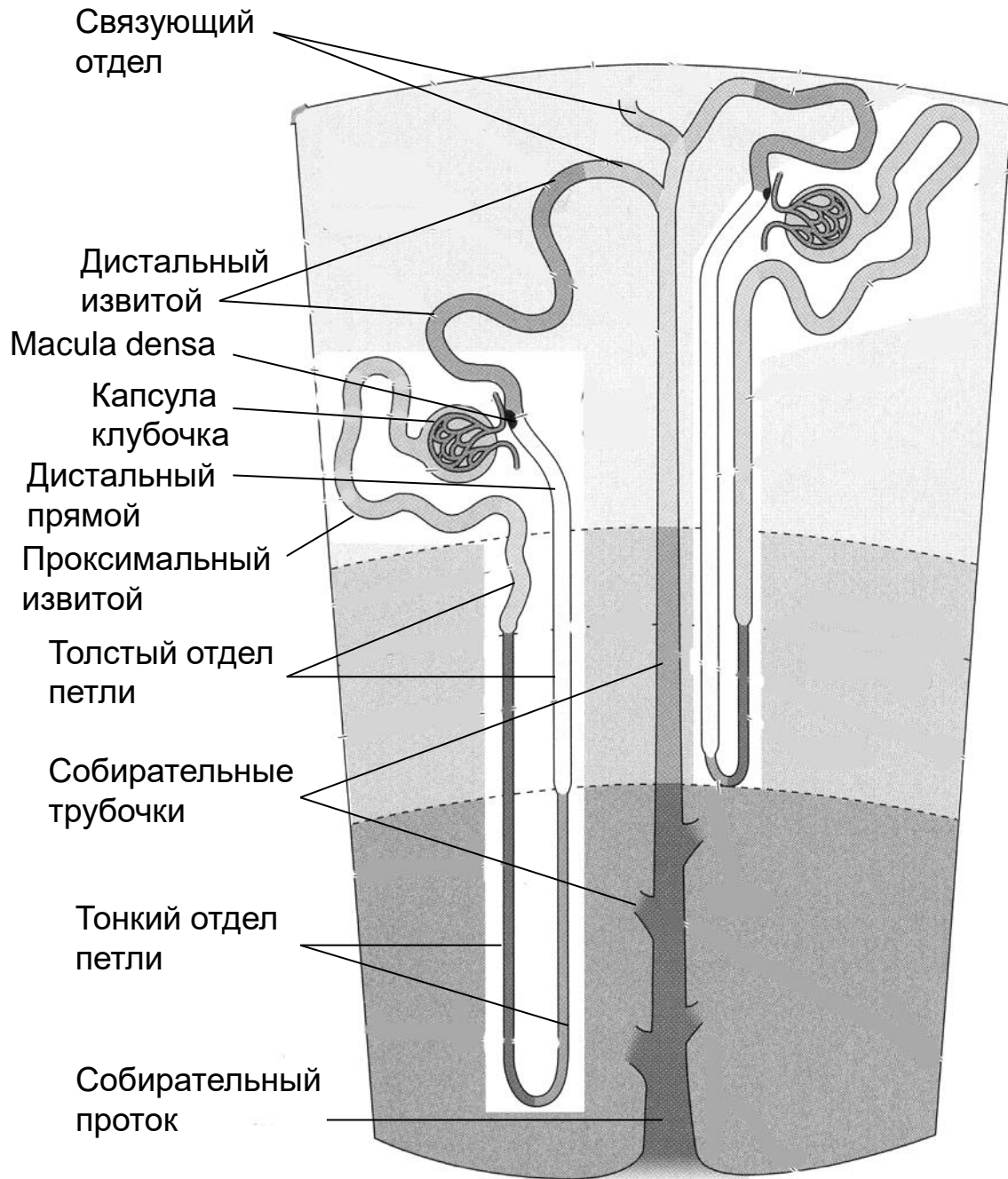
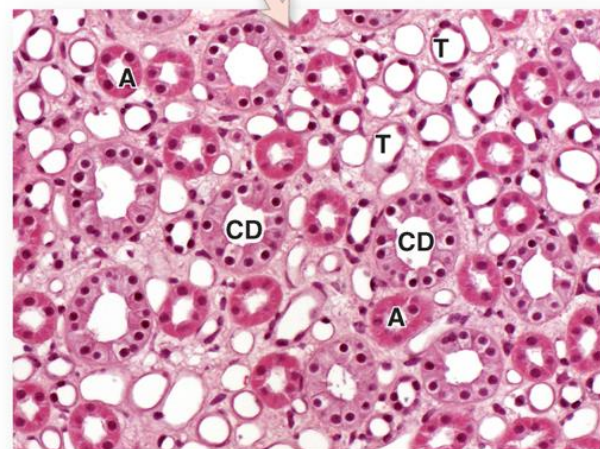
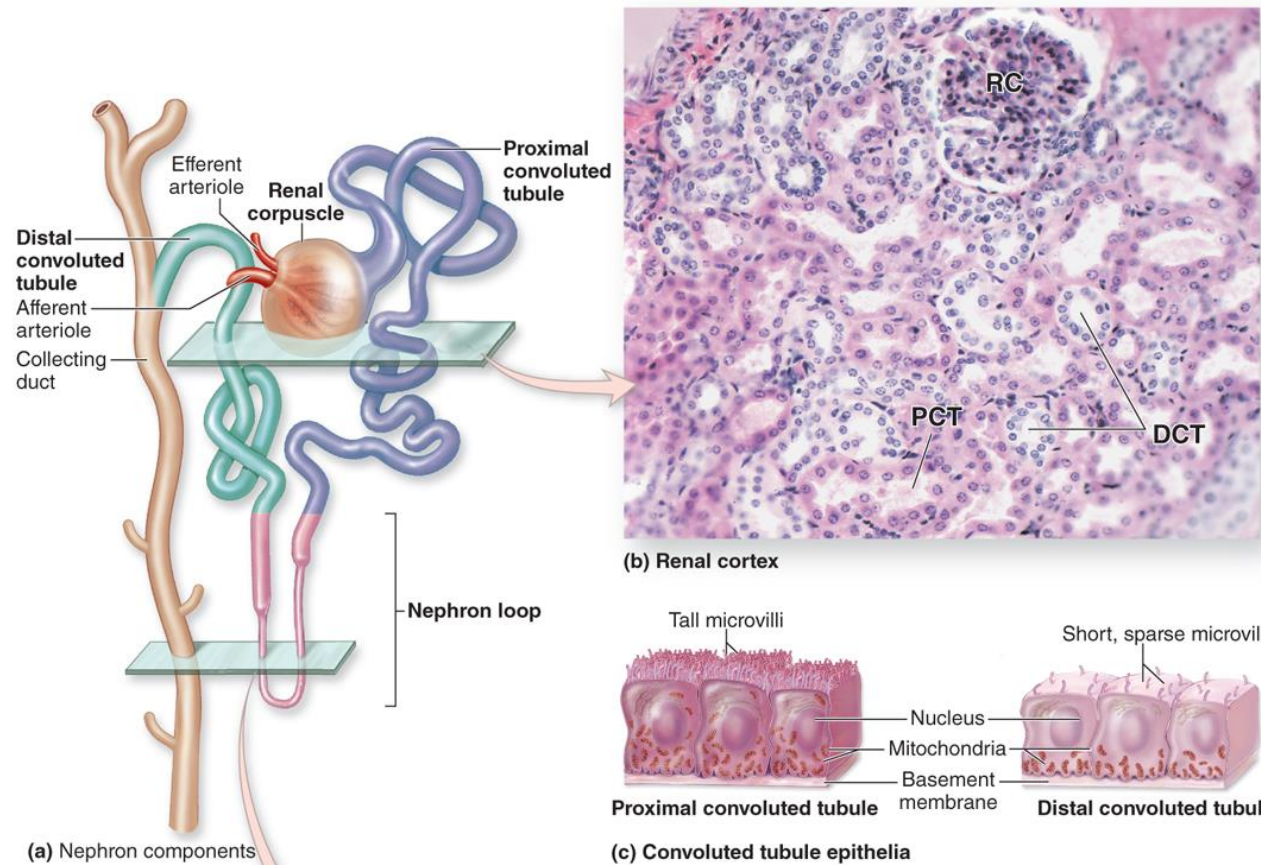


НЕФРОН.  
ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ  
АППАРАТ.  
МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

# Нефрон



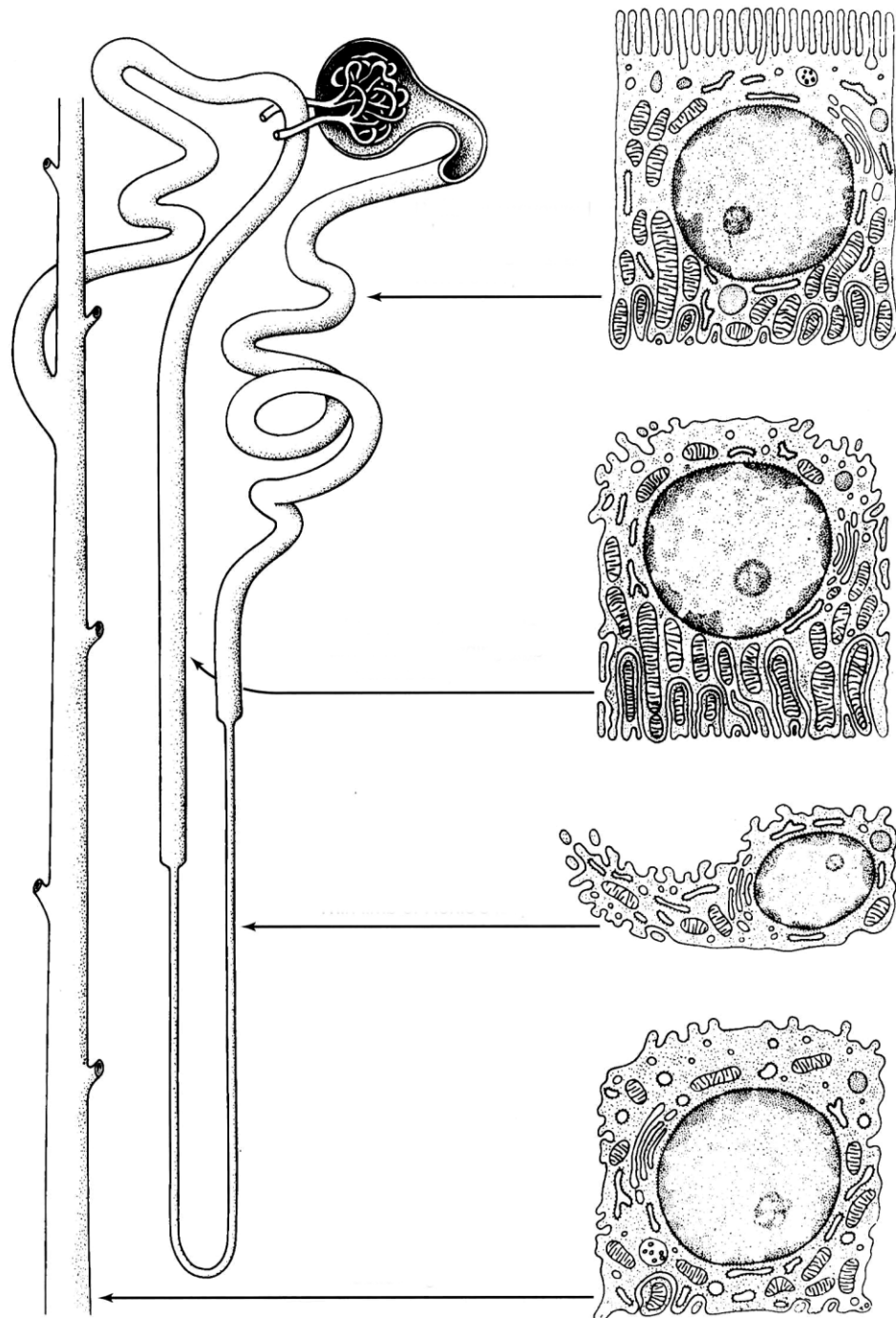
- В почке содержится до 1 млн нефронов.
- 85% всех нефронов — кортикальные, юкстамедуллярных — 15%.
- Нефрон состоит из капиллярного клубочка и эпителиальной трубки (каналец нефрона).
- Расширенный слепой конец эпителиальной трубки (канальца) формирует эпителиальную капсулу (Боумена-Шумлянского), охватывающую капиллярный клубочек с образованием почечного (мальпигиева) тельца.
- От эпителиальной капсулы начинается проксимальный извитой каналец, переходящий в проксимальный прямой.
- Тонкий каналец соединяет проксимальный и дистальный канальцы.
- Дистальный прямой каналец возвращается к собственному почечному тельцу и контактирует с ним.
- Дистальный прямой каналец переходит в дистальный извитой, открывающийся в собирательную трубочку.



(d) Cross section of renal medulla

## В нефроне осуществляются три основных процесса:

- Клубочковая фильтрация — фильтрация плазмы крови с образованием первичной мочи (около 150-180 л/сутки).
- Канальцевая реабсорбция — возвращение из канальцев в кровь полезных веществ.
- Канальцевая секреция — выведение из крови в канальцы продуктов обмена.



## Каналец нефрона

- Начинается от почечного тельца и содержит в просвете клубочковый фильтрат, поступающий сюда из полости эпителиальной капсулы.
- В разных отделах канальца эпителиальные клетки имеют особенности строения в зависимости от того, что именно реабсорбируется в данном отделе.
- Для эпителия извитых канальцев характерны микроворсинки на апикальной поверхности, цитоплазматические инвагинации на базальной и латеральных поверхностях. В базальной части присутствуют скопления митохондрий.
- Стенка канальца в тонком отделе нефрона представлена плоскими эпителиальными клетками неправильной формы.
- В собирательных трубочках различают кубические главные и вставочные клетки.
- Через клетки канальцев происходит не только **реабсорбция**, но **секреция**.

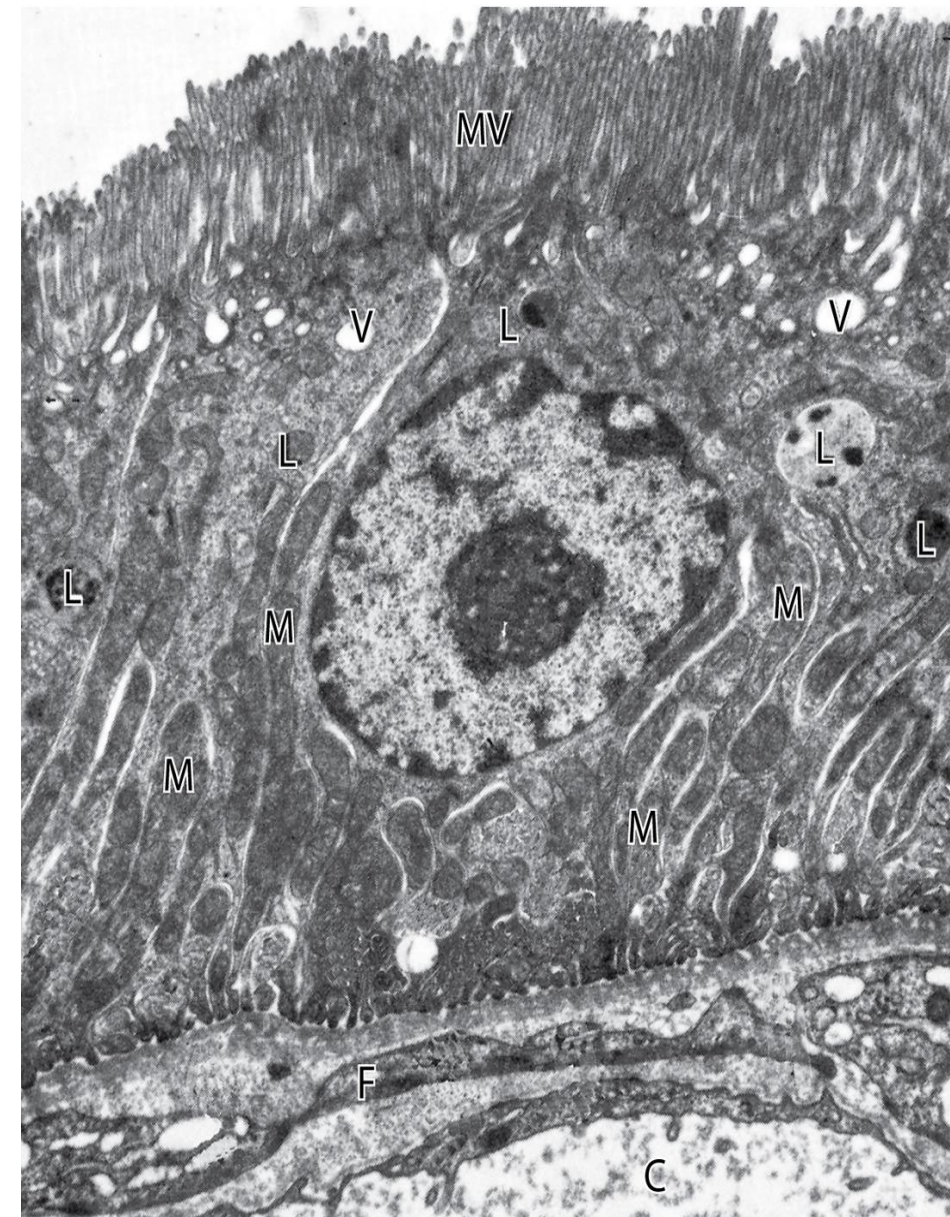
# Проксимальный каналец — место массовой реабсорбции и секреции

Для клеток характерно крупное округлое ядро, множество пиноцитозных пузырьков, вакуолей (V), лизосом (L), митохондрий (M), ориентированных вдоль апикально-базальной оси клетки. На апикальной поверхности клетки имеются многочисленные микроворсинки (MV), образующие щёточную каймку. Мембрана базальной части формирует глубокие впячивания, увеличивающие площадь мембраны для транспорта веществ в прилегающие снаружи капилляры (C).

**Реабсорбция:** 65% ионов натрия, хлора и воды (аквапорин 1), 55% ионов калия, 80% кальция и бикарбонат ионов, 85% фосфат ионов, 100% глюкозы и белка, витаминов (B, C), жирных кислот, 50% мочевины (синтез в печени из аммиака [конечный продукт обмена белков] и  $\text{CO}_2$ ).

**Секреция:** Катионы —  $\text{H}^+$  и  $\text{NH}_4^+$  (аммония, образующегося из аммиака и водорода  $\text{NH}_3 + \text{H}^+$ ), креатинин, ацетилхолин, дофамин, адреналин, серотонин, гистамин, морфин. Анионы — соли жёлчных кислот, ураты [мочевая кислота] (катаболизм пуринов → подагра), уробилиноген (продукт распада гема), пенициллин, салицилаты, индометацин.

**Мутации гена *SGLT2*** приводят к глюкозурии — почечной потере глюкозы (до 60 г в сутки). **Мутации гена *SLC3A1*** приводят к избыточной экскреции цистина (цистинурия). **Дефекты генов *NPT2*** приводят к почечным потерям фосфатов (фосфатурия).



# ПЕТЛЯ НЕФРОНА (Хенле)

Состоит из нисходящей и восходящей частей, каждая из которых представлена толстым и тонким отделом. Толстый нисходящий отдел является продолжением проксимального извитого канальца, толстый восходящий отдел переходит в дистальный извитой каналец.

**Тонкий отдел петли.** Стенка канальца в этом отделе нефрона представлена плоскими эпителиальными клетками неправильной формы; их центральная ядродержащая часть выступает в просвет. В плазмолемме эпителиальных клеток тонкого (нисходящего) отдела петли, как и в проксимальном канальце, имеются водные каналы, образованные белком аквапорином 1.

**Дистальный восходящий каналец** образован кубическим эпителием. Клетки имеют немногочисленные короткие микроворсинки. Боковые отростки и базальные интердигитации более выражены, чем у клеток проксимального канальца; между впячиваниями цитолеммы большое количество удлинённых митохондрий. И то и другое необходимо, чтобы обеспечить мощный транспорт ионов натрия и хлора из просвета канальца в окружающую ткань. В то же время стенка канальца непроницаема для воды, которая остаётся в канальце.

## Функции

Нисходящий отдел: реабсорбция 5% воды в толстом и 5% воды тонком отделах.

Восходящий тонкий: реабсорбция 10% ионов натрия и хлора, непроницаем для воды.

Восходящий толстый: реабсорбция 15% ионов натрия и хлора, 30% ионов калия, 10% кальция и бикарбонат ионов, секреция протонов водорода, непроницаем для воды.

# Дистальный извитой каналец и кортикальная собирательная трубочка

**Дистальный извитой каналец** по структуре это тот же толстый отдел восходящей петли нефрона.

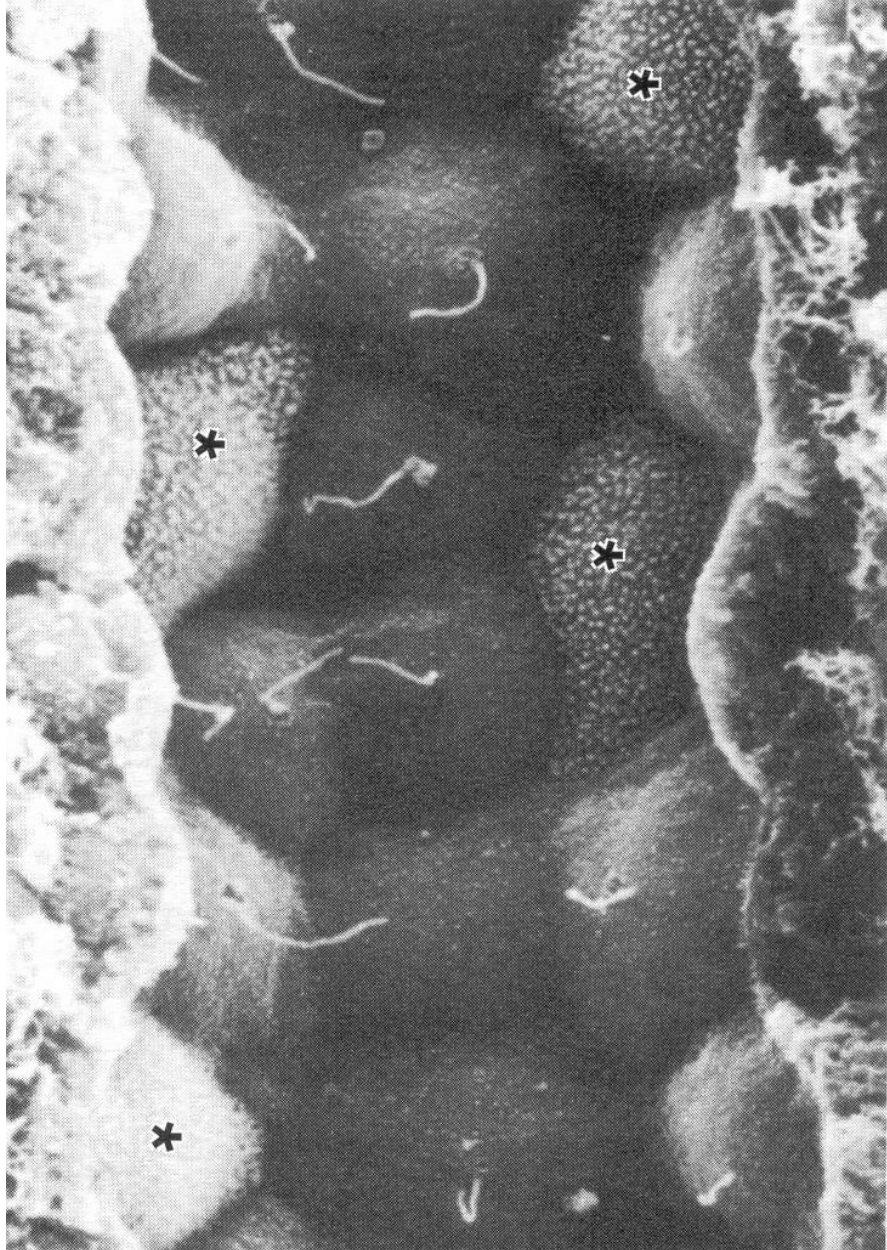
## **Собирательные трубочки**

- **Главные клетки** на апикальной поверхности несут 1-2 реснички (9+0) — сенсоры потока жидкости (механорецепция) и осмолярности (хеморецепция), регулирующие экзоцитоз везикул, содержащих аквапорины 2-го типа. **Цилиопатии** (дефекты белков реснички) — причины различных форм поликистозной болезни почек. Кисты формируются из расширенных собирательных трубочек и протоков.
- **Вставочные клетки** имеют множество микроворсинок, в цитоплазме многочисленные митохондрии; регулируют кислотно-щелочной баланс. **Тип А:** секретируют ионы водорода в просвет каналца и реабсорбируют бикарбонат ионы в кровь. Они активируются при ацидозе (закислении организма). **Тип В:** секретируют бикарбонат ионы и реабсорбируют ионы водорода. Они активируются при алкалозе (защелачивании организма).
- **Клетки** между дистальными каналцами и собирательными трубочками синтезируют и секретируют **калликреин** (конвертирует кининоген в брадикинин [вазодилататор]).

## **Функции**

- Реабсорбция 10% ионов натрия, хлора и калия, кальция, бикабоната; 5-25% воды через аквапорин 2.

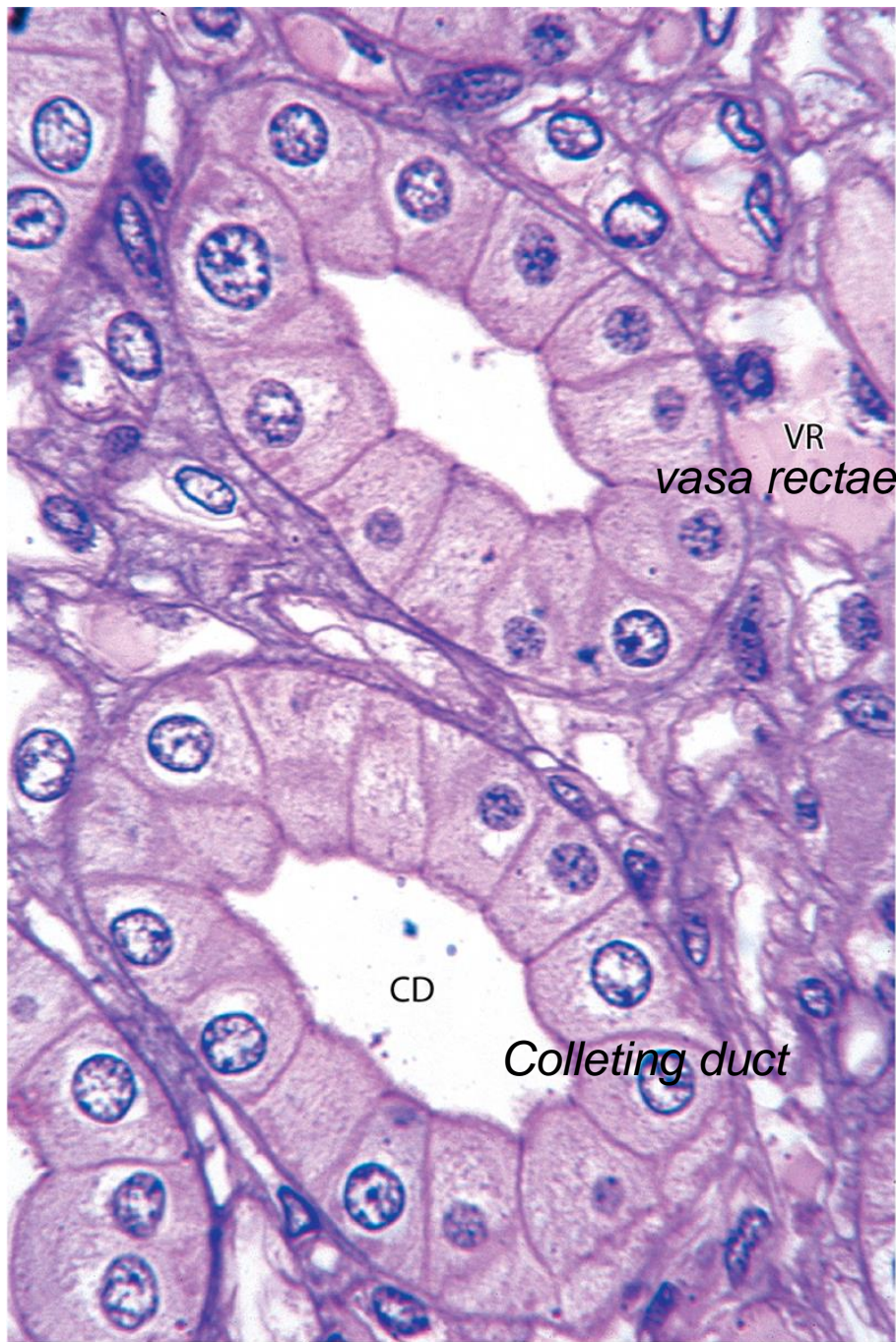
# Собираательные трубочки



- **Главные клетки** несут на свободной поверхности 1-2 реснички. Их основная функция — реабсорбция  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и секреция  $\text{K}^+$ . Содержат рецепторы АДГ.
- **Вставочные клетки** на апикальной поверхности содержат микроскладки и микроворсинки, в цитоплазме много митохондрий и пузырьков. Клетки реабсорбируют  $\text{K}^+$ . секретируют  $\text{H}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ .
- **Клетки связующего отдела** (между дистальным канальцем и собирательной трубкой) синтезируют и секретируют **калликреин** (конвертирует кининоген в брадикинин [вазодилататор]).

## В трубках происходит:

- Реабсорбция 5-25% воды через аквапорин 2.
- Реабсорбция 10% мочевины



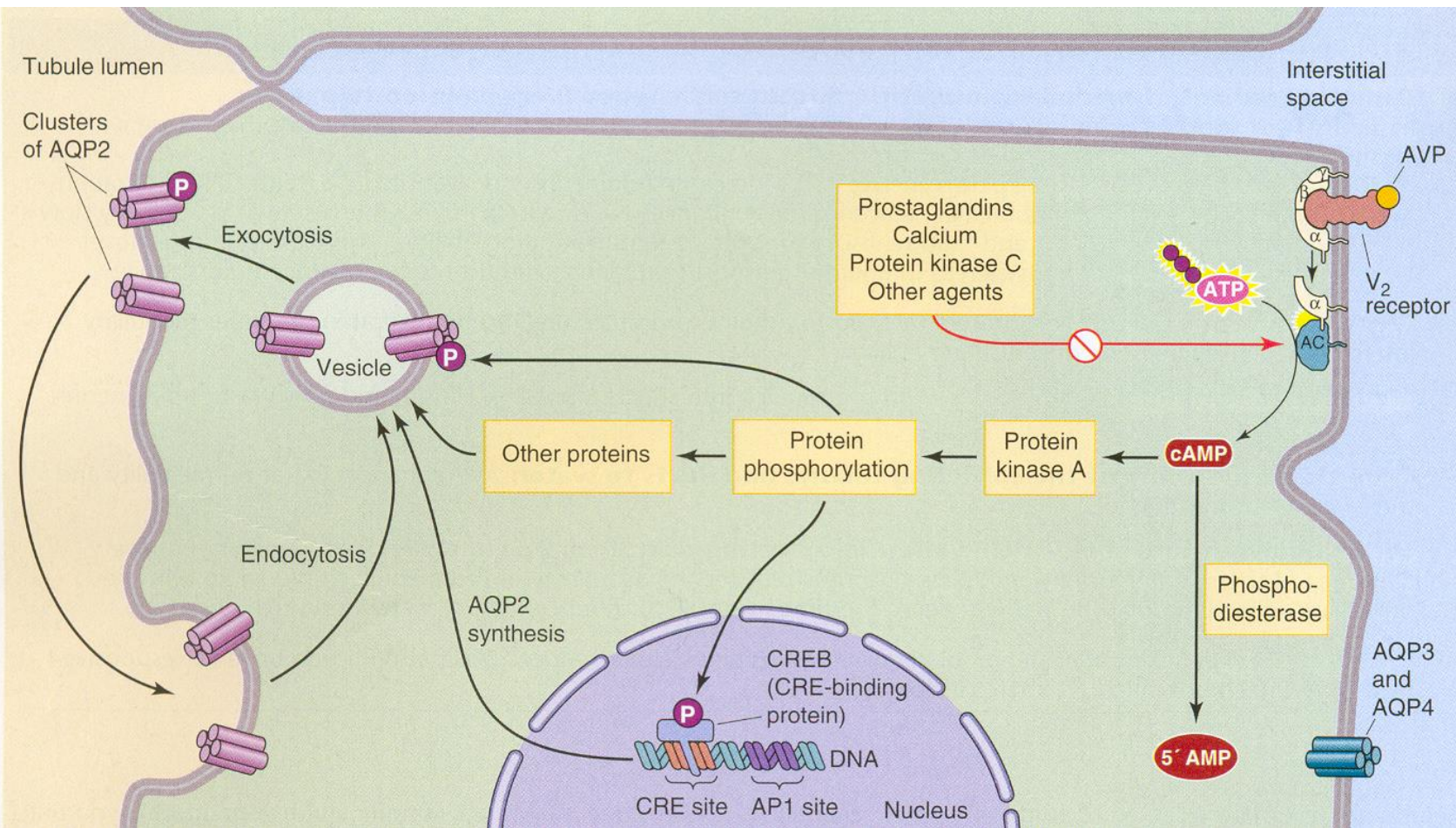
В медуллярных собирательных трубочках реабсорбция 10% мочевины (выводится лишь 40% мочевины из фильтрата) и секреция  $K^+$  (в зависимости от поступления с пищей) и  $H^+$ .

**Аквапорин 2** экспрессируется только в собирательных трубочках (главных клетках). Активность этого канала регулирует антидиуретический гормон (вазопрессин), увеличивая реабсорбцию воды из просвета трубочек в межклеточное пространство.

**Нефрогенный несахарный диабет** — следствие мутации гена аквапорина 2.

**Центральный несахарный диабет** — дефицит АДГ

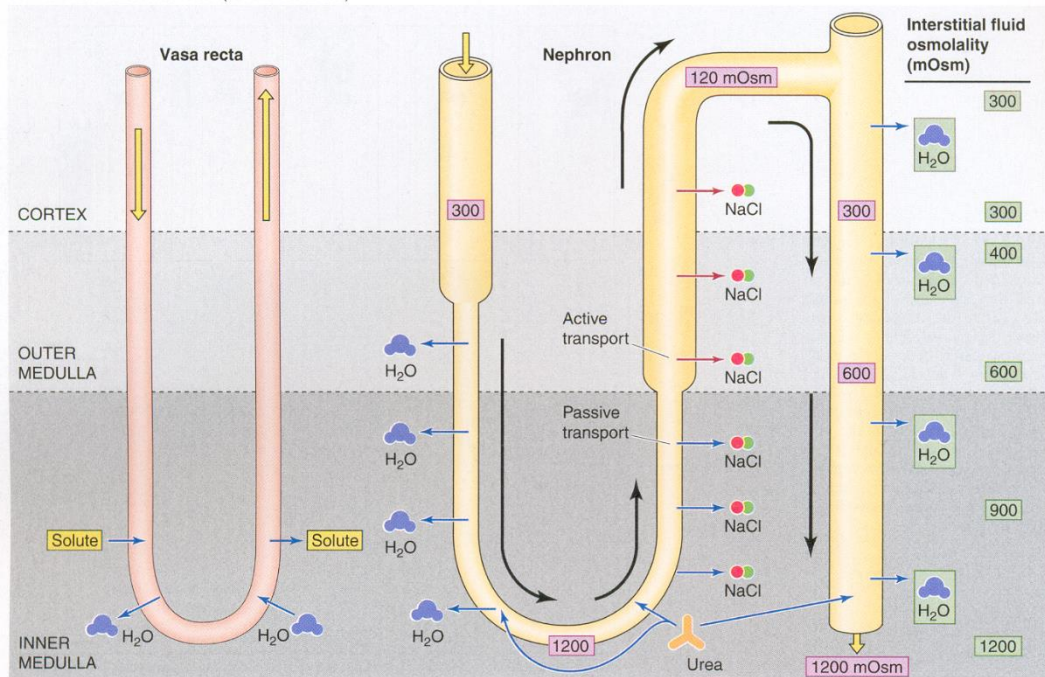
**Несахарный диабет** имеет характерные для сахарного диабета симптомы. Почки утрачивают способность концентрировать мочу, что приводит к частому мочеиспусканию. В результате организм теряет воду, а больной при этом испытывает сильную жажду.



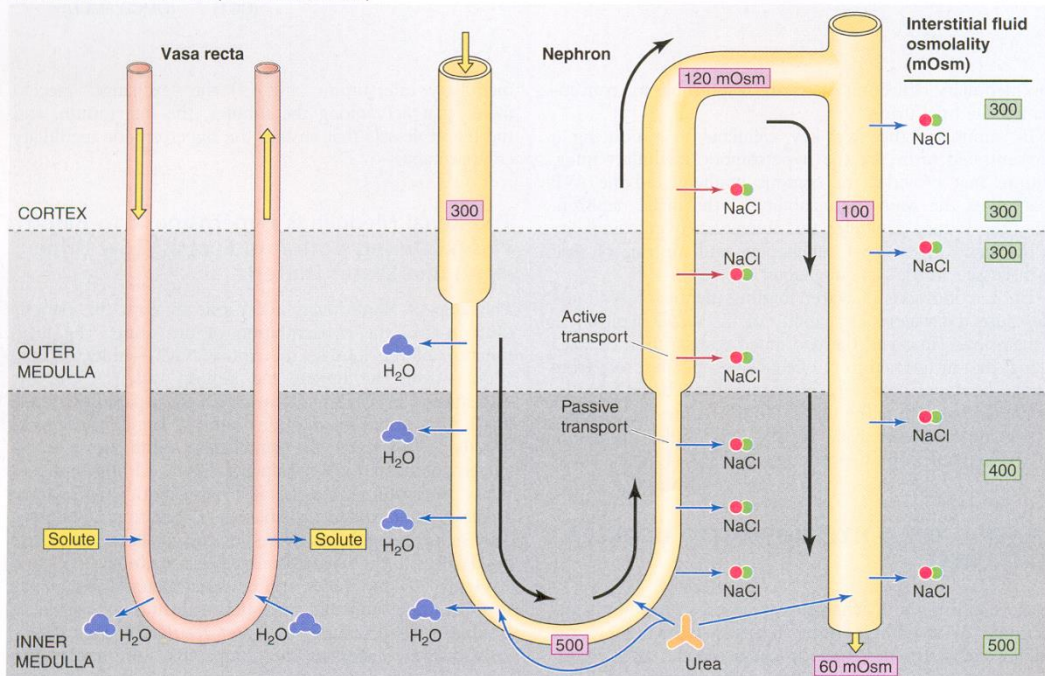
# Петля нефрона. Противоточно-умножающий механизм

- Состоит из нисходящей и восходящей частей, каждая из которых представлена толстым и тонким отделом.
- Нисходящий толстый отдел (прямой проксимальный каналец): реабсорбция 5% воды (аквапорин 1).
- Нисходящий тонкий отдел выстлан плоскими эпителиальными клетками: реабсорбция 5% воды (аквапорин 1).
- Восходящий тонкий отдел — реабсорбция 10% ионов натрия и хлора, непроницаем для воды.
- Восходящий толстый отдела петли (дистальный прямой каналец) — реабсорбция 15% ионов натрия и хлора, 30% калия, 10% кальция и бикабоната. Секреция протонов водорода. Непроницаем для воды.
- **Вокруг канальцев петли нефрона создаётся гипертоническая среда, что вызывает реабсорбцию воды из интерстициальной жидкости в капилляры по осмотическому градиенту (противоточно-умножающий механизм). Обеспечивается концентрация мочи.**
- Участие в создании гипертонической среды принимают *vasa rectae*. Нисходящие капилляры пытаются восстановить осмолярность (диффузия воды из капилляров, а ионов натрия и хлора в капилляры). При этом в восходящих капиллярах процесс изменяется в обратную сторону (диффузия воды в капилляры, а ионов натрия и хлора из капилляров — вклад в повышение осмолярности).

A WATER RESTRICTION (ANTIDIURESIS)



B HIGH WATER INTAKE (WATER DIURESIS)



## Мочегонные средства

**Петлевой диуретик фуросемид (лазикс)** ингибирует  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -котранспортёр (NKCC2) → снижение реабсорбции ионов из просвета дистального прямого канальца в окружающую ткань → снижение реабсорбции воды.

# Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)

**Нейроэндокринные клетки** супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса синтезируют **вазопрессин**, окситоцин, нейрофизин (транспортёр гормонов).

**Гипоталамо-гипофизарный тракт** (транспорт **вазопрессина** и окситоцина по аксонам нейроэндокринных клеток).

**Задняя доля гипофиза.** Секреция **вазопрессина** и окситоцина из терминалей аксонов в капилляры задней доли гипофиза.

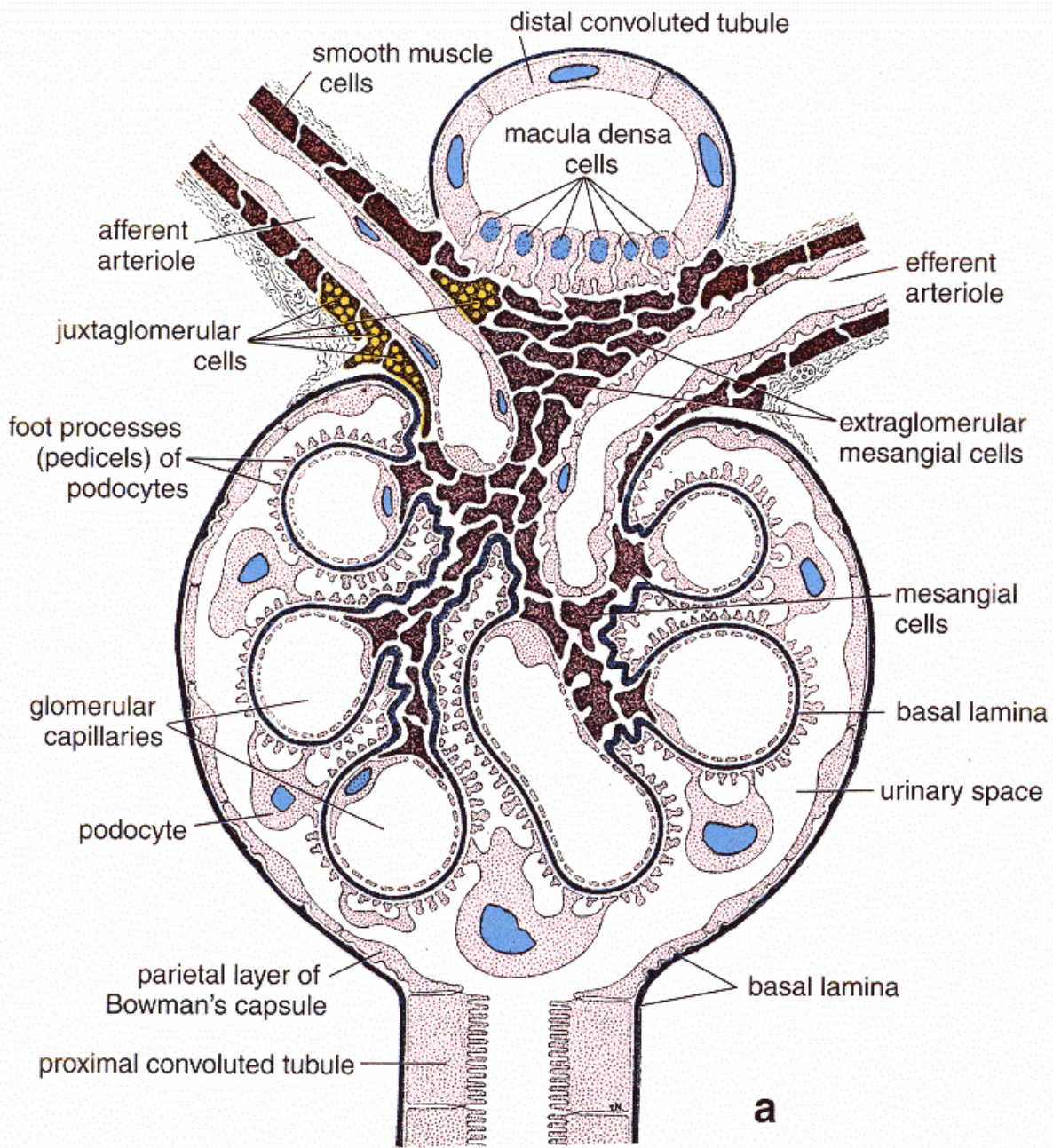
## Регуляция секреции АДГ

1. Барорецепторы в стенке крупных вен, предсердий, дуги аорты, каротидного синуса. Иннервированы чувствительными нейронами IX и X пар ч.м.н. Активация при снижении АД.
2. Осморорецепторы нейронов гипоталамуса. Активация при повышении осмолярности.
3. Юкстагломерулярные клетки. В ответ на снижение АД в приносящей артериоле секретируют ренин, участвующий в образовании ангиотензина II.
4. Ингибитор секреции АДГ — **атриопептин**.

## Мишени и эффекты АДГ

1. Собирательные трубочки: усиление реабсорбции воды.
2. Мезангиальные клетки: стимулирует сокращение клеток и, как следствие, уменьшает площадь фильтрации.

# Юкстагломерулярный аппарат



**Юкстагломерулярные клетки** — видоизменённые ГМК средней оболочки приносящей артериолы. В цитоплазме отсутствуют характерные для ГМК филаменты, хорошо развиты гранулярная ЭС и комплекс Гольджи, имеются секреторные гранулы с **ренином**. Функционируют как барорецепторы. При снижении давления уменьшается растяжение стенки артериолы, что вызывает усиление секреции ренина.

**Экстрагломерулярные мезангиальные клетки** секретируют компоненты межклеточного матрикса. Имеют рецепторы вазопрессина, ангиотензина II и атриопептина.

**Клетки плотного пятна** — клетки дистального извитого канальца — мониторинг  $[Na^+]$  в канальце. При снижении содержания  $[Na^+]$  в фильтрате (из-за низкого давления или малого объема крови) клетки плотного пятна секретируют простагландины ( $PGE_2$ ), стимулирующие секрецию ренина из юкстагломерулярных клеток.

# Система “ренин–ангиотензин–альдостерон”

1. Секреция ренина юкстагломерулярными клетками.

- Ренин гидролизует секретируемый гепатоцитами и циркулирующий в крови ангиотензиноген, в результате чего образуется декапептид ангиотензин I.
- ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ) способствует преобразованию ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II (на поверхности эндотелия капилляров легких) и расщепляет брадикинин — мощный вазодилататор.
- Ингибитор секреции ренина — **атриопептин**.

2. Ангиотензин II вызывает:

- сокращение ГМК артериол;
- сужение просветов приносящей и выносящей артериол, стимулирует сокращений мезангиальных клеток → уменьшение перфузии почки и фильтрации;
- усиление реабсорбции  $\text{Na}^+$  в проксимальных извитых канальцах;
- секрецию вазопрессина (АДГ) → увеличение реабсорбции воды в собирательных трубочках;
- секрецию **альдостерона** клетками клубочковой зоны коры надпочечника.

3. Альдостерон:

- усиливает реабсорбцию ионов натрия в собирательных трубочках, выводных протоков эккриновых потовых желёз и всасывание каёмчатыми клетками толстой кишки.
- Ингибитор секреции — **атриопептин**.

# Секреторные кардиомиоциты

В части кардиомиоцитов предсердий (особенно правого) у полюсов ядер располагаются хорошо выраженный комплекс Гольджи и секреторные гранулы, содержащие **атриопептин** — гормон, регулирующий АД.

*Гормон секретируется в ответ на увеличение объёма циркулирующей крови или повышенного венозного давления в предсердиях.*

## **Мишени и эффекты гормона**

- Вызывает вазодилатацию периферических сосудов, в т.ч. приносящей и выносящей артериол.
- Вызывает расслабление мезангиальных клеток и, как результат, усиливает клубочковую фильтрацию; снижает реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах и собирательных трубочках → натрийурез (увеличение экскреции натрия в большом количестве разведённой мочи).
- Подавляет секрецию антидиуретического гормона (вазопрессина) в нейрогипофизе.
- Угнетает синтез альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников.
- Ингибирует секрецию ренина юктагломерулярными клетками нефрона.

# Эндокринная функция почки

**Витамин D.** Паратиреоидный гормон стимулирует активность  $1\alpha$  гидроксилазы митохондрий в клетках проксимальных извитых канальцев с образованием активной формы  $1\alpha,25$ -дигидроксиголекальциферола (кальцитриол).

**Эритропоэтин.** Синтезируется интерстициальными клетками мозгового вещества, которые реагируют на уменьшение  $pO_2$  в почке (ренальная гипоксия).

## Иннервация почки

**Симпатическая иннервация (эфферентная):** вызывает сужение сосудов (вазоконстрикцию), что снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации; стимулирует выброс ренина и увеличивает реабсорбцию натрия, регулируя артериальное давление (особенно в ответ на стресс или физическую нагрузку). Ренальная десимпатизация применяется для лечения резистентной (устойчивой к лекарствам) гипертонии.

**Афферентная (чувствительная):** чувствительные нейроны спинномозговых ганглиев передают информацию от механорецепторов о растяжении капсулы органа (лоханки); от ноцицепторов — болевые ощущения при ишемии, воздействии медиаторов воспаления.

# Аллотрансплантация почки

**Метод лечения** при терминальной стадии хронической почечной недостаточности; может проводиться при условии гистосовместимости донора и реципиента по системе лейкоцитарных Ag человека (HLA).

**Первая в мире попытка** выполнена советским хирургом Юрием Юрьевичем Вороным в 1933 г. Первая успешная операция — американский хирург Джозеф Мюррей в 1954 г.; первая успешная пересадка почки в СССР — академик Б. В. Петровский.

**Донорские почки** могут быть получены от живого родственника или трупа без признаков инфекционного заболевания, особенно бактериемии, гепатита, ВИЧ-инфекции, цитомегаловирусной инфекции, сифилиса, малярии.

**Отторжение** может быть сверхострое (немедленное, возникающее во время операции), острое (развивающееся в течение 4–60 дней после трансплантации) или хроническое (возникающее через 60 дней и более после пересадки).

**Улучшает качество жизни** в среднем на 10–15 лет при постоянной иммуносупрессивной терапии (*например*, преднизолон, азатиоприн, циклоспорин и циклофосфамид) для предупреждения отторжения трансплантата.

# МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

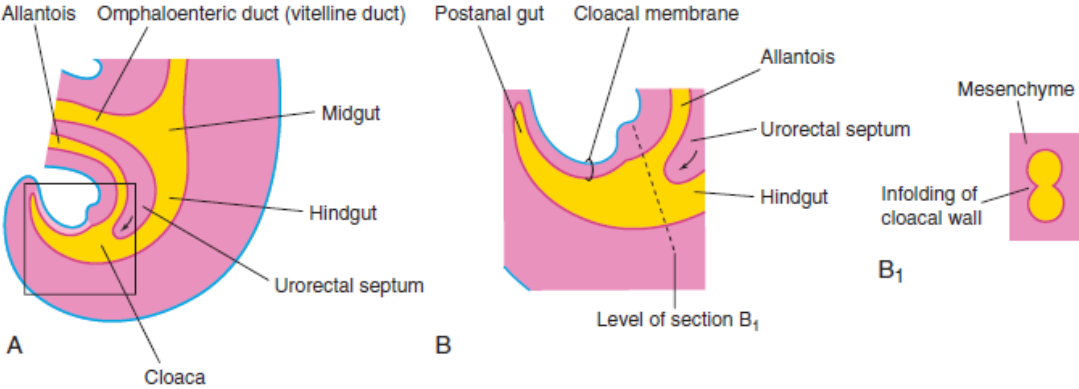
Мочевыводящие пути — почечные чашечки, лоханки, мочеточники, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал. Их строение, за исключением мочеиспускательного канала, в общих чертах сходно. Стенка мочевыводящих путей состоит из слизистой, подслизистой, мышечной и наружной соединительнотканной (адвентициальной) оболочек.

## **Развитие мочевого пузыря**

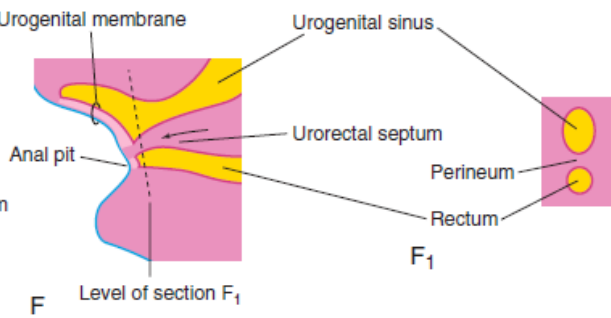
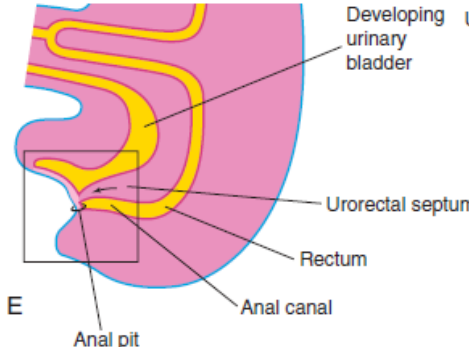
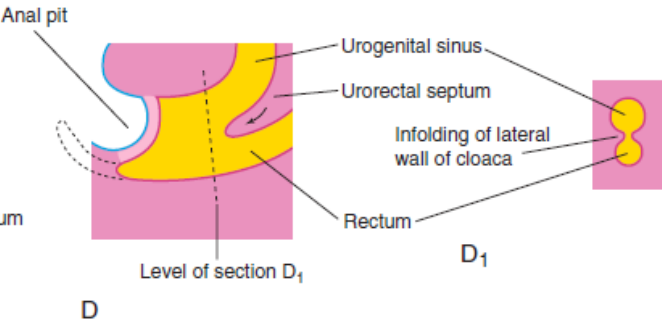
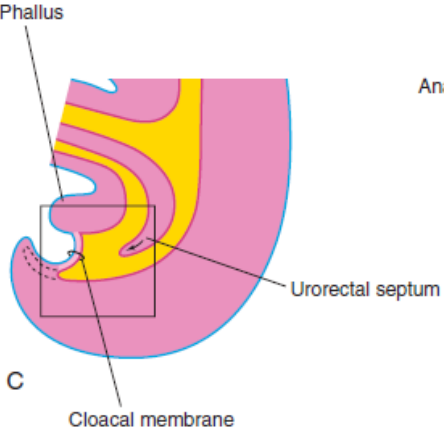
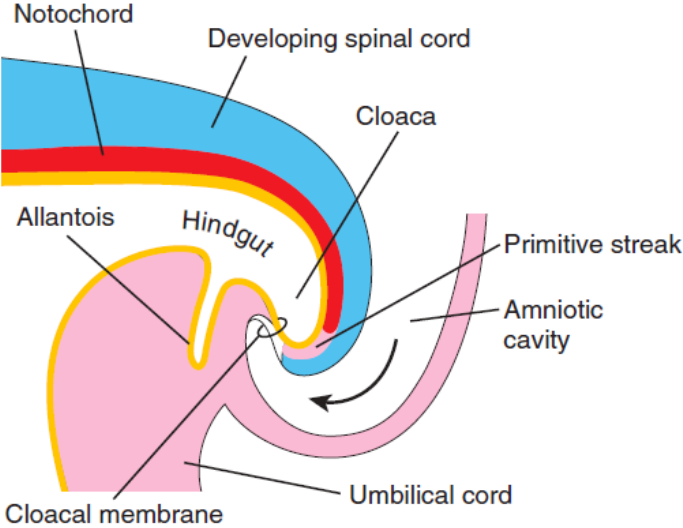
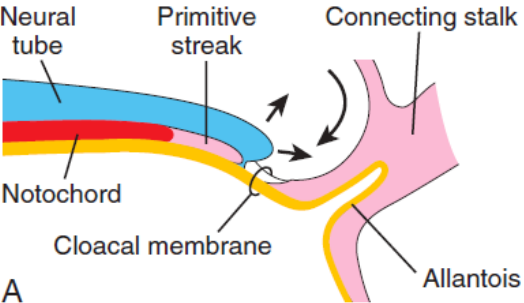
- Клоака (общая камера для ЖКТ и мочевыводящих путей) делится уроректальной перегородкой на две части: заднюю (будущая прямая кишка) и переднюю — первичный мочеполовой синус.
- Мочевой пузырь развивается из верхней части мочеполового синуса.
- Эпителий происходит из энтодермы. Другие слои стенки мочевого пузыря развиваются из прилегающей висцеральной мезенхимы.
- Первоначально мочевой пузырь соединен с аллантоисом, который вскоре редуцируется в фиброзный тяж (урахус). Он простирается от верхушки пузыря до пупка у взрослых урахус представлен срединной пупочной связкой.

**Уретра** развивается из нижних отделов мочеполового синуса.

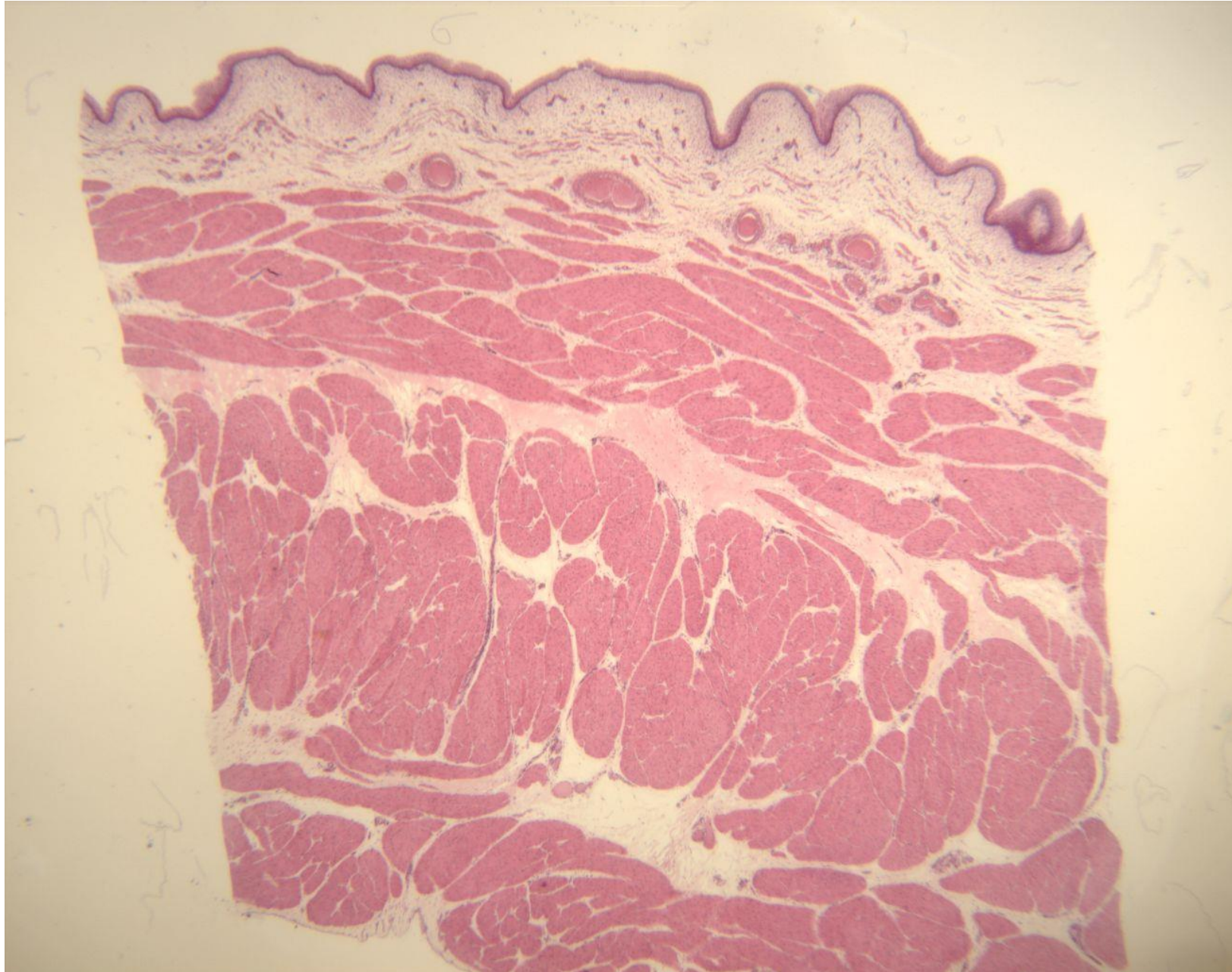
Клетки висцеральной мезенхимы  
 вырастают между аллантоисом и  
 клоакой, образуя уроректальную  
 перегородку, которая делит клоаку на  
 мочеполовый синус и прямую кишку.

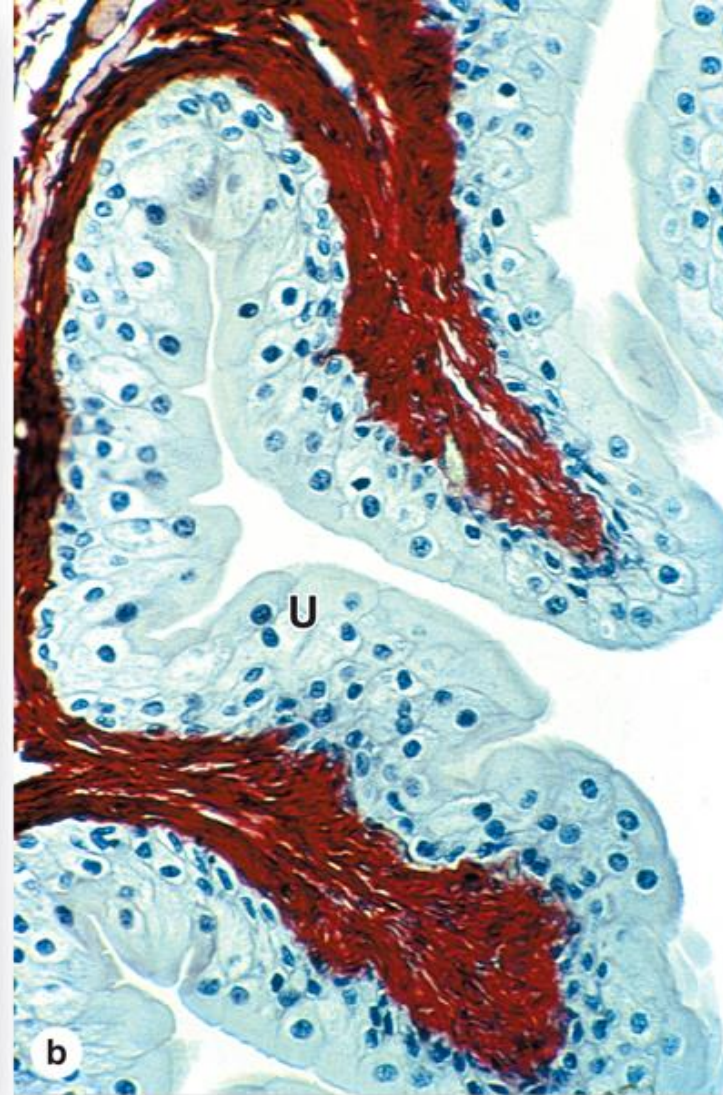
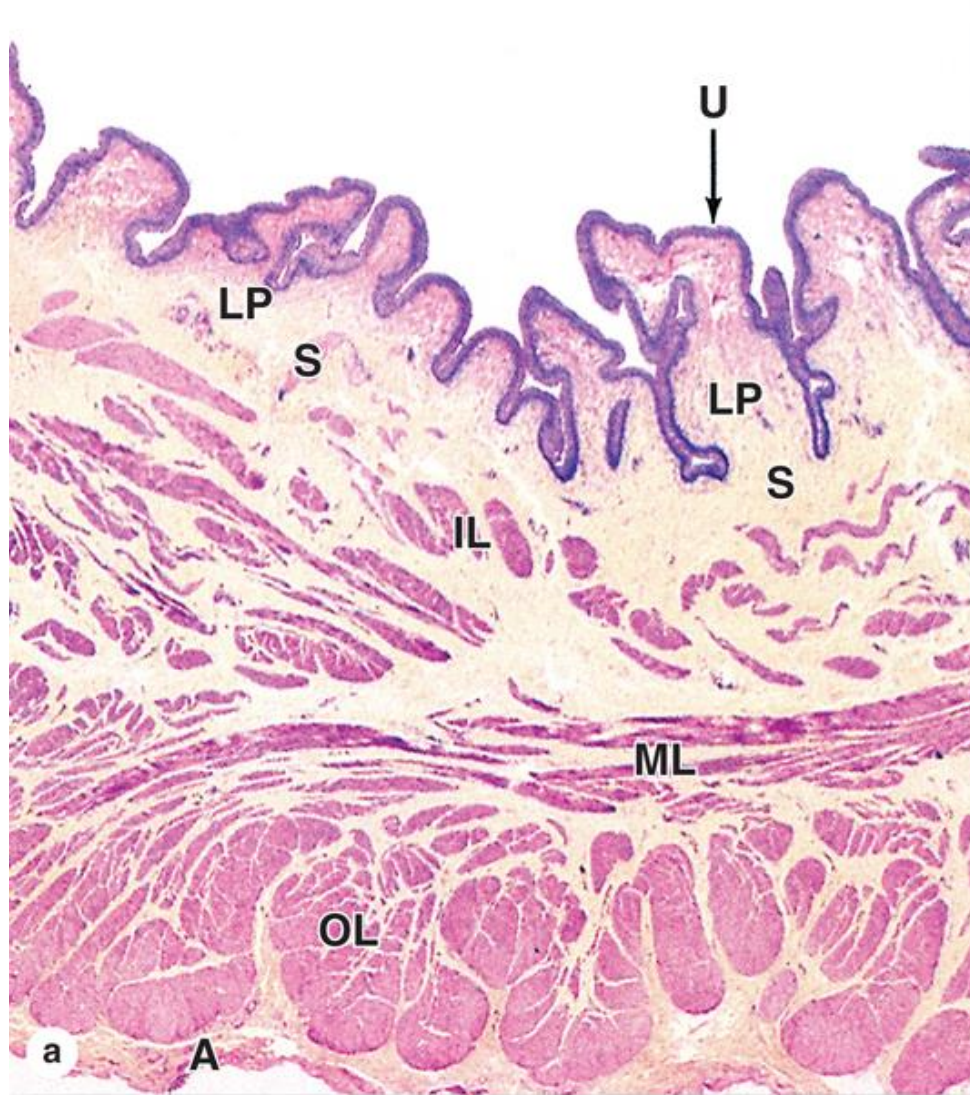


A, C, and E, Views from the left side at 4, 6, and 7 weeks



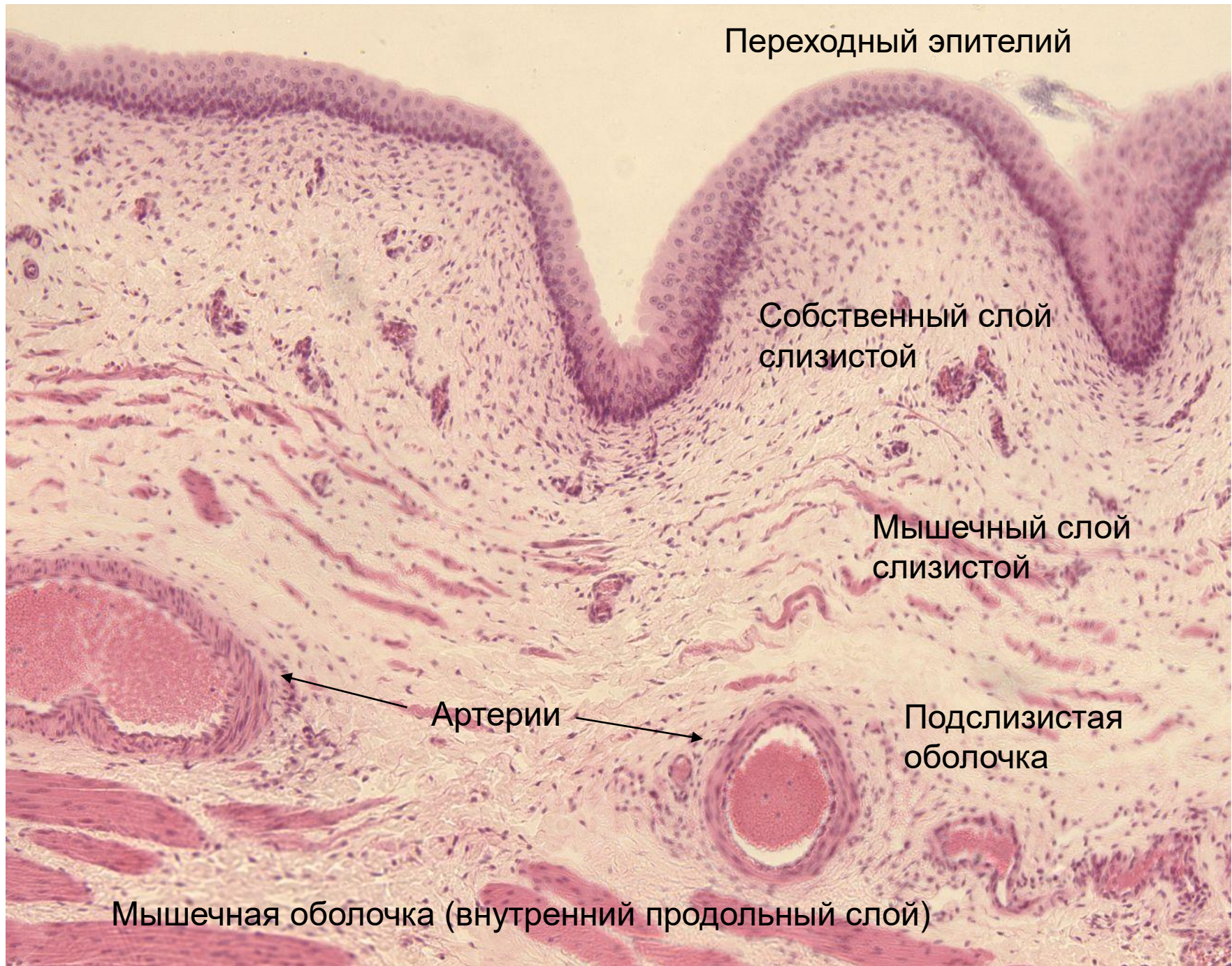
# Мочевой пузырь





**(a)** Стенку образуют четыре оболочки: слизистая с уротелием (**U**) и *lamina propria* (**LP**); тонкая подслизистая (**S**); внутренний (продольный), средний (циркулярный), и наружный (продольный) слои ГМК (**IL**, **ML**, и **OL**); *adventitia* (**A**).

**(b)** Свободный мочевого пузыря. **(c)** Полный мочевого пузыря.



Переходный эпителий

Собственный слой  
слизистой

Мышечный слой  
слизистой

Артерии

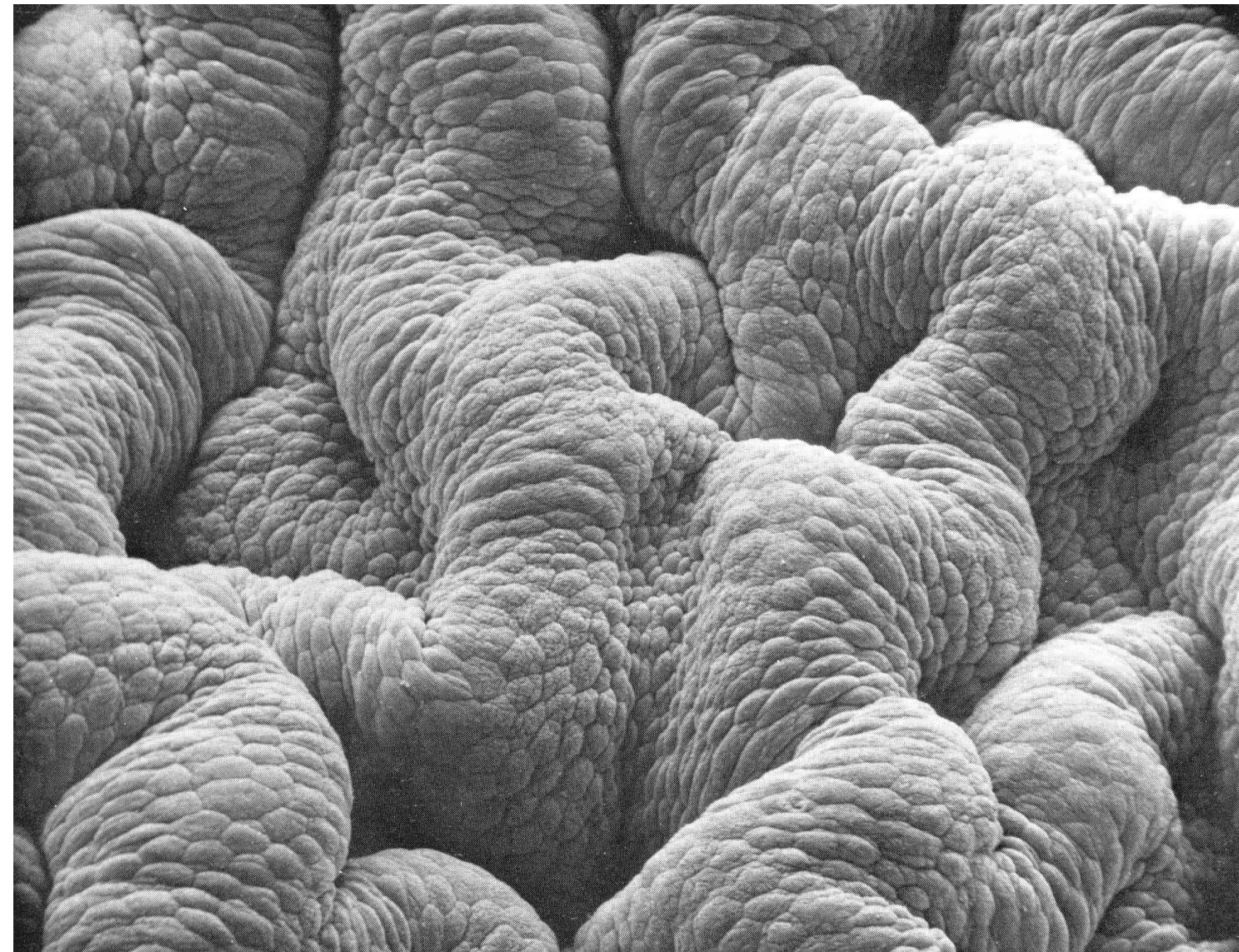
Подслизистая  
оболочка

Мышечная оболочка (внутренний продольный слой)

Слизистая оболочка образована переходным эпителием и собственным слоем (рыхлая волокнистая соединительная ткань).



# Переходный эпителий



Переходный эпителий выстилает малые и большие почечные чашечки, лоханку, мочеточник, мочевого пузыря, начальный отдел уретры. Складчатость слизистой оболочки мочевого пузыря обуславливают подслизистая оболочка, а также сокращение ГМК мышечной оболочки.

При растяжении стенки мочевого пузыря цитолемма имеет сглаженную поверхность. При расслаблении стенки органа микрофиламенты перераспределяются так, что клеточная мембрана складывается по гибким участкам между пластинками.

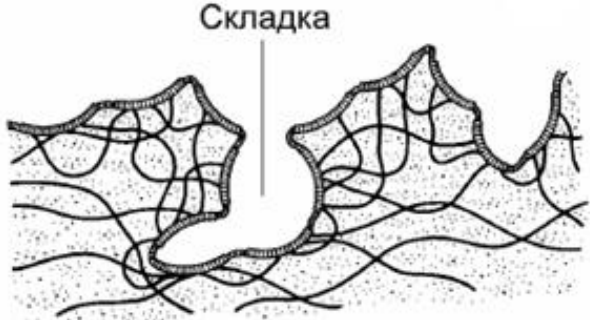
Куполообразные клетки

Поверхностный слой

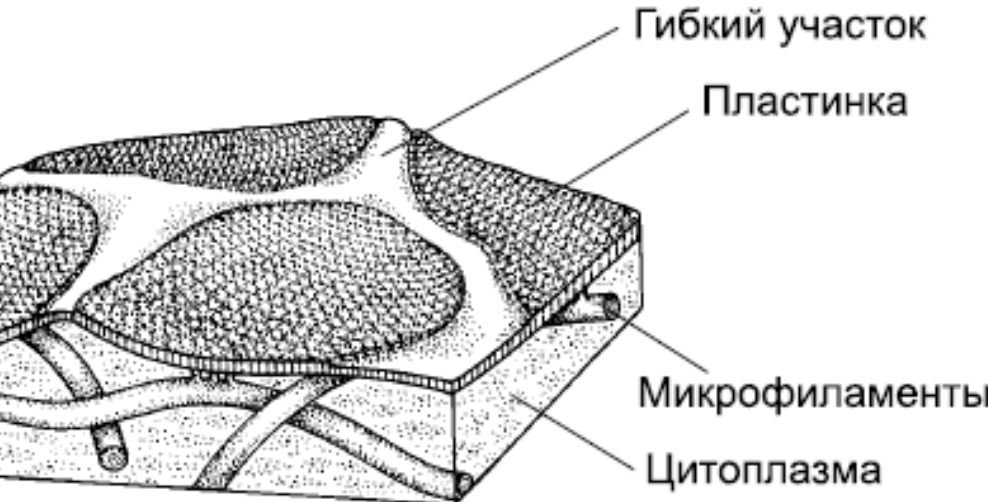
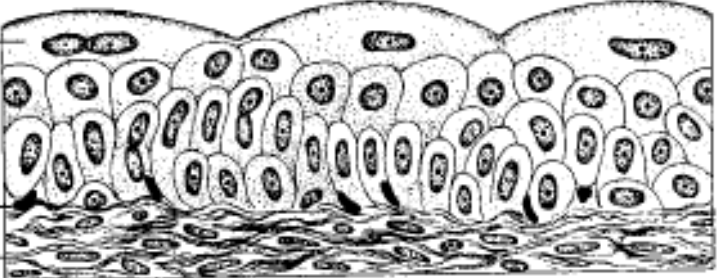
Грушевидные клетки

Промежуточный слой

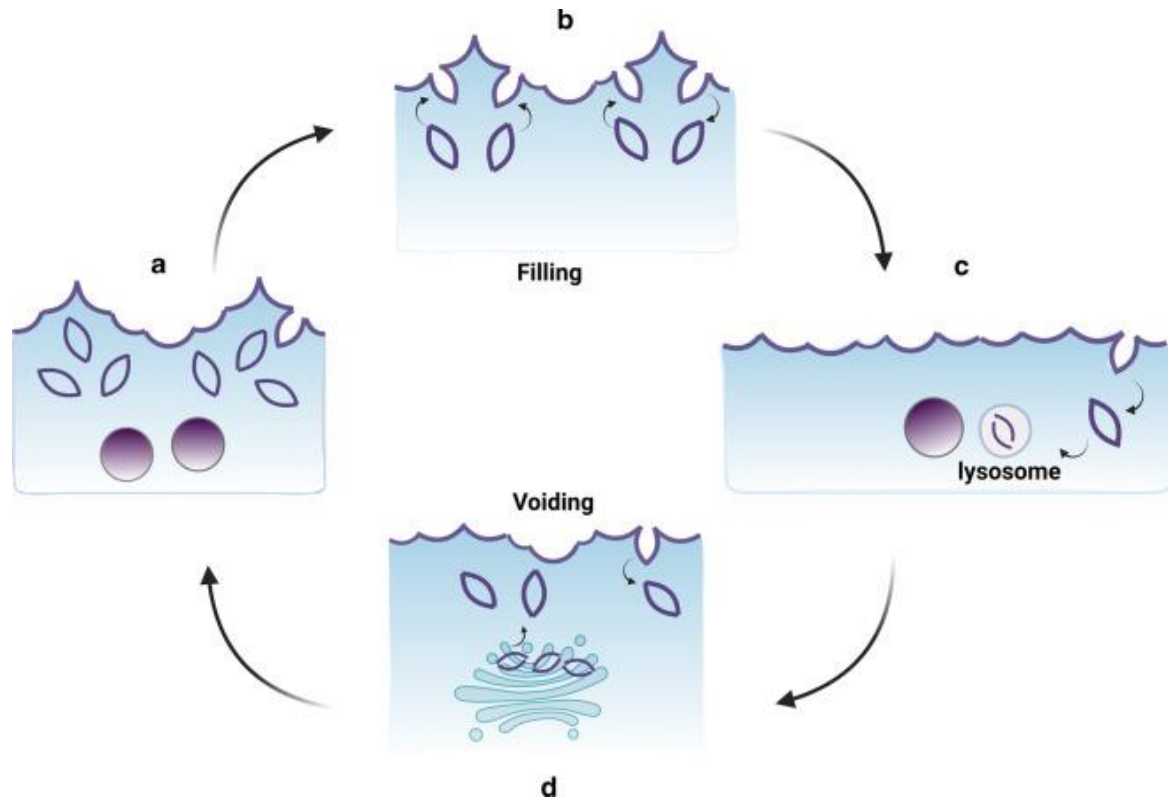
Базальный слой  
Соединительная ткань



Поверхностный слой  
Промежуточный слой  
Базальный слой  
Соединительная ткань

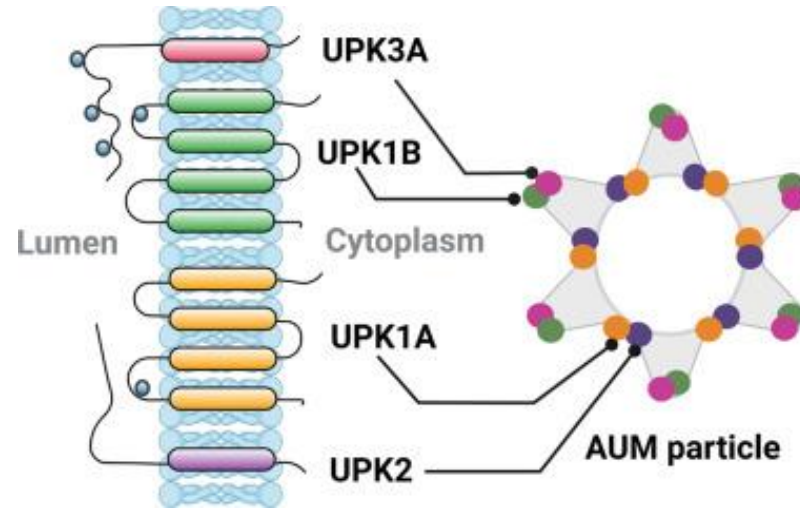
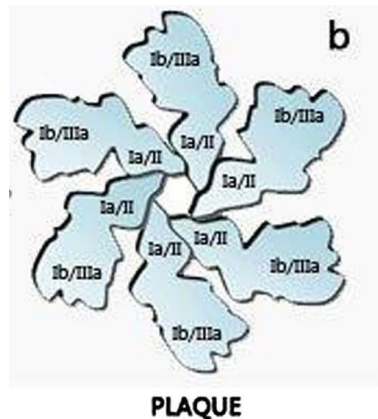
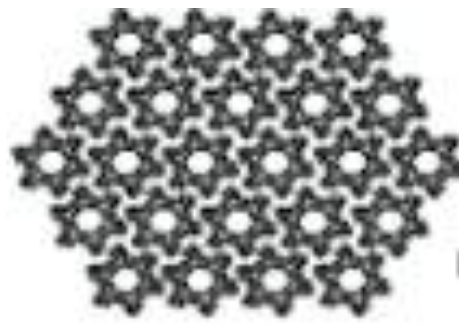


# Механизм растяжения куполообразных клеток



- В зависимости от степени растяжения мочевого пузыря могут варьировать в размере от 25 до 250 мкм
- Плотные контакты, локализованные между поверхностными клетками формируют барьер проницаемости.
- Наличие субапикальных дисковидных везикул (DFV) обеспечивает пластичность поверхности клеток за счёт регулируемого процесса эндоцитоза/экзоцитоза.
- Мембрана DFV содержит специфические белки — **уроплакины**.

# Уротелиальные бляшки



Уроплакины, встроенные в липидный бислой мембраны, образуют AUM (asymmetric unit membrane). Внутреннее кольцо AUM состоит из гетеродимеров UPK1A-UPK2, а внешнее кольцо образовано гетеродимерами UPK3A-UPK1B. Молекулы UPK3A и UPK2 взаимодействуют, образуя гетеротетрамеры.

- Уротелиальные бляшки занимают до 90% поверхности клетки и создают высокоэффективный барьер проницаемости, препятствующий диффузии веществ из мочи в нижележащие ткани.
- Синтезируют уроплакины (UPK) – семейство трансмембранных белков; образуют гексагональную кристаллическую решётку (уротелиальная бляшка) на апикальной мембране.

# Иннервация мочевого пузыря

Иннервация мочевого пузыря осуществляется парасимпатическими и симпатическими нейронами, а также чувствительными нейронами спинномозговых узлов.

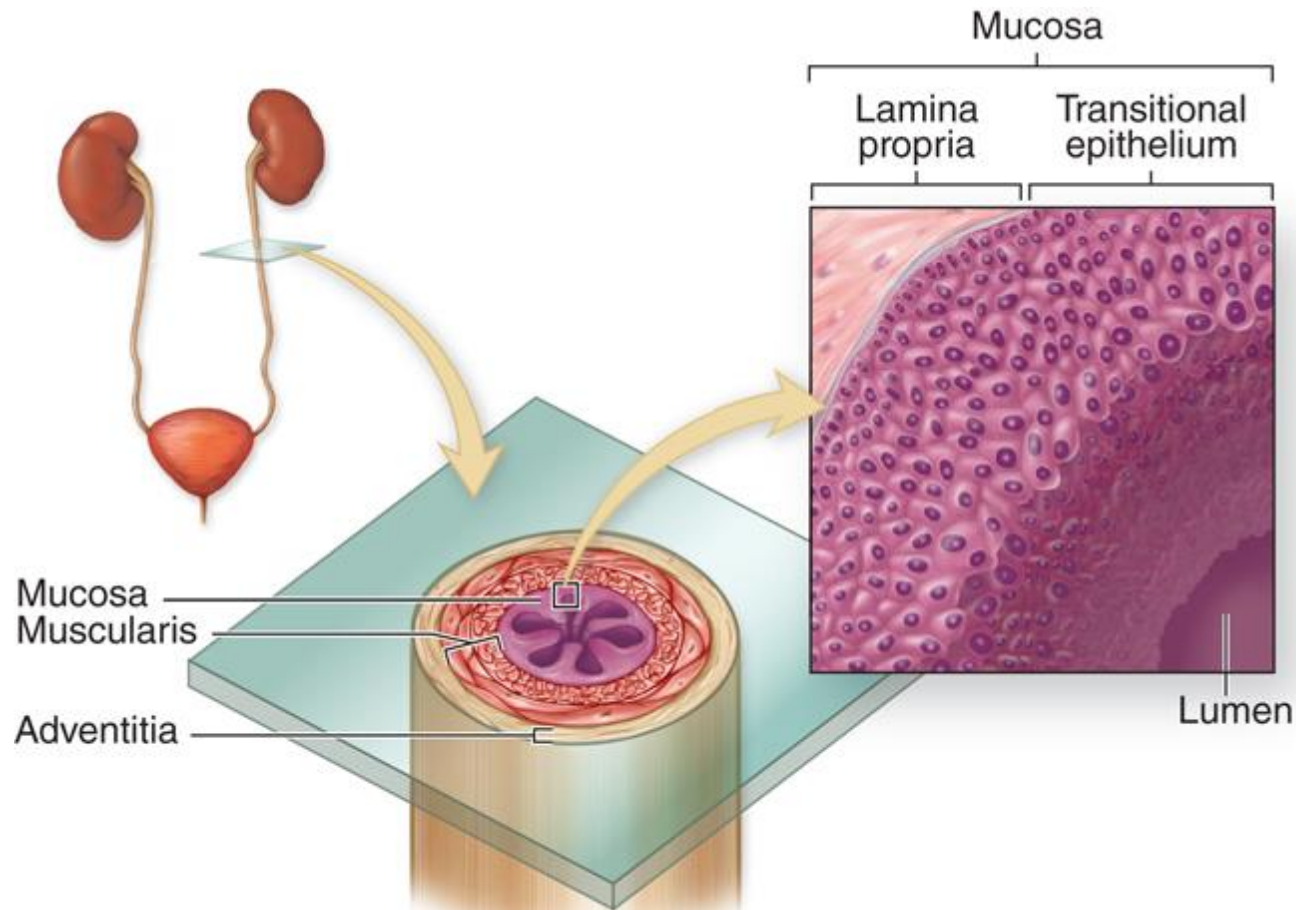
В стенке органа присутствуют как интрамуральные ганглии, так и отдельные нейроны вегетативной нервной системы. Интрамуральные ганглии могут содержать более 30 нейронов (в среднем 4). Варикозные терминалы центральных нейронов вегетативной системы образуют «корзинки» на теле ганглиозных клеток.

**Симпатическая иннервация** мочевого пузыря отвечает за **фазу накопления** мочи, обеспечивая расслабление стенок пузыря и удержание его содержимого. Активация бета-адренорецепторов вызывает расслабление тела пузыря, что позволяет ему растягиваться. Активация альфа-адренорецепторов вызывает сокращение гладких мышц шейки и внутреннего сфинктера.

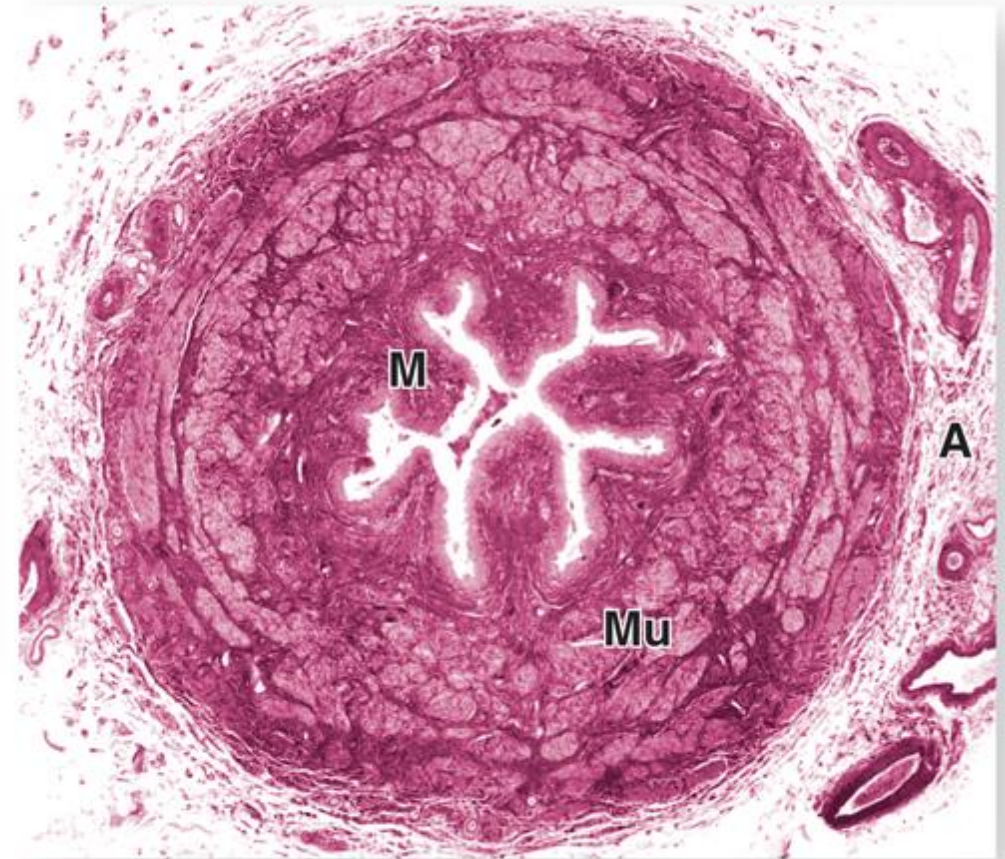
**Парасимпатическая иннервация** мочевого пузыря обеспечивает его опорожнение, отвечая за сокращение мышц и расслабление сфинктера, через активацию М-холинорецепторов.

**Чувствительная иннервация:** передача сигналов о степени наполнения мочевого пузыря, болевых ощущений и необходимости мочеиспускания.

# Мочеточник



(a) Ureter cross section



(b)

Мышечная оболочка [внутренний продольный и наружный циркулярный слои] (**Mu**) толще слизистой (**M**), *adventitia* (**A**).

