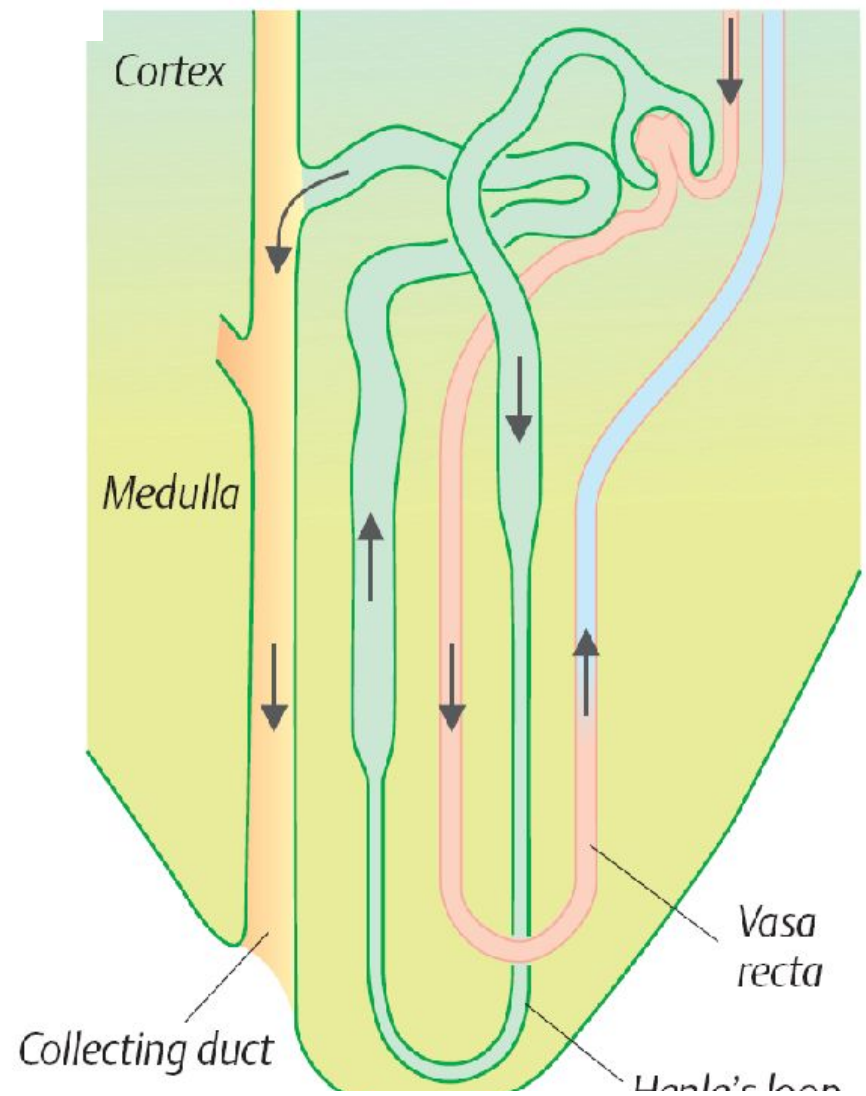
не проницаем
для воды



Концентрирование мочи

Разведение мочи

Противоточный множитель (петля Генле): чем длиннее петля, тем больше вертикальный градиент осмоляльности



Противоточная система в мозговом веществе почки

Транспортировка мочевины вдоль нефронов

