

**Лекция по нормальной физиологии для
студентов 2-го курса 1-го и 2-го медицинского
факультета, обучающихся по специальности
«Лечебное дело»**

**Система выделения
ЛЕКЦИЯ № 1**

* Процесс выделения имеет важнейшее значение для **поддержания гомеостаза**, так как обеспечивает освобождение организма от:

* 1. Продуктов обмена, которые уже не могут быть использованы.

* 2. Чужеродных и токсических веществ.

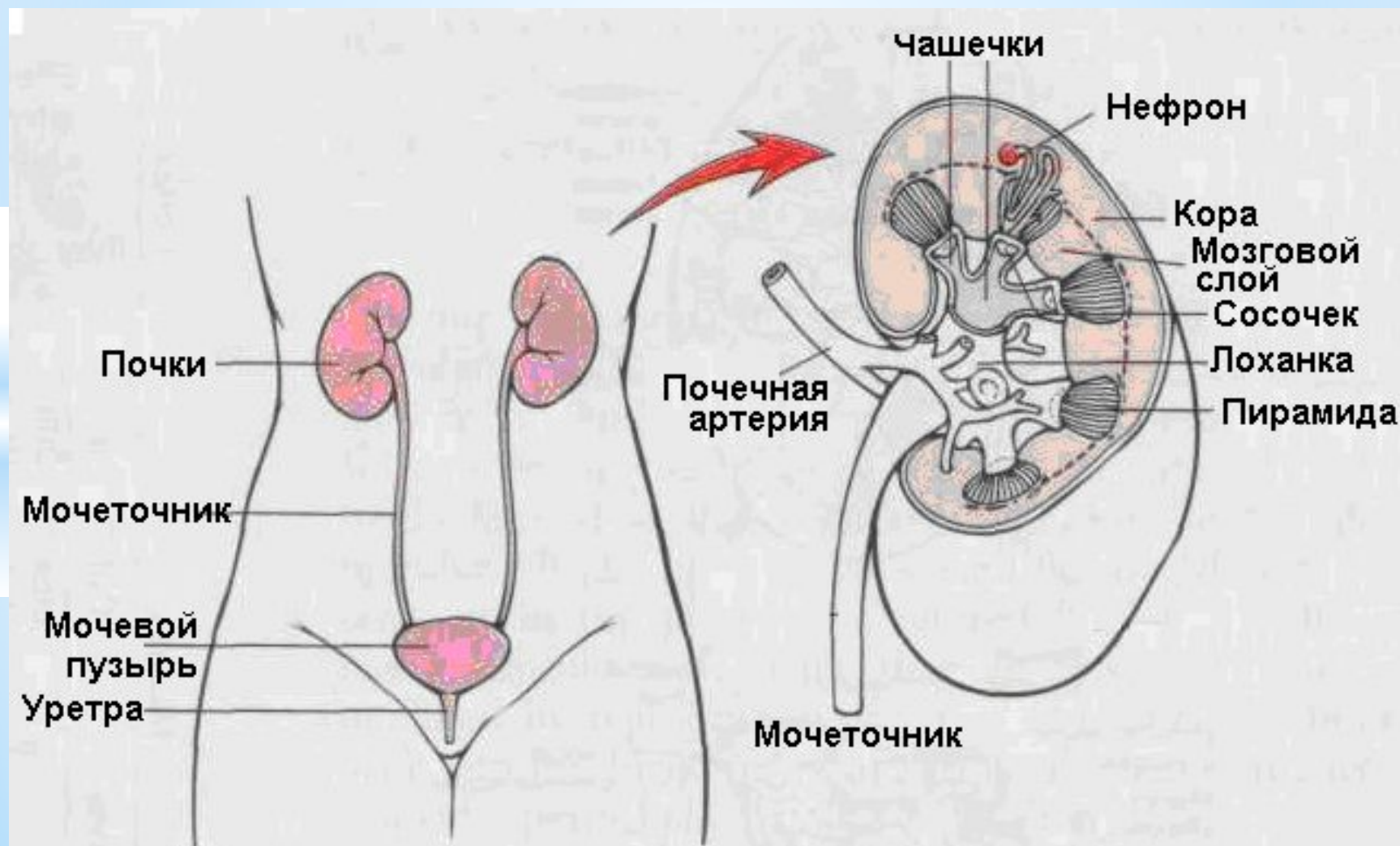
* 3. Избытка воды, солей и органических соединений, которые поступили с пищей или образовались в ходе метаболизма. (И, вообще - вода должна обмениваться).

* Выделение перечисленных веществ у человека обеспечивают:

1. Почки 2. Легкие 3. Потовые железы (кожа).

4. Желудочно-кишечный тракт.

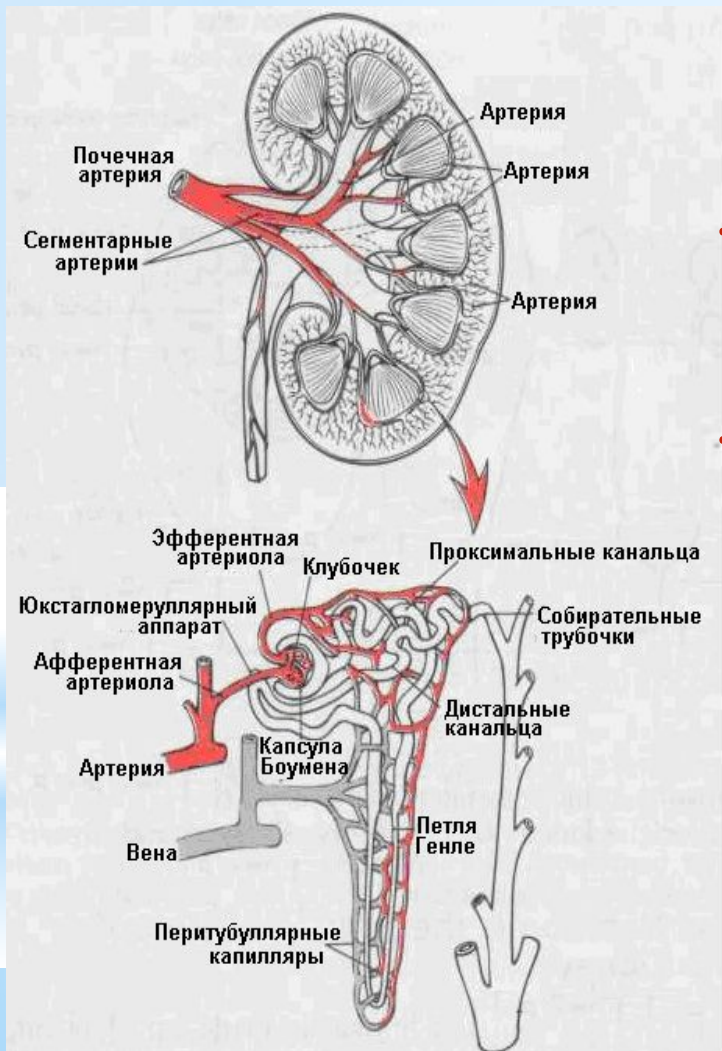
* Основной орган выделения - почки.



*** Почки, участвуя в выделении, обеспечивают:**

- * 1 - необходимый обязательный обмен (обновление) воды;**
- * 2 - экскрецию конечных метаболитов азотистого обмена; и других чужеродных веществ**
- * 3- экскрецию избытка органических и неорганических веществ, попавших с пищей или образовавшихся в ходе метаболизма;**
- * 4 - поддержание постоянства осмотического давления крови;**
- * 5 - поддержание ионного баланса организма;**
- * 6 - поддержание кислотно-основного состояния;**
- * 7- участие в метаболизме белков, жиров, углеводов;**
- * 8 - участие в метаболизме витамина D;**
- * 9 - участие в регуляции кровообращения;**
- * 10 - участие в регуляции объема циркулирующей крови,**

* Кровообращение почки и клубочка:



* через почки проходит до 25% сердечного выброса (1000-1200 мл/мин),

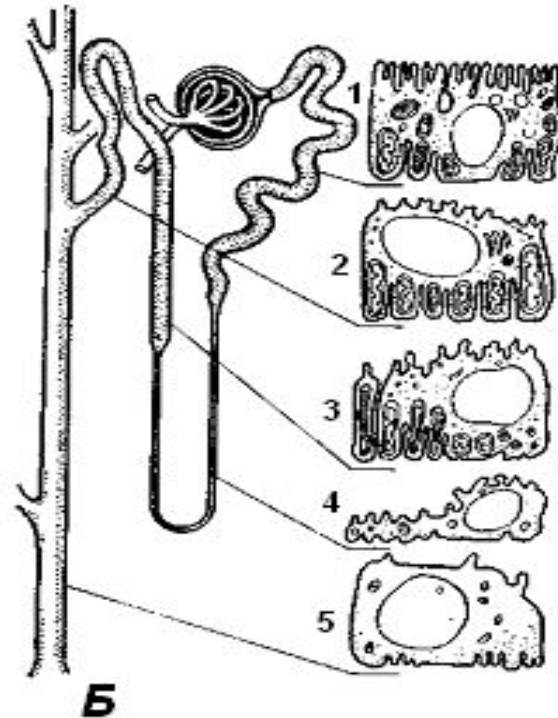
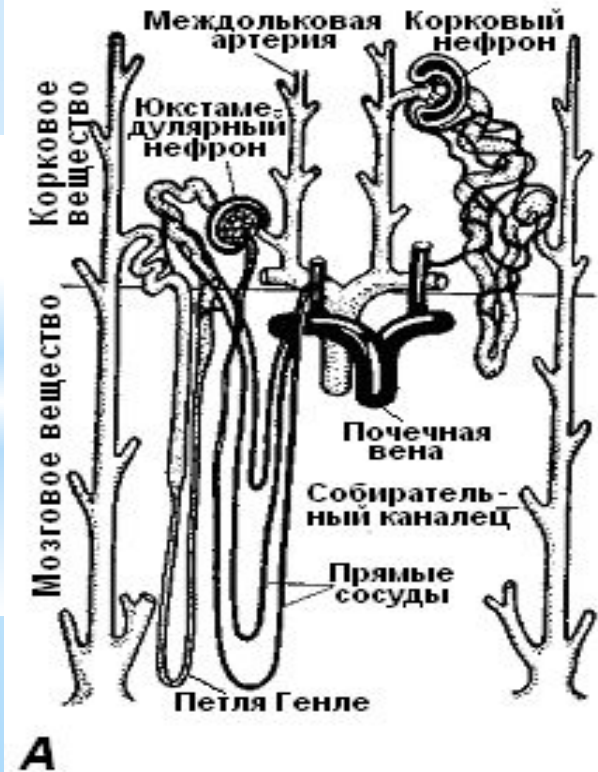
* давление в капиллярах клубочка около 65-70 мм рт. ст.,

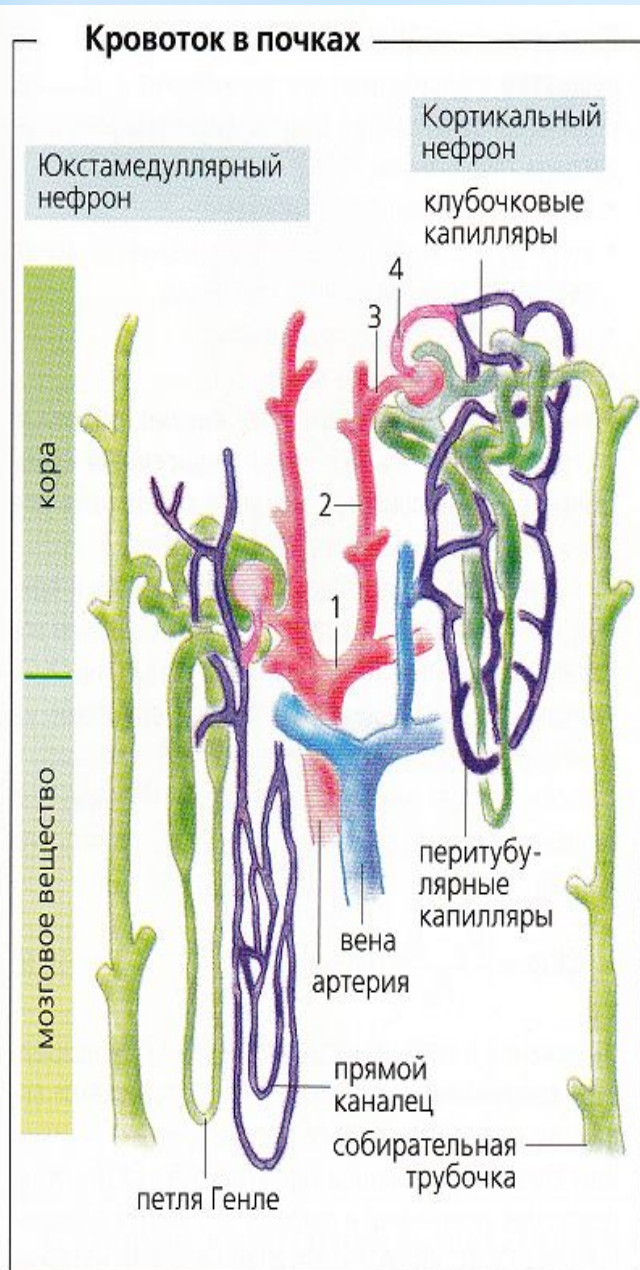
* оно обеспечивается в том числе и тем, что выносящий сосуд меньшего диаметра, чем приносящий (это повышает сопротивление оттоку крови из клубочка и обеспечивает поддержание высокого давления в его капиллярах).

* Структурными единицами почки являются нефроны

* Процесс образования мочи в них включает:

* *фильтрацию, реабсорбцию и секрецию*

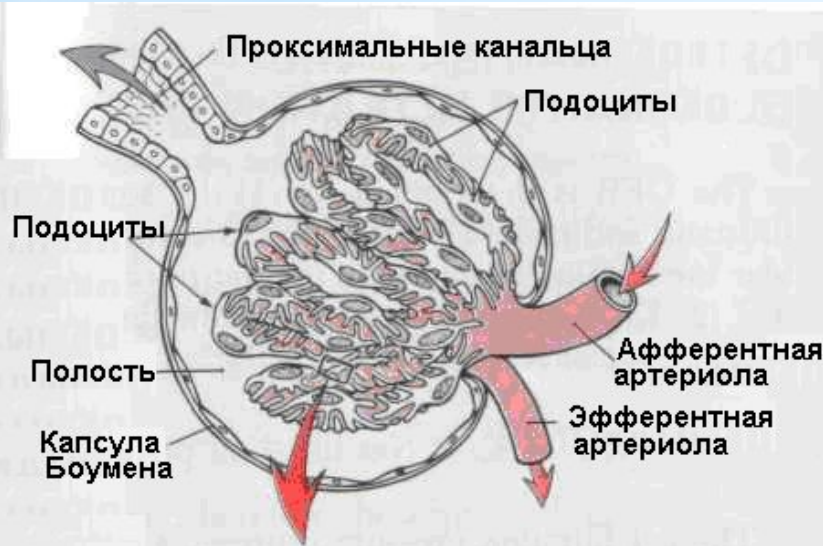




* Кровеносные сосуды:

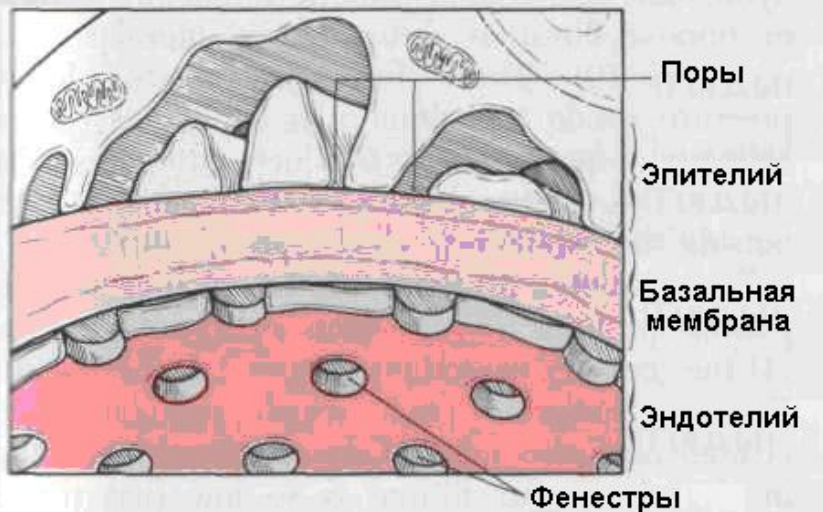
- * Капилляры клубочка, образуемые от приносящей артериолы не выполняют профической функции, они обеспечивают процессы образования **первичной мочи**;
- * от выносящей артериолы клубочка начинается истинная капиллярная сеть почки;
- * эти капилляры обеспечивают как процесс мочеобразования (**вторичная моча**), так и трофику почки.

* Схема строения почечной мембраны



* Суммарное “сито” мембраны клубочка **проходимо для веществ, имеющих молекулярную массу менее 5.500 Да.**

* В норме молекулярная масса **80.000 Да** является абсолютным пределом прохождения частиц через все отделы поры.



* **Эндотелиальные** клетки капилляров клубочка имеют поры **100-150 нм.**

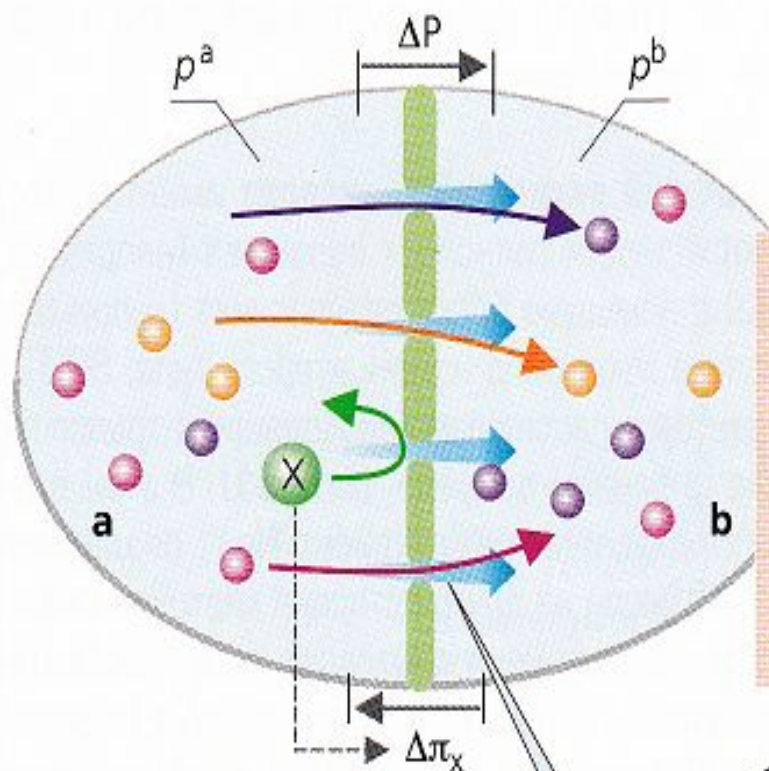
* Промежутки между коллагеновыми нитями **базальной мембраны** примерно **3-7,5 нм.**

* Система пор **подоцитов** величиной **5-12 нм.**

* Фильтрация

- * Фильтрация является результатом взаимодействия сил, выталкивающих содержимое крови из капилляров клубочка и препятствующих этому.
- * **Выталкивающей силой** является **трансмуральное давление** (P_t), обусловленное разницей между гидродинамическим давлением крови клубочка (P_k) и гидростатическим давлением жидкости, находящейся в просвете капсулы ($P_{гк}$). Основной силой, **препятствующей** фильтрации, является **онкотическое давление плазмы крови** (P_o).
- * *Следовательно - **эффективное фильтрационное давление** (ЭФД) равно:*
 $ЭФД = P_t - P_o$ (мм рт. ст.)
- * В обычных условиях ЭФД в начале капилляров равно: $(65 - 15) - 25 =$ **25 мм рт. ст.** Но по мере выхода некоторой части плазмы крови (вернее безбелковой ее фазы) онкотическое давление возрастает, и величина ЭФД постепенно снижается.

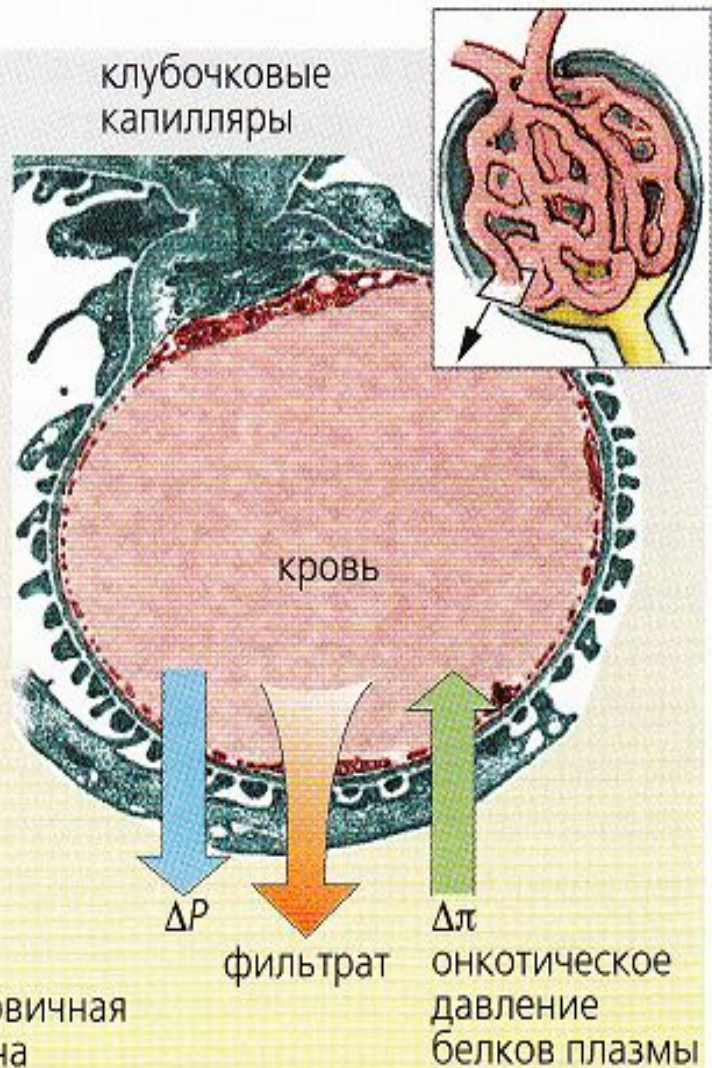
Фильтрация



Пример

$p^a > p^b$
и
 $\Delta P > \Delta\pi_x$
↓
фильтрация
воды
из а в б

Водный поток $J_V = K_f \cdot \Delta\pi (\Delta P - \Delta\pi_x)$



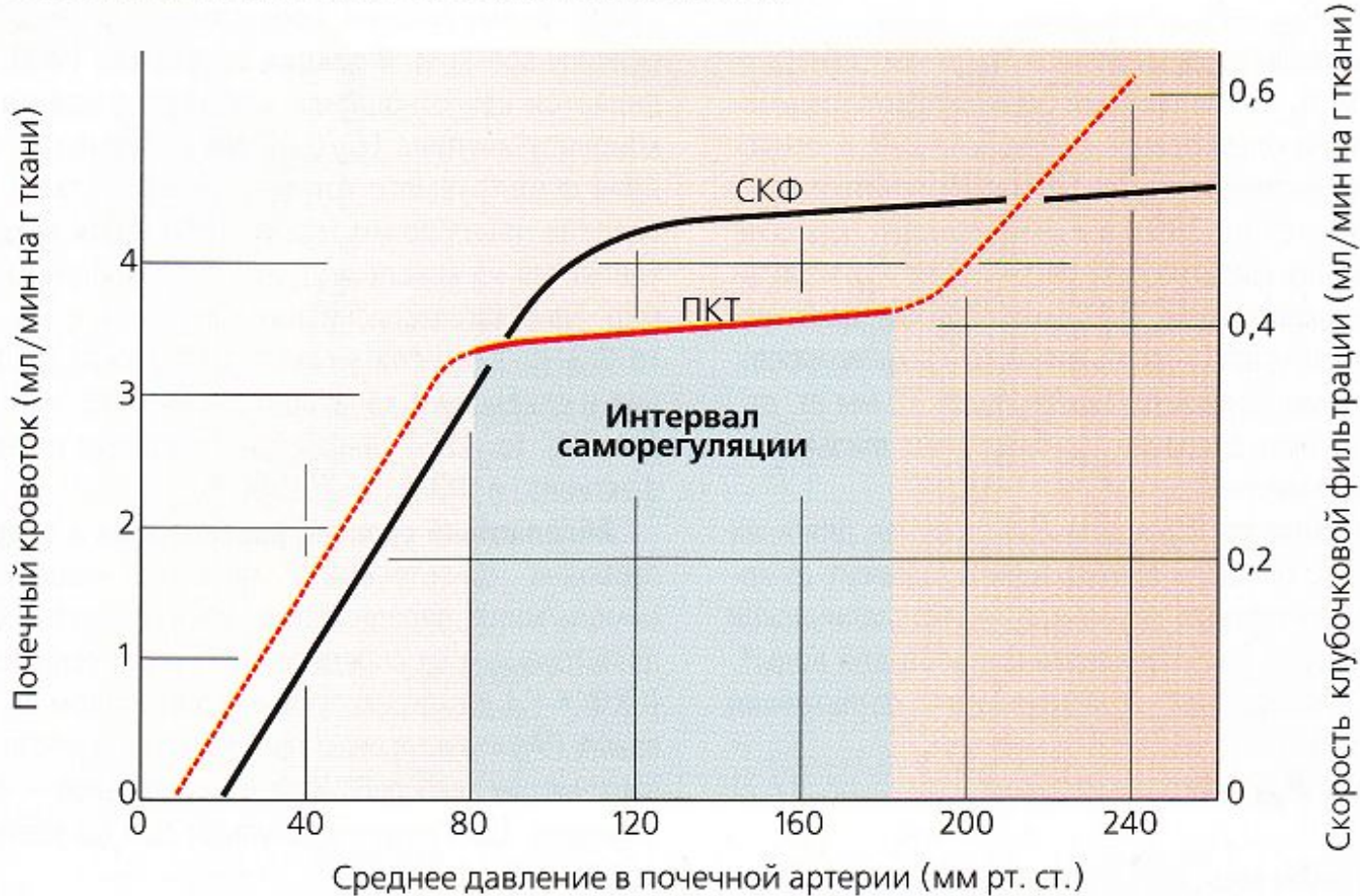
* Регуляция фильтрации (кровотока)

* Фильтрация определяется: трансмуральным давлением в клубочке и онкотическим давлением в его капиллярах. Колебания значений трансмурального давления, в свою очередь, могут быть вызваны симпатической регуляцией, гормонами и вазоактивными веществами, выделяемыми почками и оказывающими местное действие.

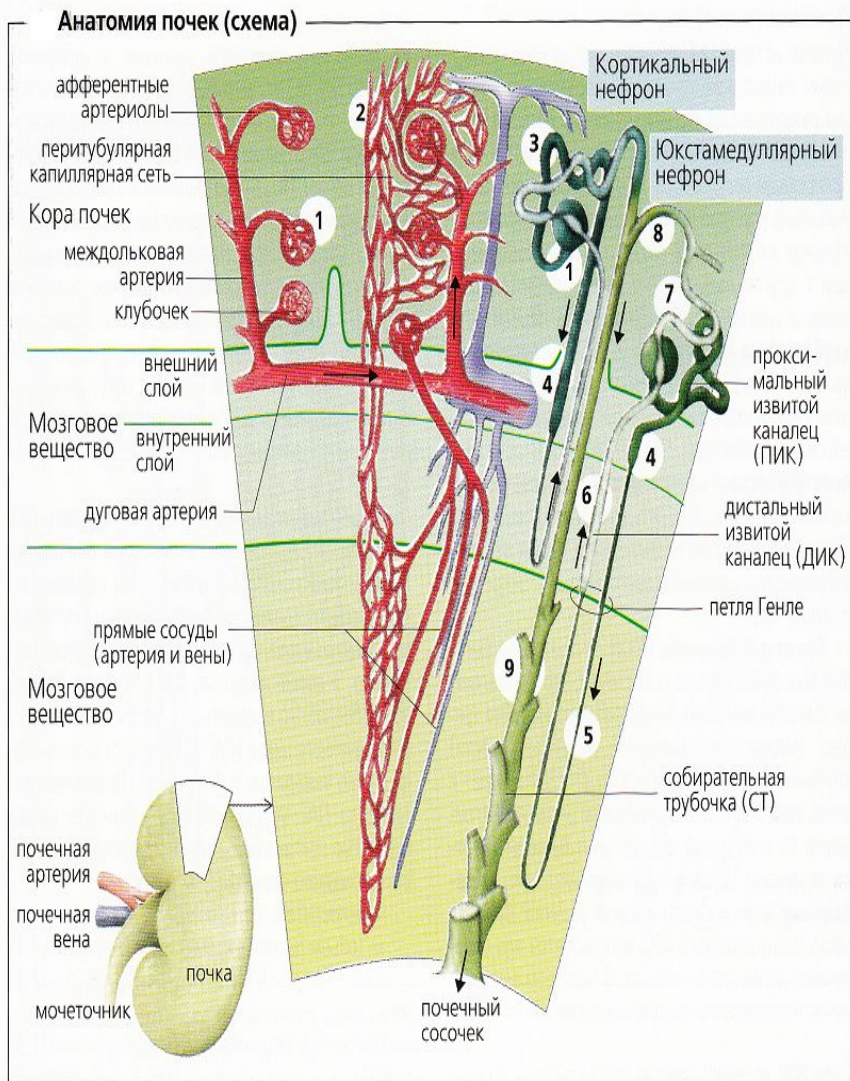
* Активация симпатического отдела снижает ЭФД. Сильная активация почечных симпатических нервов способна приводить даже к спазму почечных артериол, снижению кровоснабжению почек и скорости фильтрации. Умеренная и слабая стимуляция оказывает незначительное воздействие на кровоток.

* В почках кровоток остается постоянным при колебании системного АД от 80 до 170-180 мм рт.ст.

В. Саморегуляция почечного кровотока (ПКТ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)



Разновидности нефронов



- * В каждой почке имеется более 1,0 млн нефронов.
- * В зависимости от глубины залегания гломерулы в коре почки они делятся на:
 - * *суперфициальные* (20-30 %);
 - * *интракортикальные* (40-50%);
 - * *юкстамедуллярные* (20-30%).
- * Длина канальцев нефрона определяется положением гломерулы.
- * В зависимости от состояния организма кровотоком регулируется то, какие из них включатся для образования мочи. При этом меняется качество образующейся вторичной мочи

* Дополнительная регуляция фильтрации через изменение почечной мембраны

* Подоциты имеют еще и микротрубочки. Их диаметр может быть увеличен под влиянием сокращения имеющихся здесь миофиламентов.

** В результате меняется скорость фильтрации.*

* В гломерулах есть мезангиальные клетки. Одна их разновидность содержит актиновые и миозиновые белки, которые благодаря своему сокращению увеличивает размеры пор базальной мембраны.

** В результате меняется скорость фильтрации.*

* Первичная моча

- * Из расчета **равной площади** поверхности тела в $1,73 \text{ м}^3$ у мужчин скорость клубочковой фильтрации (**СКФ**) около **125 мл/мин**, а у женщин - **110 мл/мин**.
- * В *фильтрат* поступает примерно **1/5 часть** проходящей через почки **плазмы**. В результате, за сутки образуется **150-180 л** фильтрата (первичной мочи).
- * Можно подсчитать, что вся плазма крови очищается почками не менее 60 раз в сутки.
- * Строение почечного «сита» таково, что фильтрат, в отличие от плазмы крови, содержит очень мало белков, в то время как другие соединения с небольшой мол. массой находятся здесь практически в той же концентрации.
- * Для предохранения низкомолекулярных веществ (напр. инсулин, Ca^{2+}) от выведения в крови они связываются с белками.

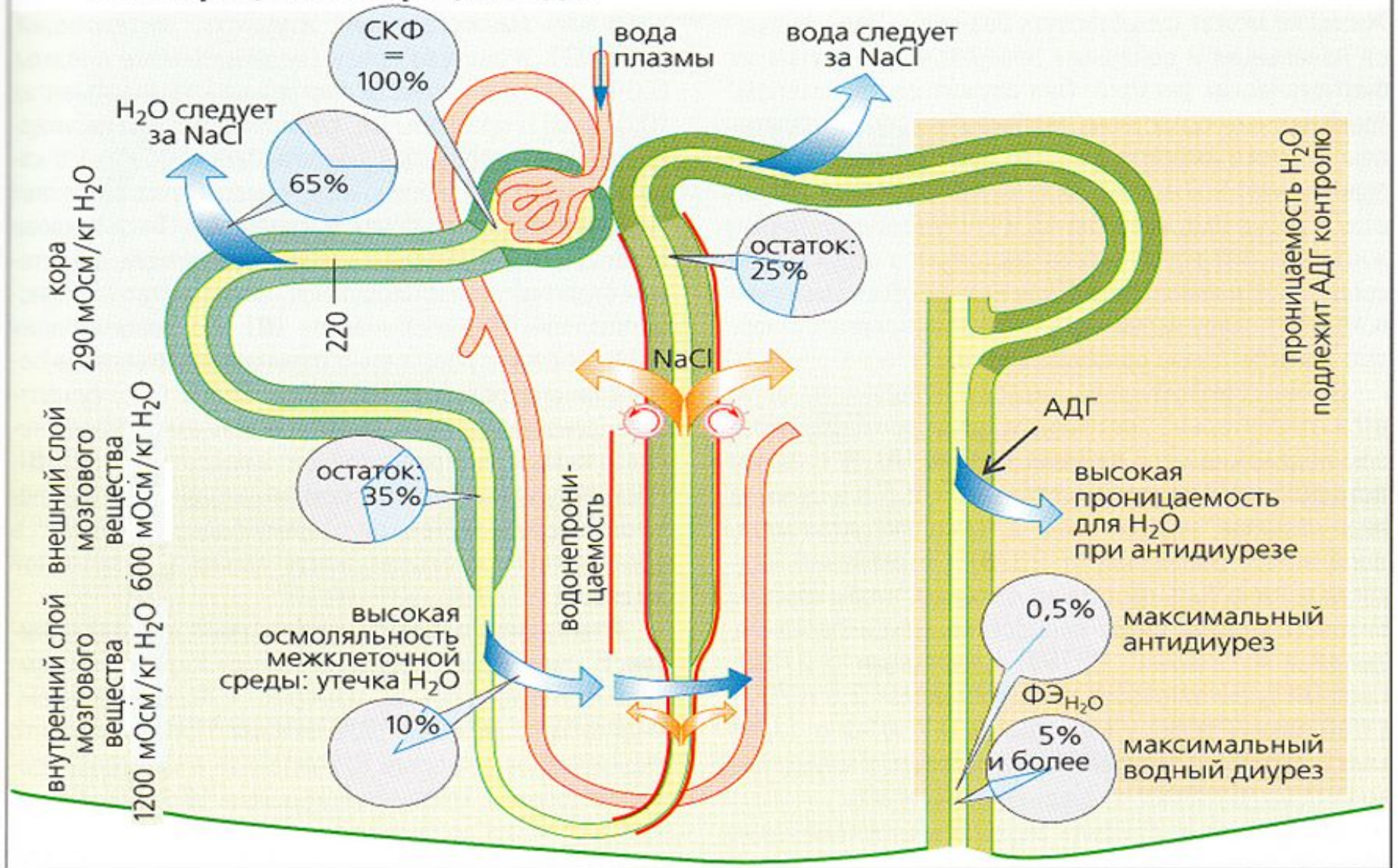
*** Конечная моча обычно составляет около 1% первичной.**

Вещество	Концентрация		Клиренс <u>конц. в моче</u> <u>конц. в плазме</u>
	в плазме	в моче	
Na ⁺	142 мекв/л	128 мекв/л	0,9
K ⁺	5	60	12
Cl ⁻	103	134	1,3
Глюкоза	100 мг/дл	0 мг/дл	0
Мочевина	26	1820	70
Мочевая к-та	3	42	14
Креатинин	1,1	196	140
Белок, г/л	около 70	следы	

* Реабсорбция

- * Канальцевая реабсорбция происходит во всех отделах, но механизм ее в различных участках не одинаков. Процессы реабсорбции могут быть **активными** или **пассивными**.
- * Для активного процесса кроме наличия специфических **транспортных систем** требуется еще и **энергия**. Пассивные процессы идут без использования энергии на основе физико-химических закономерностей.
- * Механизмы реабсорбции происходят по разному в:
 - * а) **проксимальных канальцах**,
 - * б) **петле Генле**,
 - * в) **дистальных канальцах**,
 - * г) **собирательных трубочках**

Реабсорбция и экскреция воды

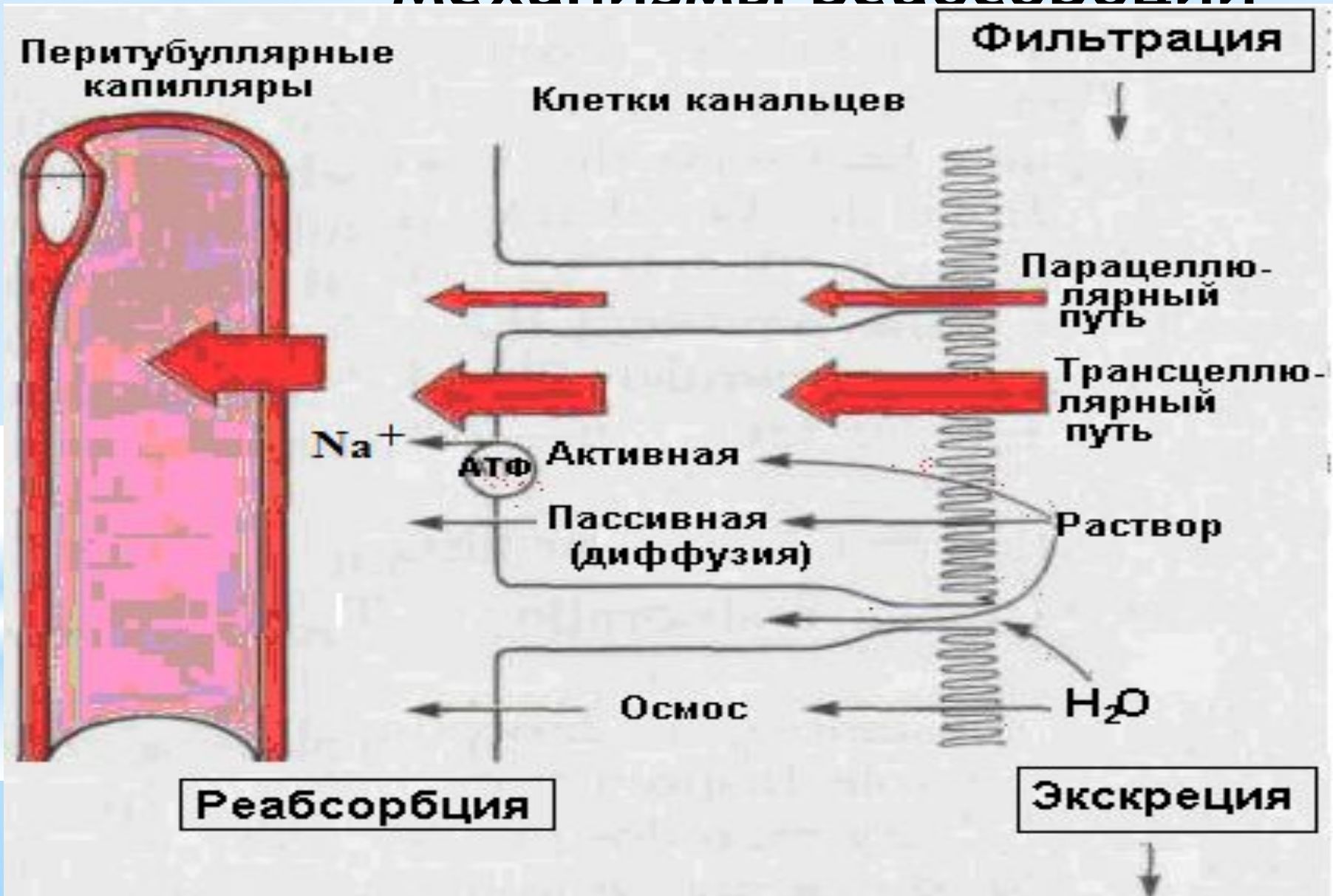


* Проксимальные канальца



- * Здесь реабсорбируются те вещества, которые необходимы организму для обеспечения его жизнедеятельности. Они как бы по ошибке попали в мочу.
- * Механизм реабсорбции подавляющего большинства указанных выше соединений прямо или косвенно взаимосвязан с реабсорбцией Na^+ .
- * Из первичного фильтрата здесь практически полностью реабсорбируются аминокислоты, глюкоза, витамины, белки, микроэлементы. В этом же отделе реабсорбируется около 2/3 воды и неорганических ионов: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- .

* Механизмы реабсорбции

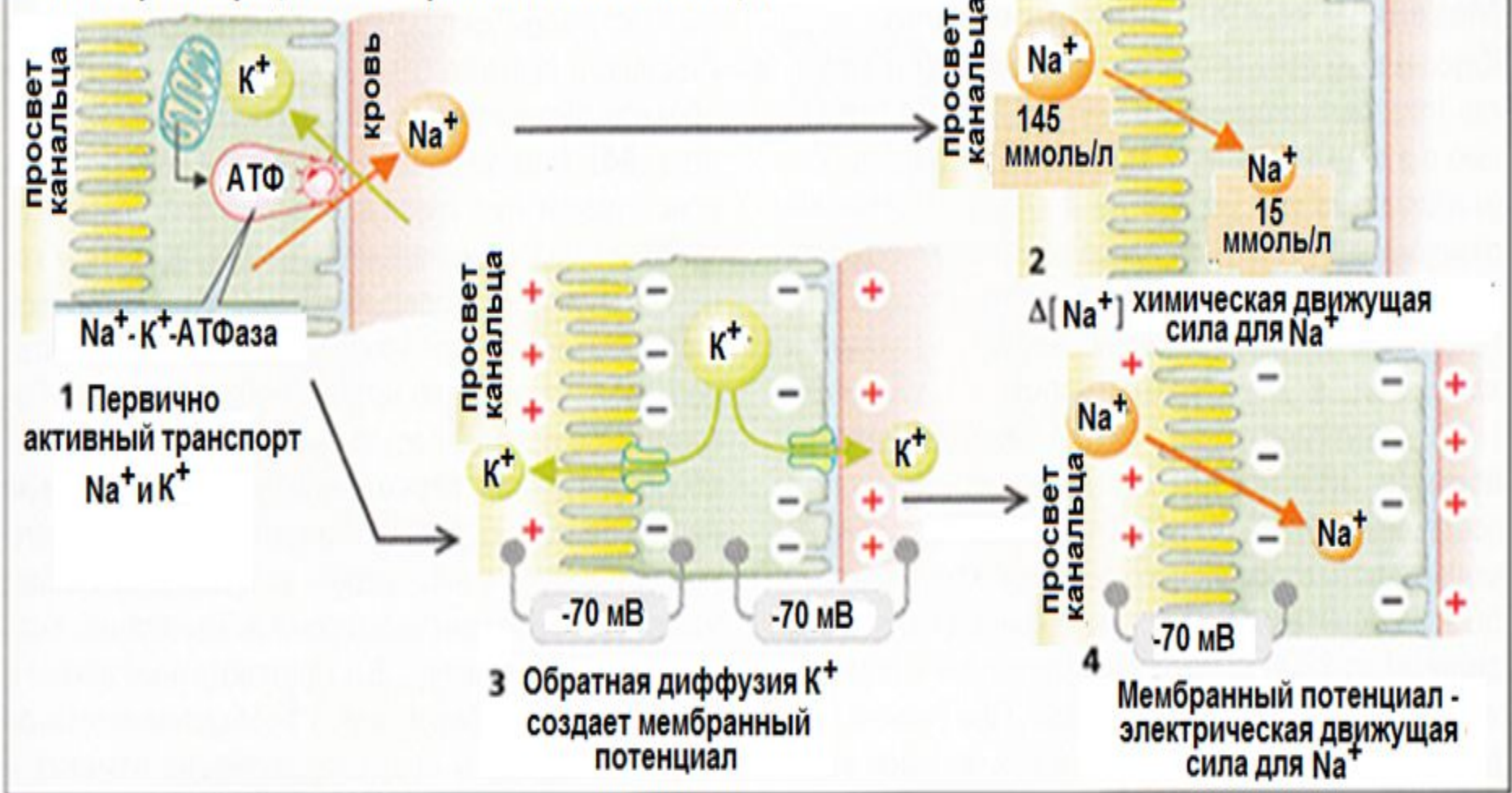


* Реабсорбция натрия

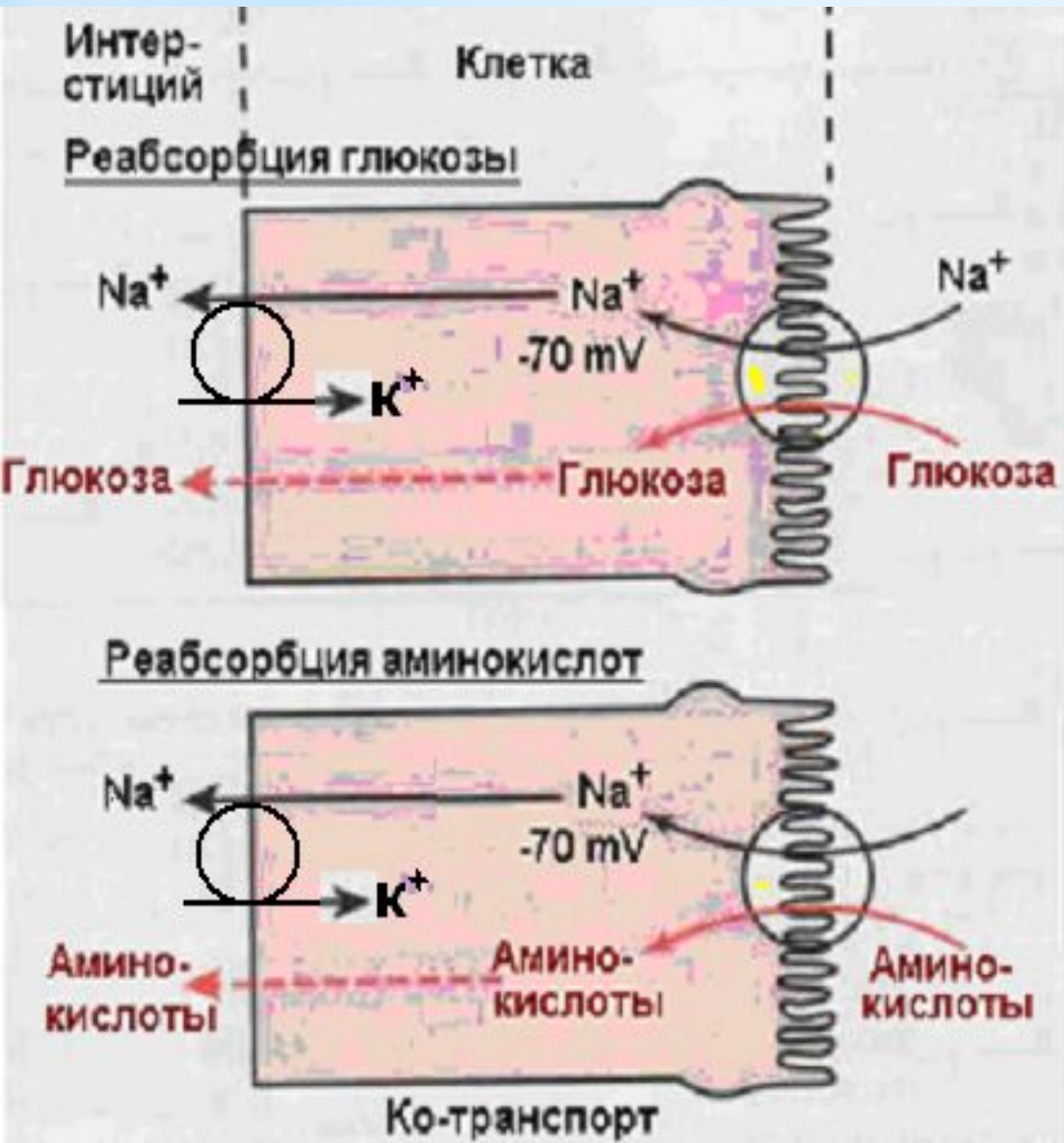
- * Путь активной реабсорбции Na^+ через клетки можно разбить на **3 этапа**:
 - * 1) перенос иона через апикальную мембрану эпителиальных клеток канальцев,
 - * 2) транспортировка к базальной или латеральной мембранам,
 - * 3) перенос их через указанные мембраны в межклеточную жидкость, а затем в кровь.
- * Основной движущей силой реабсорбции является перенос с помощью **Na, K- АТФазы** (насоса) через **базолатеральную мембрану**. Это создает в клетках низкую концентрацию Na^{\pm}

* Этапы реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах

Этапы реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах

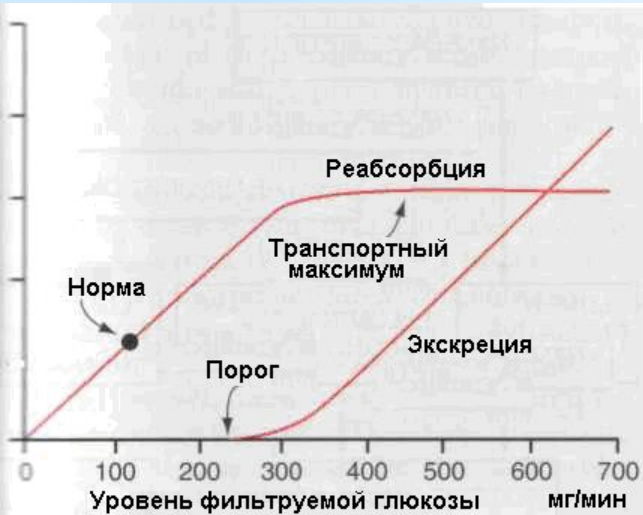


* Механизм реабсорбции глюкозы и аминокислот



- * Глюкоза, как и аминокислоты реабсорбируются с помощью **специфических белков-переносчиков**, обеспечивающих их транспорт вместе с Na⁺ через апикальную мембрану.
- * Из клетки они выходят пассивно по градиенту концентрации, а **Na⁺ откачивается насосом**.
- * Далее - в кровь.

* Глюкозурия

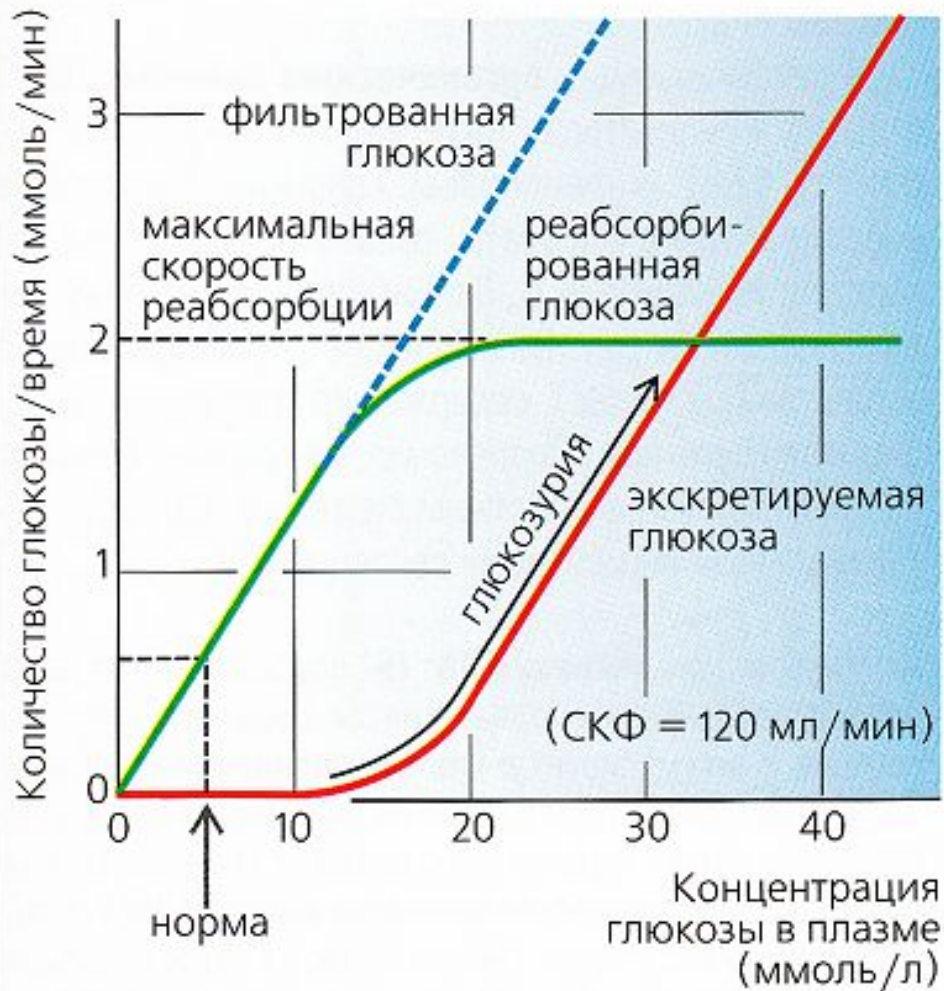


* При повышении концентрации глюкозы в крови **выше 1 ммоль/л (около 1,8 г/л)**, мощность транспортной системы становится недостаточной и во вторичной моче появляются **первые следы нереабсорбированной глюкозы**.

* До концентрации **3,5 г/л**, этот рост не прямо пропорционален, так как остаются незадействованными еще часть транспортеров. Но начиная с 3,5 г/л, выведение глюкозы с мочой становится прямо пропорционально концентрации ее в крови.

* Глюкозурия

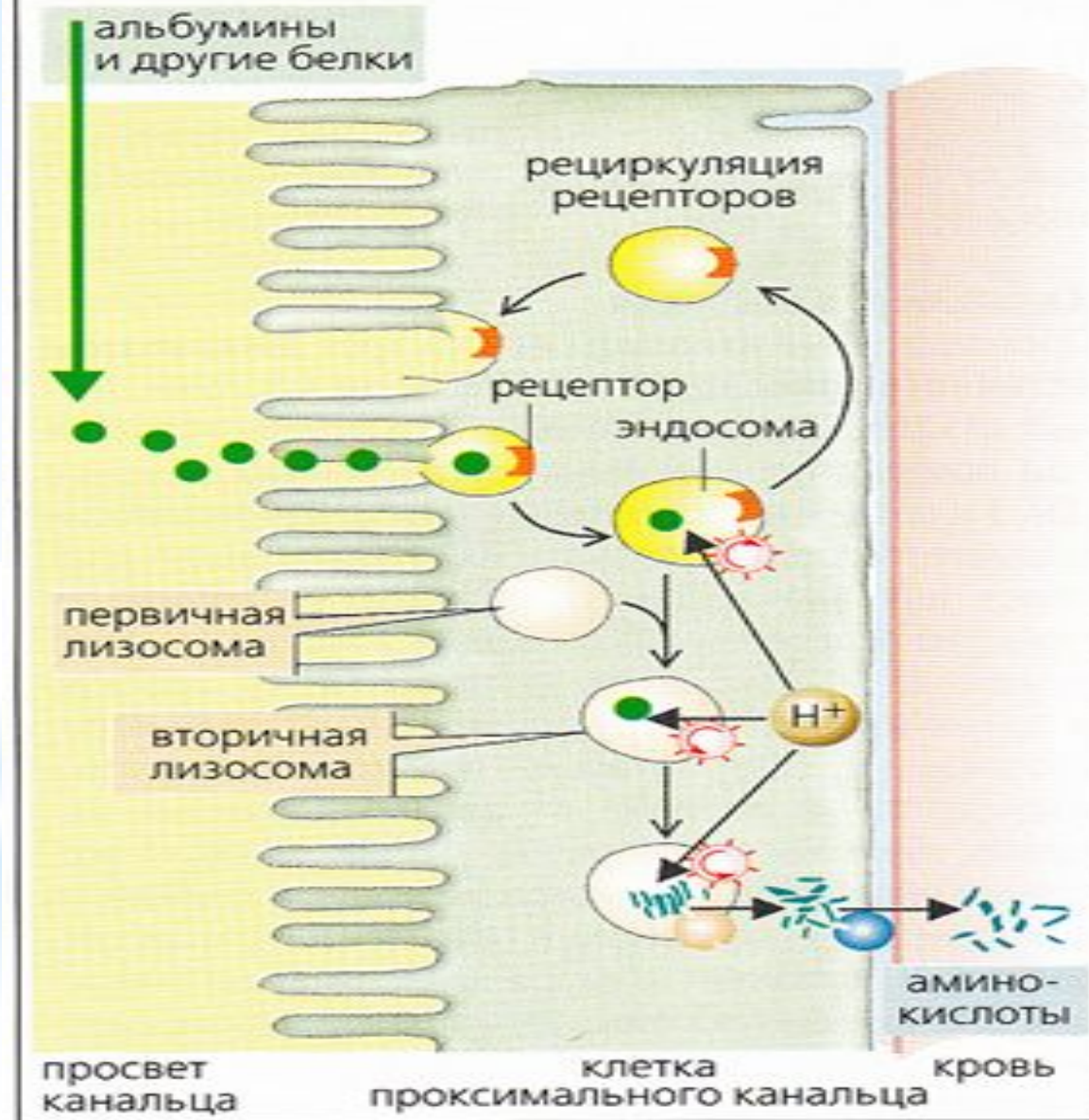
Реабсорбция глюкозы и аминокислот



* Полная загрузка мембранных систем реабсорбции глюкозы у **мужчин** происходит при поступлении **2,08 ммоль/мин** (375 мг/мин) глюкозы, а у **женщин** - **1,68 ммоль/мин** (303 мг/мин).

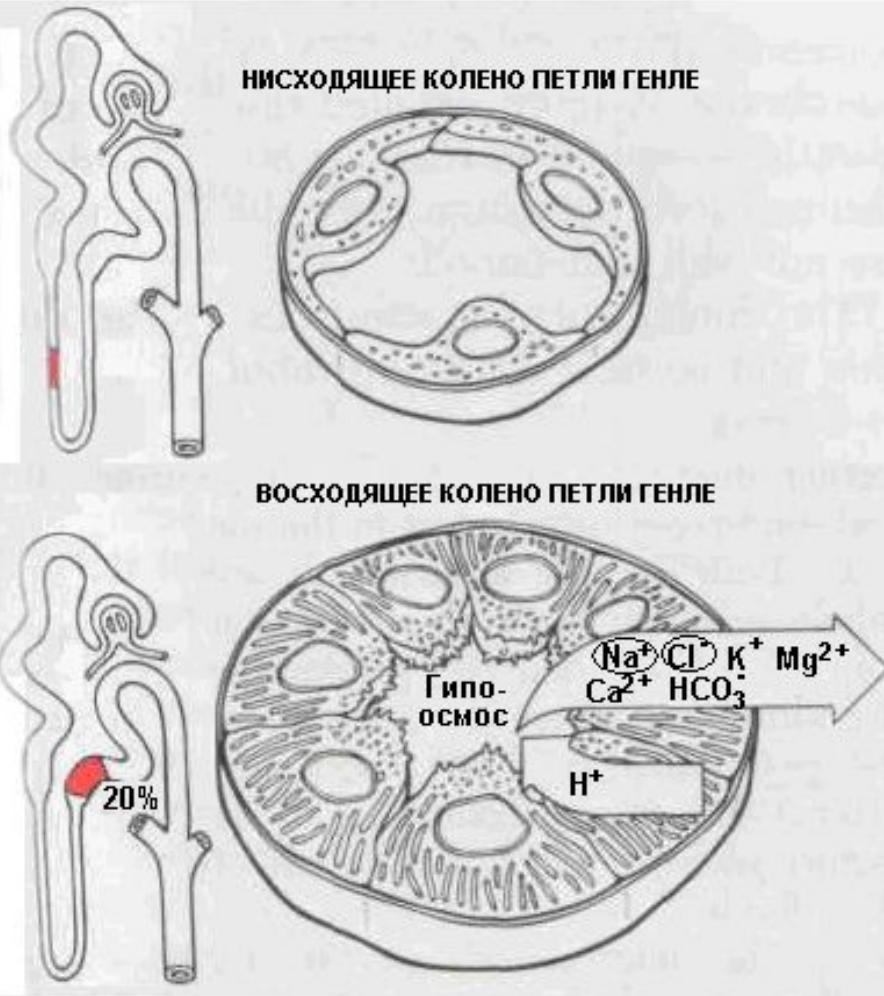
* Примерно таков же механизм реабсорбции и выделения аминокислот при их чрезмерном уровне в крови (при в/в введении).

Реабсорбция белков путем эндоцитоза



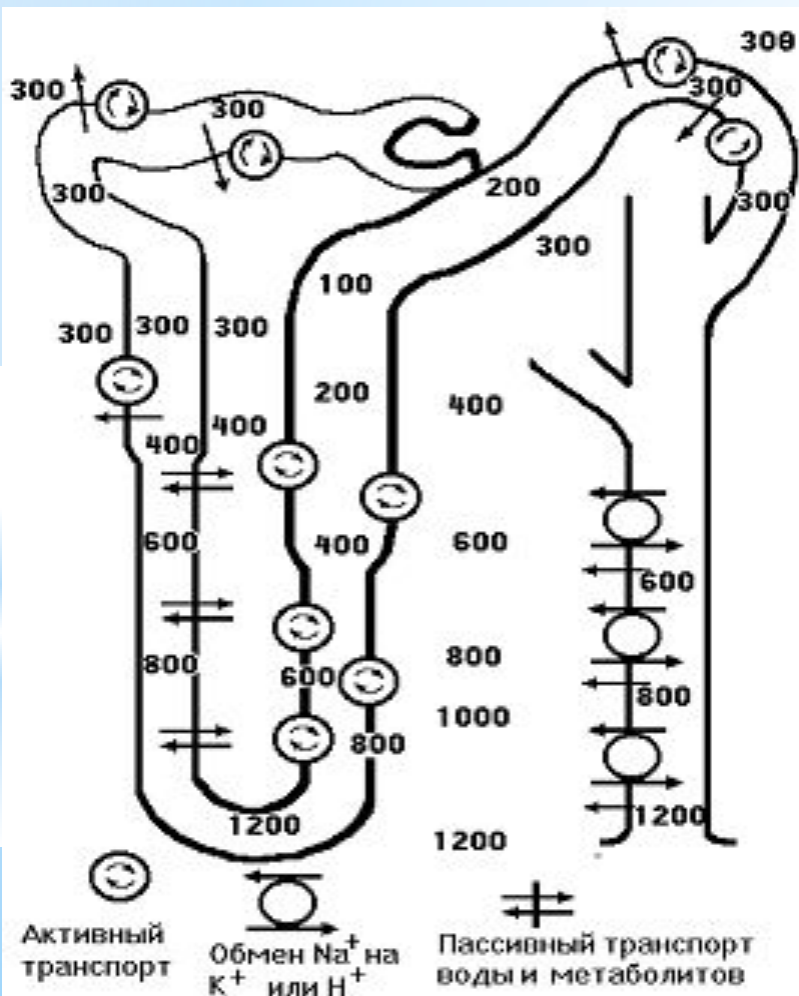
* При появлении в фильтрате белков в клетку они проникают путем **пиноцитоза**, где гидролизуются до аминокислот, которые, выходя из неё, поступают в кровь.

* Петля Генле

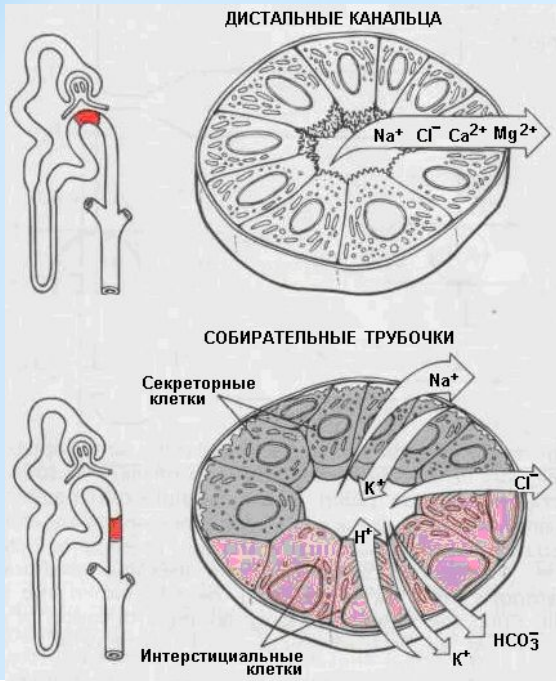


- * а) эпителий тонкого **нисходящего** отдела имеет щелевидные пространства шириной до 7 нм,
- * б) чем дальше в мозговое вещество спускается петля, тем выше становится осмотическое давление окружающей межклеточной жидкости (с 300 мосм/л в коре до 1200-1400 мосм/л на вершуске сосочка);
- * в) **восходящее** колено почти непроницаемо для воды;
- * г) эпителий восходящего отдела активно, с помощью транспортных систем, выкачивает как Na^+ , так и Cl^- .

* Поворотно-противоточный механизм



- * Вода покидает фильтрат на всем протяжении нисходящего колена, что обеспечивает реабсорбцию здесь около 15-20% ее объема от первичной мочи.
- * В связи с выходом воды осмотическое давление мочи постепенно повышается, и своего максимума оно достигает в области поворота петли.
- * Гиперосмотическая моча поднимается по восходящему колену, где активно теряет ионы Na^+ и Cl^- , выводимые работой транспортных систем.



* Дистальные канальца и собир. трубочки

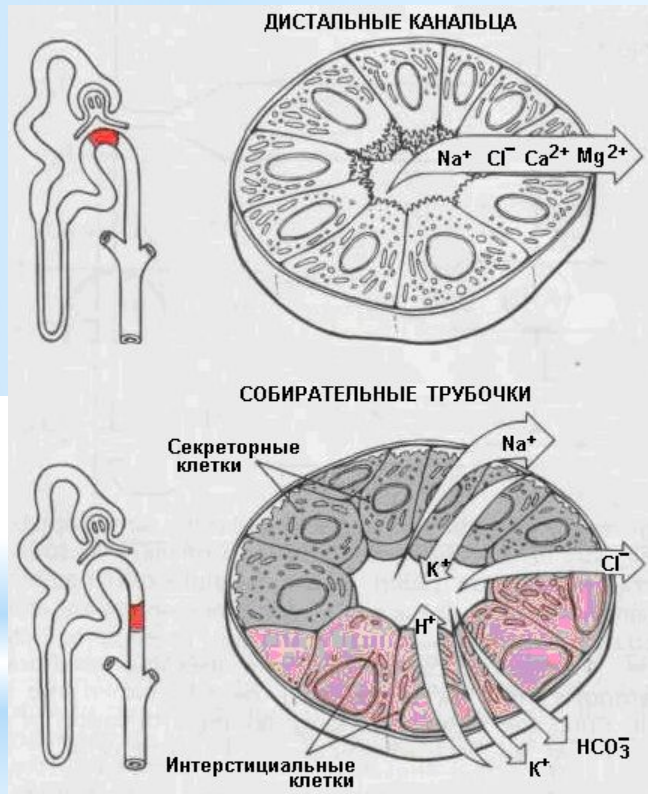
* В дистальные канальца и собирательные трубочки обычно поступает около 15% объема первичного фильтрата и здесь происходит **факультативная (зависимая) реабсорбция**, обусловленная водной ситуацией организма.

* Факультативная реабсорбция

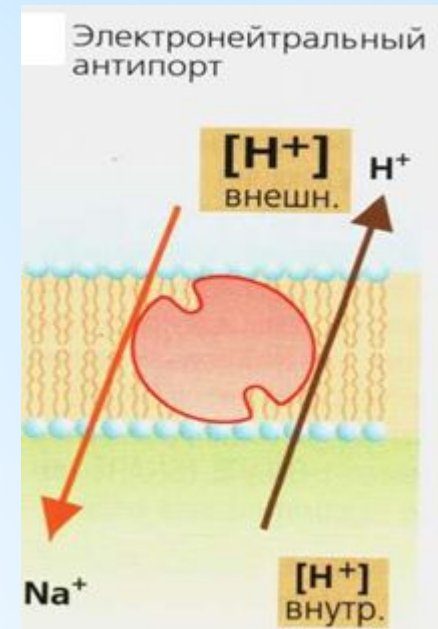
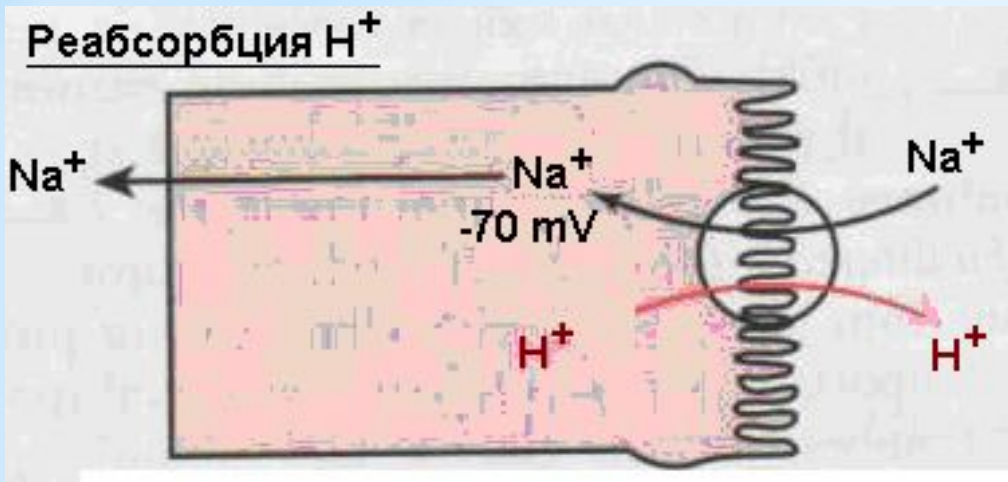
* **Факультативная** реабсорбция регулируется в зависимости от состояния организма:

* 1) при обезвоживании организма мочи выделяется мало, но она имеет высокую концентрацию экскретируемых продуктов.

* 2) при поступлении в организм большого количества воды выводится много низкоконцентрированной мочи.



* Калий



* Экскреция калия составляет около 10% от профильтрованного. Он почти полностью реабсорбируется в проксимальном отделе петли Генле.

* Но затем K^+ вновь может поступать в мочу при работе Na, K -насоса.

* Но для сохранения K^+ в организме в насосе он заменяется на H^+ (рис).

* Слабые органические кислоты и основания

* *Слабые органические кислоты и основания* подвергаются **реабсорбции и секреции**. Основой взаимодействия этих процессов является *неионная диффузия*.

* Данные соединения могут находиться в двух состояниях: недиссоциированном и диссоциированном.

* В недиссоциированном виде они хорошо растворяются в жирах и поэтому могут легко диффундировать по градиенту концентрации. А вот в ионизированном состоянии они значительно хуже проникают через мембраны и поэтому, задерживаясь в фильтрате, поступают во вторичную мочу. Исходя из этого, реабсорбция и выведение указанных соединений определяется соотношением в моче их диссоциированной и недиссоциированной форм.

* Принципы неионной диффузии

- * В свою очередь степень диссоциации слабых кислот и оснований во многом зависит от pH раствора.
- * При относительно низких значениях pH слабые кислоты находятся в моче преимущественно в недиссоциированном виде, а основания - в диссоциированном.
- * Поэтому в кислой моче скорость реабсорбции слабых кислот возрастает, а значит, снижается скорость их выделения. В этих условиях скорость реабсорбции слабых оснований, напротив, уменьшается, а выделение - увеличивается. При щелочной среде наблюдается обратная картина.
- * К примеру, слабое основание никотин в 3-4 раза быстрее выводится с кислой мочой (при pH около 5).

**Использование механизма неионной диффузии в клинике*

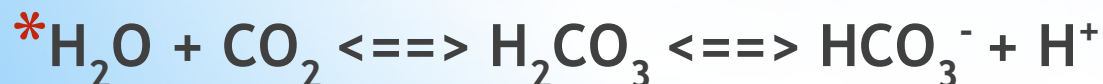
***Закономерности неионной диффузии можно использовать в клинике, к примеру, при лечении отравлений. Для этого необходимо стремиться создать такую **реакцию мочи**, которая бы ускоряла выведение токсического вещества: при отравлении кислыми веществами мочу **защелачивают** и, наоборот, при отравлении щелочными - **закисляют**.**

* Выведение H^+ и аммиака

* В почках в результате обмена белков образуется мочевина и **аммиак**. **Аммиак** обладает высокой растворимостью в жирах и легко проникает через мембрану в фильтрат. И если его здесь не связать, то он так же легко может вернуться в клетку, а затем и во внеклеточную жидкость. Поэтому в моче протекает реакция связывания аммиака с H^+ благодаря чему аммиак находится в равновесном состоянии с **аммонием**: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$

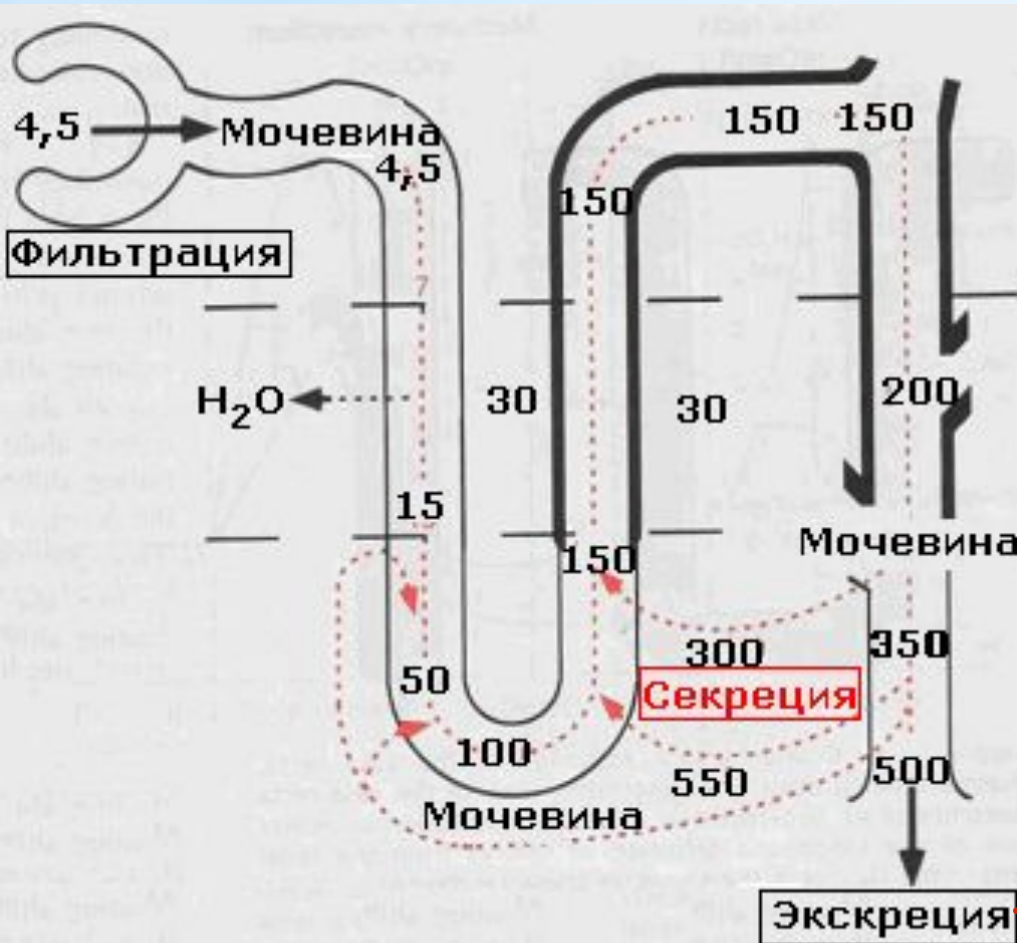
*Ион аммония плохо проникает через мембрану
поэтому, связываясь с катионами, выделяется с мочой.

* В клетках канальцев имеется высокая активность фермента **карбоангидразы**, благодаря чему здесь из угольной кислоты образуется много H^+ :



*Продолжение на следующей лекции

* Секреция



Секреция - процесс, направленный на активный переход вещества из крови или образующихся в самих клетках канальцевого эпителия в мочу. Она может быть *активной*, то есть, происходит с использованием транспортных систем и энергии (АТФ). В данном случае она совершается против концентрационного или электрохимического градиента.

Пассивная секреция идет по физико-химическим законам.

Экскреция мочевины напрямую зависит от скорости мочетока в нефроне.

Мочевина в почках

мочевина

100%

100%

концентрация мочевины (моль/л)

5

непроницаемы для мочевины

пассивная реабсорбция

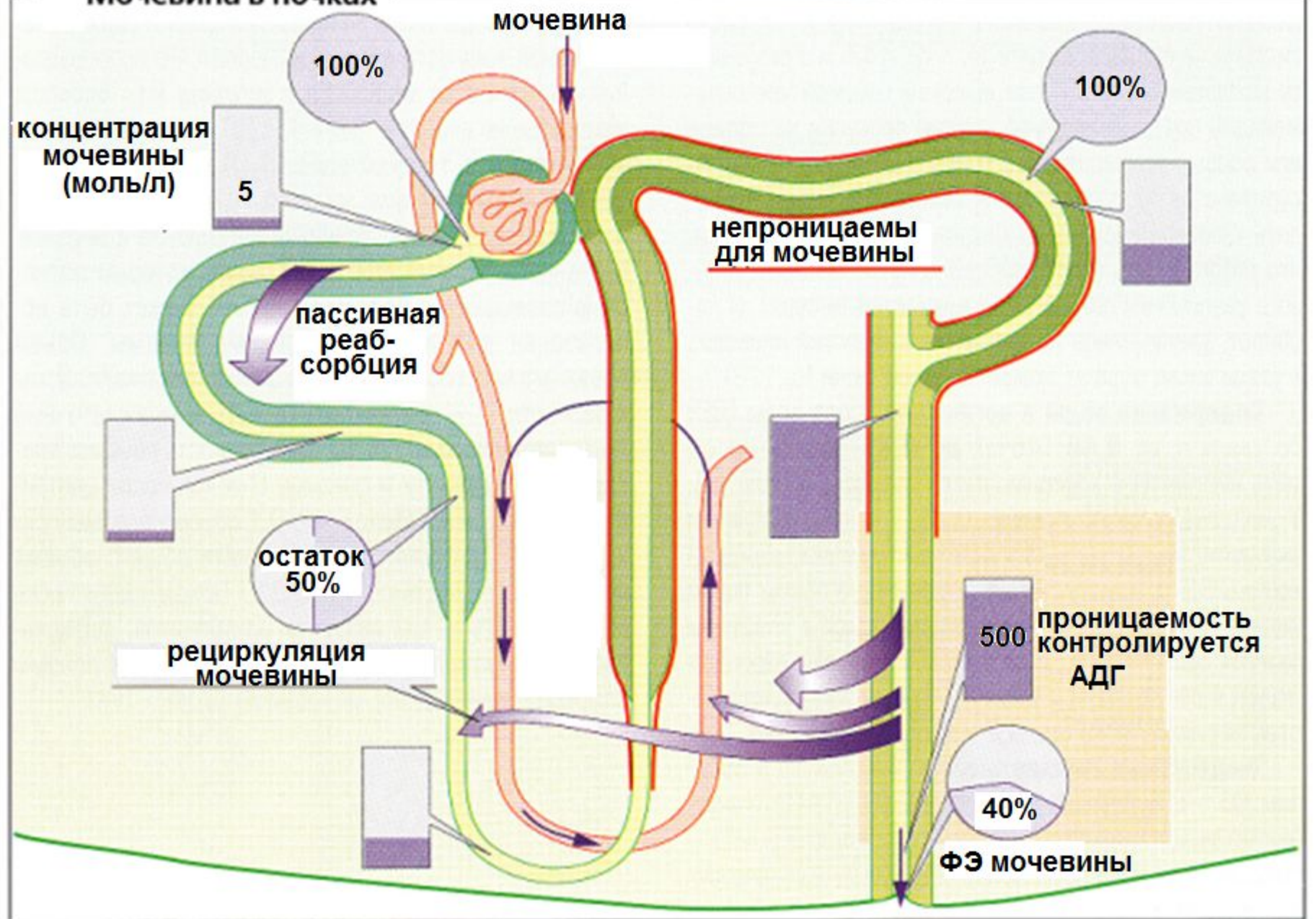
остаток 50%

рециркуляция мочевины

500 проницаемость контролируется АДГ

40%

ФЭ мочевины



* Мочевина и процесс образования мочи

- * Процессы реабсорбции, секреции и экскреции мочевины весьма важны для всего мочеобразования. Они не только обеспечивают выделение мочевины, но и играют особую роль в механизме осмотического концентрирования мочи. Если в наружной зоне мозгового вещества повышение осмолярности обусловлено главным образом накоплением солей натрия, то во внутреннем слое наряду с ними важную роль играет мочевина.
- * Наиболее проницаемы для мочевины те участки собирательных трубочек, которые расположены во внутреннем мозговом веществе почки. К тому же проницаемость этих отделов к мочеvine регулируется уровнем *вазопрессина* (АДГ) (стимулятор). Реабсорбируемая здесь мочевина, создавая высокую осмолярность интерстиция мозгового вещества, влияет на активность реабсорбции воды. Поэтому при питании малобелковой пищей, когда образуется меньше мочевины, работа концентрационного механизма ухудшается.

* Выделение антибиотиков

- * Некоторые антибиотики активно секретируются в мочу из крови.
- * Для этого на мембранах дистальных отделов канальцев синтезируются специфические белки, активно секретирующие антибиотик.
- * Это приводит к более быстрому снижению концентрации антибиотика в крови.
- * Причем: чем дольше больной лечится одним антибиотиком, тем больше становится таких белков!
- * Поэтому при длительном лечении одним антибиотиком, необходимо увеличивать дозу препарата!

* Регуляция мочеобразования

* Кровоток:

* 1. Миогенная ауторегуляция

(80-190 мм рт.ст.) (см. рис. ниже)

2. БАС.

Сужение сосудов вызывают:

* ангиотензин II;

* производные арахидоновой кислоты - *тромбоксан, лейкотриен;*

* и ряд других гормонов.

* Вазодилататорами обеих сосудов являются *ацетилхолин, дофамин, гистамин, простаглицлин.*

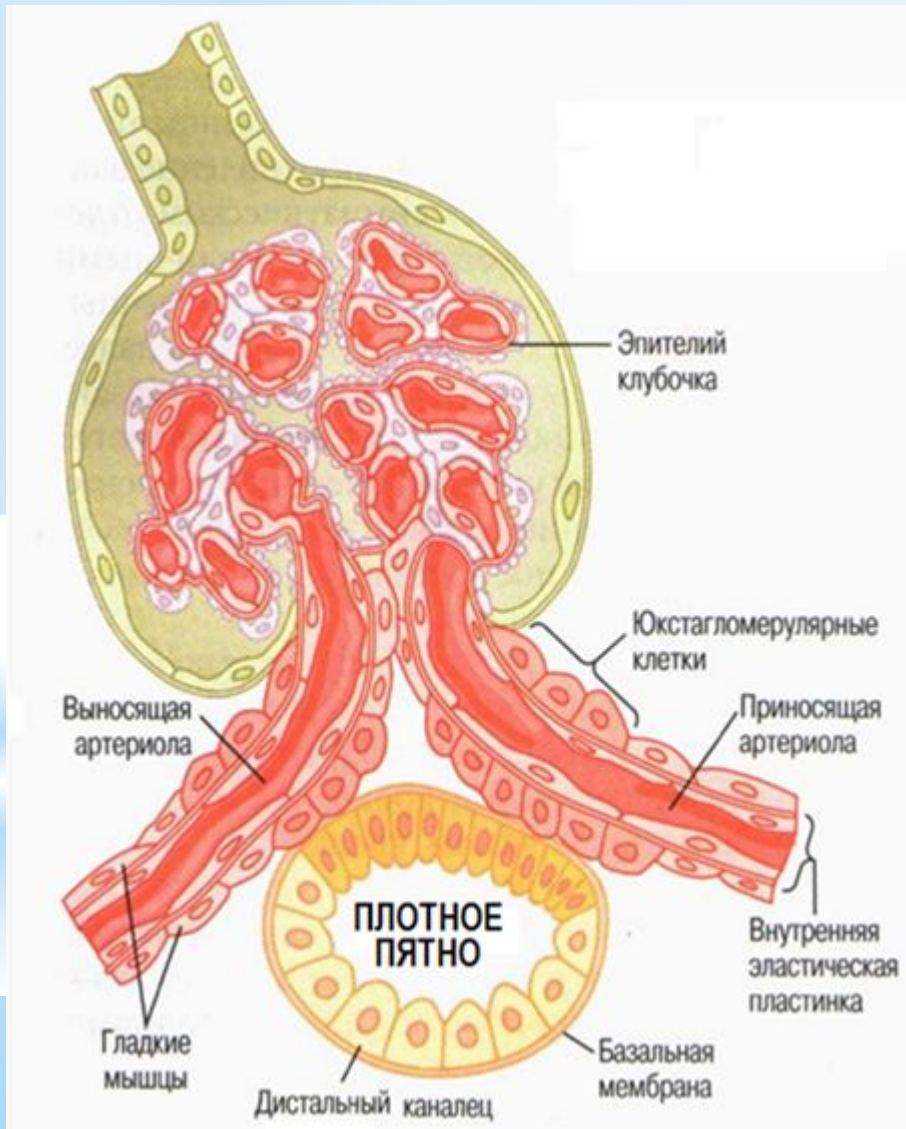
* Мочеобразование:

* АДГ (гипоталамус-гипофиз) создает условия для реабсорбции воды.

* *Альдостерон* - гормон коркового вещества надпочечников - обеспечивает реабсорбцию Na^+ .

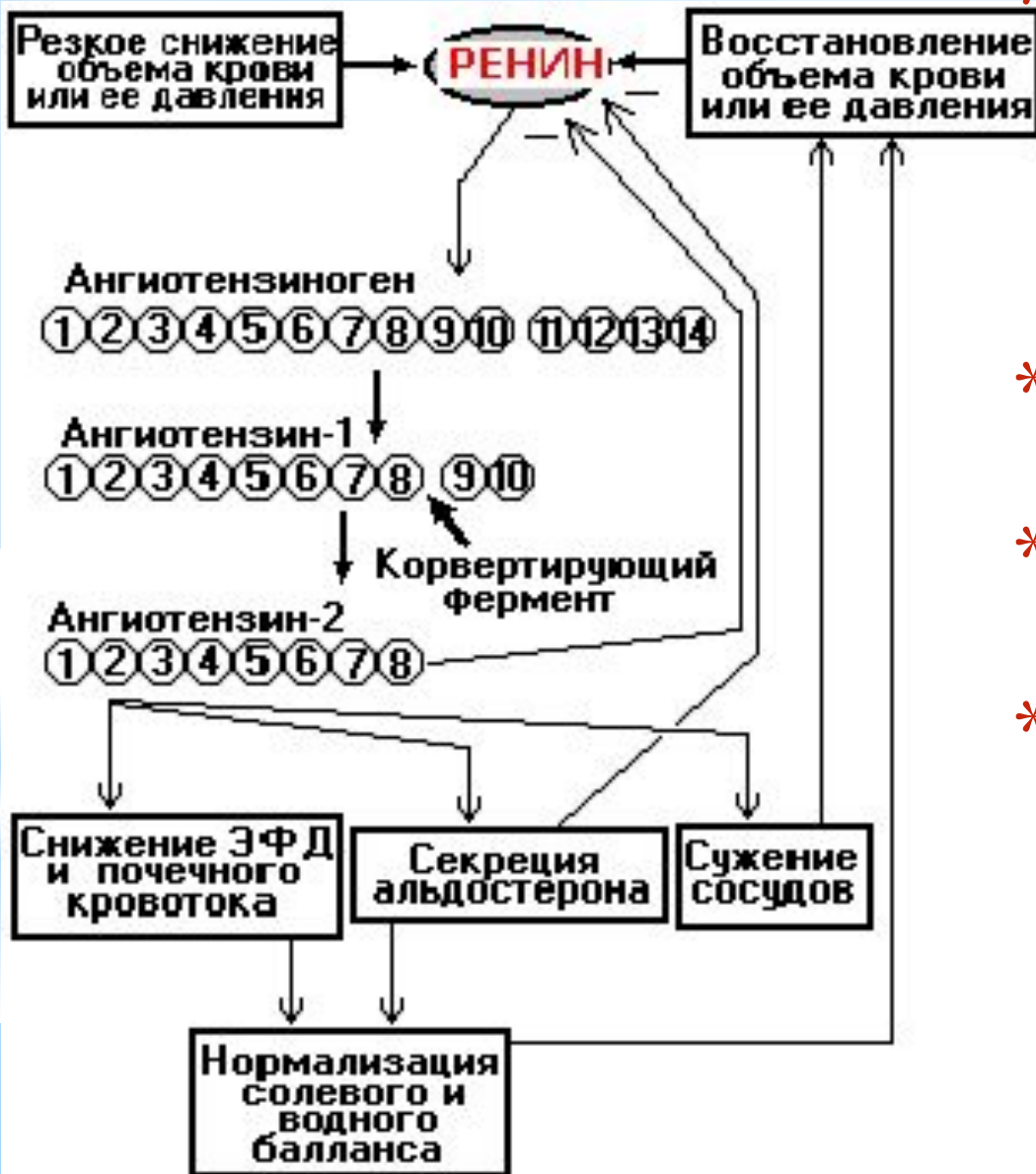
* *Натрийуретический гормон* предсердий - обеспечивает снижение реабсорбции Na^+ .

* Юкстагломерулярный аппарат (ЮГА)



* Клетки ЮГА являются секреторными. Они, при уменьшение образования первичной мочи, синтезируют **ренин**, под влияние которого из белка крови **(ангиотензиногена)**, образуется **ангиотензин-1** (см. далее).

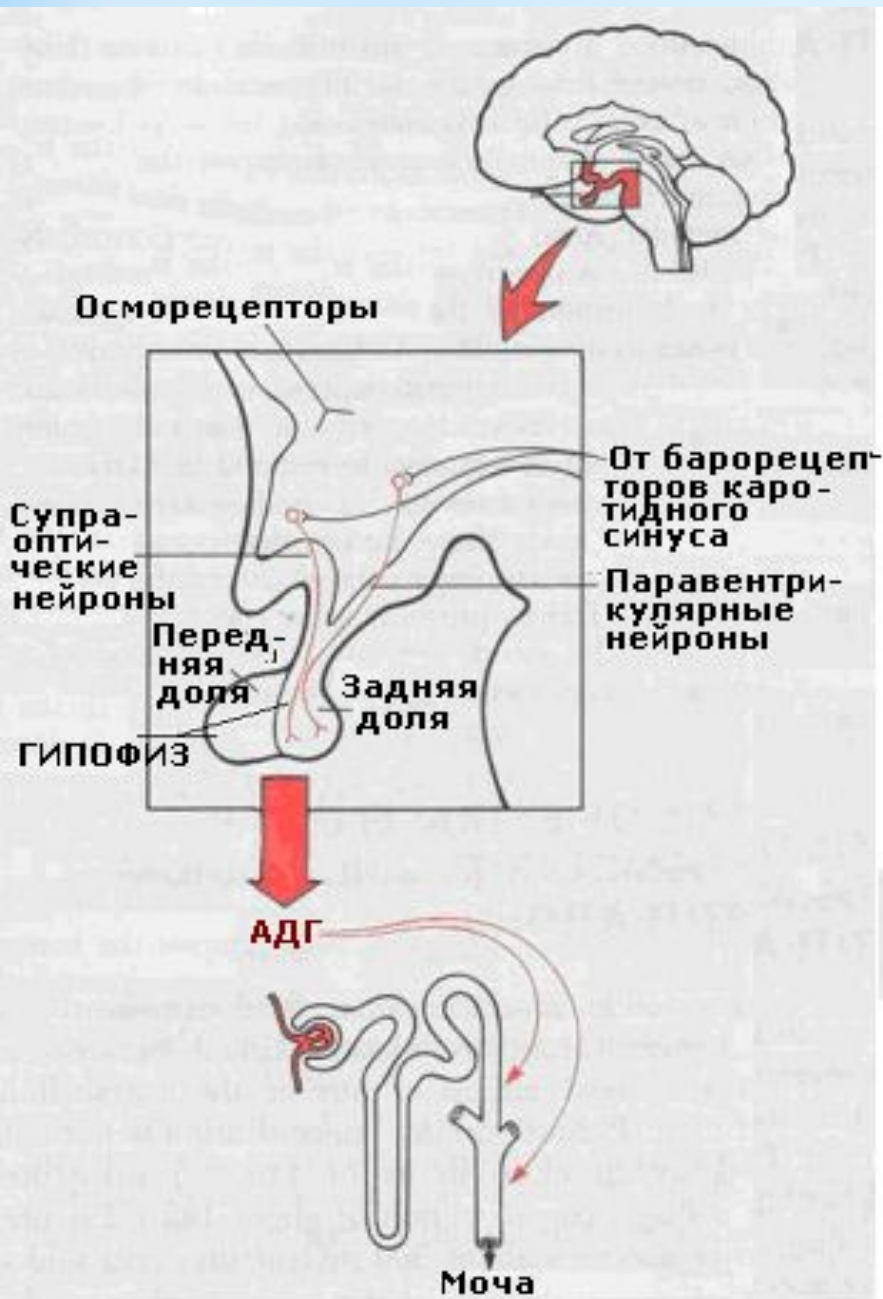
* Регуляция кровотока ренином



* Ангиотензин -1 с кровью поступает в легкие, где он превращается в **ангиотензин-2**, который является:

- * а) мощным **вазоконстриктором**,
- * б) стимулятором секреции **альдостерона**.
- * Ангиотензин-2 влияет как на сосуды нефрона, так и на общий кровоток.

* АДГ



* Образование АДГ (вазопрессина) происходит в гипоталамусе откуда он по аксонам поступает в нейрогипофиз.

* Образование АДГ регулируется с помощью :

* а) осморецепторов, контролирующих осмотическое давление крови;

* б) ангиотензина-2.