

ЛЕКЦИЯ № 11

Тема. Биохимия почек

План

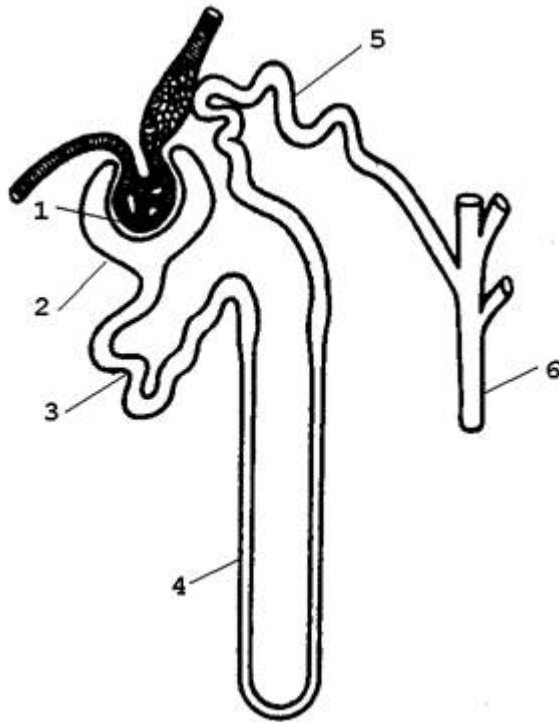
1. Функции почек. Механизмы процессов ультрафильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в почках
2. Гормональные механизмы регуляции почечной функции. Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
3. Предсердные натрийуретические факторы. Физические свойства и химический состав нормальной мочи. Патологические компоненты мочи

1. Функции почек. Механизмы процессов ультрафильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в почках

Основная функция почек заключается в поддержании постоянства внутренней среды организма человека. Обильное кровоснабжение (за 5 минут через почки проходит вся кровь, циркулирующая в сосудах) обуславливает эффективную регуляцию почками состава крови. Благодаря этому поддерживается и состав внутриклеточной жидкости. При участии почек осуществляются:

- **удаление (экскреция) конечных продуктов метаболизма.** Почки участвуют в выведении из организма веществ, которые в случае накопления подавляют ферментативную активность. Почки осуществляют также удаление из организма водорастворимых чужеродных веществ или их метаболитов.
- **регуляция ионного состава жидкостей организма.** Минеральные катионы и анионы, присутствующие в жидкостях организма, участвуют во многих физиологических и биохимических процессах. Если концентрация ионов не будет удерживаться в сравнительно узких пределах, произойдет нарушение этих процессов.
- **регуляция содержания воды в жидкостях организма (осморегуляция).** Это имеет огромное значение для поддержания осмотического давления и объема жидкостей на стабильном уровне.
- **регуляция концентрации водородных ионов (pH) в жидкостях организма.** pH мочи может колебаться в широких пределах, благодаря чему обеспечивается постоянство pH других биологических жидкостей. Это обуславливает оптимум работы ферментов и возможность протекания катализируемых ими реакций.
- **регуляция артериального давления крови.** Почки синтезируют и выделяют в кровь фермент ренин, участвующий в образовании ангиотензина - мощного сосудосуживающего фактора.

- **регуляция уровня глюкозы в крови.** В корковом слое почек происходит глюконеогенез - синтез глюкозы из неуглеводных соединений. Роль этого процесса существенно возрастает при длительном голодании и других экстремальных воздействиях.
- **Активация витамина D.** В почках образуется биологически активный метаболит витамина D - кальцитриол.
- **Регуляция эритропоэза.** В почках синтезируется эритропоэтин, повышающий количество эритроцитов в крови.



Образование мочи происходит в структурно-функциональных единицах почки – нефронах (рисунок). В почке человека содержится около миллиона нефронов. Морфологически нефрон представлен почечным тельцем, состоящим из сосудистого клубочка (1) и окружающей его капсулы (2), проксимальным канальцем (3), петлёй Генле (4), дистальным канальцем (5), впадающим в собирательную трубочку (6). Моча образуется в результате осуществления трёх процессов, протекающих в каждом нефроне:

Рисунок 34.1. Схема строения нефрона.

1. ультрафильтрации через капилляры клубочка;
2. избирательной реабсорбции жидкости в проксимальном канальце, петле Генле, дистальном канальце и собирательной трубочке;
3. избирательной секреции в просвет проксимальных и дистальных канальцев, часто сопряжённой с реабсорбцией.

Ультрафильтрация. В результате ультрафильтрации, происходящей в клубочках, из крови удаляются все вещества с молекулярной массой менее 68000 Да и образуется жидкость, называемая клубочковым фильтратом. Вещества фильтруются из крови в клубочковых капиллярах через поры диаметром около 5 нм. Скорость ультрафильтрации довольно стабильна и составляет около 125 мл ультрафильтрата в минуту. По химическому составу

клубочковый фильтрат сходен с плазмой крови. Он содержит глюкозу, аминокислоты, водорастворимые витамины, некоторые гормоны, мочевину, мочевую кислоту, креатин, креатинин, электролиты и воду. Белки с молекулярной массой более 68000 Да практически отсутствуют. Ультрафильтрация - процесс пассивный и неизбирательный, поскольку вместе с «отходами» из крови удаляются и вещества, необходимые для жизнедеятельности. Ультрафильтрация зависит только от размеров молекул.

Канальцевая реабсорбция. Реабсорбция, или обратное всасывание веществ, которые могут быть использованы организмом, происходит в канальцах. В проксимальных извитых канальцах всасывается обратно более 80% веществ, в том числе вся глюкоза, практически все аминокислоты, витамины и гормоны, около 85% хлорида натрия и воды. Механизм всасывания можно описать на примере глюкозы.

При участии Na^+ , K^+ -АТФазы, расположенной на базолатеральной мембране клеток канальцев, ионы Na^+ переносятся из клеток в межклеточное пространство, а оттуда – в кровь и выводятся из нефрона. В результате создаётся градиент концентрации Na^+ между клубочковым фильтратом и содержимым клеток канальцев. Путём облегчённой диффузии Na^+ из фильтрата проникает в клетки, одновременно с катионами в клетки поступает глюкоза (против градиента концентрации!). Таким образом, концентрация глюкозы в клетках канальцев почек становится выше, чем во внеклеточной жидкости, и белки-переносчики осуществляют облегчённую диффузию моносахарида в межклеточное пространство, откуда он поступает в кровь.

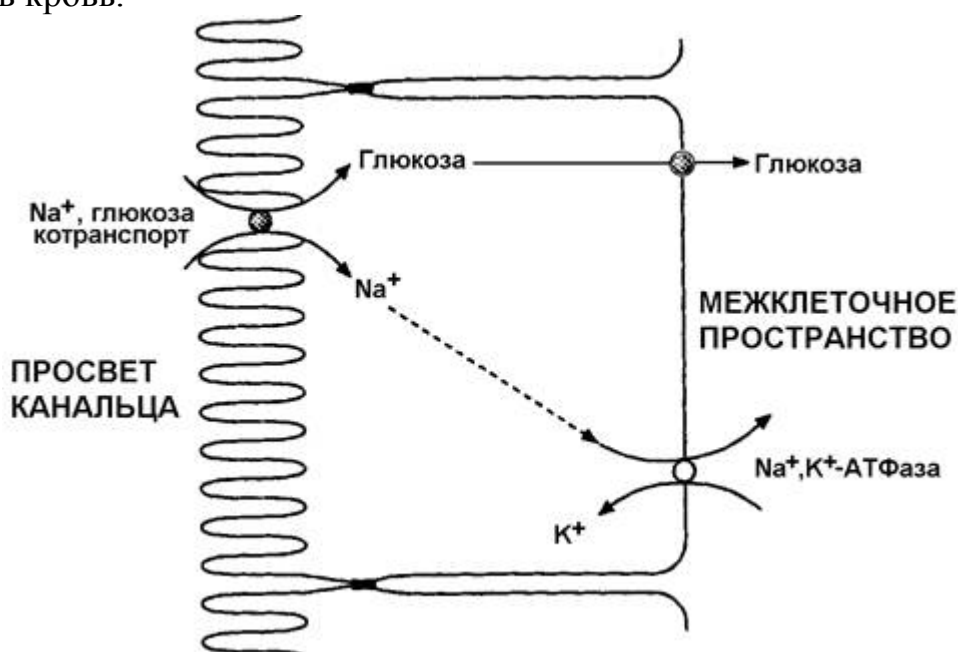


Рисунок 34.2. Механизм реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек.

Высокомолекулярные соединения - белки, молекулярная масса которых менее 68000, а также экзогенные вещества (например, рентгеноконтрастные препараты), поступающие в процессе ультрафильтрации в просвет канальца,

извлекаются из фильтрата путём пиноцитоза, происходящего у основания микроворсинок. Они оказываются внутри пиноцитозных пузырьков, к которым прикрепляются первичные лизосомы. Гидролитические ферменты лизосом расщепляют белки до аминокислот, которые либо используются самими клетками канальца, либо переходят путём диффузии в околоканальцевые капилляры.

Канальцевая секреция. Нефрон имеет несколько специализированных систем, которые секретируют вещества в просвет канальца посредством переноса их из плазмы крови. Наиболее изучены те системы, которые отвечают за секрецию K^+ , H^+ , NH_4^+ , органических кислот и органических оснований.

Секреция K^+ в дистальных канальцах - активный процесс, сопряжённый с реабсорбцией ионов Na^+ . Этот процесс предотвращает задержку K^+ в организме и развитие гиперкалиемии. Механизмы секреции протонов и ионов аммония связаны главным образом с ролью почек в регуляции кислотно-основного состояния. Система, участвующая в секреции органических кислот, имеет отношение к выведению из организма лекарственных препаратов и других чужеродных веществ. Это связано, очевидно, с функцией печени, обеспечивающей модификацию указанных молекул и конъюгацию их с глюкуроновой кислотой или сульфатом. Образующиеся таким путём два типа конъюгатов активно транспортируются системой, которая узнаёт и секретирует органические кислоты. Поскольку конъюгированные молекулы имеют высокую полярность, то после переноса в просвет нефрона они уже не могут диффундировать обратно и выводятся с мочой.

2. Гормональные механизмы регуляции почечной функции.

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

В регуляции образования мочи в ответ на осмотический и другие сигналы принимают участие:

- а) антидиуретический гормон;
- б) система ренин-ангиотензин-альдостерон;
- в) система предсердных натрийуретических факторов (атриопептидная система).

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин). АДГ синтезируется преимущественно в гипоталамусе в виде белка-предшественника, накапливается в нервных окончаниях задней доли гипофиза, из которых гормон секретируется в кровоток.

Сигналом для секреции АДГ служит повышение осмотического давления крови. Это может иметь место при недостаточном потреблении воды, сильном потоотделении или после приёма большого количества соли.

Клетками-мишенями для АДГ являются клетки почечных канальцев, гладкомышечные клетки сосудов, а также клетки печени.

Влияние АДГ на почки заключается в удержании воды в организме путём стимуляции её реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Взаимодействие гормона с рецептором активирует аденилатциклазу и стимулирует образование цАМФ. Под действием цАМФ-зависимой протеинкиназы фосфорилируются белки мембраны, обращённой в просвет канальца. Это придаёт мембране способность транспортировать в клетки воду, свободную от ионов. Вода поступает по градиенту концентрации, т.к. канальцевая моча гипотонична по отношению к содержимому клетки.

После приёма большого количества воды осмотическое давление крови снижается и синтез АДГ прекращается. Стенки дистальных канальцев становятся непроницаемыми для воды, реабсорбция воды уменьшается и, как следствие, выводится большой объём гипотонической мочи.

Заболевание, обусловленное дефицитом АДГ, получило название *несахарный диабет*. Оно может развиваться при нейротропных вирусных инфекциях, черепно-мозговых травмах, опухолях гипоталамуса. Основным симптомом этого заболевания является резкое увеличение диуреза (до 10 и более литров в сутки) при пониженной (1,001-1,005) относительной плотности мочи.

Ренин-ангиотензин-альдостерон. Поддержание стабильной концентрации ионов натрия в крови и объём циркулирующей крови регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, которая влияет также на реабсорбцию воды. Уменьшение объёма крови, вызванное потерей натрия, стимулирует группу клеток, расположенных в стенках приносящих артериол - юктагломерулярный аппарат (ЮГА). В него входят специализированные рецепторные и секреторные клетки. Активация ЮГА приводит к высвобождению из его секреторных клеток протеолитического фермента ренина. Ренин высвобождается из клеток также в ответ на снижение артериального давления крови.

Ренин воздействует на ангиотензиноген (белок α_2 -глобулиновой фракции), и расщепляет его с образованием декапептида ангиотензина I. Затем другой протеолитический фермент отщепляет от ангиотензина I два концевых аминокислотных остатка с образованием ангиотензина II. Этот октапептид является одним из наиболее активных средств, способствующих сужению кровеносных сосудов, в том числе артериол. В результате увеличивается кровяное давление, снижаются как почечный кровоток, так и клубочковая фильтрация.

Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию клетками коркового слоя надпочечников гормона альдостерона. Альдостерон - гормон прямого действия - оказывает эффект на дистальный извитой каналец нефрона. Этот гормон индуцирует в клетках-мишенях синтез:

- а) белков, участвующих в транспорте Na^+ через люминальную поверхность клеточной мембраны;
- б) Na^+, K^+ -АТФазы, встраивающейся в контрлюминальную мембрану и участвующей в транспорте Na^+ из клеток канальцев в кровь;
- в) ферментов митохондрий, например, цитратсинтазы;
- г) ферментов, участвующих в образовании фосфолипидов мембран, что облегчает транспорт Na^+ в клетки канальца.

Таким образом, альдостерон повышает скорость реабсорбции Na^+ из почечных канальцев (за ионами Na^+ пассивно следуют ионы Cl^-) и в конечном счёте осмотическую реабсорбцию воды, стимулирует активный перенос K^+ из плазмы крови в мочу.

3. Предсердные натрийуретические факторы. Физические свойства и химический состав нормальной мочи. Патологические компоненты мочи

Предсердные натрийуретические факторы. Мышечные клетки предсердий синтезируют и секретируют в кровь пептидные гормоны, регулирующие диурез, экскрецию электролитов с мочой и сосудистый тонус. Эти гормоны получили название атриопептидов (от слова atrium - предсердие).

Атриопептиды млекопитающих независимо от размера молекулы имеют общую характерную структуру. У всех этих пептидов дисульфидная связь между двумя остатками цистеина образует 17-членную кольцевую структуру. Эта кольцевая структура обязательна для проявления биологической активности: восстановление дисульфидной группы приводит к потере активных свойств. От остатков цистеина отходят две пептидные цепи, представляющие N- и C-концевые участки молекулы. Количеством аминокислотных остатков на этих участках и отличаются друг от друга атриопептиды.

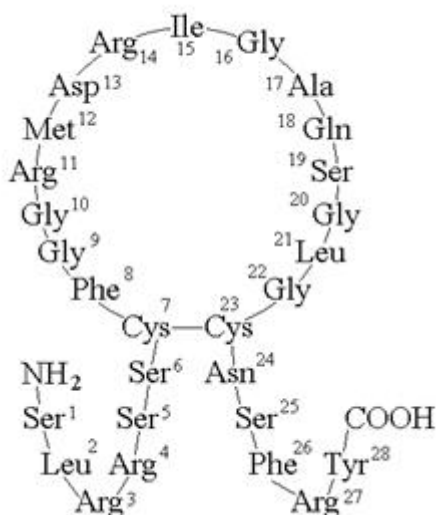


Рисунок 34.3. Схема строения α -натрийуретического пептида.

Специфические белки-рецепторы для атриопептидов расположены на плазматической мембране печени, почек и надпочечников, на эндотелии сосудов. Взаимодействие атриопептидов с рецепторами сопровождается активацией мембраносвязанной гуанилатциклазы, превращающей ГТФ в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

В почках под влиянием атриопептидов увеличивается клубочковая фильтрация и диурез, возрастает выделение Na^+ с мочой. Одновременно с этим снижается артериальное давление, уменьшается тонус гладкомышечных органов, тормозится секреция альдостерона.

Таким образом, в норме обе регуляторные системы - атриопептидная и ренин-ангиотензиновая - взаимно уравнивают друг друга. С нарушением этого равновесия связаны тяжелейшие патологические состояния - артериальная гипертензия вследствие стеноза почечных артерий, сердечная недостаточность.

В последние годы всё чаще появляются сообщения о применении атриопептидных гормонов при сердечной недостаточности, уже на ранних стадиях которой происходит уменьшение продукции этого гормона.

Объём мочи. Суточный диурез обычно составляет 1,2 – 1,5 литра. Эта величина у здорового человека может колебаться в более широких пределах в зависимости от индивидуальных привычек водопотребления или под влиянием случайных факторов. Минимально необходимое количество мочи определяется, в основном, количеством потреблённого белка и NaCl и составляет для здорового человека при обычном питании около 0,8 литра.

Цвет и прозрачность. Цвет нормальной мочи колеблется от соломенно-жёлтого до насыщенно-жёлтого и зависит от концентрации в ней некоторых пигментов (например, урохрома). У здорового человека изменения цвета мочи фактически определяются количеством воды, выделяемой почками. У здорового человека более насыщенная моча, содержащая больше растворённых веществ, обычно имеет и более интенсивную окраску.

Значительные изменения окраски мочи у больного обусловлены присутствием окрашенных веществ, которых в норме в моче нет. Красная или розовая окраска мочи обычно свидетельствует о выделении с мочой гемоглобина. При выделении с мочой билирубина она имеет коричневый или бурый цвет. Тёмная окраска мочи наблюдается при алкаптонурии (врождённом дефиците фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты). Окраска мочи изменяется при приёме некоторых лекарственных препаратов (рибофлавин, амидопирин, салицилаты).

Свежая моча прозрачна, при стоянии в ней появляется небольшая муть. Образование значительной мути возможно при повышенной экскреции фосфатов, оксалатов и уратов. В этих случаях осадок может быть окрашен. Высокая мутность свежей мочи может быть обусловлена наличием в ней

большого количества клеток (эпителий мочевыводящих путей, бактерии) при инфекциях почек и мочевыводящих путей.

Плотность мочи. Плотность мочи зависит от концентрации растворённых веществ. Таким образом, она определяется как количеством сухого остатка, так и объёмом воды, в котором он растворён. Поэтому в норме плотность может колебаться в широких пределах в зависимости от диуреза.

Нормальная относительная плотность мочи составляет 1,010 – 1,025. Однако, эти границы весьма приблизительны и условны. У каждого пациента величина плотности должна оцениваться индивидуально применительно к конкретной диагностической задаче и с учётом картины заболевания.

рН мочи. У здорового взрослого человека при обычном питании моча имеет рН 5,0 – 7,0. Преимущественно мясная диета обуславливает кислую реакцию, растительная диета – щелочную реакцию.

При патологических состояниях реакция мочи обычно изменяется параллельно с изменениями реакции крови. Заметное уменьшение рН мочи происходит, например, при сахарном диабете, главным образом, из-за кетонурии. Щёлочность мочи нередко увеличивается при хронических инфекциях мочевыводящих путей.

Суточная моча человека содержит 47 – 65 г твердых веществ. Среди них примерно две трети приходится на органические соединения (продукты катаболизма белков, жиров, углеводов, витамины, гормоны и их метаболиты, пигменты) и одна третья часть – на неорганические вещества (натрий, калий, кальций, хлориды, фосфаты, бикарбонаты).

Мочевина – главный органический компонент мочи (20 – 35 г/сутки). Содержание мочевины, выделяемой с мочой, увеличивается при употреблении пищи, богатой белками, при усилении распада белков в организме; уменьшается – при заболеваниях печени, нарушениях функции почек.

Аминокислоты – в суточном количестве мочи составляют около 1,1 г. Увеличение выделения аминокислот с мочой (гипераминоацидурия) встречается при заболеваниях печени, нарушениях реабсорбции в почечных канальцах, при врождённых нарушениях обмена аминокислот (например, при фенилкетонурии повышается содержание в моче аминокислоты фенилаланина и его кетопроизводных).

Креатин – в моче взрослых людей практически отсутствует; он появляется в ней, если уровень креатина в сыворотке крови превышает 0,12 ммоль/л (например, при употреблении значительных количеств креатина с пищей, в раннем детском возрасте, у стариков, а также при прогрессирующей мышечной дистрофии).

Креатинин – конечный продукт азотистого обмена, образуется в мышечной ткани из креатинфосфата. Суточное выделение креатина (у мужчин 18 – 32 мг/кг массы тела, у женщин 10 – 25 мг/кг массы тела) – величина постоянная и зависит главным образом от мышечной массы.

Мочевая кислота – конечный продукт пуринового обмена (0,5 – 1,0 г/сутки). Выделение мочевой кислоты с мочой повышается при употреблении пищи, богатой нуклеопротеинами, при подагре; уменьшается – при питании, бедном пуринами.

Хлорид натрия является главным минеральным компонентом сухого остатка мочи (8 – 15 г/сутки). Увеличение количества NaCl в суточной моче может наблюдаться при избыточном потреблении солей с пищей и при введении в организм больших количеств физиологического раствора; уменьшение – при некоторых заболеваниях (хронический нефрит, ревматизм, диарея).

Аммиак выводится с мочой в виде аммонийных солей. Содержание их в моче человека отражает кислотно-основное состояние. При ацидозе количество аммонийных солей в моче увеличивается, при алкалозе уменьшается.

Патологические компоненты мочи.

Белок. В норме моча содержит лишь следы белка (20 – 80 мг/сутки), которые обычными методами не определяются. Обнаружение белка в моче – в большинстве случаев явление патологическое. *Протеинурия* (выделение белка с мочой) может быть обусловлена:

- 1) повреждением клубочкового аппарата; в этом случае протеинурия имеет массивный характер, среди белков мочи преобладают альбумины, α 1-антитрипсин, трансферрин, возможно появление иммуноглобулинов;
- 2) при повреждении проксимальных канальцев среди белков мочи преобладают микропротеины (вследствие нарушения процессов реабсорбции).

У детей в первые месяцы жизни наблюдается *физиологическая протеинурия*. Она отражает недостаточную функциональную зрелость нефронов. В моче обнаруживаются альбумины и глобулины. Глобулины обычно исчезают из мочи в течение первой недели, в то время как содержание альбуминов постепенно снижается к концу четвёртого месяца жизни.

Ферменты. Среди белковых веществ, присутствующих в моче, наибольший интерес представляют ферменты. В моче детей и взрослых обнаружен ряд ферментов; в клинической практике наиболее часто определяют активность:

– α -амилазы (диастазы) – повышается увеличивается при остром панкреатите;

– уропепсина (пепсиногена) – отражает секреторную функцию желудка.

При повреждении проксимальных канальцев нефрона в моче обнаруживается активность аланинаминопептидазы и β -глюкуронидазы, локализованных в клетках канальцев.

Глюкоза. У здорового человека с мочой выделяется очень небольшое количество глюкозы (0,2 – 0,4 г/л) и она не обнаруживается с помощью

приведённых ниже качественных реакций. Глюкозурия (выделение глюкозы с мочой) может наблюдаться при увеличении концентрации глюкозы в крови свыше 9,5 – 10,0 ммоль/л (170 – 180 мг%) при различных формах сахарного диабета. Сравнительно редко глюкоза может обнаруживаться в моче при нормальной гликемии («почечный диабет»), в этих случаях глюкозурия обусловлена нарушением реабсорбции глюкозы в канальцах нефрона.

Кетоновые тела. Выделение кетоновых тел с мочой (*кетонурия*) может иметь место только при значительном увеличении их концентрации в крови (гиперкетонемия) и чаще всего наблюдается при сахарном диабете. Кетонурия может наблюдаться также при длительном голодании.

Кровь. Причиной появления пигментов крови в моче чаще всего бывают тяжёлые поражения паренхимы почек (острый нефрит) или поражения мочевыводящих путей (травмы).

Желчные пигменты (билирубин, уробилиноген). Выделение билирубина с мочой (билирубинурия) наблюдается при значительном увеличении концентрации прямого билирубина (билирубинглюкуронида) в крови. Таким образом, билирубинурия характерная для печёночной и подпечёночной желтух. Повышенное содержание уробилиногена свидетельствует о нарушении функции печени.

Понятие о пороговых и беспороговых веществах.

Глюкоза и другие моносахариды, аминокислоты, креатин и ещё ряд веществ в норме практически полностью реабсорбируются из ультрафильтрата. Эти вещества относятся к *пороговым*, потому что присутствие их в конечной моче зависит от концентрации этих веществ в крови. В обычных условиях при неповреждённых почках пороговые вещества в проксимальных отделах нефрона полностью извлекаются из ультрафильтрата и в конечной моче обычными методами не определяются. Когда концентрация этих веществ в крови превышает определённую величину (порог), в ультрафильтрат переходит значительно большее количество вещества. Оно уже не может полностью реабсорбироваться и появляется в конечной моче. Появление пороговых веществ возможно и на фоне нормального содержания их в крови вследствие нарушения механизма реабсорбции.

К *беспороговым* относят такие соединения, присутствие которых в конечной моче не связано с концентрацией их в крови. Среди них - такие, как мочевины, мочевая кислота, креатинин. Они лишь частично подвергаются реабсорбции в проксимальных отделах нефрона. Беспороговыми являются также вещества, которые попадают в мочу в результате секреции в просвет почечных канальцев, или содержание которых определяется соотношением процессов секреции и реабсорбции.