



Интергисане академске студије фармације

## ФИЗИОЛОГИЈА

2. модул, 11. наставна јединица

# Физиологија бубрега

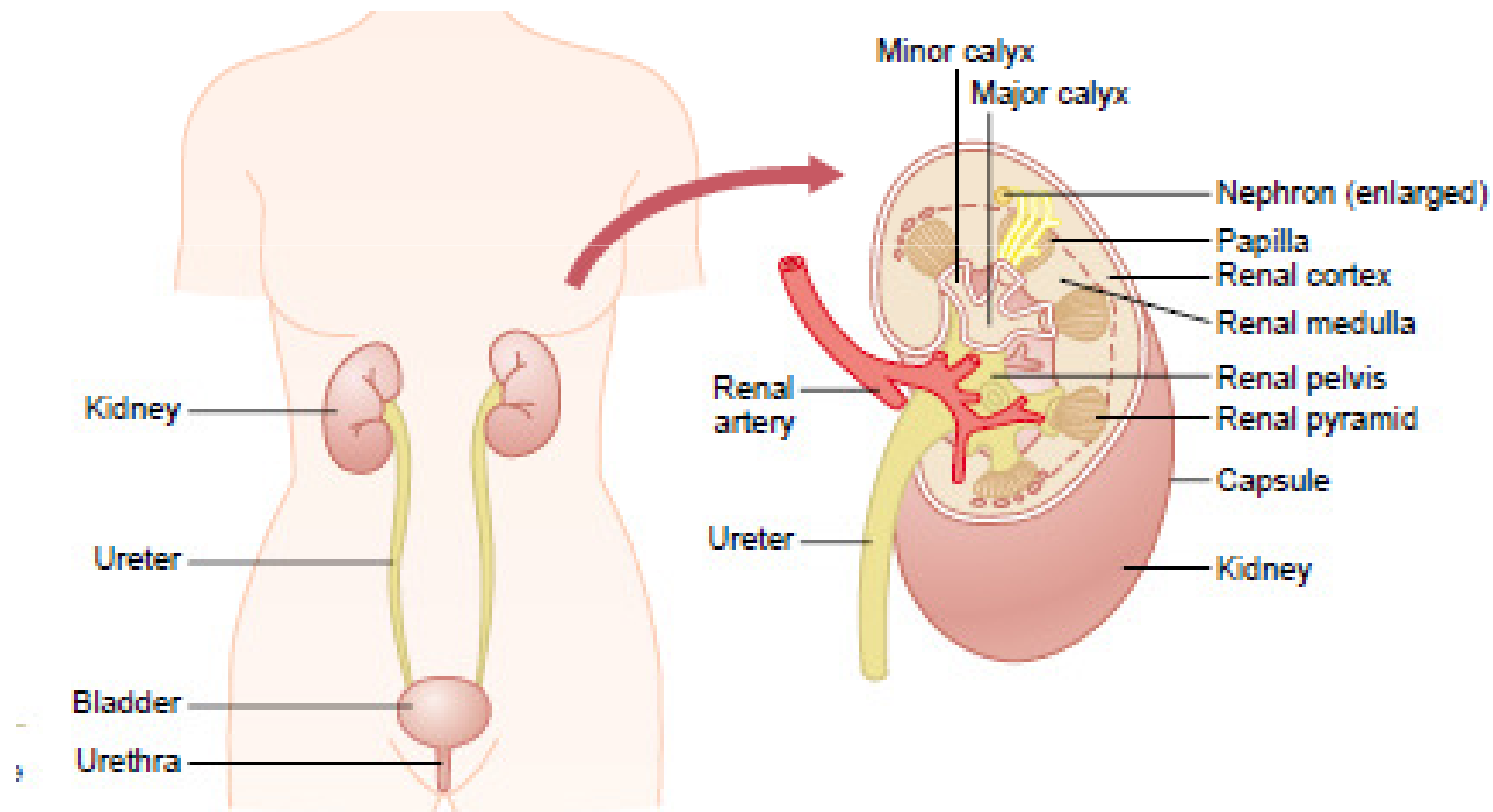
*Функционална анатомија бубрега. Бубрежна циркулација. Гломерулска филтрација и функција тубула. Противструјни механизам. Регулација осмолалности и запремине. Систем ренин-ангиотензин. Еритропоетин. Бубрежна секреција и регулација  $H^+$ . Бубрежна компензација алкалозе и ацидозе.*



Проф. др Сузана Пантовић

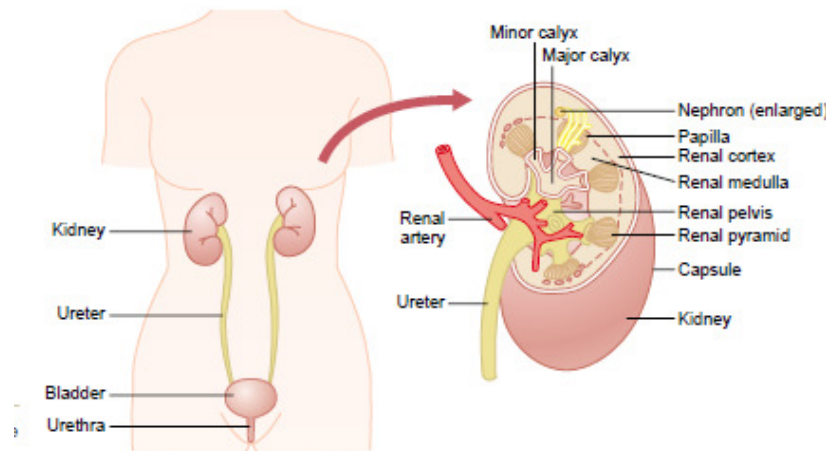
## ФУНКЦИЈА БУБРЕГА И МОКРЕЊЕ

- Бубрези, мокраћна бешика, уретери и уретра чине уринарни систем.
- Основна функционална јединица бубрега је нефрон, а сваки бубрег код људи има приближно милион нефрона.



## ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА:

- Излучивање највећег дела крајњих продуката метаболизма (уреа, амонијак и стране хемикалије унете у организам, попут метаболита разних лекова)
- Регулација запремине и састава телесних течности (осмолалности телесних течности и концентрације електролита, као што су нпр. Na, Cl, K, HCO<sub>3</sub>)
- Регулација ацидо-базне равнотеже
- Регулација артеријског притиска
- Секреција специфичних молекула, хормона (еритропоетин, кинини, 1,25-дихидроксихолекалциферол, ренин, простаглицлини), њихов метаболизам и екскреција
- Гликонеогенеза (имају функцију у глуконеогенези и током гладовања могу да синтетишу и ослобађају глукозу у крв, при чему производе скоро 20% глукозног капацитета јетре)



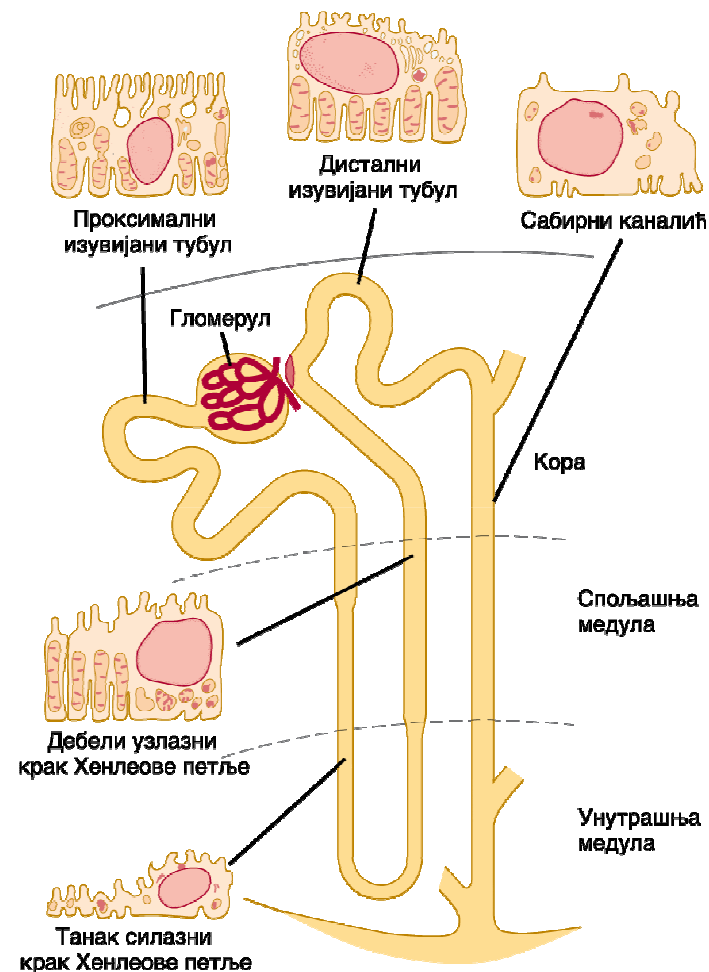
# ФУНКЦИОНАЛНА АНАТОМИЈА БУБРЕГА

## НЕФРОН

- Сваки бубрежни тубул и његов гломерул чине посебну функционалну јединицу, **нефрон** (постоји око 1 000 000 нефрона у једном бубрегу)
- Након 40. год., број функционалних нефрона се смањује за око 10% сваких 10 година.

### Делови нефрона:

- **Гломерул** (промер око 200  $\mu\text{m}$ ), кроз који се филтрира велика количина течности из крви и
- **Тубулски систем** у којем се филтрирана течност претвара у мокраћу.

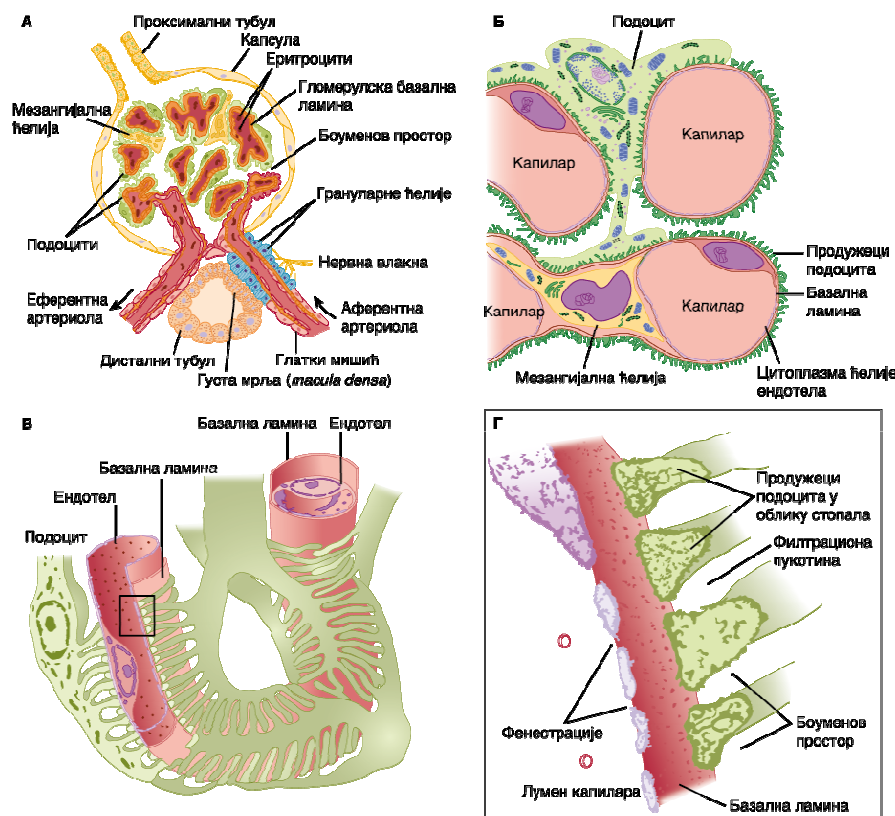


**Схематски приказ нефрона.** Приказани су и основни хистолошки облици ћелија које изграђују сваки део тубула.



**Гломерул** се састоји од мреже разгранатих, анастомозирајућих капилара који у поређењу са другим капиларним мрежама има висок хидростатски притисак (око 60 mmHg) и смештен је у Боуеновој (Bowman) капсули.

- аферентна артериола (крв улази у гломерул)
- еферентна артериола (крв излази из гломерула), има нешто мањи промер од аферентне

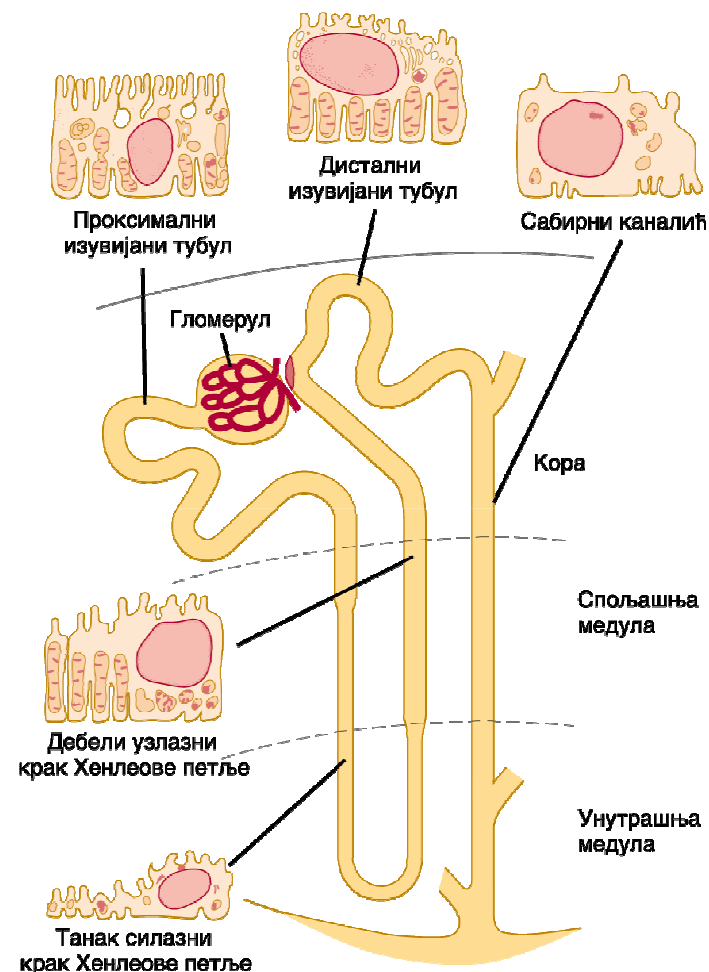


Слика: **Структура гломерула.** **А)** Пресек кроз васкуларни пол који показује капиларну петљу. **Б)** Однос мезангијалних ћелија и подоцита гломерулских капилара. **В)** Детаљ како подоцити образују прорезе на базалној ламини, и однос између ламине и ендотела капилара. **Г)** Увећање правоугаоника уцртаног на слици В да би се приказали израштаји подоцита. Нејасан материјал на њиховим површинама представља гломерулске полианјоне.

## Тубулски систем

(Укупна дужина нефрона, укључујући и сабирне каналиће је од 45 до 65 mm.)

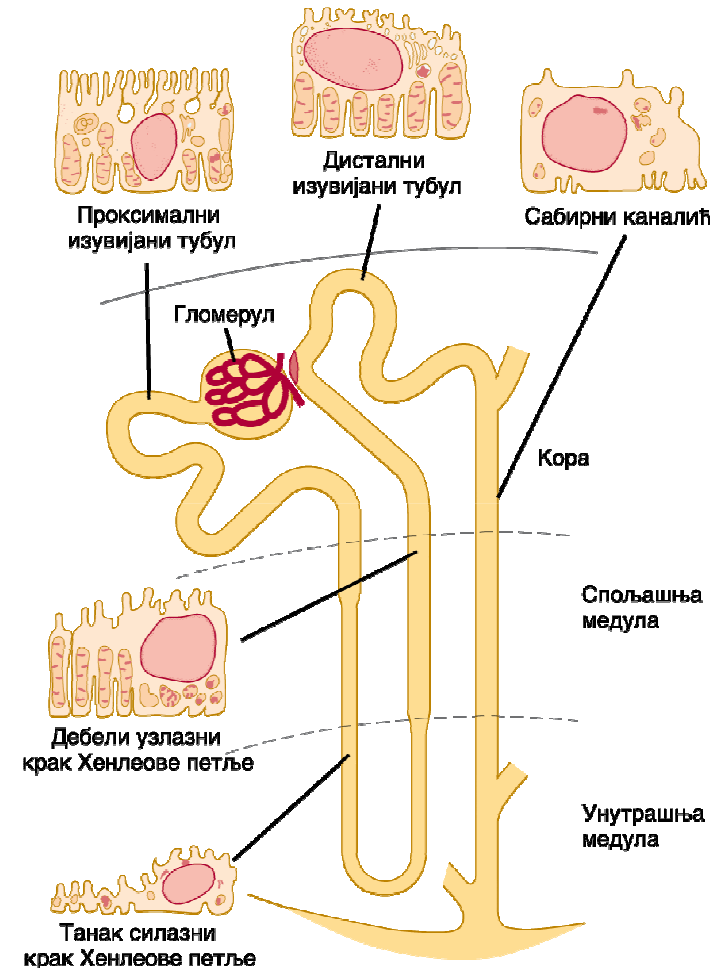
- проксимални тубул (један слој ћелија повезан на апикалним деловима тесним везама (*tight junctions*), између ћелија се налазе латерални међућелијски простори, док је према лумену тубула четкасти покров, назван тако због бројних микровила)
- Хенлеова петља:
  - а. десцендентни (танки) сегмент (ситне ћелије)
  - б. асцендентни (танки) сегмент (ситне ћелије)
  - в. асцендентни (дебели) сегмент, чине га крупне ћелије које садрже велики број митохондрија (на завршетку одмах до проксималног дела дисталног тубула се налази *macula densa*),



Схематски приказ нефрона.

## Тубулски систем

- дистални тубул (тањи епител него што је у проксималном тубулу)
- сабирни тубул, кортикални сабирни каналић (епител је сачињен од главних ћелија (*principal cells, P cells*) и интеркалатних ћелија (*intercalated cells, I cells*)).
- медуларни сабирни каналић



Схематски приказ нефрона.

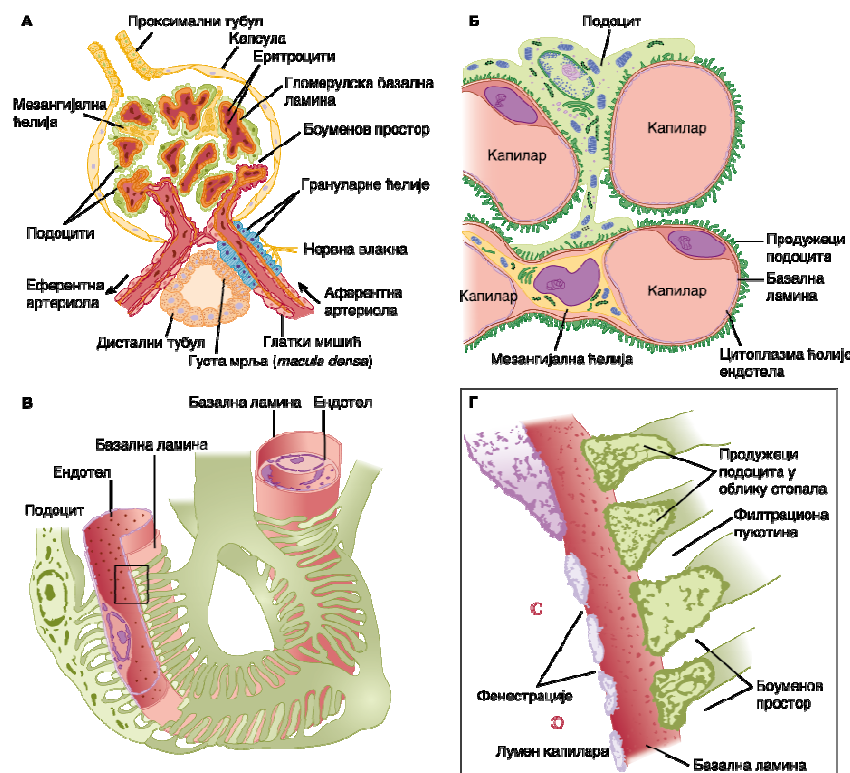
## ФУНКЦИОНАЛНА ГРАЂА ГЛОМЕРУЛСКЕ МЕМБРАНЕ

Гломерулска капиларна мембрана је слична мембрани осталих капилара с тим што има три слоја (два слоја ћелија и између је базална мембрана), и то:

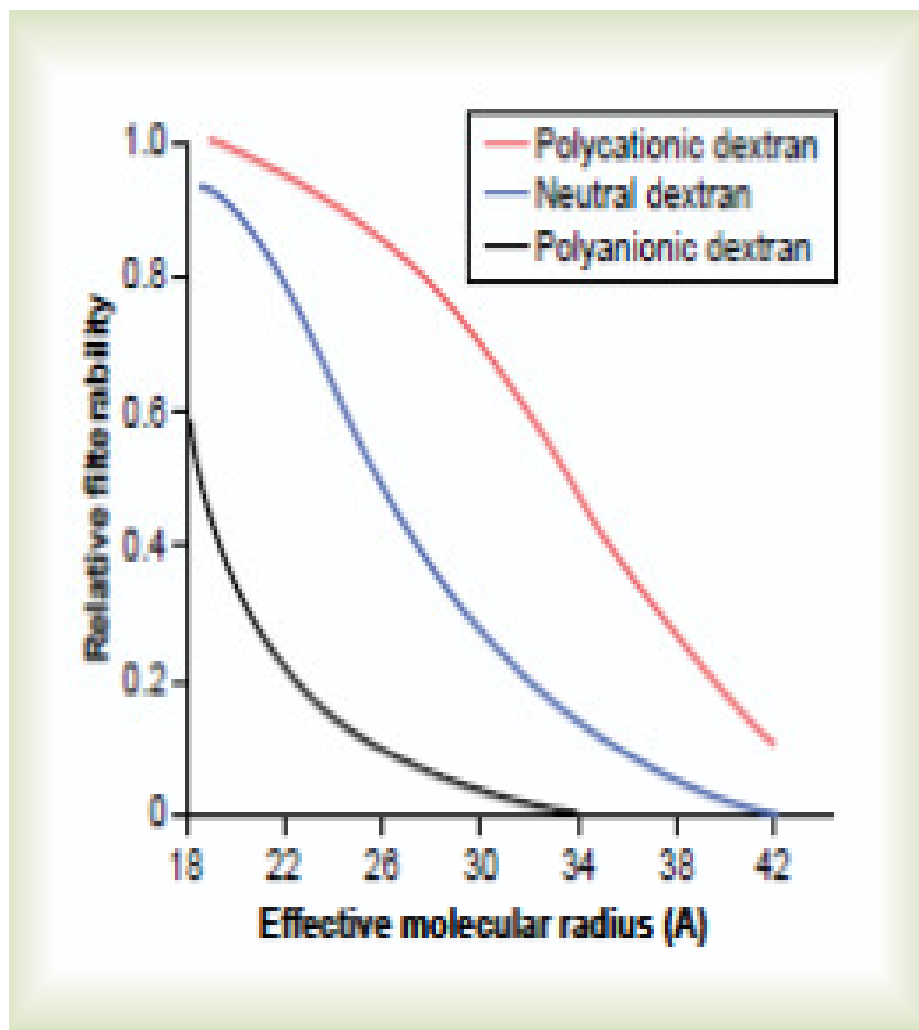
а. **ендотел капилара** (фенестриран, са порама величине 70–90 nm у пречнику, и потпуно обавијен гломерулском базалном мембраном),

б. **базална мембрана** (састављена од мреже колагена и протеогликанских филамената који су "–" наелектрисани) и

в. слој **епителних ћелија, подоцита** (имају филтрационе отворе дуж зида капилара тзв. пукотинасте поре, широке око 25 nm, а свака је затворена танком мембраном; "–" су наелектрисане).



Слика: **Структура гломерула.** **А)** Пресек кроз васкуларни пол који показује капиларну петљу. **Б)** Однос мезангијалних ћелија и подоцита гломерулских капилара. **В)** Детаљ како подоцити образују прорезе на базалној ламини, и однос између ламине и ендотела капилара. **Г)** Увећање правоугаоника уцртаног на слици В да би се приказали израштаји подоцита. Нејасан материјал на њиховим површинама представља гломерулске полианјоне.



### Фактори који утичу на пропустљивост гломерулске мембране:

- величина честице (дијаметар пора гломерулске мембране је 8 nm)
- наелектрисање честице (базална мембрана садржи негативно наелектрисане протеогликане, сијалопротеине (*sialoproteins*) а епителне ћелије су такође "–" наелектрисане).

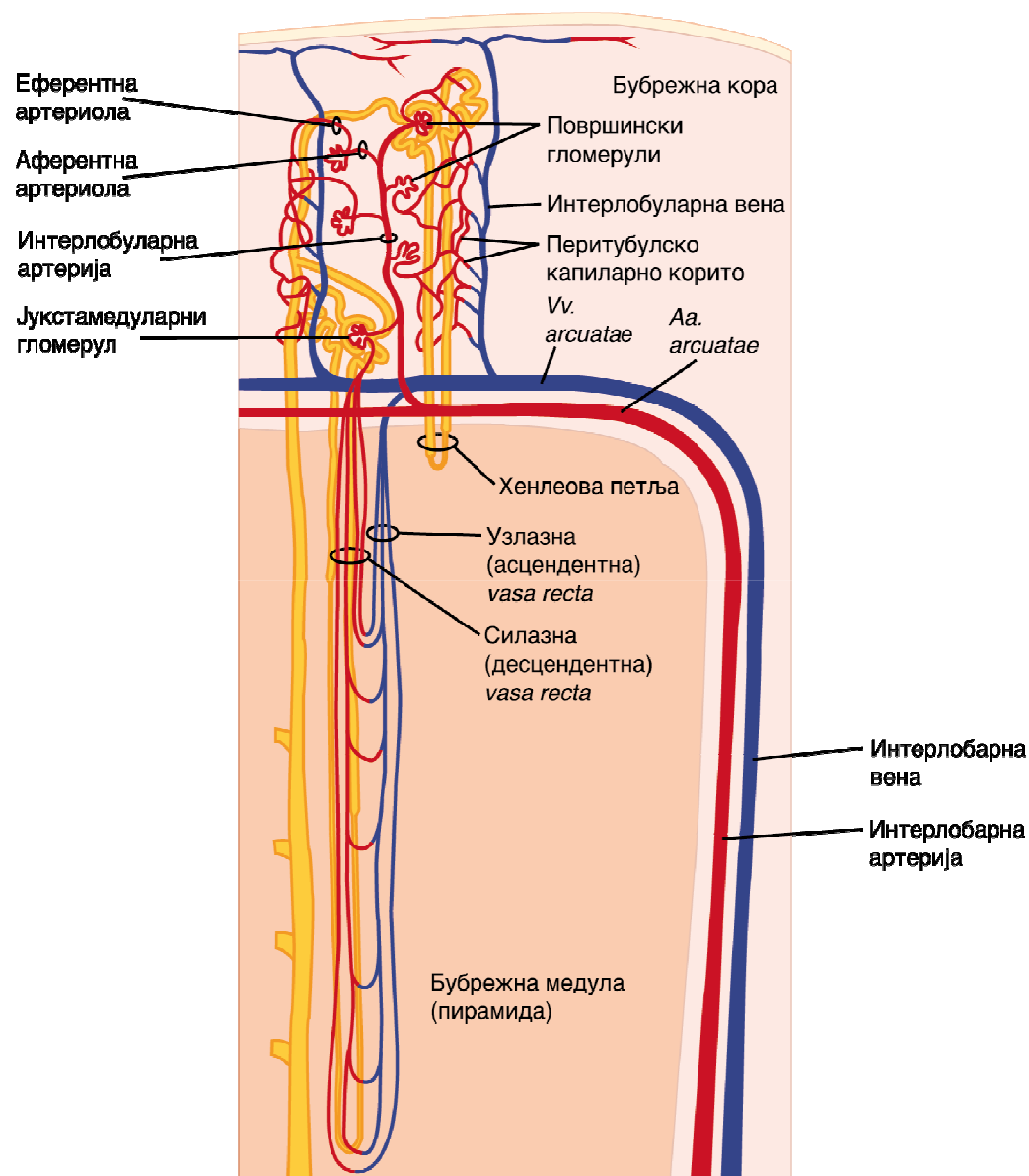
Пример:

Албумини имају дијаметар од 6 nm али не пролазе гломерулску мембрану због тога што су негативно наелектрисани.

Састав гломерулског филтрата одговара саставу плазме без протеина (протеина у филтрату је мање од 0.3 g/l)

## Врсте нефрона:

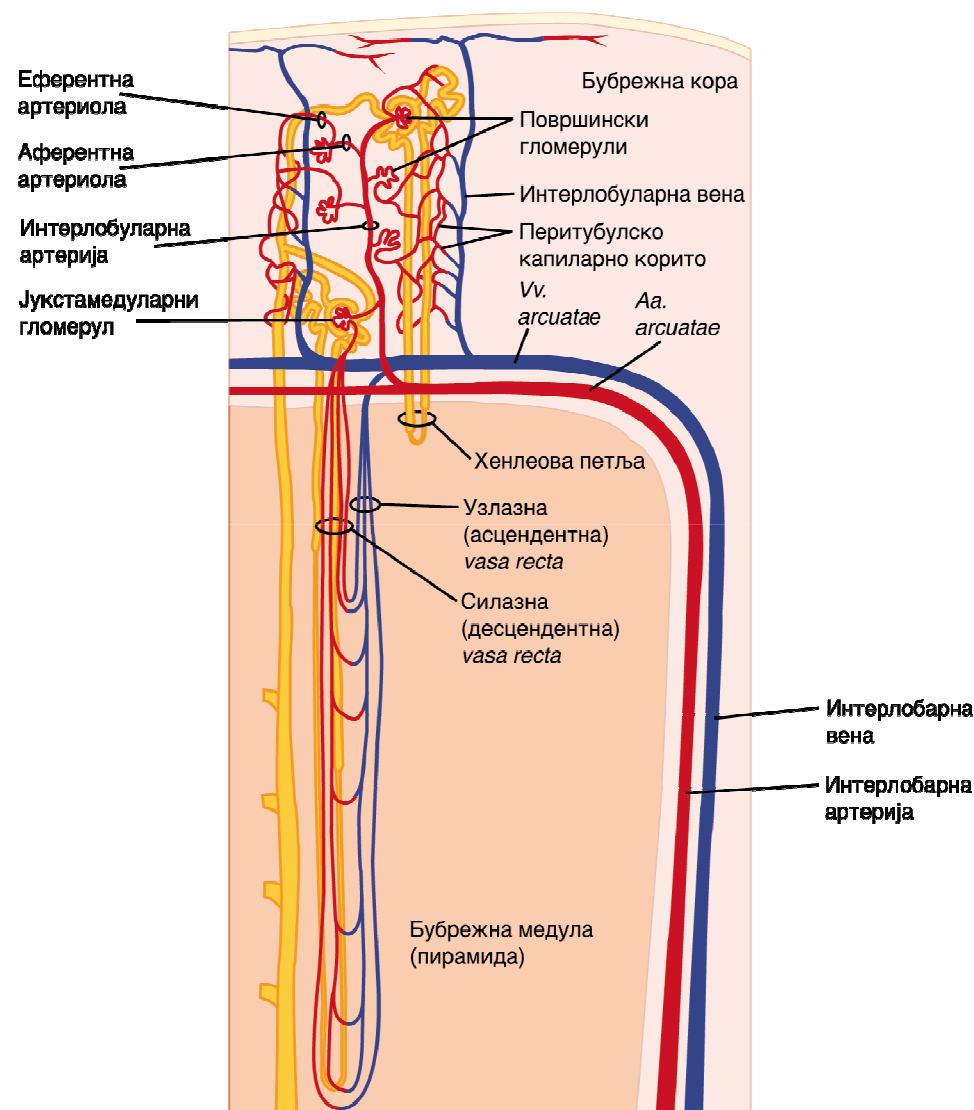
- **Кортикални нефрони** (око 80%\*), имају кратке Хенлеове петље које продиру само делимично у медулу – функција у стварању мокраће



\* 70-80% Гајтон, 80-85% Ганонг

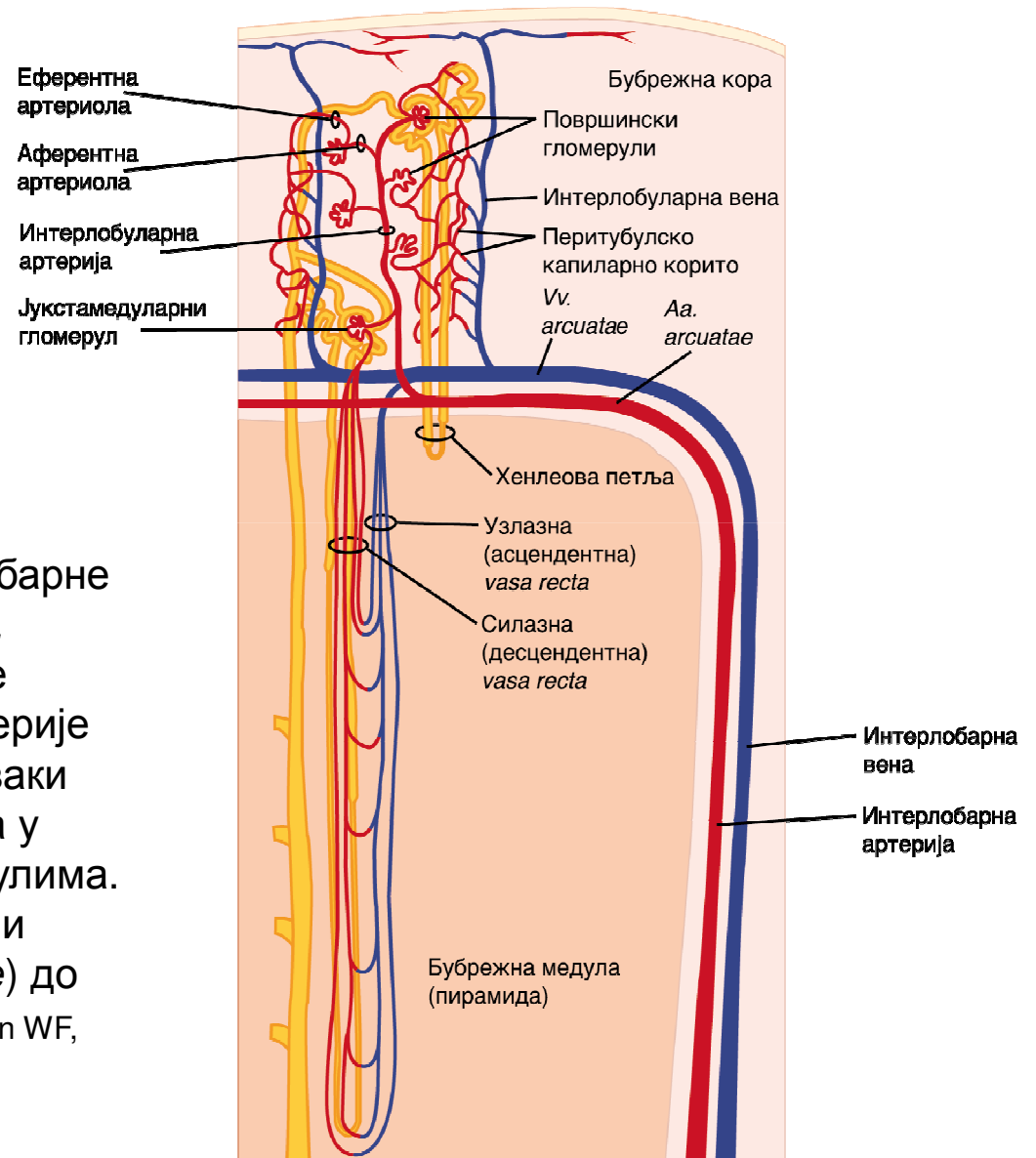
## Врсте нефрона:

- **Јукстамедуларни нефрони** (око 20%)\*, имају дуге Хенлеове петље које се протежу дубоко у медулу – функција: стварање и концентрисање мокраће
- Карактеристике:
- дугачки танки сегмент Хенлеове петље
  - vasa recta (специјализовани перитубулски капилари који се спуштају дубоко у медулу пратећи Хенлеову петљу).



\* 20-30% Гајтон, 15-20% Ганонг

## КРВНИ СУДОВИ

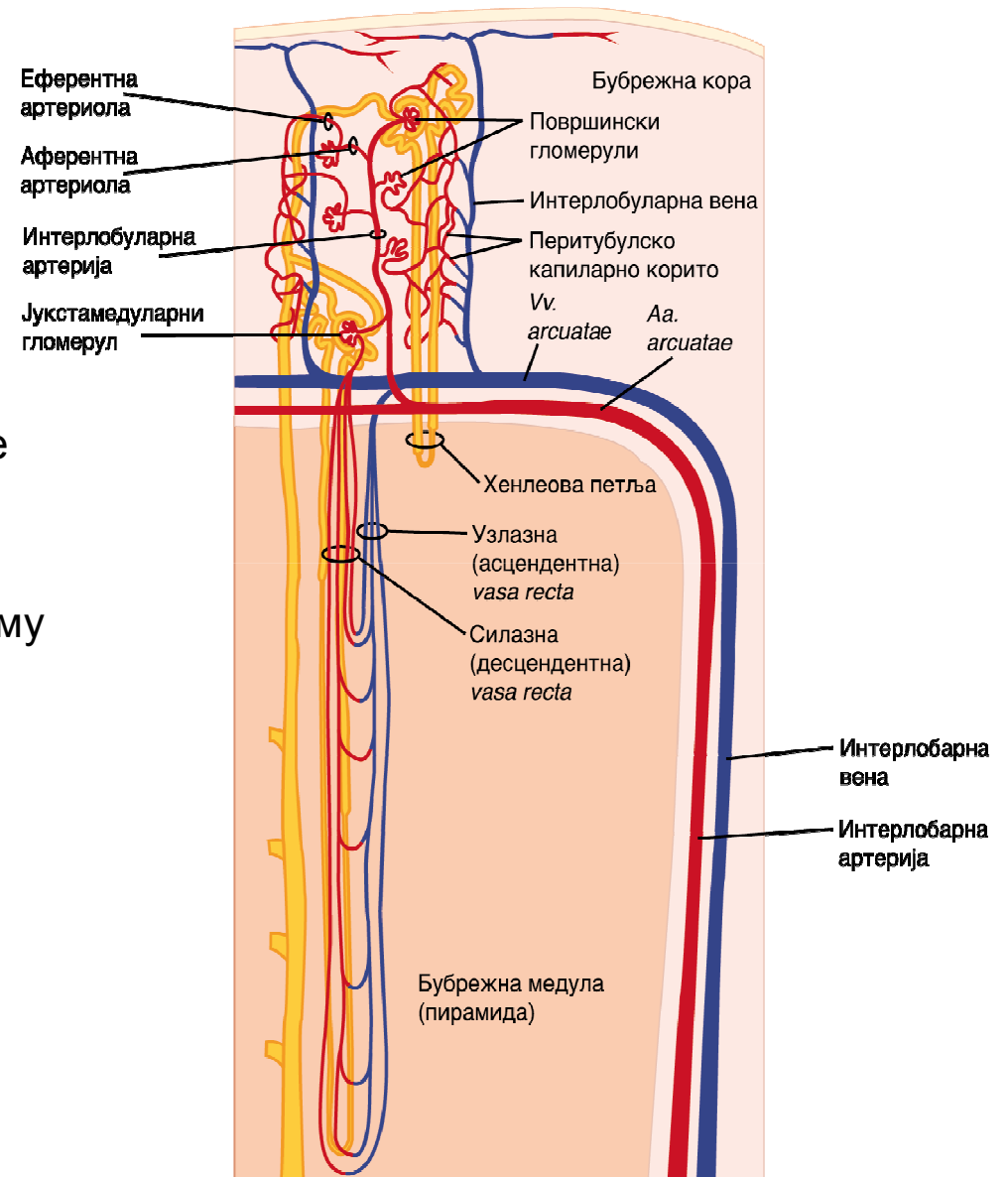


Слика: **Бубрежна циркулација**. Интерлобарне артерије се деле на артерије аркуате (*Aa. arcuatae*), које затим дају интерлобуларне артерије у кортексу. Интерлобуларне артерије обезбеђују по аферентну артериолу за сваки гломерул. Еферентна артериола се грана у капиларе који доводе крв бубрежним тубулима. Венска крв улази у интерлобуларне вене и враћа се преко вена аркуата (*Vv. arcuatae*) до интерлобарне вене. (Модификовано према Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Saunders, 2009.)



## Бубрежни крвоток чине:

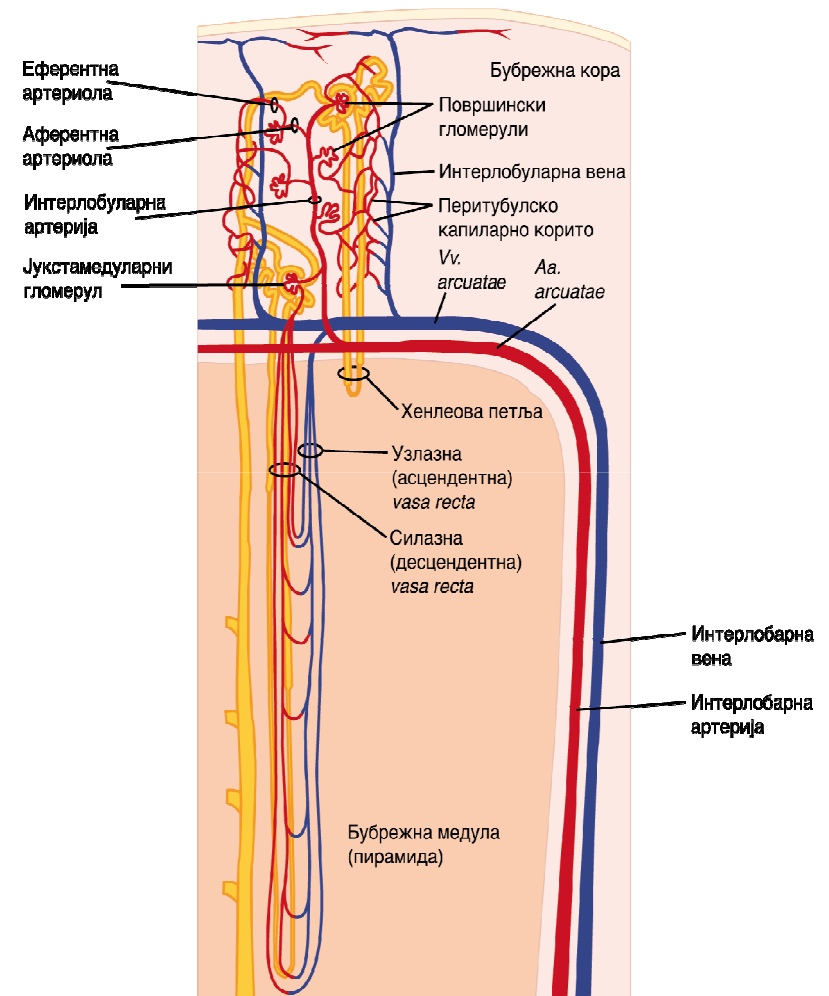
- бубрежна артерија
- интерлобарна артерија
- артерија arcuata
- интерлобуларна артерија
- аферентна артериола (кратке, праве гране интерлобуларне артерије)
- гломерулски капилари (гломерулски капилари су једини капилари у организму који се уливају у артериоле)
- еферентна артериола
- перитубулска мрежа капилара
- интерлобуларна вена
- вена arcuata
- интерлобарна вена
- бубрежна вена



Еферентна артериола кортикалних нефрона се наставља у перитубулску мрежу капилара, док се еферентна артериола која излази из јукстамедуларних гломерула наставља не само у перитубулску мрежу капилара већ и у крвни суд који образује петљу у облику укоснице (*vasa recta*).

Ове петље се спуштају у медуларне пирамиде бубрега и одмах затим уздижу све време пратећи Хенлеове петље.

Код људи укупна површина бубрежних капилара приближно је једнака укупној површини тубула, износи око 12 m<sup>2</sup>.



## БУБРЕЖНА ЦИРКУЛАЦИЈА ПРОТОК КРВИ

У условима мировања, у бубреге одрасле особе улази 1.2–1.3 литара крви у минути или тек нешто мање од 25% (21-25%) минутног волумена срца.

Пошто бубрег филтрира плазму, величина **бубрежног протока плазме** (*Renal plasma flow, RPF*) може да се одреди из клиренса парааминохипурне киселине (*p-aminohippuric acid, PAH*) (видети касније Бубрежне клиренсе).

## Бубрежни проток крви

- Бубрежни проток крви =  $(P_a - P_v) / R$

### Контрола бубрежне циркулације

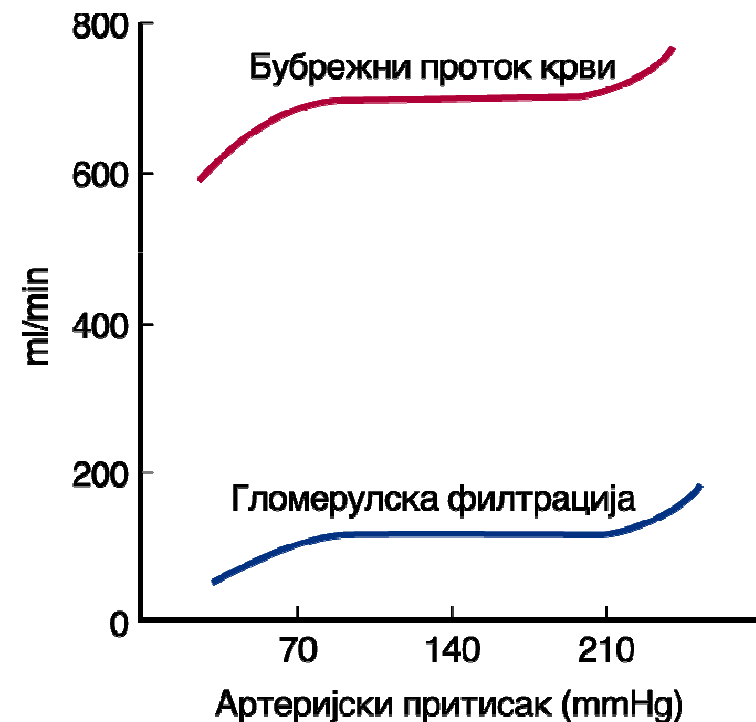
- Нервна – симпатикус
- Хормонска и аутокоидна контрола\_ (норадреналин и адреналин, ендотелин, ангиотензин II, азот-моноксид, простагландини...)
- Ауторегулација

## АУТОРЕГУЛАЦИЈА БУБРЕЖНОГ ПРОТОКА КРВИ

Одржавање сталних вредности величине гломерулске филтрације и протока крви кроз бубреге упркос променама вредности артеријског притиска: од 70-160 mmHg).

### Значај ауторегулације:

- При малим вредностима гломерулске филтрације сав филтрат би се реапсорбовао и не би било елиминисања токсичних продуката метаболизма.
- При великим вредностима гломерулске филтрације бубрези не би могли да реапсорбују супстанце које треба задржати у организму.

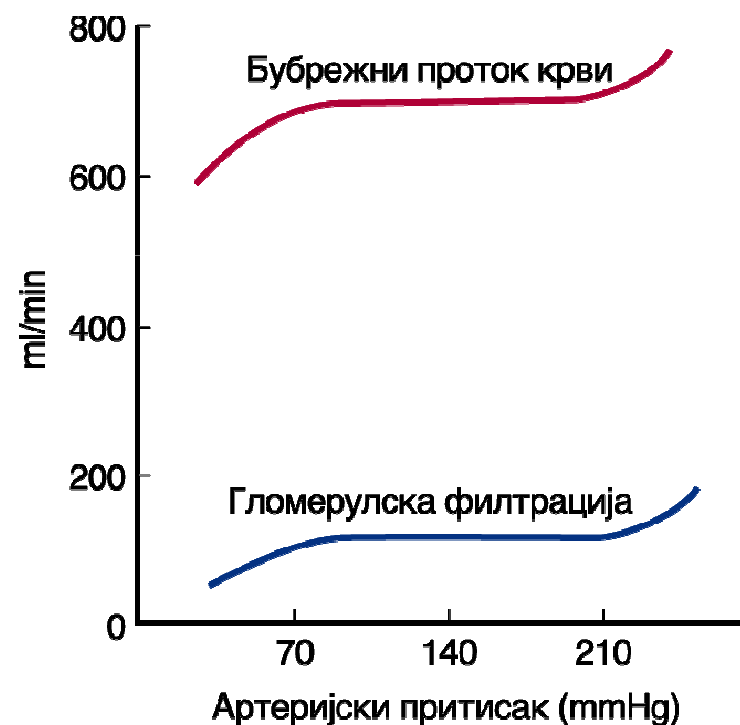


Слика: Ауторегулација у бубрезима

## АУТОРЕГУЛАЦИЈА БУБРЕЖНОГ ПРОТОКА КРВИ

Сматра се да више фактора учествује у томе.

Бубрежна ауторегулација се јавља и у денервисаним и у изолованим перфундованим бубрезима па вероватно настаје делом и услед контрактилног одговора глатких мишића аферентне артериоле на истезање. NO би могао такође да има улогу у овом процесу. На ниском перфузионом притиску ангиотензин II се такође укључује и врши контракцију еферентне артериоле и тако одржава брзину гломерулске филтрације.



Слика: Ауторегулација у бубрезима

## РЕГИОНАЛНИ ПРОТОК КРВИ

Основна улога бубрежног кортекса је да филтрира велику запремину крви преко гломерула, па је проток крви у бубрежном кортексу релативно велики.

С друге стране, одржавање осмотског градијента у медули бубрега захтева релативно низак проток крви. Стога не изненађује чињеница да је проток крви у бубрежном кортексу 2-8 пута већи него у бубрежној медули (2 пута у односу на спољашњу и око 8 пута у односу на унутрашњу медулу).

Табела: Проток крви у мировању и потрошња кисеоника у различитим органима код одраслог човека тешког 63 kg, са средњим артеријским притиском од 90 mmHg и потрошњом кисеоника од 250 ml/минут.

Област	Маса (kg)	Проток крви		Артеровенска разлика у кисеонику (ml/l)	Потрошња кисеоника		Отпор (R Јединице) <sup>a</sup>		Проценат	
		ml/мин	ml/100 g/min		ml/мин	ml/100 g/мин	Апсолутне вредности	по kg	Минутни волумен	Потрошња кисеоника
Јетра	2,6	1.500	57,7	34	51	2,0	3,6	9,4	27,8	20,4
Бубрези	0,3	1.260	420,0	14	18	6,0	4,3	1,3	23,3	7,2
Мозак	1,4	750	54,0	62	46	3,3	7,2	10,1	13,9	18,4
Кожа	3,6	462	12,8	25	12	0,3	11,7	42,1	8,6	4,8
Скелетни мишићи	31,0	840	2,7	60	50	0,2	6,4	198,4	15,6	20,0
Срчани мишић	0,3	250	84,0	114	29	9,7	21,4	6,4	4,7	11,6
Остатак организма	23,8	336	1,4	129	44	0,2	16,1	383,2	6,2	17,6
Читав организам	63,0	5.400	8,6	46	250	0,4	1,0	63,0	100,0	100,0

<sup>a</sup>R јединице се добијају када се притисак (mmHg) подели протоком крви (ml/s).

# ГЛОМЕРУЛСКА ФИЛТРАЦИЈА

**Брзина гломерулске филтрације (*Glomerular Filtration Rate, GFR*)** представља количину плазме која се филтрира у гломерулу у току сваког минута. Одређује се мерењем бубрежних клиренса.

## НОРМАЛНА GFR

Брзина гломерулске филтрације (GFR) код здравог човека просечне грађе износи приближно 125 ml/min или 180 L/дан, док се у току дана нормално излучи око 1 литар мокраће (1 l/дан).

Значи, 99% филтрата или чак и више од тога се нормално реапсорбује. Вредност GFR-а је у складу са телесном површином, и код жена је око 10% нижа него код мушкараца, чак и после корекције за телесну површину. При брзини од 125 ml/min, бубрег филтрира у току дана количину течности која је 60 пута већа од волумена плазме.



# Гломерулска филтрација

## – РЕГУЛАЦИЈА GFR–

Фактори који регулишу процес филтрације кроз гломерулске капиларе (прва фаза стварања мокраће) су:

- величина капиларног корита
- пермеабилност капилара и
- градијенти хидростатског и онкотског (колоидно осмотског) притиска кроз зид капилара

За сваки нефрон важи следећа релација:

**$GFR = K_f \times \text{Укупан филтрациони притисак}$  или**

$$GFR = K_f \left[ (P_{GC} - P_T) - (\pi_{GC} - \pi_T) \right]$$

GFR - брзина (величина) гломерулске филтрације

$K_f$ - коефицијент гломерулске филтрације ( $K_f$  = пермеабилност  $\times$  филтрациона површина)

$P_{GC}$ - средњи хидростатски притисак у гломерулским капиларима,

$P_T$  средњи хидростатски притисак у тубулима (Боуменовом простору),

$\pi_{GC}$  онкотски притисак плазме у гломерулским капиларима и

$\pi_T$  онкотски притисак филтрата у тубулима (Боуменовом простору).

**Фракција филтрације =  $GFR$  / бубрежни проток плазме**

## ПЕРМЕАБИЛНОСТ

Пермеабилност гломерулских капилара је око 50 пута већа од пермеабилности капилара у скелетним мишићима.

Величина филтрације зависи од наелектрисања и обрнуто је пропорционална промеру честице (*видети раније*).

Количина протеина у урину је у нормалним условима мања од 100 mg/дан (Гајтон:0.3g/L) и највећи део те количине се не филтрира већ доспева у мокраћу преко оштећених ћелија тубула.

Када се у урину нађе већа количина албумина то стање се назива **албуминурија**. У **нефритису**, негативно наелектрисање у зиду гломерула је поремећено, па услед тога може доћи до албуминурије и без повећања величине „пора” у мембрани.

## ВЕЛИЧИНА КАПИЛАРНОГ КОРИТА

Коефицијент Kf може да се промени под утицајем мезангијалних ћелија. Наиме, контракцијом ових ћелија долази до смањења површине кроз коју се врши филтрација, што смањује вредност и Kf.

Један од фактора који утичу на контракцију мезангијалних ћелија је и ангиотензин II, а рецептори за ангиотензин II се налазе у гломерулу. Осим тога, постоје докази који указују на то да **мезангијалне** ћелије стварају **ренин**.

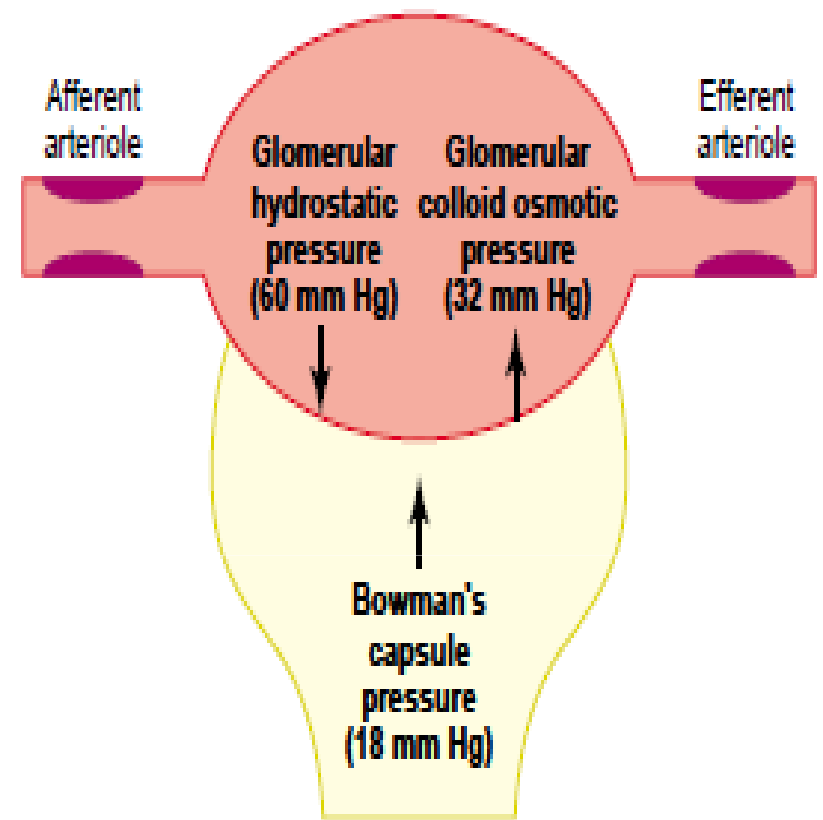
Контракција	Релаксација
Ендотелини	ANP
Ангиотензин II	Допамин
Вазопресин	PGE <sub>2</sub>
Норадреналин	cAMP
Тромбоцит – активишући фактор	
Тромбоцит – изведени фактор раста	
Тромбоксан A <sub>2</sub>	
PGF <sub>2</sub>	
Леукотријени C <sub>4</sub> и D <sub>4</sub>	
Хистамин	

Фактори који изазивају контракцију или релаксацију мезангијалних ћелија.

## СИЛЕ КОЈЕ УТИЧУ НА ФИЛТРАЦИЈУ ТЕЧНОСТИ У ГЛОМЕРУЛИМА БУБРЕГА\*:

- **хидростатски притисак у гломерулским капиларима** (повећава филтрацију) – средња вредност гломерулског притиска износи **60 mmHg**
- **хидростатски притисак у Bowman-овој капсули** (смањује филтрацију) – око **18 mmHg**
- **колоидно-осмотски притисак плазме** (смањује филтрацију) – средња вредност око **32 mmHg** (28 mmHg на почетку и 36 mmHg на крају гломерулских капилара због филтрирања 20% плазме)
- **колоидно-осмотски притисак у Bowman-овој капсули** износи **0 mmHg** (концентрација протеина у Bowman-овој капсули је веома мала па се занемарује, мање од 0.3 g/l)

\*Постоје разлике између вредности ових притисака код различитих аутора што је последица још увек недовољно прецизног мерења код експер. животиња и процене тих вредности код људи. (овде су вредности узете из Гајтона)



$$\begin{array}{l} \text{Net filtration} \\ \text{pressure} \\ (10 \text{ mm Hg}) \end{array} = \begin{array}{l} \text{Glomerular} \\ \text{hydrostatic} \\ \text{pressure} \\ (60 \text{ mm Hg}) \end{array} - \begin{array}{l} \text{Bowman's} \\ \text{capsule} \\ \text{pressure} \\ (18 \text{ mm Hg}) \end{array} - \begin{array}{l} \text{Glomerular} \\ \text{oncotic} \\ \text{pressure} \\ (32 \text{ mm Hg}) \end{array}$$

## СИЛЕ КОЈЕ УТИЧУ НА ФИЛТРАЦИЈУ ТЕЧНОСТИ У ГЛОМЕРУЛИМА БУБРЕГА:

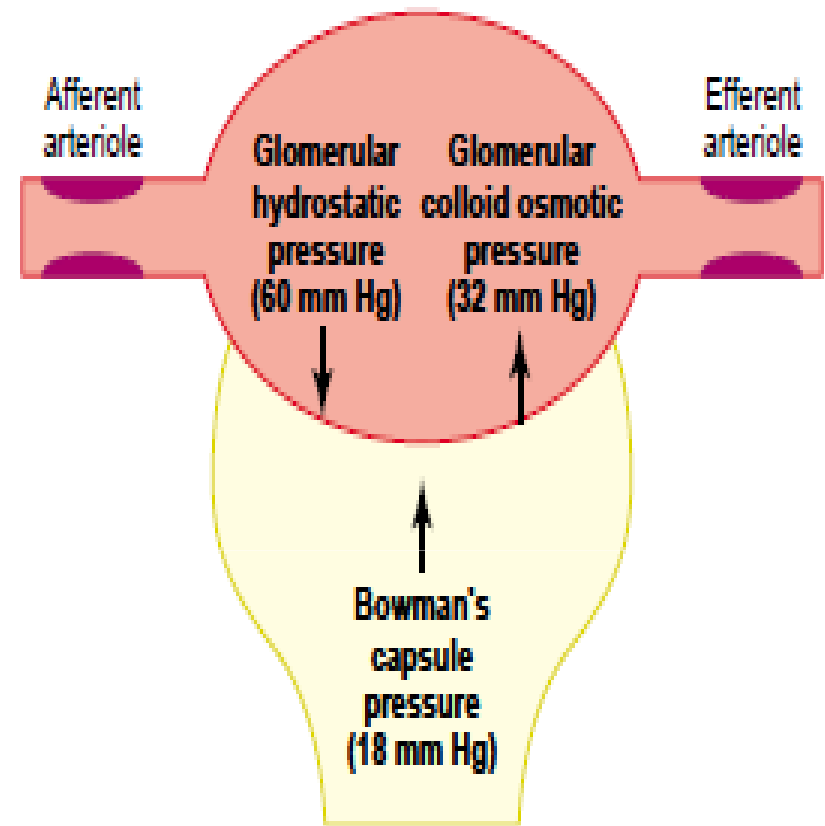
Филтрациони притисак (нето-притисак који узрокује филтрацију) – 10 mmHg

Филтрациони коефицијент – 12.5 ml/мин/  
mmHg

Брзина (величина) гломерулске филтрације  
– 125 ml/мин (180 L дневно)

### Фракција филтрације

је једнака количнику између брзине  
гломерулске филтрације и протока  
плазме кроз бубреге – око 0.2 (20%)



$$\begin{array}{rclcl} \text{Net filtration} & & & & \\ \text{pressure} & = & \text{Glomerular} & & \text{Bowman's} & & \text{Glomerular} \\ (10 \text{ mm Hg}) & & \text{hydrostatic} & - & \text{capsule} & - & \text{oncotic} \\ & & \text{pressure} & & \text{pressure} & & \text{pressure} \\ & & (60 \text{ mm Hg}) & & (18 \text{ mm Hg}) & & (32 \text{ mm Hg}) \end{array}$$

## ПРОМЕНЕ GFR

Промене у отпору бубрежних крвних судова, настале као резултат ауторегулације, делују са циљем стабилизације филтрационог притиска, али када средњи системски артеријски притисак падне испод ауторегулационог ранга, долази до наглог пада брзине гломерулске филтрације.

### Фактори који утичу на брзину гломерулске филтрације (GFR)

Промене бубрежног протока крви
Промене хидростатског притиска гломерулских капиlara
Промене системског крвног притиска
Констрикција аферентне или еферентне артериоле
Промене хидростатског притиска у Боуеновој капсули
Опструкција уретера
Едем бубрега унутар чврсте бубрежне капсуле
Промене концентрације протеина плазме: дехидратација, хипопротеинемија итд. (споредни фактори)
Промене $K_f$
Промене пермеабилности гломерулских капиlara
Промене ефективне површине филтрације

## БУБРЕЖНИ КЛИРЕНСИ

Брзина «чишћења» различитих супстанци из плазме представља користан начин за процену функционалног стања бубрега, односно делотворности којом бубрези излучују разноврсне супстанце.

Бубрежни клиренс се може употребити како за одређивање *брзине протока плазме (и крви) кроз бубреге* тако и за процену основних улога бубрега: *гломерулске филтрације, тубулске реапсорпције и тубулске секреције*.

Супстанца која се користи за одређивање брзине протока плазме (и крви) кроз бубреге као и за процену основних улога бубрега: гломерулске филтрације, тубулске реапсорпције и тубулске секреције, треба слободно да се филтрира у гломерулу, а при томе не сме да се секретује тубулском секрецијом нити да се реапсорбује тубулском реапсорпцијом. Осим тога не сме да буде отровна нити да се метаболише у телу.

**Бубрежни клиренс** (C - clear - очистити) је: запремина плазме која се потпуно очисти од неке супстанце бубрезима у јединици времена (ml/min).

**Клиренс плазме** за неку супстанцу се израчунава по формули:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

$C_s$  (ml/min) – клиренс

$U_s$  (mg/ml) – концентрација супстанце у мокраћи

$V$  (ml/min) – брзина протицања мокраће

$P_s$  (mg/ml) – концентрација супстанце у плазми



цикорија



јерусалимска  
артичока



## ИНУЛИН

Инулин је полисахарид молекулске масе око 5200 који се не производи у телу, и у различитим количинама је присутан у преко 36000 биљних врста. Значајне количине инулина налазе се у црном и белом луку, маслачку, цикорији, јерусалимској артичоки.

Инулин има мању калоријску вредност од осталих угљених хидрата (свега 1.5 kCal/g). Разлог томе лежи у његовој структури коју дигестивни ензими нису у могућности да сваре. Због тога, инулин пролази кроз уста, желудац и танко црево и непромењен доспева у дебело црево где подлеже потпуној ферментацији од стране селекционираних бактерија. Инулин је пребиотик и његова несварљива влакна „добре“ бактерије, односно пробиотици, користе као храну и има функцију у очувању здраве и уравнотежене цревне микрофлоре. Осим за здравље дигестивног система, инулин побољшава минерални садржај костију и густину коштане масе и омета метаболички процес стварања масноће у организму.



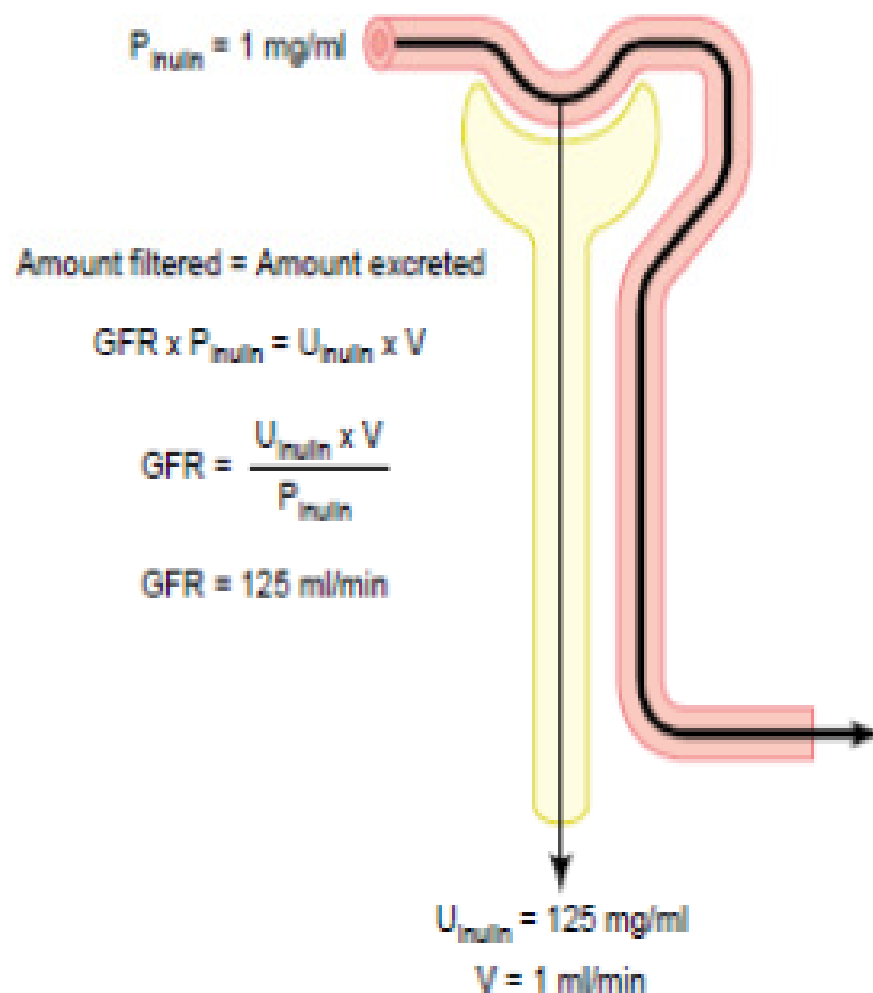
## КЛИРЕНС ИНУЛИНА

### ОДРЕЂИВАЊЕ ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ

Инулин се даје пацијенту интравенски и обзиром да се излучује само гломерулском филтрацијом може да послужи за тачно мерење **ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ** (125 ml/min).

$$VGF = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}} = C_{in}$$

$U_{in}$  (mg/ml)- концентрација инулина у мокраћи  
 $V$  (ml/min) – брзина протицања мокраће  
 $P_{in}$  (mg/ml)- концентрација инулина у плазми  
 $VGF$  (ml/min) - величине гломерулске филтрације  
 $C_{in}$  (ml/min) – клиренс инулина



# КЛИРЕНС ИНУЛИНА

## ОДРЕЂИВАЊЕ ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ

Да би се вредности клиренса (C) могле упоређивати, сви клиренси се обрачунавају на телесну површину\*.

Нормалне вредности  $C_{in}$  су:

- за мушкарце ♂ :  $125 \pm 15 \text{ ml/min}$
- за жене ♀ :  $110 \pm 15 \text{ ml/min}$

\*Телесна површина се израчунава из посебних таблица које се називају номограми

# КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

## ОДРЕЂИВАЊЕ ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ

Инулин није једина супстанца која се може користити за одређивање величине гломерулске филтрације.

За клиничко одређивање најчешће се употребљава **креатинин**. Како је креатинин споредан производ метаболизма скелетног мишића, присутан је у плазми у релативно константној концентрацији и не захтева интравенску инфузију пацијенту.

Креатинин се излучује гломерулском филтрацијом и тубулском секрецијом, па је његов клиренс, када се одређује егзактном методом, за око 20% већи од  $C_{in}$ , те служи за приближно одређивање величине гломерулске филтрације.

Стандардне колориметријске методе за одређивање концентрације креатинина у плазми мере и друге хромогене материје у њој, па је измерена вредност концентрације креатинина у плазми  $P_{kr}$  већа него стварна концентрација креатинина у плазми, што смањује вредност  $C_{kr}$  израчунатог према општој једначини за клиренсе:

$$C_{kr} = \frac{U_{kr} \times V}{P_{kr}}$$

$V$  (ml/min) – брзина протицања мокраће

$U_{kr}$  (mg/ml)- концентрација креатинина у мокраћи

$P_{kr}$  (mg/ml)- концентрација креатинина у плазми

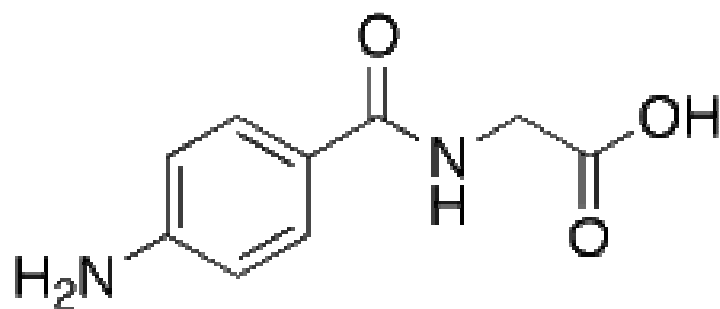
$C_{kr}$  (ml/min) – клиренс креатинина

Међутим, креатинин није савршен маркер за величину гломерулске филтрације зато што се у малој количини секретује тубулима, тако да ће количина креатинина излученог мокраћом благо премашити филтрирану количину, те случајно, ове две грешке теже да се међусобно пониште. Сходно томе клиренс креатинина обезбеђује поуздано утврђивање величине гломерулске филтрације (GFR).

# Клиренс парааминохипурне киселине (РАН)

## ОДРЕЂИВАЊЕ ПРОТОКА ПЛАЗМЕ И КРВИ КРОЗ БУБРЕГЕ

Aminohippuric acid или para-aminohippuric acid (РАН) је дериват хипурне киселине, тј. амид је глицина (амино киселине) и пара-аминобензојеве киселине.



2-[(4-Aminobenzoyl)amino]acetic acid

Динамика транспорта РАН је сликовит пример за механизам активног транспорта којим се супстанце секретују у тубулску течност.

**Одређивање клиренса парааминохипурне киселине (РАН)** се употребљава као мера протока плазме кроз бубреге (око 625 ml/min).

РАН се филтрира у гломерулу тзв. гломерулском филтрацијом и секретују је тубулске ћелије тзв. тубулском секрецијом, тако да је њен **екстракциони однос** (концентрација у артеријској крви минус концентрација у венској крви бубрега/концентрација у артеријској крви) висок.

На пример, приликом инфузије малих доза РАН, 90% њене концентрације у артеријској крви се одстрани само у току једног њеног проласка кроз бубрег. Стога је постало уобичајено да се величина бубрежног протока плазме (RPF) израчунава дељењем количине РАН у урину са њеном количином у плазми, при томе занемарујући ниво РАН у венској крви бубрега.

Тако добијену вредност би требало назвати **ефективни бубрежни проток плазме** (енгл. ***Effective renal plasma flow, ERPF***).

Код људи, просечна вредност ERPF износи око 625 ml/min.

Из вредности бубрежног протока плазме може се израчунати и бубрежни проток крви и то дељењем вредности бубрежног протока плазме са вредношћу добијеном тако што се од 1 одузме хематокрит.

## Поступак израчунавања бубрежног протока плазме (RPF) и крви (RBF) :

$$C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$$

V (ml/min) - брзина излучивања мокраће  
U<sub>PAH</sub> (mg/ml)- концентрација PAH у мокраћи  
P<sub>PAH</sub> (mg/ml)- концентрација PAH у плазми  
C<sub>PAH</sub> (ml/min) – клиренс PAH

$$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}}$$

RPF (ml/min) – ренални проток плазме  
C<sub>PAH</sub> (ml/min) – клиренс PAH  
E<sub>PAH</sub> – екстракција PAH = 0,9

$$RBF = \frac{RPF}{1 - Hct}$$

RBF (ml/min) – ренални проток крви  
RPF (ml/min) – ренални проток плазме  
Hct - хематокрит

### Нормалне вредности бубрежног протока су:

- бубрежног протока плазме (RPF) – 625 ml/min
- бубрежног протока крви (RBF) – 1200 ml/min

За клиничке потребе много је важније одређивање ефективног реналног протока крви (ERBF), који је у нормалним бубрезима мера кортикалног крвотока.

# ФУНКЦИЈА ТУБУЛА

$$GFR \times P_X + T_X = U_X \dot{V}$$

Уринарна екскреција = филтрација – реапсорпција + секреција

$U_X \dot{V}$

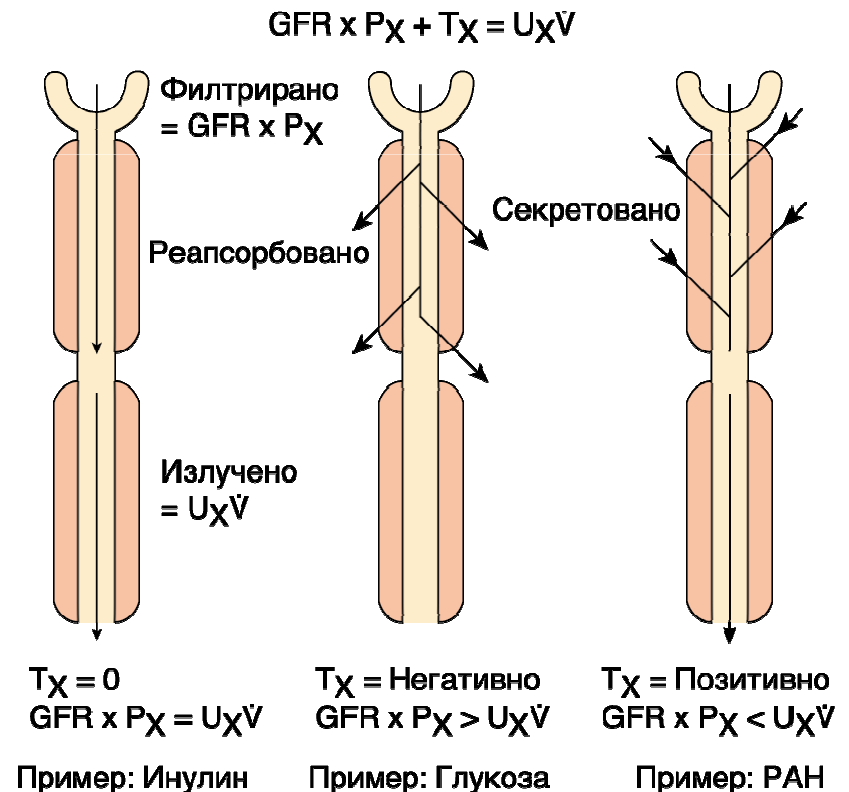
$GFR \times P_X$

$T_X$

**Екскреција** – излучивање (мокраћни канали) мокраће у бубрежном систему је резултат три бубрежна процеса:

1. **филтрација** (гломерул)
2. **реапсорпција** (тубули)
3. **секреција** (тубули)

Количина супстанце која се излучи у јединици времена ( $U_X \dot{V}$ ) једнака је збиру филтриране количине и **нето пренете количине** (*Net amount transferred*) која се добија као резултат тубулских процеса секреције и реапсорпције и обично се означава симболом  $T_X$ .



Слика: Функција тубула



## МЕХАНИЗМИ ТУБУЛСКЕ РЕАПСОРПЦИЈЕ И СЕКРЕЦИЈЕ

Реапсорпција – селективан процес

Протеини мале молекулске масе и неки пептидни хормони се реапсорбују у проксималним тубулима ендоцитозом.

Друге супстанце се секретују или реапсорбују у тубулима:

- **пасивном дифузијом** кроз простор између ћелија и
- **олакшаном дифузијом** кроз ћелије у правцу хемијског или електричног градијента или
- **активним транспортом (примарни и секундарни)** који се одвија насупрот тим градијентима.

Кретање честица се врши путем јонских канала, измењивача, котранспортера или пумпи.

## РЕАПСОРПЦИЈА Na<sup>+</sup>

Транспорт Na<sup>+</sup> је повезан са кретањем H<sup>+</sup>, глюкозе, аминокиселина, органских киселина, фосфата и других електролита, као и других супстанци кроз зид тубула.

У проксималним тубулима, дебелом сегменту узлазног крака Хенлеове петље, дисталним тубулима и сабирним каналићима, Na<sup>+</sup> се креће котранспортом или изменом из лумена тубула у епителне ћелије тубула низ свој концентрациони или електрични градијент, а када доспе у епителне ћелије бубрежних тубула активно се испумпава из тих ћелија у интерстицијумски простор.

Na<sup>+</sup> се испумпава у интерстицијум помоћу Na, K АТФ-азе која се налази на базолатералним мембранама епителних ћелија бубрежних тубула.

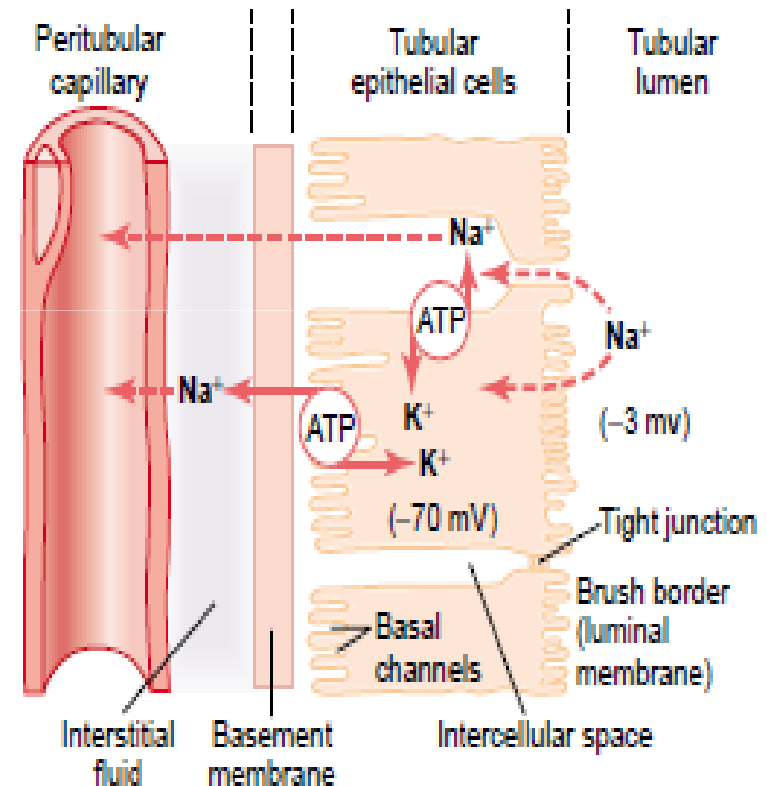
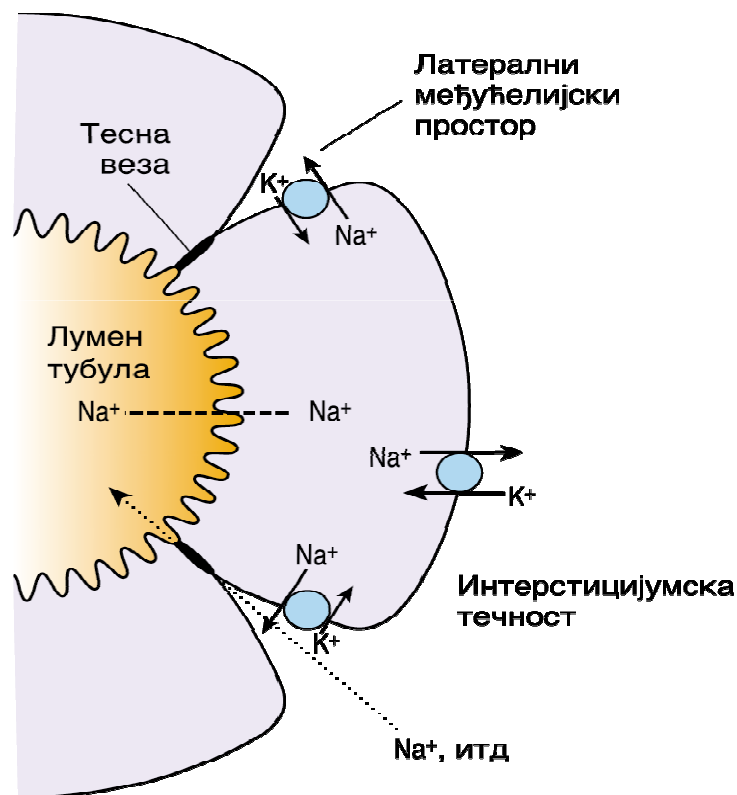
Транспортни протеини који учествују у кретању Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> кроз апикалне мембране ћелија бубрежних тубула.<sup>a</sup>

Место	Апикални транспортер	Функција
Проксимални тубул	Na/глюкоза котранспортер	Na <sup>+</sup> преузимање, преузимање глюкозе
	Na <sup>+</sup> /P <sub>i</sub> котранспортер	Na <sup>+</sup> преузимање, P <sub>i</sub> преузимање
	Na <sup>+</sup> аминокиселина котранспортер	Na <sup>+</sup> преузимање, преузимање аминокиселина
	Na/лактат котранспортер	Na <sup>+</sup> преузимање, преузимање лактата
	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> измењивач	Na <sup>+</sup> преузимање, истискивање H <sup>+</sup>
Дебели узлазни крак	Cl <sup>-</sup> /база измењивач	Cl <sup>-</sup> преузимање
	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> котранспортер	Na <sup>+</sup> преузимање, Cl <sup>-</sup> преузимање, K <sup>+</sup> преузимање
	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> измењивач K <sup>+</sup> канали	Na <sup>+</sup> преузимање, H <sup>+</sup> истискивање K <sup>+</sup> истискивање (рециклирање)
Дистални изувјани тубул	NaCl котранспортер	Na <sup>+</sup> преузимање, Cl <sup>-</sup> преузимање
Сабирни каналић	Na <sup>+</sup> канал (ENaC)	Na <sup>+</sup> преузимање

<sup>a</sup>Преузимање је кретање честице из лумена тубула у унутарћелијски простор, истискивање је кретање честице из унутрашњости ћелије (унутарћелијског простора) у лумен тубула. P<sub>i</sub> неоргански фосфат. ENaC, натријумски канали епителних ћелија.

## Основни механизам за активни транспорт $\text{Na}^+$ кроз епителне ћелије тубула

$\text{Na},\text{K}$ -ATP-азна пумпа транспортује  $\text{Na}^+$  из епителних ћелија бубрежних тубула у интерстицијум кроз базолатералну мембрану смањујући тиме интрацелуларну концентрацију  $\text{Na}^+$  и повећавајући негативан интрацелуларни електрични потенцијал. Ниска интрацелуларна концентрација  $\text{Na}^+$  и негативан потенцијал доводе до дифузије ових јона из лумена тубула у епителну ћелију бубрега кроз четкасти покров луминалне мембране.



Слика: **Механизам реапсорпције  $\text{Na}^+$  у проксималном тубулу.**  $\text{Na}^+$  се креће котранспортом и измењивачким механизмом из лумена тубула у ћелије бубрежних тубула преко њихове апикалне мембране (испрекидане линије). Након тога се  $\text{Na}^+$  активно транспортује из ћелија у интерстицијумску течност помоћу  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  ATP-азе која се налази на базолатералним мембранама ових ћелија (пуне линије).  $\text{K}^+$  улази у интерстицијум помоћу  $\text{K}^+$  канала. Мала количина  $\text{Na}^+$ , других растворених супстанци и воде поново улази пасивним транспортом у лумен тубула кроз тесне везе (*tight junctions*) (*тачкасте линије*).

# ТРАНСПОРТНИ МАКСИМУМ

(је максимална брзина којом се нека супстанца у тубулима може реапсорбовати – зависи од сатурације специфичних транспортних система)

## ПРИМЕР: РЕАПСОРПЦИЈА ГЛУКОЗЕ

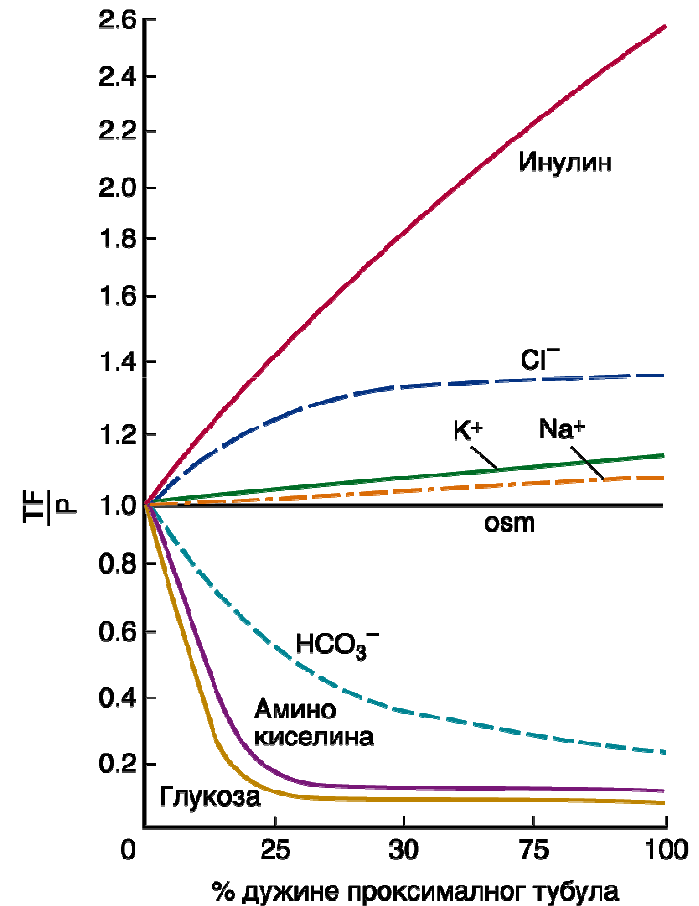
Активни транспортни систем се карактерише максималном брзином транспорта, или **транспортним максимумом ( $T_m$ )**, којим могу да се транспортују поједине супстанце.

Свеукупни транспортни максимум бубрега достиже се када сви нефрони достигну свој максимални капацитет за реапсорпцију дате супстанце.

Глукоза, аминокиселине и бикарбонати се реапсорбују заједно са  $\text{Na}^+$  у почетном делу проксималног тубула (секундарним активним котранспортом).

Глукоза се филтрира брзином од око 100 mg/min (80 mg/dl плазме  $\times$  125 ml/min).

У суштини, скоро сва количина глукозе се реапсорбује тако да се током 24 сата у урину појављује у незнатној количини, која није већа од неколико милиграма.



**Реапсорпција различитих супстанци у проксималном тубулу.**  $TF/P$ , однос између концентрације у тубулској течности и плазми (љубазношћу FC Rector Jr.).

## ТРАНСПОРТНИ МАКСИМУМ

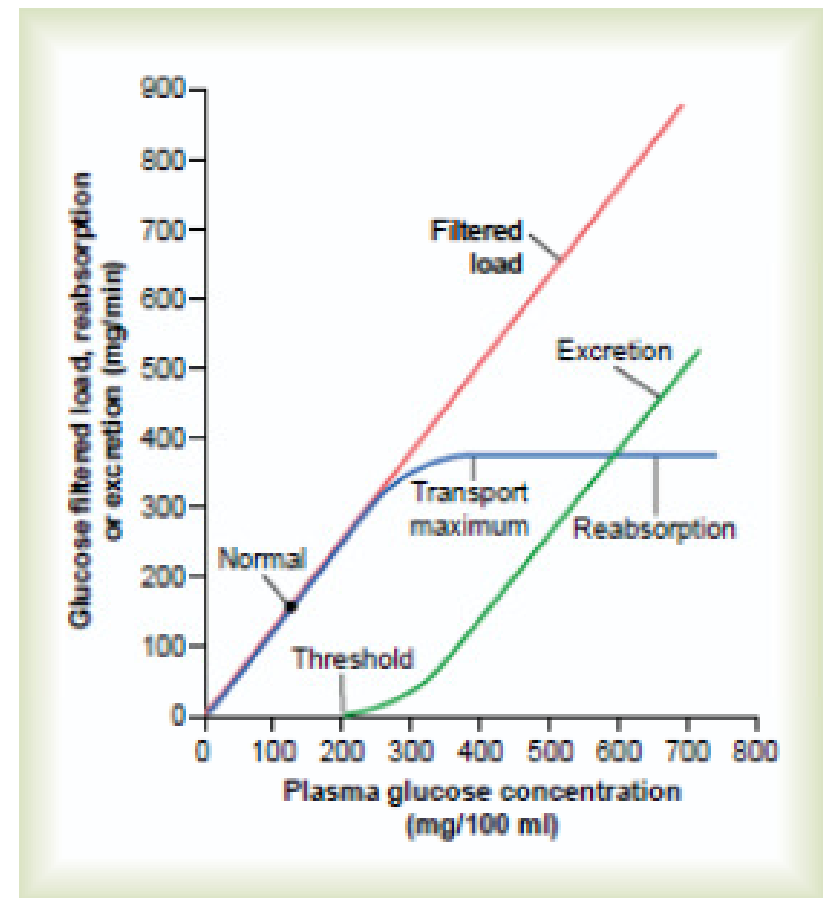
Када се **транспортни максимум** за глюкозу прекорачи, количина глюкозе у мокраћи почиње да расте.

**TmG** код мушкараца износи око 375 mg/min, а код жена око 300 mg/min.

**Оптерећење тубула** – укупна количина неке супстанце која се филтрира у тубуле за 1 мин.

**Бубрежни праг** за глюкозу представља ниво у плазми на коме се глюкоза први пут појављује у урину у количини која је већа од нормалне (концентрација у филтрату ће бити изнад тубулског транспортног максимума).

Теоретска вредност бубрежног прага за глюкозу је око **300 mg/dl**, међутим, **стварни** бубрежни праг је око **200 mg/dl** плазме артеријске крви. Разлог је тај што сви нефрони немају исти максимални капацитет за реапсорпцију дате супстанце, TmG у свим тубулима није исти (поседују различити број транспортних носача на својој мембрани).



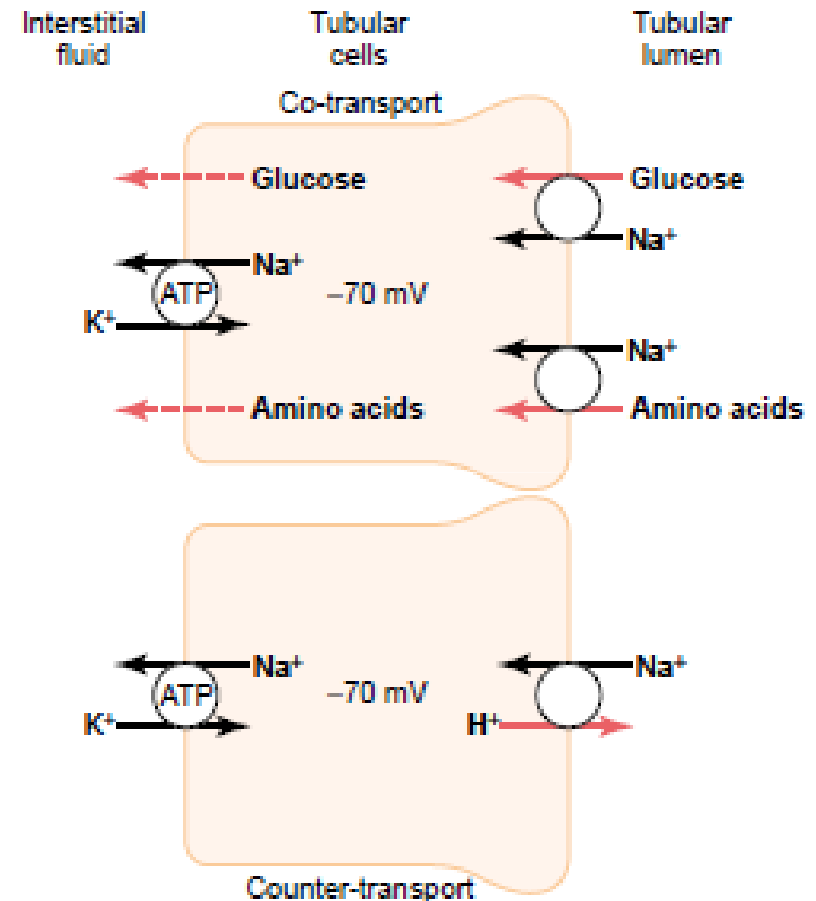
Бубрежни транспорт за глюкозу.

## МЕХАНИЗАМ ТРАНСПОРТА ГЛУКОЗЕ

Реапсорпција глукозе у бубрезима је слична реапсорпцији глукозе у танком цреву.

Глукоза и  $\text{Na}^+$  се везују за исти натријум-зависни глюкозни транспортер (*sodium-dependent glucose transporter 2*, *SGLT 2*) који се налази на апикалној мембрани епителних ћелија бубрежних тубула, и глукоза се преноси из лумена у ћелију захваљујући транспорту  $\text{Na}^+$  низ његов електрични и хемијски градијент.

$\text{Na}^+$  се затим испумпава из ћелије ( $\text{Na}$ ,  $\text{K}$  АТФ-аза) у интерстицијум, а глукоза се преноси у интерстицијумску течност олакшаном дифузијом преко глюкозног транспортера (GLUT) 2.

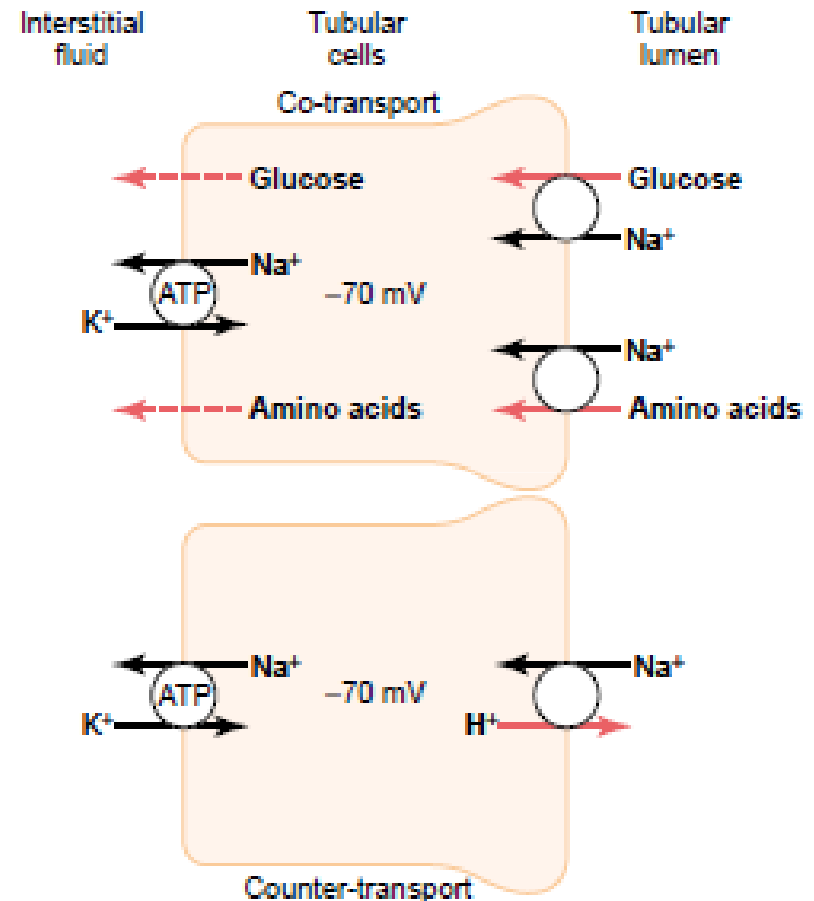


## ДОДАТНИ ПРИМЕРИ СЕКУНДАРНОГ АКТИВНОГ ТРАНСПОРТА

Слично реапсорпцији глукозе, и реапсорпција **аминокиселина** је најинтензивнија у почетном делу проксималног изувијаног тубула.

Главни носачи у апикалној мембрани епитела бубрежних тубула котранспортују аминокиселине са  $\text{Na}^+$ , док носачи на базолатералним мембранама нису  $\text{Na}^+$ -зависни.

$\text{Na}^+$  се испумпава из ћелије помоћу  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФ-азе, а аминокиселине пасивном или олакшаном дифузијом излазе из ћелије у интерстицијум.



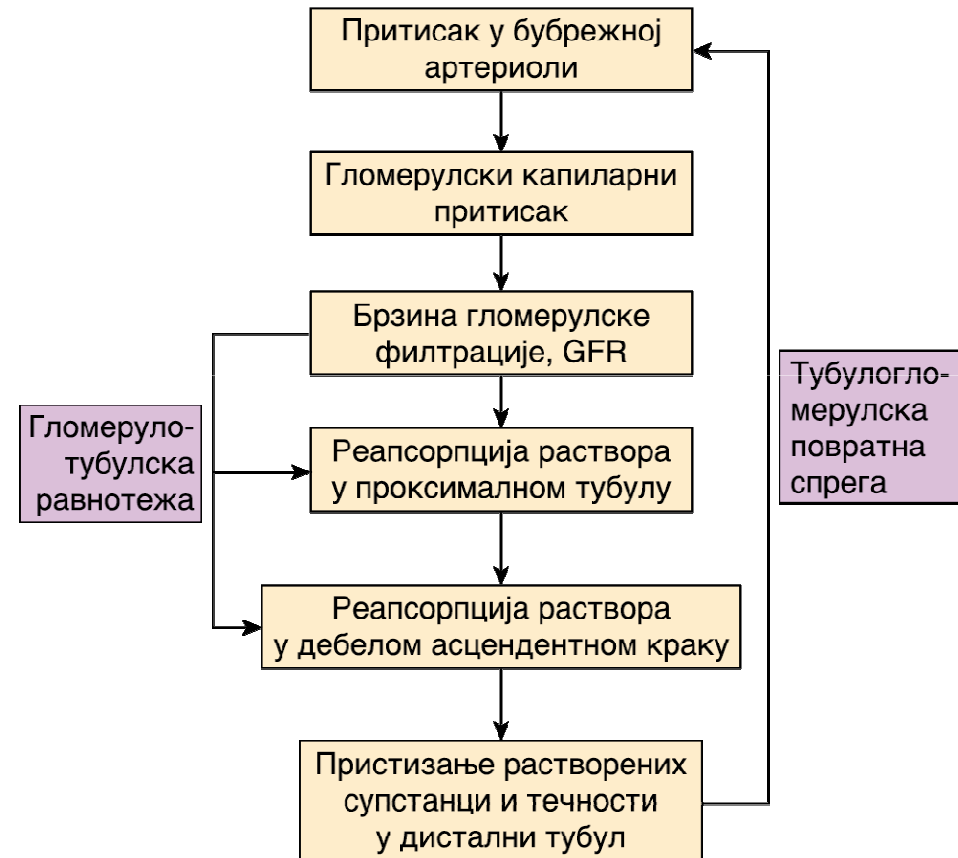
# ТУБУЛОГЛОМЕРУЛСКА ПОВРАТНА СПРЕГА И ГЛОМЕРУЛОТУБУЛСКА РАВНОТЕЖА

Бубрежни тубули сваког нефрона шаљу сигнале који повратном спрегом утичу на гломерулску филтрацију.

Са повећањем брзине протока кроз асцендентни крак Хенлеове петље и почетни део дисталног тубула, гломерулска филтрација у истом нефрону се смањује, и обрнуто, смањење протока изазива повећање брзине гломерулске филтрације.

Овај процес, назван **тубулогломерулска повратна спрега**, има за циљ да одржи константним притицање филтрата у дистални тубул.

Сензор за овај одговор је **густа мрља** (*macula densa*).



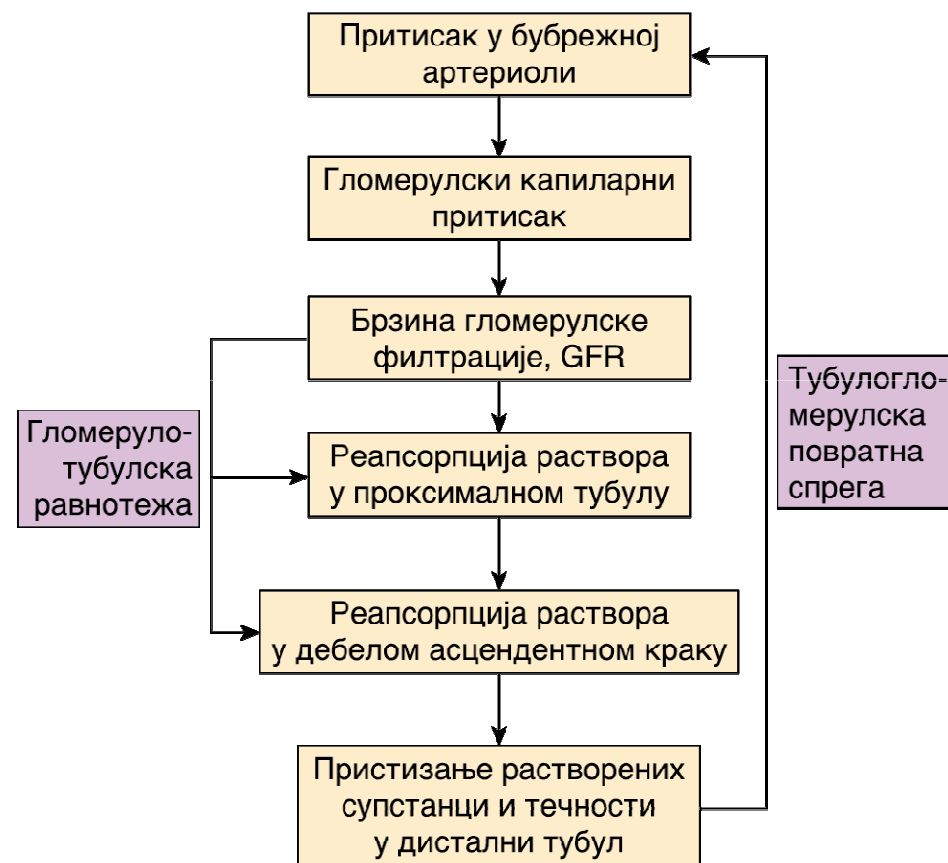
Слика: Механизми гломерулотубулске равнотеже и тубулогломерулске повратне спреге.



# ТУБУЛОГЛОМЕРУЛСКА ПОВРАТНА СПРЕГА И ГЛОМЕРУЛОТУБУЛСКА РАВНОТЕЖА

Обрнуто, повећање GFR изазива повећање реапсорпције супстанце, а самим тим и воде, пре свега у проксималним тубулима, што генерално омогућава да се проценат реапсорбоване супстанце одржава константним.

Овај процес је назван **гломерулотубулска равнотежа**.

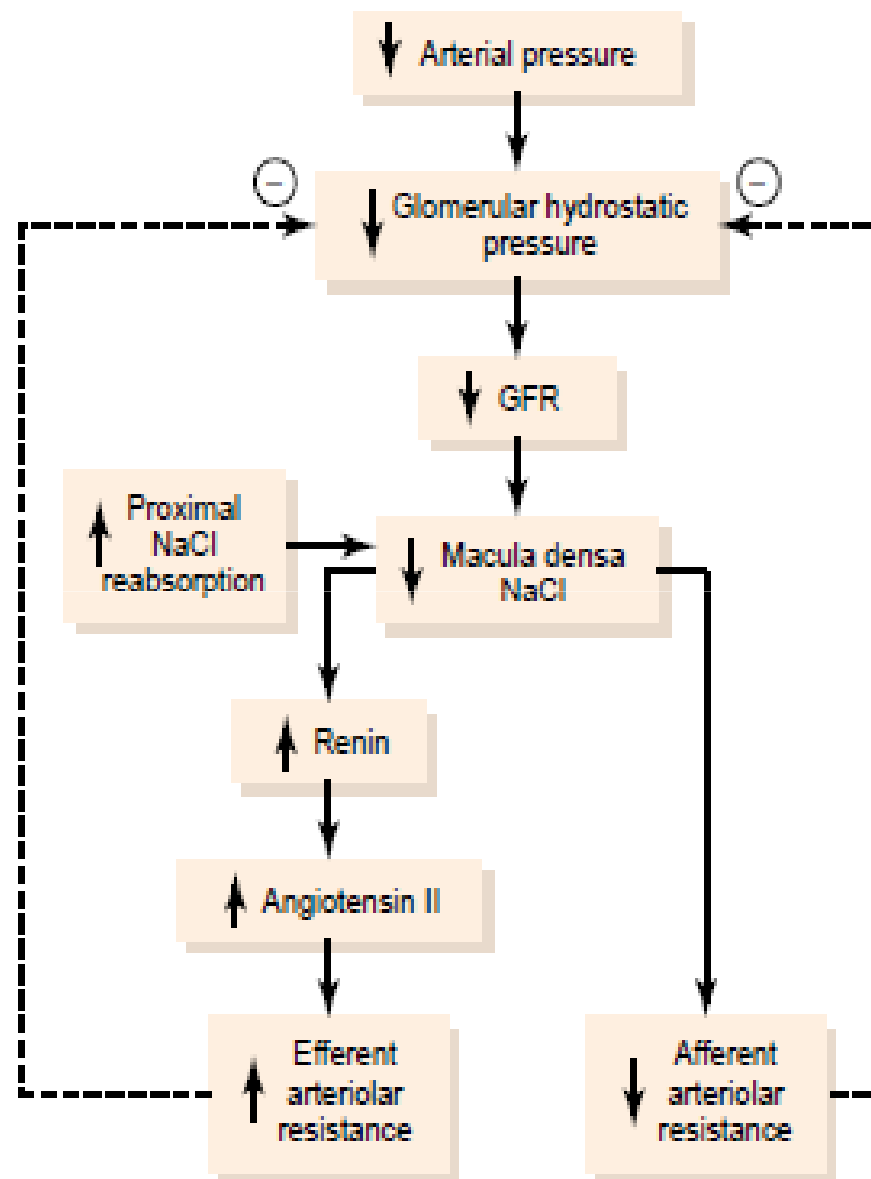


Механизми гломерулотубулске равнотеже и тубулогломерулске повратне спреге.

## Ауторегулација величине гломерулске филтрације и протока крви кроз бубреге

## Механизам ауторегулације (тубулогломерулска повратна спрега):

- механизам повратне спреге вазодилатацијом аферентне артериоле
- механизам повратне спреге вазоконстрикцијом еферентне артериоле



## Механизам повратне спреге вазодилатацијом аферентне артериоле:

1. мали проток филтрата кроз тубуле узрокује смањење концентрације јона натријума и хлорида у дисталном тубулу
2. смањена концентрација јона натријума и хлорида у дисталном тубулу изазива дилатацију аферентне артериоле (узрок непознат – ренин?)
3. дилатација аферентне артериоле повећава доток крви у гломеруле и гломерулски притисак
4. повећани гломерулски притисак повећава гломерулску филтрацију

## Механизам повратне спреге вазоконстрикцијом еферентне артериоле:

1. мали проток филтрата кроз тубуле узрокује смањење концентрације јона натријума и хлорида у дисталном тубулу
2. смањена концентрација јона натријума и хлорида у дисталном тубулу изазива ослобађање ренина из јукстагломерулских ћелија
3. ренин доводи до стварања ангиотензина I, финално до ангиотензина II
4. ангиотензин II изазива вазоконстрикцију еферентне артериоле
5. вазоконстрикција еферентне артериоле доводи до:
  - а) повећавања гломерулског притиска (испред места вазоконстрикције) што повећава гломерулску филтрацију
  - б) пада хидростатског притиска у перитубулским капиларима (иза места вазоконстрикције) што повећава тубулску нето реапсорпцију.

## Хормони и аутакоиди\* који смањују брзину (величину) гломерулске филтрације:

- **Норадреналин, адреналин, ендотелин** (сужавају бубрежне крвне судове и смањују гломерулску филтрацију)
- **Ангиотензин II** спречава пад гломерулске филтрације тиме што сужава еферентну артериолу и тиме подиже гломерулски хидростатски притисак и у исти мах снижава бубрежни проток крви. Редукција бубрежног протока крви доприноси смањеном протоку кроз перитубулске капиларе, који повратно доводе до повећане реапсорпције Na и воде.

## Хормони и аутакоиди\* који повећавају брзину (величину) гломерулске филтрације:

- **NO** из ендотела је аутакоид који ослобађа васкуларни ендотел целог тела, смањује бубрежни васкуларни отпор и повећава величину гломерулске филтрације
- **Простагландини и брадикинин** су хормони и аутакоиди који узрокују вазодилатацију, повећан бубрежни проток крви и повећање гломерулске филтрације.

\* Аутакоиди су вазоактивне супстанце које се ослобађају у бубрезима и делују локално

## ТРАНСПОРТ ВОДЕ

Нормално се сваког дана филтрира кроз гломеруле 180 литара течности, док је просечна запремина урина око један литар дневно.

Иста количина растворене супстанце у току 24 сата може да се излучи путем урина у запремини од 500 ml са концентрацијом од 1400 mOsm/kg, или у запремини мокраће од 23,3 литара са концентрацијом растворене супстанце од 30 mOsm/kg (табела испод).

То омогућавају: прво, да се најмање 87% филтриране воде реапсорбује, и друго, реапсорпција преосталог дела филтриране воде може да варира без утицаја на излучивање укупне количине растворених материја.

Због тога, када се мокраћа концентрује, више воде се задржава, а када се мокраћа разблажује вишак воде се губи из организма у односу на растворене супстанце. Кључни регулатор у излучивању воде је вазопресин који делује на сабирне каналиће.

Табела: Промене у метаболизму воде настале под дејством вазопресина код људи. У сваком случају, излучено осмотско оптерећење је 700 mOsm/дан.

	GFR (ml/min)	Проценат воде која се реапсорбује у односу на филтрирану количину	Запремина урина (l/дан)	Концентрација урина (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Принос или губитак воде у вишку растворене супстанце (l/дан)
Урин изотоничан са плазмом	125	98,7	2,4	290	...
Вазопресин (максимална антидиуреза)	125	99,7	0,5	1400	1,9 принос
У недостатку вазопресина („комплетан“ <i>Diabetes insipidus</i> )	125	87,1	23,3	30	20,9 губитак

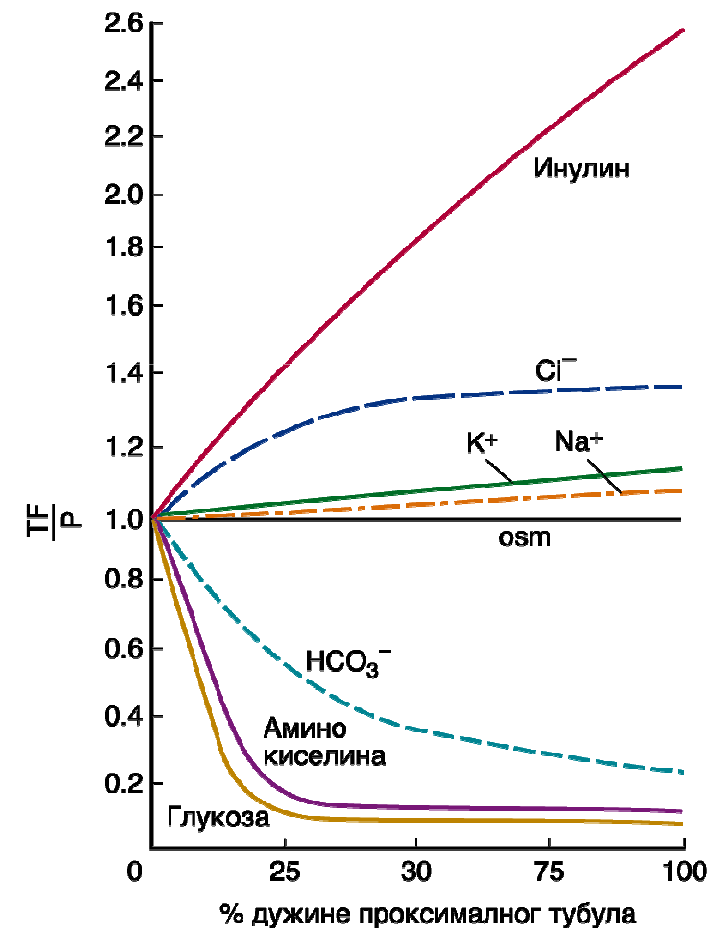
# ПРОКСИМАЛНИ ТУБУЛ

## Аквапорини

Брза дифузија воде кроз ћелијску мембрану зависи од постојања водених канала, а то су у ствари интегрални мембрански протеини названи **аквапорини**. Од до данас познатих 13 аквапорина четири (аквапорин-1, -2, -3 и -4) играју значајну улогу у бубрегу.

Аквапорин-1 се налази и на базолатералној и на апикалној мембрани ћелија проксималних тубула и омогућава води да се брзо креће из лумена тубула у околно ткиво низ осмотски градијент који је настао активним транспортом растворених супстанци. На тај начин се одржава изотоничност течности у проксималном тубулу.

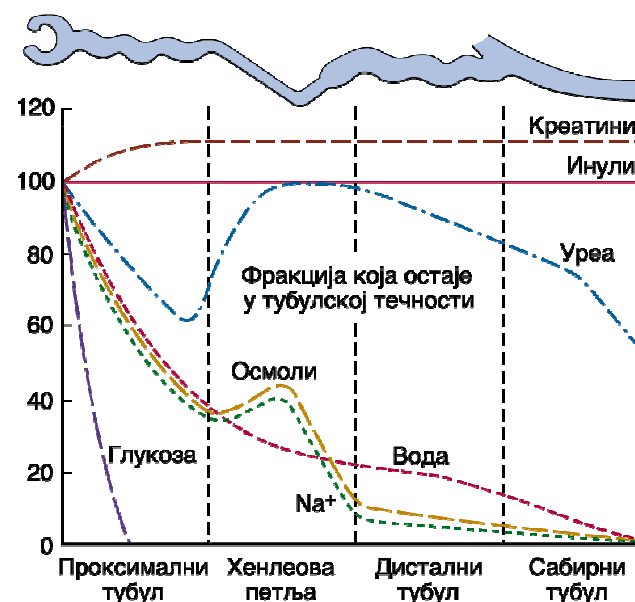
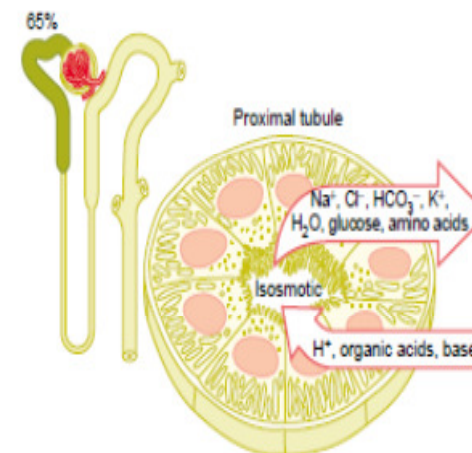
Око 60–70% филтриране растворене супстанце и 60–70% филтриране воде уклони из се из проксималног тубула за време које је потребно да филтрат пристигне до његовог краја.



Слика: Реабсорпција различитих супстанци у проксималном тубулу. TF/P, однос између концентрације у тубулој течности и плазми (љубазношћу FC Rector Jr).

## Функције проксималног тубула:

- реабсорпција 2/3 укупне количине воде и електролита
- реабсорпција  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , бикарбоната,  $\text{K}^+$ , воде
- потпуна реабсорпција глюкозе и аминокиселина (котранспорт)
- секреција  $\text{H}^+$  јона (секундарни активни транспорт – контратранспорт са  $\text{Na}^+$ )
- секреција органских киселина и база
- пасивна апсорпција воде



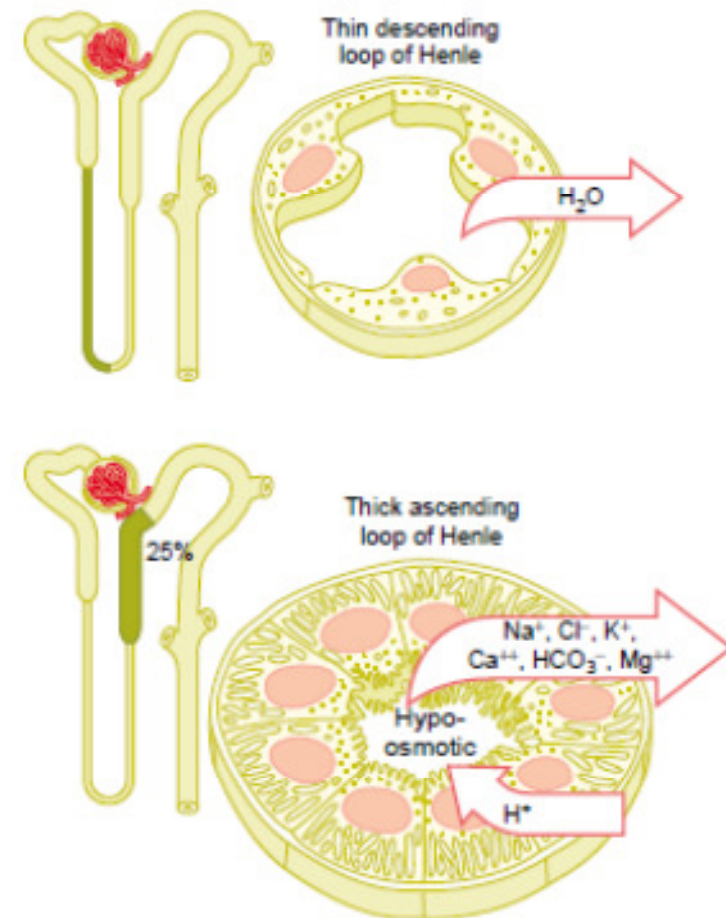
Слика: Промене у количини филтриране супстанце (изражене у процентима) која остаје у тубулској течности при проласку дуж различитих делова нефрона када се у циркулацији налази вазопресин. (Модификовано из Sullivan LP, Grantham JJ: *Physiology of the Kidney*, 2nd ed. Lea & Febiger, 1982.)



## ХЕНЛЕОВА ПЕТЉА

### Функције танког сегмента (десцендентног и асцендентног) Хенлеове петље:

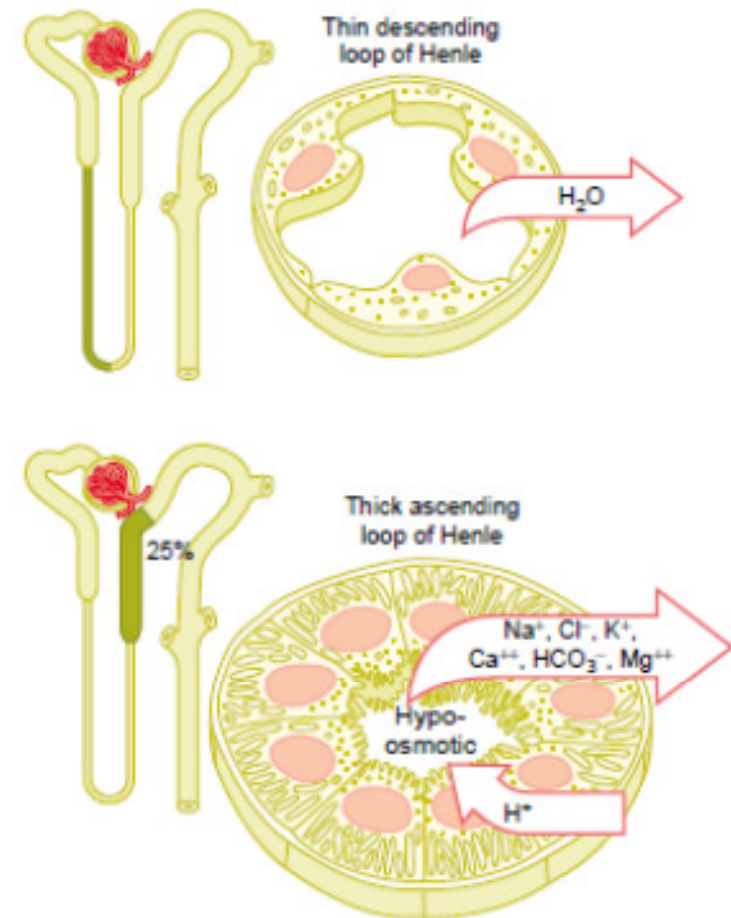
- нема активног транспорта
- десцендентни део танког сегмента  
Хенлеове петље је **високопермеабилан**  
**за воду**
- асцендентни део танког сегмента  
Хенлеове је **непермеабилан** **за воду**



Cellular ultrastructure and transport characteristics of the thin descending loop of Henle (*top*) and the thick ascending segment of the loop of Henle (*bottom*). The descending part of the thin segment of the loop of Henle is highly permeable to water and moderately permeable to most solutes but has few mitochondria and little or no active reabsorption. The thick ascending limb of the loop of Henle reabsorbs about 25 per cent of the filtered loads of sodium, chloride, and potassium, as well as large amounts of calcium, bicarbonate, and magnesium. This segment also secretes hydrogen ions into the tubular lumen.

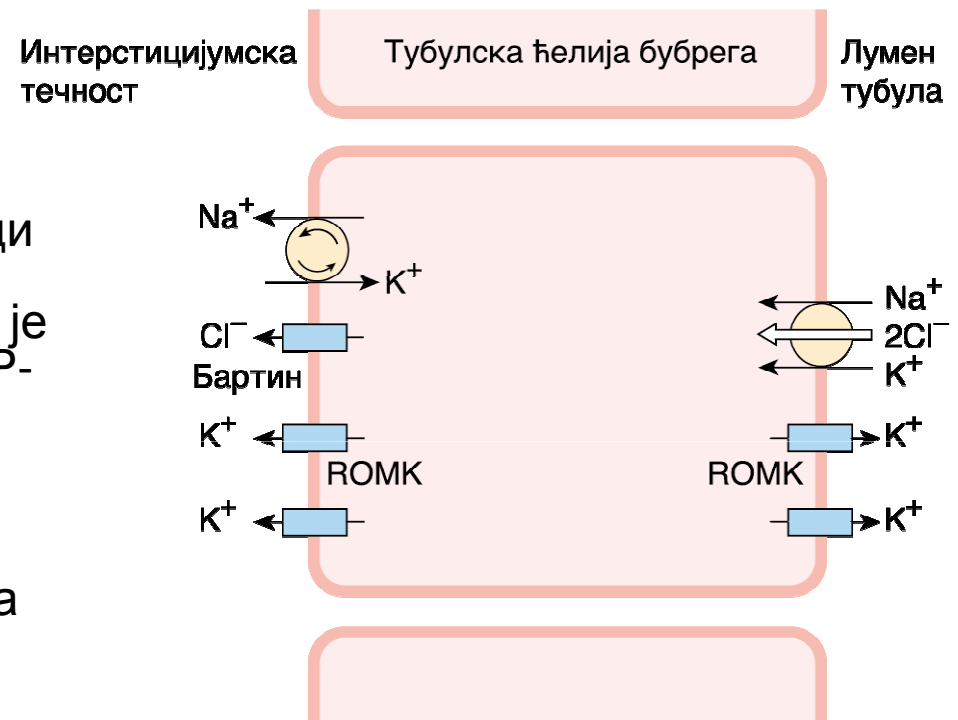
## Функције дебелог сегмента Хенлеове петље:

- секундарни активни котранспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  што је посредовано  $1\text{-Na}^+$ ,  $2\text{-Cl}^-$ ,  $1\text{ K}^+$ -котранспортером.
- у дебелом асцендентном краку постоји и значајна парацелуларна реапсорпција катјона:  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$
- дебели асцендентни крак је **непропустљив за воду** – тубулска течност постаје веома разређена у свом току према дисталном тубулу. (Значај за механизме који контролишу концентровање урина)



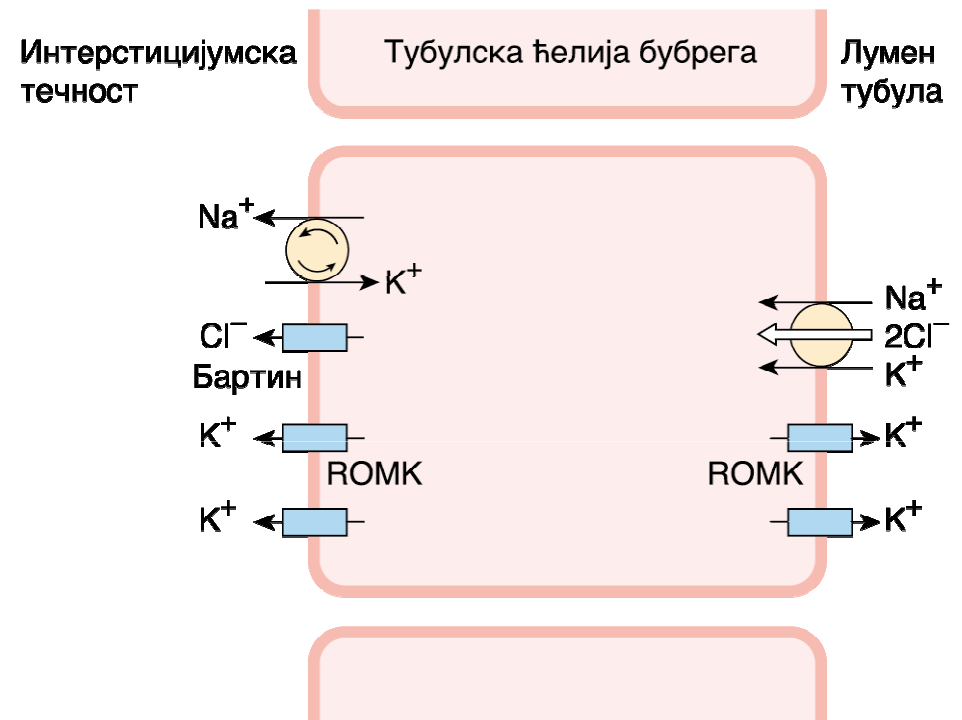
## Механизам (активне) апсорпције натријума, хлорида и калијума у дебелим сегментима Хенлеове петље бубрега

Реапсорпција растворених супстанци (натријума, хлорида и калијума) у дебелом сегменту Хенлеове петље је блиско повезана са радом Na-K-ATP-азне пумпе (на базолатералним мембранама епитела бубрежних тубула) која одржава ниску интрацелуларну концентрацију  $\text{Na}^+$ , што обезбеђује погодан градијент за кретање  $\text{Na}^+$  из тубулске течности у ћелију.



**Транспорт NaCl у дебелом сегменту асцендентног крака Хенлеове петље.** Na-K-2Cl котранспортер преноси ове јоне у тубулске ћелије секундарним активним транспортом.  $\text{Na}^+$  се транспортује из ћелије у интерстицијум помоћу Na, K ATP-азе која се налази у базолатералним мембранама ћелија.  $\text{Cl}^-$  излази помоћу базолатералних ClC-Kb  $\text{Cl}^-$  канала. Бартин (*barttin*), протеин који се налази у ћелијској мембрани је од суштинског значаја за ClC-Kb функцију.  $\text{K}^+$  излази из ћелије у интерстицијум и лумен тубула преко ROMK и других  $\text{K}^+$  канала.

У дебелом, асцендентном краку кретање натријума кроз луминалну мембрану је посредовано у највећој мери 1- $\text{Na}^+$ , 2- $\text{Cl}^-$ , 1  $\text{K}^+$ -котранспортером. Овај котранспортерски протеински носач у луминалној мембрани користи енергију ослобођену нисходном дифузијом  $\text{Na}^+$  да реапсорбује  $\text{K}^+$  насупрот његовом концентрационом градијенту.



**Транспорт  $\text{NaCl}$  у дебелом сегменту асцендентног крака Хенлеове петље.**  $\text{Na-K-2Cl}$  котранспортер преноси ове јоне у тубулске ћелије секундарним активним транспортом.  $\text{Na}^+$  се транспортује из ћелије у интерстицијум помоћу  $\text{Na, K ATP-aze}$  која се налази у базолатералним мембранама ћелија.  $\text{Cl}^-$  излази помоћу базолатералних  $\text{ClC-Kb Cl}^-$  канала. Бартин (*barttin*), протеин који се налази у ћелијској мембрани је од суштинског значаја за  $\text{ClC-Kb}$  функцију.  $\text{K}^+$  излази из ћелије у интерстицијум и лумен тубула преко ROMK и других  $\text{K}^+$  канала.

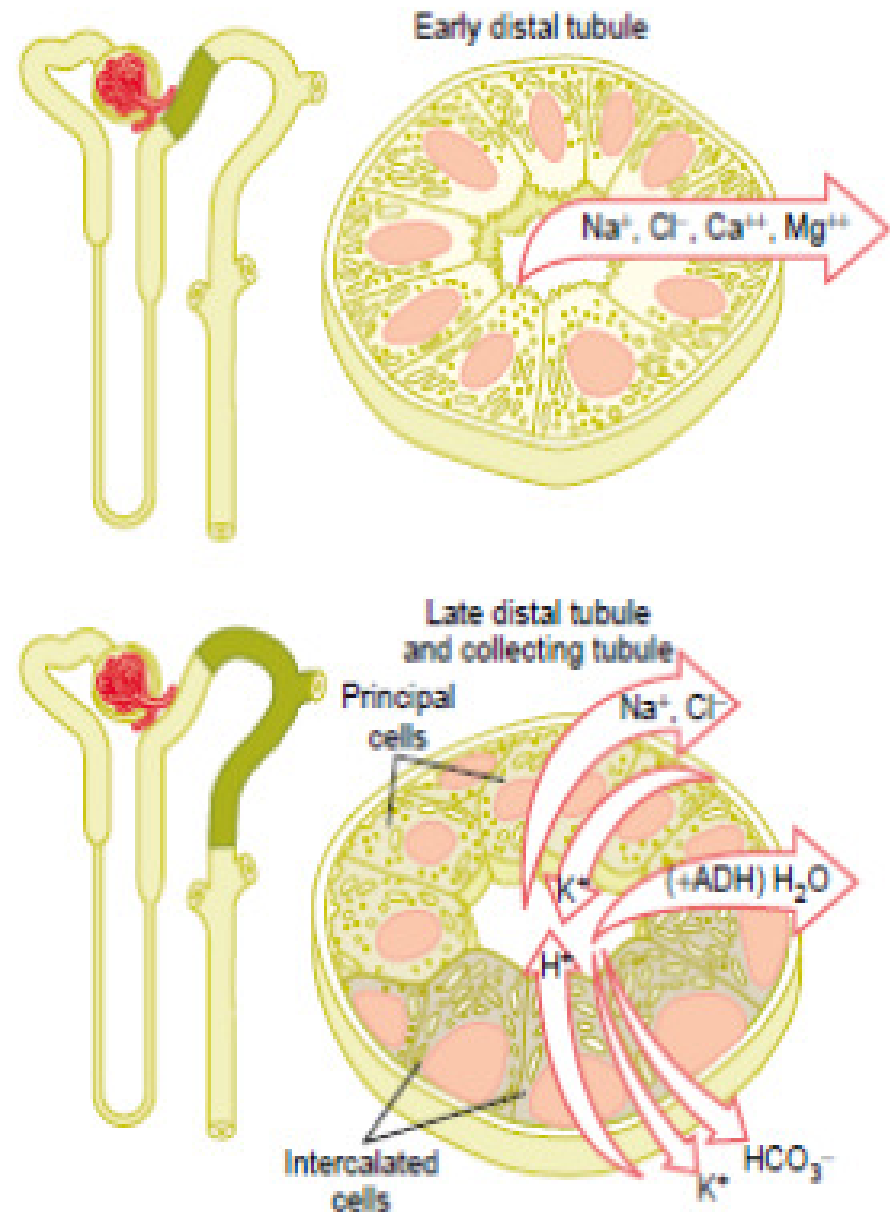
## ДИСТАЛНИ ТУБУЛ

Дистални тубул има два функционална дела:

- рани дистални тубул (дилуциони сегмент)
- завршни дистални тубул и кортикални сабирни каналић

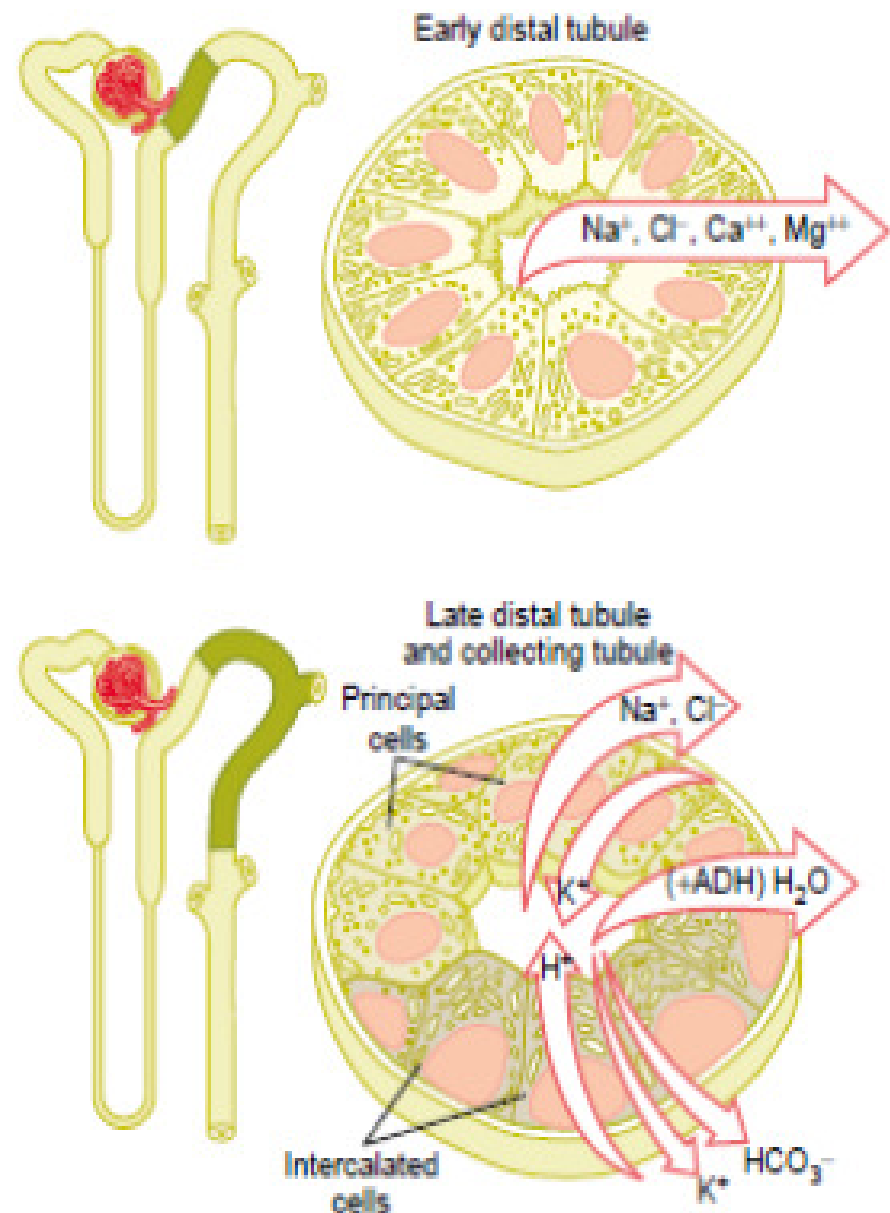
**Функције дилуционог сегмента:**

- исте функције као дебели сегмент Хенлеове петље (активни транспорт Na, K и Cl, непропустљив за воду)



## Функције завршног дисталног тубула:

- активна ресорпција Na и секреција K у **главним ћелијама** завршног дисталног тубула – значај у контроли концентрације ових јона (**алдостерон** стимулише Na-K-ATP-азне пумпу)
- секреција H јона (примарни активни транспорт – **интеркалатне ћелије**), концентрисање до 1000x – значај у контроли ацидобазне равнотеже
- непропустљив за воду без ADH – у присуству ADH постаје пропустан
- потпуно непропустљив за уреу



## САБИРНИ КАНАЛИЋИ

Сабирни каналићи се састоје од два дела: **кортикалног** и **медуларног** дела. Промене осмоалности и запремине тубулске течности у сабирним каналићима зависе од различите количине **вазопресина** који на њих делује.

Овај антидиуретски хормон којег излучује задњи режањ хипофизе, повећава пермеабилност сабирних каналића за воду (аквапорини-2). За разлику од осталих аквапорина, ови аквапорини су ускладиштени у везикулама цитоплазме главних ћелија. Под дејством вазопресина настаје брзо уграђивање тих везикула у апикалну мембрану главних ћелија сабирних каналића.

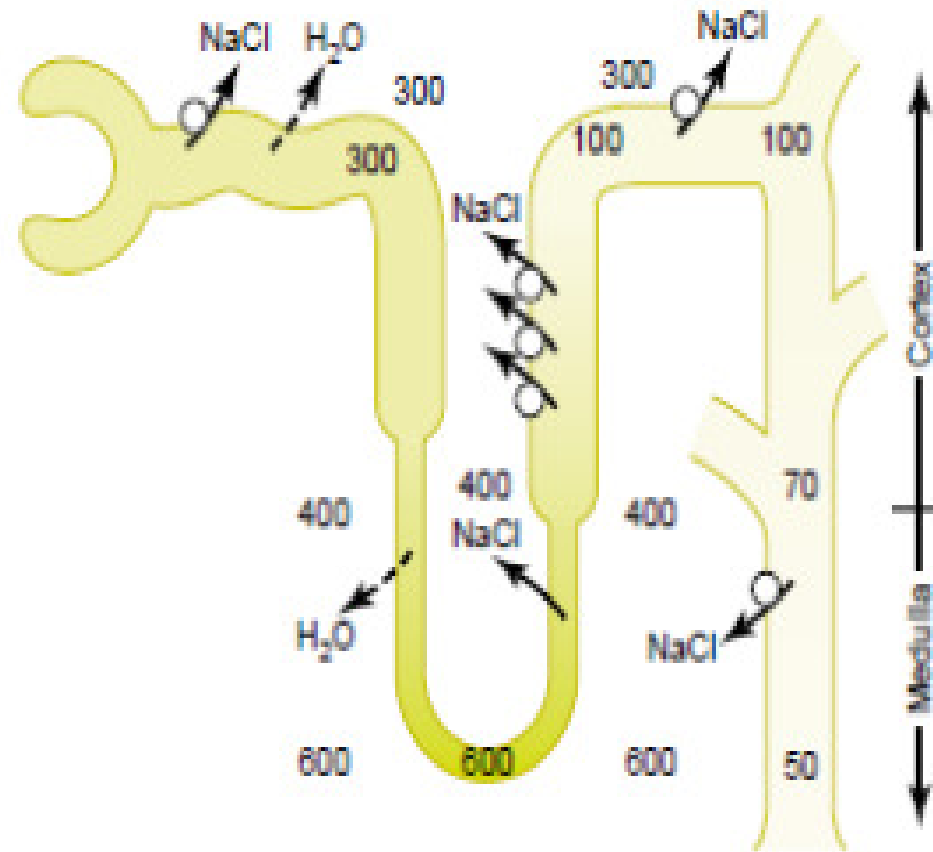
Када постоји довољна количина вазопресина за настајање максималне антидиурезе, вода прелази из хипотоничке течности кортикалних сабирних каналића у интерстицијум бубрежног кортекса и тубулска течност постаје изотонична.

Изотонична течност затим улази у сабирне каналиће медуле бубрега, реапсорбује се у хипертонични интерстицијум медуле, и изазива концентровање мокраће. Код људи, осмоалност урина може да достигне 1.400 mOsm/kg воде.

У недостатку вазопресина, епител сабирних каналића је релативно **непропустљив** за воду. Течност због тога остаје хипотонична, па велика количина одлази у бубрежни пелвис (осмоалност урина од само 30 mOsm/kg воде).

## Бубрежни механизам за излучивање разређене мокраће:

- реапсорпцију електролита која почиње у дебелом сегменту асцендентног крака Хенлејеве петље не прати реапсорпција воде (филтрат се дилуира)
- како у крви нема **ADH** и завршни дистални тубул и кортикални сабирни каналићи остају непропустни за воду (филтрат с и даље дилуира због реапсорпције електролита)
- излучује се разређена мокраћа



Formation of a dilute urine when antidiuretic hormone (ADH) levels are very low. Note that in the ascending loop of Henle, the tubular fluid becomes very dilute. In the distal tubules and collecting tubules, the tubular fluid is further diluted by the reabsorption of sodium chloride and the failure to reabsorb water when ADH levels are very low. The failure to reabsorb water and continued reabsorption of solutes lead to a large volume of dilute urine. (Numerical values are in milliosmoles per liter.)



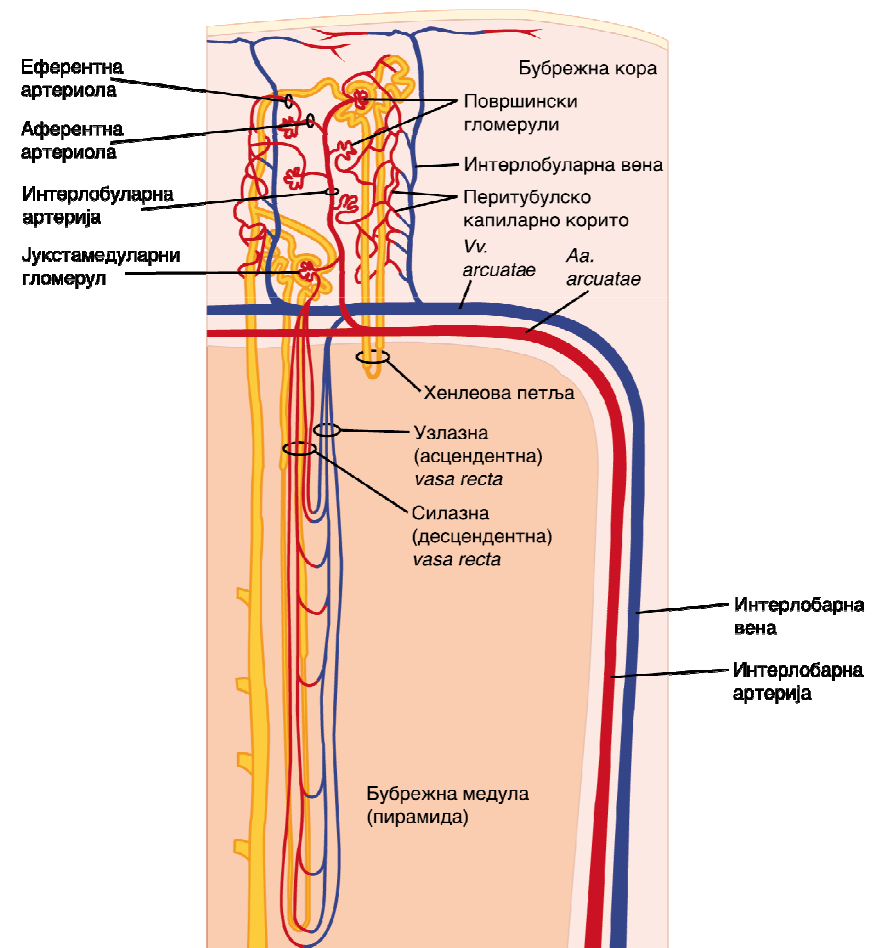
# Бубрежни механизми за излучивање концентрисане мокраће

## - противструјни механизам -

(одвија се у медули бубрега уз учешће јукстамедуларних нефрона и vasa recta-e):

1. Стварање хиперосмоларности у медуларном интерстицијуму:

- активни транспорт јона из тубула у интерстицијум у дебелом сегменту усходног крака Хенлеове петље и дилуционом сегменту дисталног тубула (непропустни за воду) - **противструјни умноживач**
- активни транспорт јона из тубула у интерстицијум у сабирним каналићима
- пасивна дифузија урее из сабирних каналића у интерстицијум



## Бубрежни механизми за излучивање концентрисане мокраће

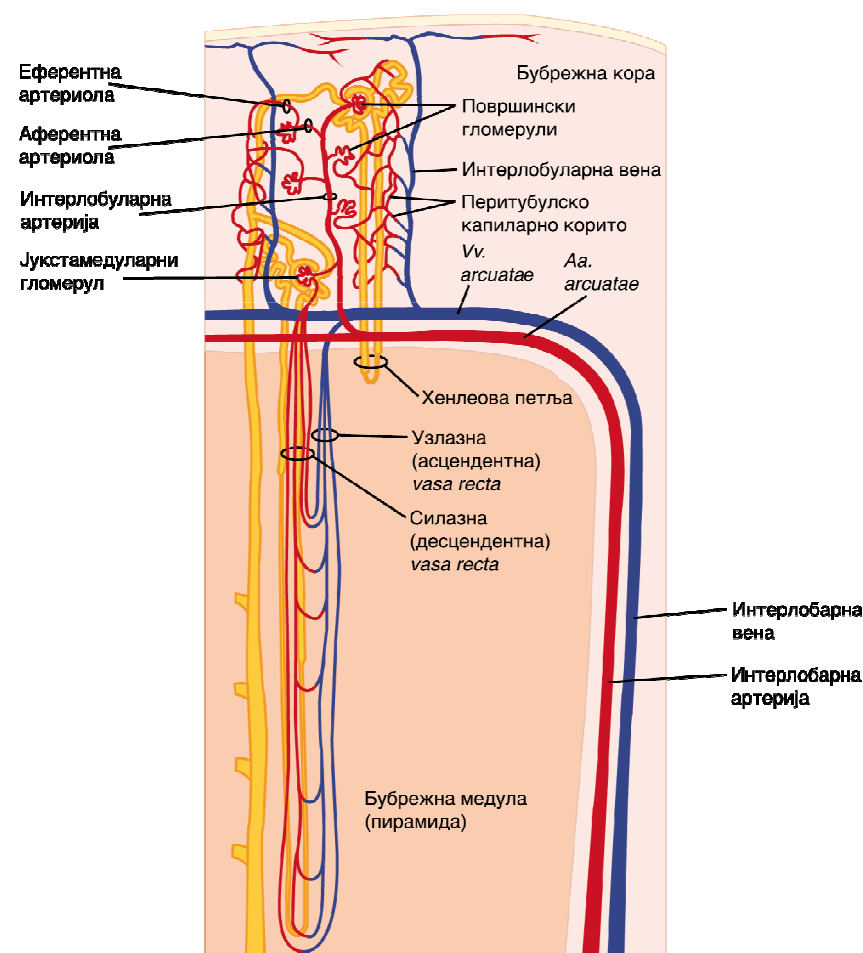
### - противструјни механизам -

(одвија се у медули бубрега уз учешће јукстамедуларних нефрона и *vasa recta*-е):

2. Повећање пропустљивости за воду епителних ћелија завршног дисталног тубула, кортикалних и медуларних сабирних каналића под дејством **ADH**

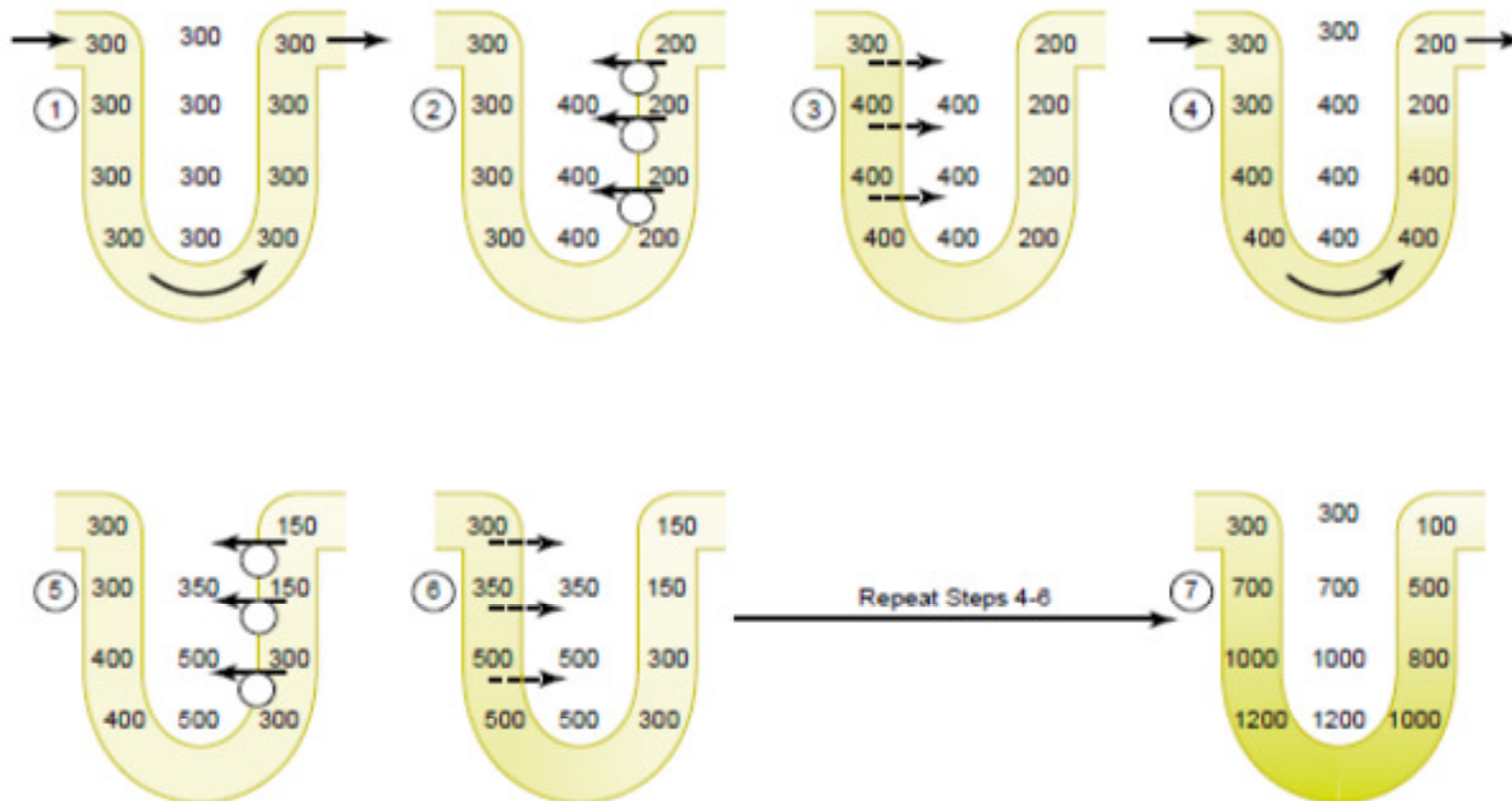
3. Задржавање вишка електролита у медуларном интерстицијуму  
(противструјни измењивачки механизам у *vasa recta*)

- обавезна запремина мокраће: 0.5 литра



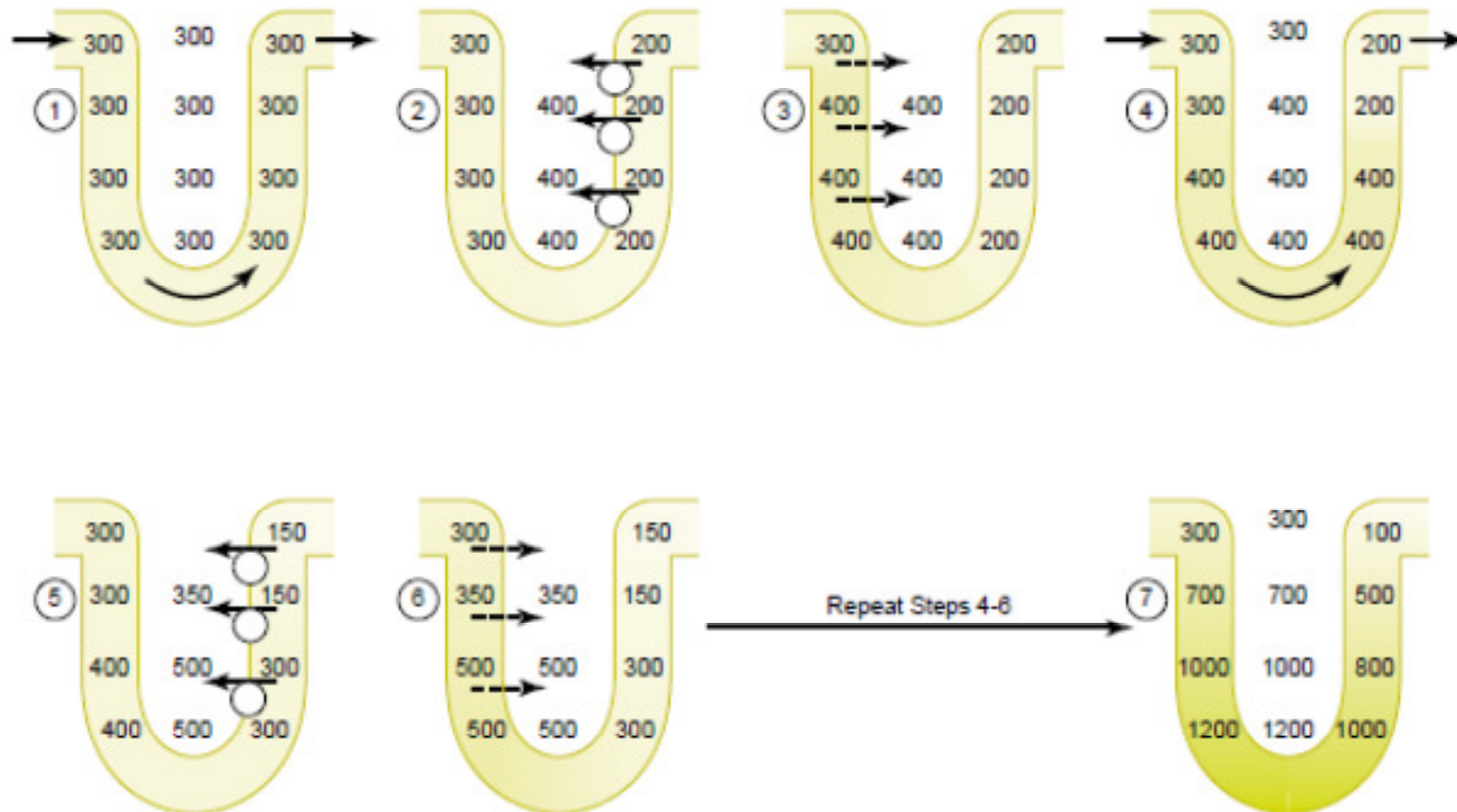
## Механизам за додатно увећање осмоларности медуларног интерстицијума – противструјни умноживач:

- активни транспорт јона из дебелог сегмента усходног крака Хенлеове петље и дилуционог сегмента дисталног тубула, у медуларни интерстицијум бубрега (до максималног концентрационог градијента између тубула и бубрежне медуле од 200 mOsm/L)
- вода дифундује из нисходног крака у интерстицијум бубрежне медуле (филтрат се концентрује изласком воде у бубрежни интерстицијум, путујући ка врху Хенлеове петље).

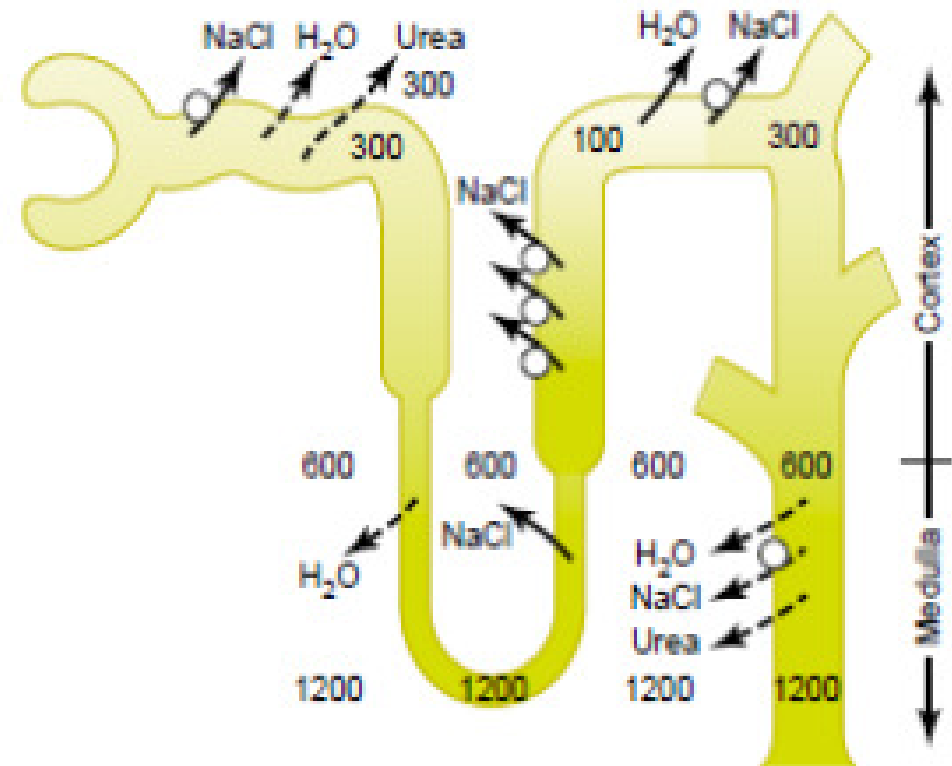


- у усходном краку Хенлеове петље (који је непропустан за воду) јони се поново транспортују из тубула у интерстицијум (понавља се процес више пута!!!) што доводи до стварања хиперосмотске медуле док се тубулска течност дилуира.

Овај процес ће постепено заробити растворене супстанце у медули и умножити концентрациони градијент који је успостављен активним испумпавањем јона из дебелог асцендентног крака Хенлеове петље, да би коначно подигао осмоларност интерстицијумске течности на **1200 до 1400 mOsm/L**.



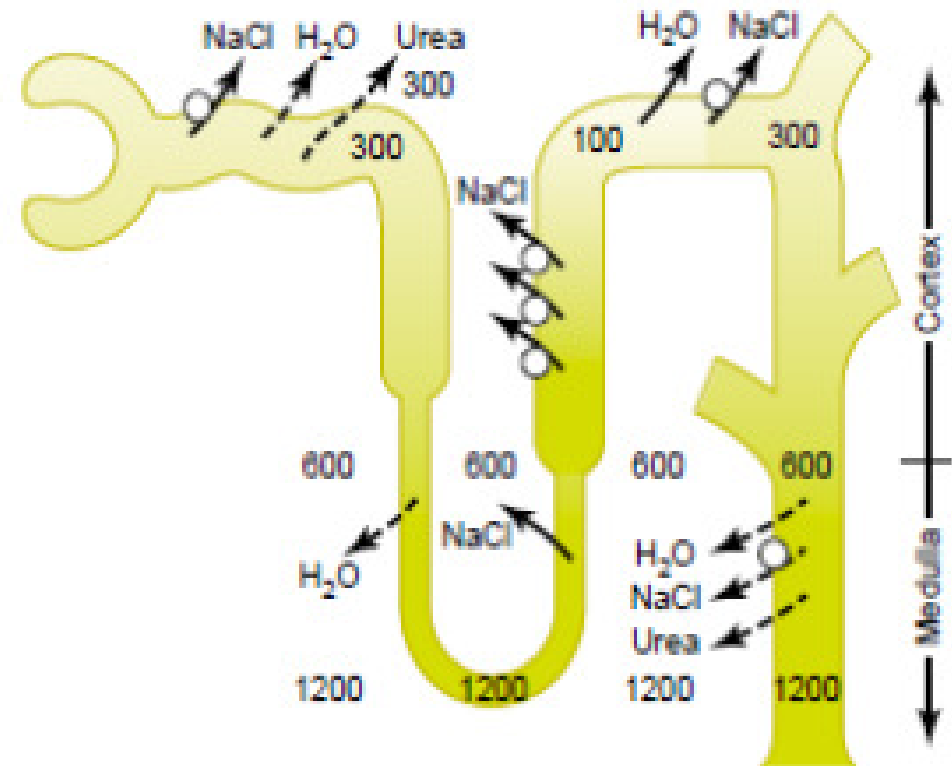
Повећање пропустљивости за воду епителних ћелија завршног дисталног тубула, кортикалних и медуларних сабирних каналића под дејством **ADH** (при високим концентрацијама **ADH** осмоларност урина се готово изједначава са осмоларношћу интерстицијума медуле ~ 1200 mOsm/l)



Formation of a concentrated urine when antidiuretic hormone (ADH) levels are high. Note that the fluid leaving the loop of Henle is dilute but becomes concentrated as water is absorbed from the distal tubules and collecting tubules. With high ADH levels, the osmolarity of the urine is about the same as the osmolarity of the renal medullary interstitial fluid in the papilla, which is about 1200 mOsm/L. (Numerical values are in milliosmoles per liter.)

Механизам деловања ADH (пептид од 10 аминокиселина који се ослобађа у неуроhipофизи а синтетише у хипоталамусу као последица активације осморецептора, услед повећања осмоларности екстрацелуларне течности):

- ADH се везује за базолатерални део мембране епителних ћелија
- активира се аденил-циклаза
- повећава се концентрација cAMP-а у ћелији



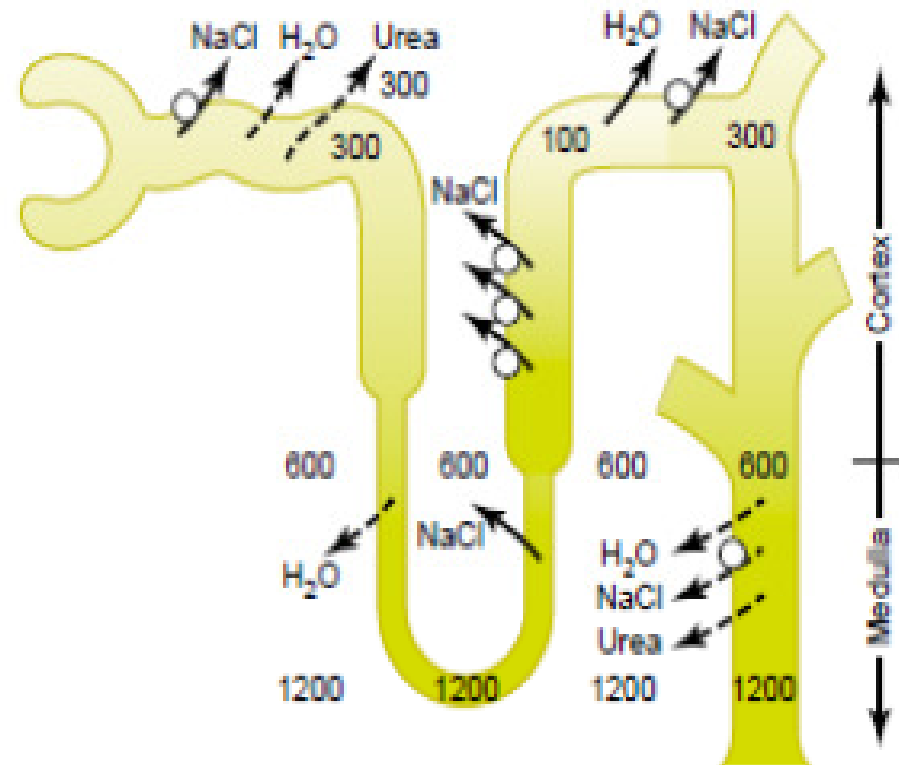
Formation of a concentrated urine when antidiuretic hormone (ADH) levels are high. Note that the fluid leaving the loop of Henle is dilute but becomes concentrated as water is absorbed from the distal tubules and collecting tubules. With high ADH levels, the osmolarity of the urine is about the same as the osmolarity of the renal medullary interstitial fluid in the papilla, which is about 1200 mOsm/L. (Numerical values are in milliosmoles per liter.)

- ◆ cAMP узрокује фосфорилацију посебних везикула које имају поре изузетно пермеабилне за воду а назване су аквапорини – и налазе се у цитоплазми епителних ћелија завршних дисталних тубула, сабирних тубула и кортикалних и медуларних сабирних каналића

- ◆ везикуле путују ка луминалној мембрани епитела бубрежних тубула, стапају се са њом и омогућавају транспорт воде кроз епителне ћелије

- ◆ цео овај процес се одиграва за 5-10 минута.

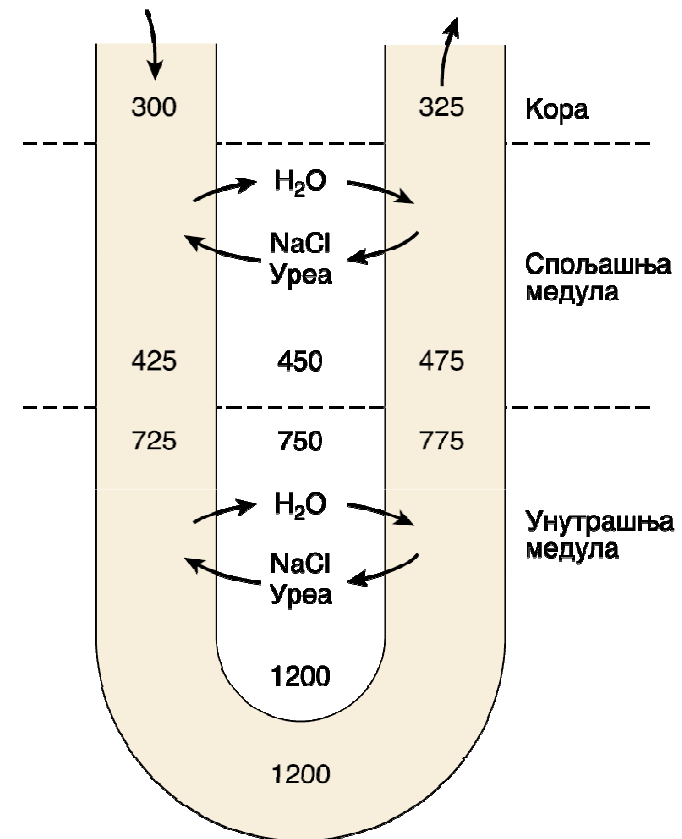
У одсуству цео процес се одвија обрнутим редоследом



Formation of a concentrated urine when antidiuretic hormone (ADH) levels are high. Note that the fluid leaving the loop of Henle is dilute but becomes concentrated as water is absorbed from the distal tubules and collecting tubules. With high ADH levels, the osmolarity of the urine is about the same as the osmolarity of the renal medullary interstitial fluid in the papilla, which is about 1200 mOsm/L. (Numerical values are in milliosmoles per liter.)

## Механизам за задржавање вишка електролита у медуларном интерстицијуму (противструјни измењивачки механизам у *vasa recta*)

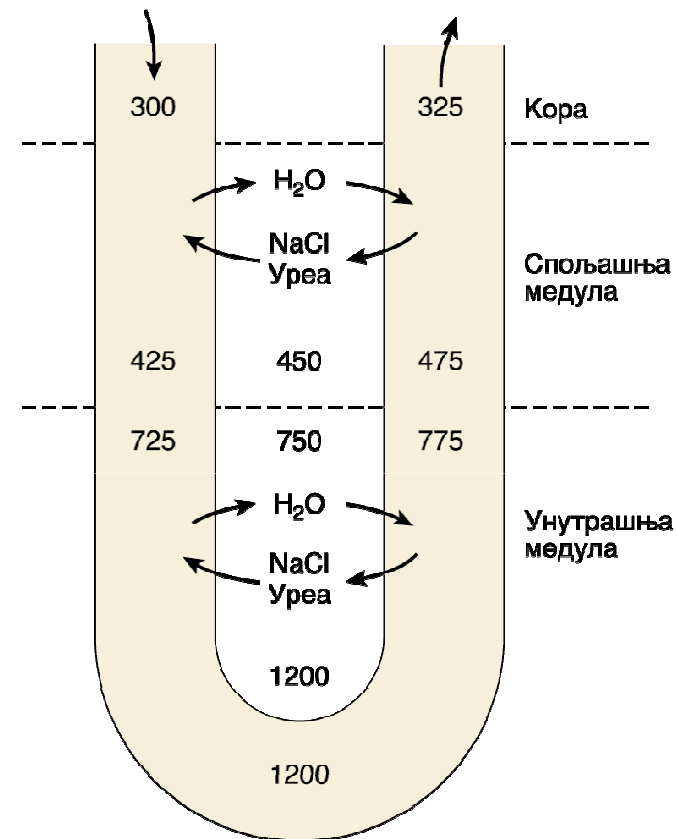
- ***vasa recta*** су облика **U** цеви, веома су пропустни, имају мали проток крви (1-2% укупног протока крви кроз бубреге)
- плазма која протиче кроз нисходни крак ***vasa recta*** постаје хиперосмоларна због изласка воде у хиперосмоларни интерстицијум и уласка јона из медуларног интерстицијума



Слика: **Функционисање *vasa recta*-е као противструјног измењивача у бубрегу.**  $NaCl$  и уреа дифундују из узлазног крака крвног суда у силазни крак, док вода дифундује из силазног у узлазни крак васкуларне петље. (Модификовано и репродуковано уз сагласност Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluid*, 3rd ed. Chicago: Yearbook Medical Publications, 1974.)



- плазма која протиче кроз усходни крак **vasa recta** смањује осмоларност због изласка јона у хипоосмоларни интерстицијум и уласка воде из интерстицијума
- крв коју одводе **vasa recta** односи јако мало јона који остају концентрисани у медуларном интерстицијуму



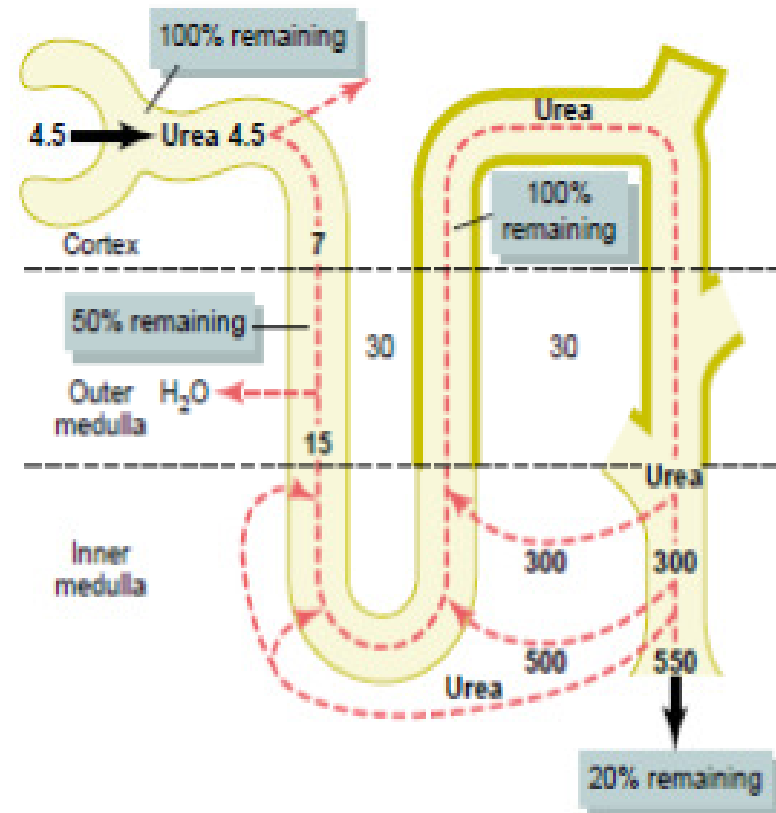
Слика: **Функционисање vasa recta-е као противструјног измењивача у бубрегу.** NaCl и уреа дифундују из узлазног крака крвног суда у силазни крак, док вода дифундује из силазног у узлазни крак васкуларне петље. (Модификовано и репродуковано уз сагласност Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluid*, 3rd ed. Chicago: Yearbook Medical Publications, 1974.)

## УРЕА - УЛОГА

Уреа учествује у успостављању хиперосмоларности бубрежног медуларног интерстицијума. Транспорт уреје се одвија помоћу транспортера за уреу (UT-A<sub>1-4</sub>), првенствено олакшаном дифузијом. Транспорт уреје у сабирним каналићима дешава се преко UT-A<sub>1</sub> и UT-A<sub>3</sub>, а оба регулише вазопресин.

Током антидиурезе, када је концентрација вазопресина висока, количина уреје која се одлаже у интерстицијум медуле расте, и на тај начин се повећава капацитет за концентровање мокраће у бубрезима.

Концентрација уреје у урину варира са количином унетих протеина у организам. Дакле, високопротеинска исхрана повећава способност бубрега да концентрује урин док исхрана сиромашна протеинима смањује способност бубрега да концентрује урин.



Уреа доприноси **(40%)** хиперосмоларности бубрежног медуларног интерстицијума

## РЕГУЛАЦИЈА ЕКСКРЕЦИЈЕ $\text{Na}^+$

$\text{Na}^+$  се филтрира у великим количинама, па се активно транспортује из свих делова тубула изузев силазног танког крака Хенлеове петље. Нормално се реапсорбује око 99% филтрираног натријума.

Постоји више регулаторних механизма за контролу излучивања (екскреције) овог јона:

- Разлике у екскрецији  $\text{Na}^+$  настају услед промена у GFR (табела на следећем слајду), као и услед промена у тубулској реапсорпцији (тубулогломерулска повратна спрега),
- Фактори који утичу на реапсорпцију  $\text{Na}^+$  су ниво алдостерона у циркулацији и других адренокортикалних хормона,
- ниво ANP (атријумског натриуретског пептида) у циркулацији и других натриуретских хормона, као и
- брзина тубулске секреције  $\text{H}^+$  и  $\text{K}^+$ .

Промене у излучивању  $\text{Na}^+$  које би се појавиле услед промена у GFR, уколико не би постојале истовремене промене у реапсорпцији  $\text{Na}^+$ .

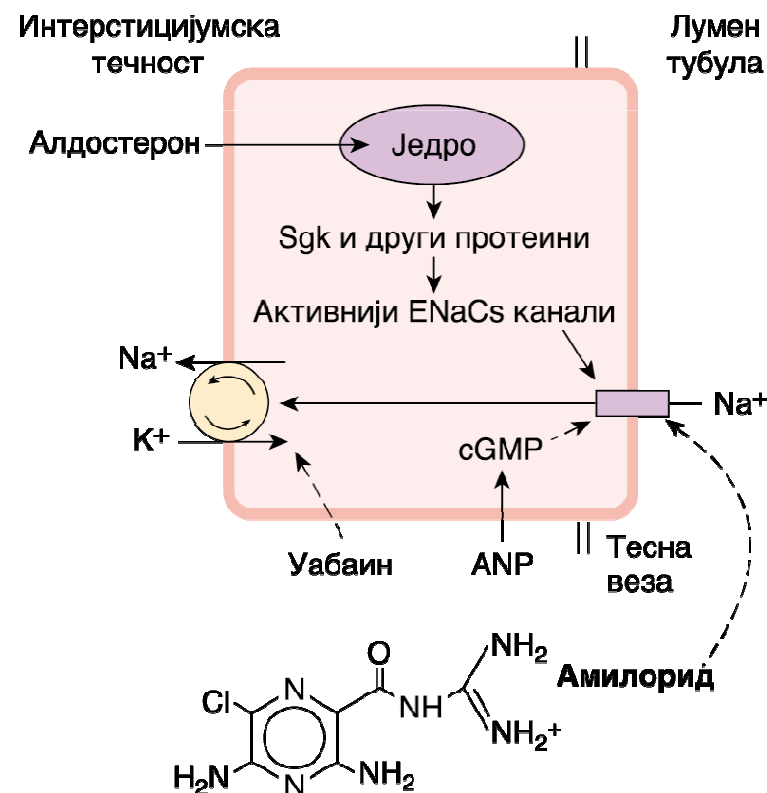
GFR (ml/min)	$\text{Na}^+$ у плазми ( $\mu\text{Eq/ml}$ )	Филтрирана количина ( $\mu\text{Eq/min}$ )	Реапсорбована количина ( $\mu\text{Eq/min}$ )	Излучена количина ( $\mu\text{Eq/min}$ )
125	145	18.125	18.000	125
127	145	18.415	18.000	415
124,1	145	18.000	18.000	0

## ЕФЕКТИ АДРЕНОКОРТИКАЛНИХ СТЕРОИДА

Минералокортикоиди надбубрежне жлезде, као што је **алдостерон**, повећавају тубулску реапсорпцију  $\text{Na}^+$  заједно са секрецијом  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ , као и реапсорпцију  $\text{Na}^+$  са  $\text{Cl}^-$  (латентни периода од 10 до 30 минута - неопходно је време да стероиди преко њиховог дејства на ДНК изазову промене у синтези протеина).

Брже дејство преко ћелијске мембране није разјашњено када је у питању излучивање  $\text{Na}^+$  код животиња.

Минералокортикоиди делују првенствено у сабирним каналићима тако што повећавају број активних натријумских канала (ENaCs) епителних ћелија овог дела нефрона.



**Бубрежна главна ћелија.**  $\text{Na}^+$  улази у епителне ћелије преко натријумских канала (ENaCs) у апикалној мембрани, а испумпава се у интерстицијумску течност радом  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФ-азе која се налази на базолатералној мембрани епителних ћелија. Алдостерон активира геном да производи серум- и глукокортикоид-регулисану киназу (sgk) и друге протеине, и број активних ENaCs се повећава.

# РЕГУЛАЦИЈА САСТАВА И ЗАПРЕМИНЕ ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНЕ ТЕЧНОСТИ

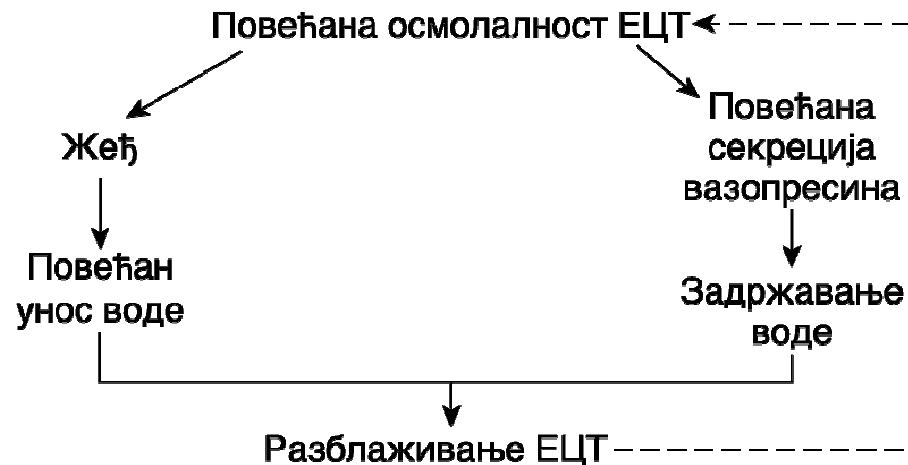
## РЕГУЛАЦИЈА ОСМОЛАЛНОСТИ

Регулација осмолалности екстрацелуларне течности:

- деловањем **антидиуретског хормона** (вазопресин) и
- **механизмима жеђи**.

Када се повећа ефективни осмотски притисак плазме, повећава се секреција вазопресина и стимулише механизам жеђи: вода се задржава у организму, разблажује се хипертонична плазма и повећава унос воде. Обрнуто, када плазма постане хипотонична, смањује се секреција вазопресина, па се излучује „вода без соли” (вишак воде у односу на растворене супстанце).

На тај начин се осмолалност телесних течности одржава у уским границама (280-295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) при чему је секреција вазопресина максимално инхибисана при осмолалности плазме од 285 mOsm/kg, а стимулисана при већим вредностима.



**Механизам регулације осмолалности ЕЦТ.** Испрекидана линија означава инхибицију. (љубазношћу J Fitzsimmons.)

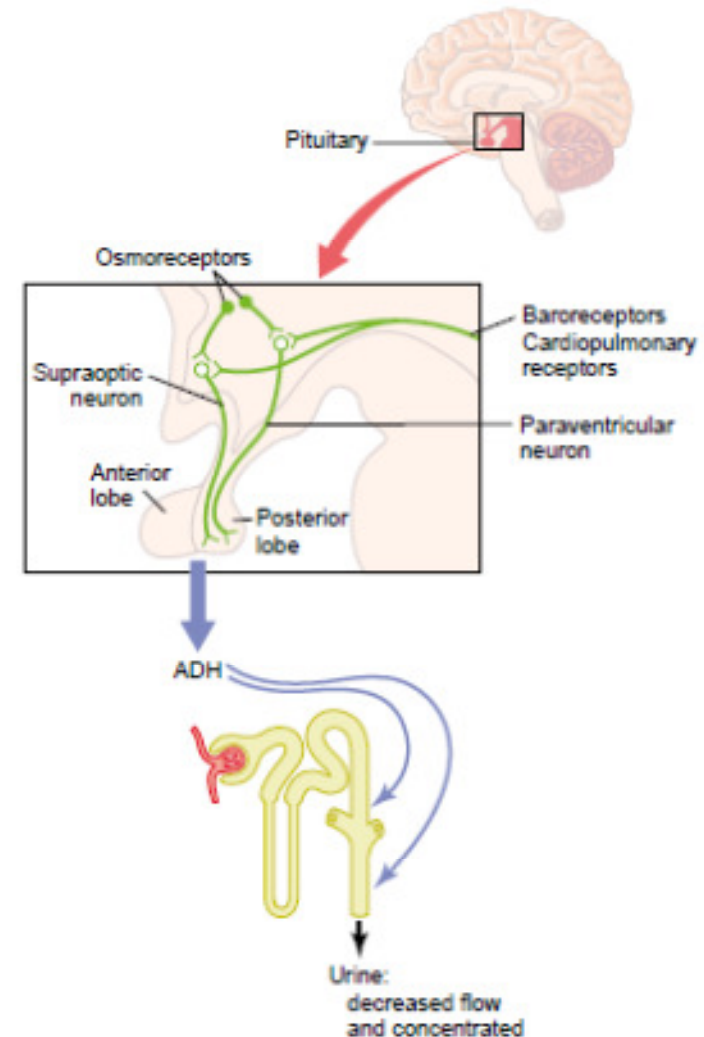
## Механизми за контролу осмоларности и концентрације натријума у екстрацелуларној течности

**Вазопресин** (полуживот је око 18 мин.) је ускладиштен у задњем режњу хипофизе и ослобађа се у циркулацију у одговору на импулсе у нервним влакнима који садрже овај хормон.

Систем осмонатријумских рецептора и ADH  
(функционална анатомија)

- супраоптичка и паравентрикуларна једра хипоталамуса – синтеза ADH
- AV3V подручје – *organum vasculosum laminae terminalis* - контрола осмоларности и секреције ADH

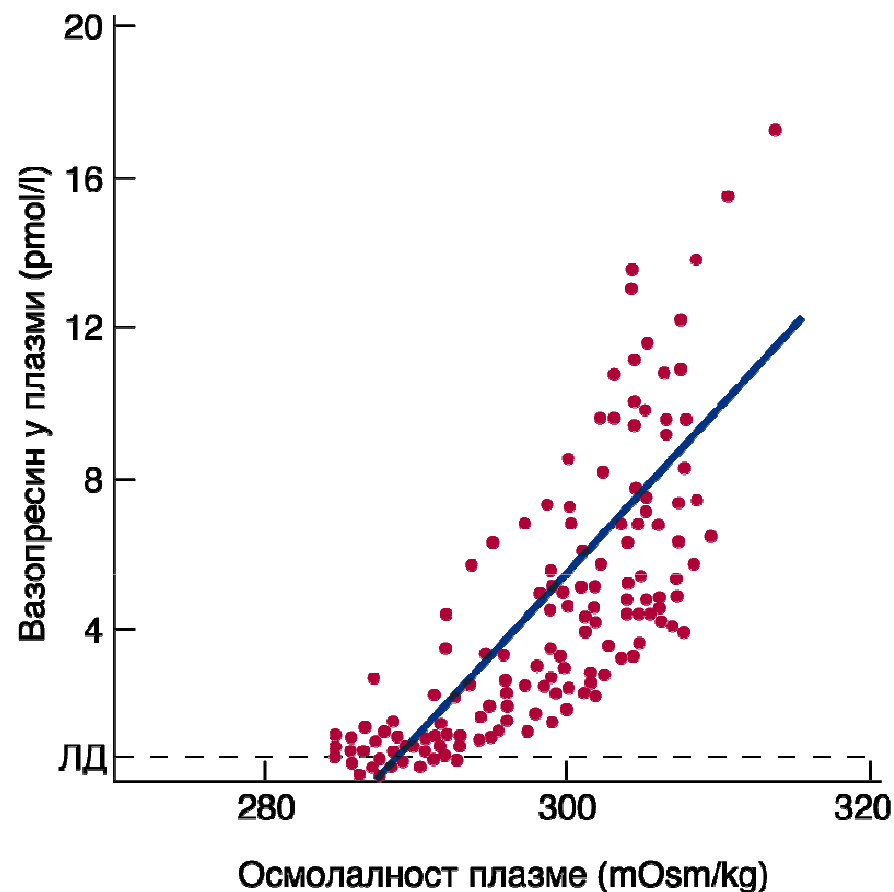
Бубрези (нефрон на слици)



## ВАЗОПРЕСИН (ADH)

Три врсте рецептора за вазопресин:  $V_{1A}$ ,  $V_{1B}$  и  $V_2$ . Сви су повезани са G-протеином. ADH повећава пропустљивост сабирних каналића у бубрезима (активација  $V_2$  рецептора и уметање аквапорина 2 у апикалне мембране главних ћелија сабирних каналића) и вода улази у хипертонични интерстицијум бубрежних пирамида. Урин постаје концентрован, а његова запремина се смањује. Општи ефекат је смањење ефективног осмотског притиска телесних течности.

У недостатку вазопресина урин је хипотоничан у односу на плазму, запремина урина се повећава и настаје нето губитак воде (повећање осмоалности плазме).



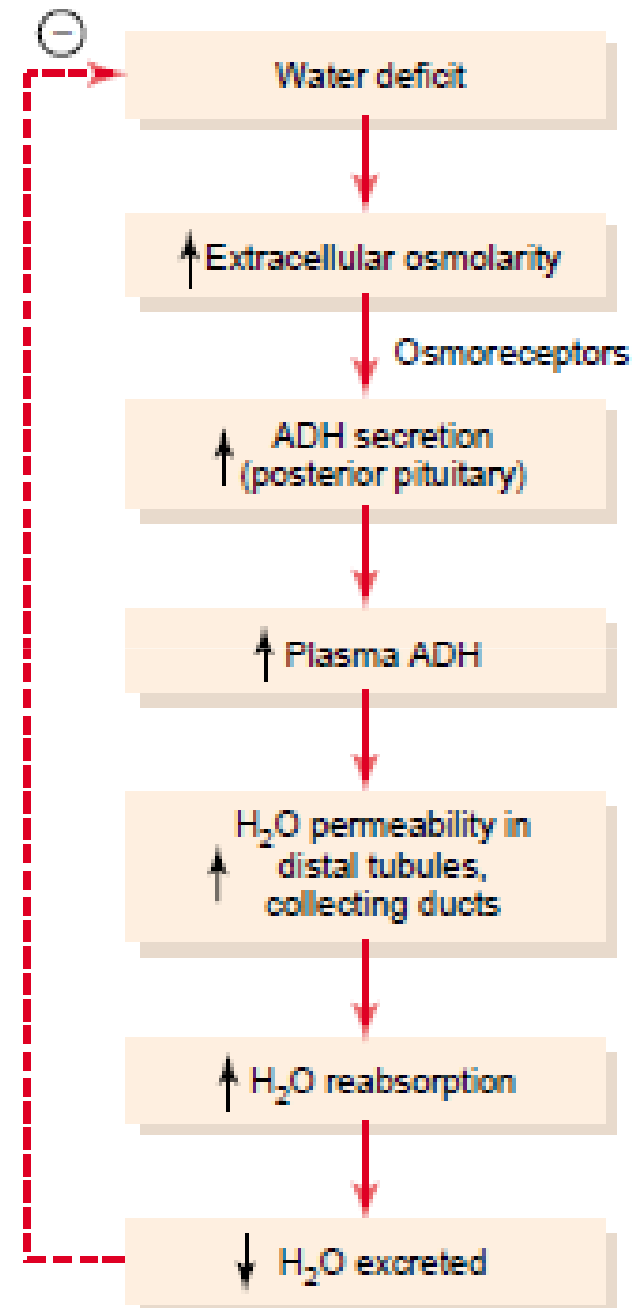
Слика: Однос између осмоалности плазме и вазопресина у плазми код одраслих здравих особа током инфузије хипертоничног раствора. ЛД, лимит (граница) детекције. (Репродуковано уз сагласност Thompson CJ, et al: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin are similar in healthy humans. Clin Sci [Colch] 1986;71:651.)



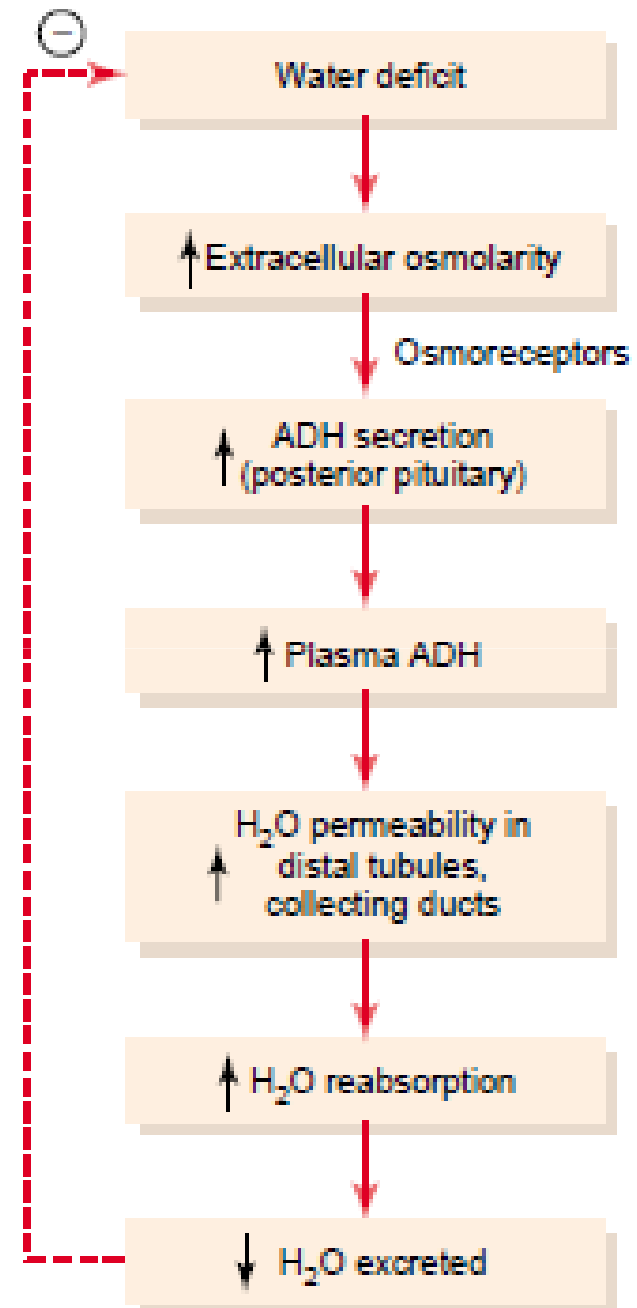
## Систем осмонатријумских рецептора и ADH (механизам)

Значајне промене у секрецији **ADH** се јављају и при промени осмолалности од само 1%. На тај начин се осмолалност плазме код здравих особа одржава веома близу вредности од 285 mOsm/l.

- повећање осмоларности екстрацелуларне течности подражава осморецепторе смештене у околини супраоптичких једара и AV3V подручја
- осморецептори подражавају супраоптичка једра (а мање паравентрикуларна једра) хипоталамуса (вероватно изазивају и осећај жеђи)
- синтетисан и ускладиштен ADH се ослобађа из завршетака ових неурона у циркулацију, у неуроhipофизи



- АДН долази до бубрега и везује се за базолатерални део мембране епителних ћелија сабирних каналића
- активира се аденил-циклаза
- повећава се концентрација cAMP
- cAMP дифундује ка луминалној мембрани и узрокује везивање везикула (поседују поре-аквапорине)
- везикуле омогућавају транспорт воде кроз епителне ћелије
- вода се реапсорбује у екстрацелуларну течност и укупна осмоларност се враћа на жељену вредност



## ЕФЕКАТ ЗАПРЕМИНЕ НА СЕКРЕЦИЈУ ВАЗОПРЕСИНА

Секреција вазопресина се повећава када се смањи запремина ЕЦТ, а смањује се када је запремина ЕЦТ велика (табела).

Табела: Преглед стимулуса који утичу на секрецију вазопресина.

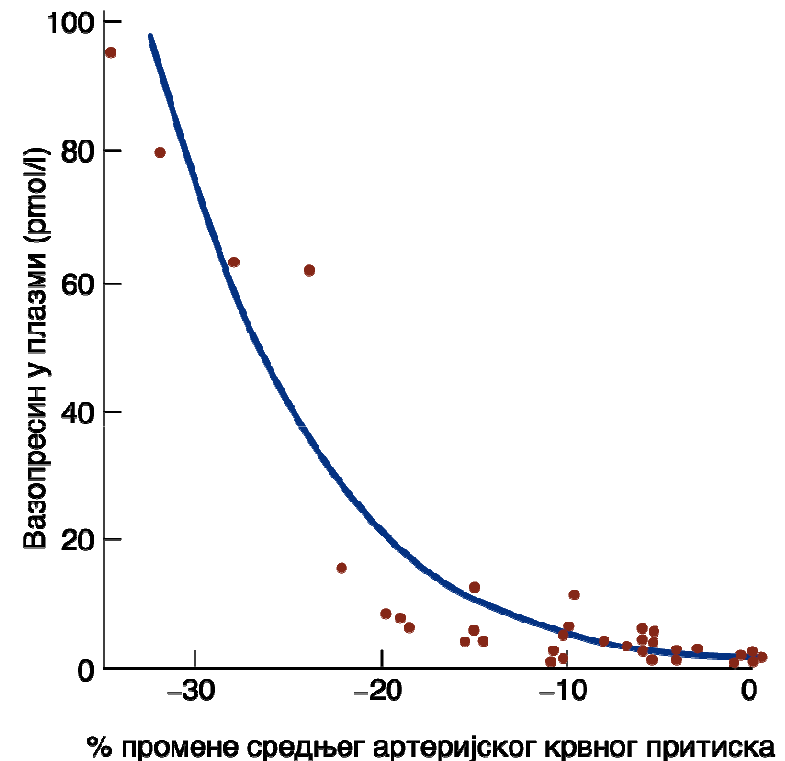
Повећана секреција вазопресина	Смањена секреција вазопресина
Повећан ефективни осмотски притисак плазме	Смањен ефективни осмотски притисак плазме
Смањена запремина ЕЦТ	Повећана запремина ЕЦТ
Бол, емоције, „стрес“, вежбање	Алкохол
Мучнина и повраћање	
Стајање	
Клофибрат, карбамазепин	
Ангиотензин II	

Сензори су рецептори за истезање (*stretch receptors*) смештених у деловима васкуларног система ниског и високог притиска. (Рецептори ниског притиска се налазе у великим венама, десној и левој преткомори и плућним крвним судовима; рецептори високог притиска су они у каротидним синусима и аортном луку).

Експоненцијално повећање вазопресина у плазми, које настаје услед смањења крвног притиска, приказано је на слици десно.

Рецептори ниског притиска региструју испуњеност васкуларног система, тако да и умерено смањење запремине крви редукује централни венски притисак без смањења артеријског притиска, што такође може да повећа количину вазопресина у плазми.

Ангиотензин II додатно појачава одговор на хиповолемију и хипотензију делујући преко циркумвентрикуларних органа да повећају секрецију вазопресина.



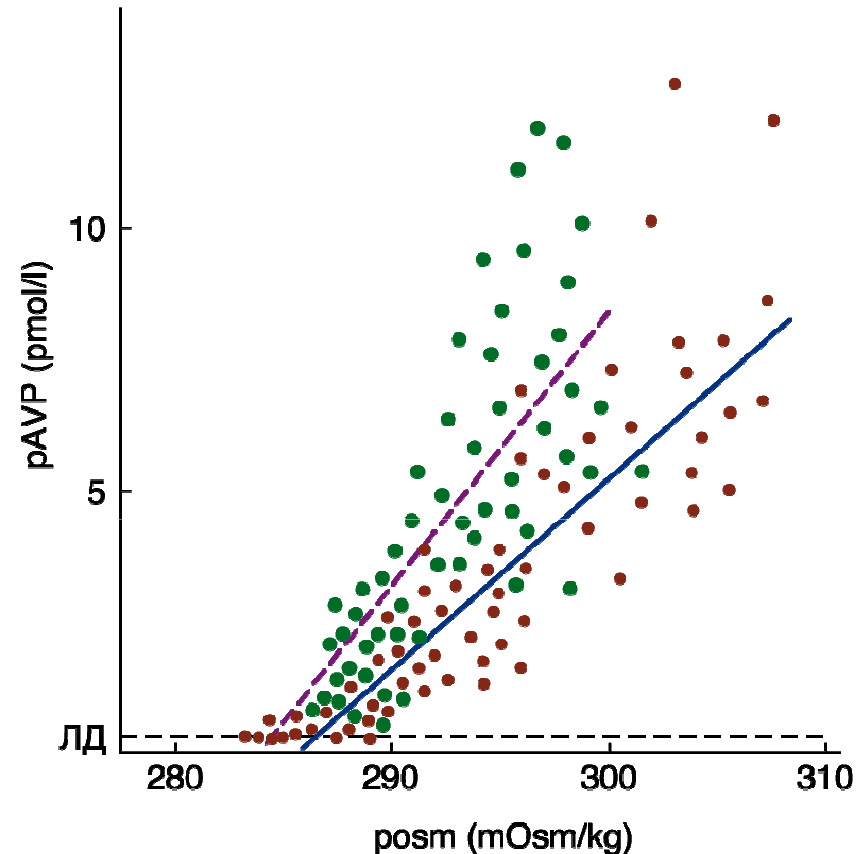
Слика: Однос између средњег артеријског крвног притиска и вазопресина у плазми здравих одраслих особа код којих је прогресивно смањење крвног притиска изазвано инфузијом градираних доза триметафана, лека који блокира ганглије. Однос је више експоненцијалан него линеаран. (Нацртано на основу података у Baylis PH: Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol 1987;253:R671.)

Хиповолемија и хипотензија које настају у условима као што је крварење изазивају ослобађање велике количине вазопресина, па се током хиповолемије крива осмотског одговора помера улево (слика) при чему се њен нагиб такође повећава. Резултат тога је задржавање воде и смањење осмоалности плазме. Ово укључује хипонатријемију, јер је  $\text{Na}^+$  најобилнија осмотски активна компонента у плазми.

### Остали стимулуси који утичу на секрецију вазопресина:

Повећавају секрецију вазопресина:  
бол, мучнина, хируршки стрес и неке емоције

Алкохол смањује његову секрецију.



Слика: Ефекти хиповолемије и хиперволемије на однос између вазопресина у плазми (pAVP) и осмоалности плазме (posm). Код 10 здравих мушкараца узимано је по седам узорака крви у различито време када је хиповолемија индукована лишавањем воде (зелени кружићи, испрекидана линија) и поново у условима хиперволемије изазване инфузијом хипертоничног раствора (црвени кружићи, пуна линија). ЛД, лимит детекције. Запазите повећан нагиб криве, као и померање улево у току хиповолемије. (Љубазношћу CJ Thompson.)

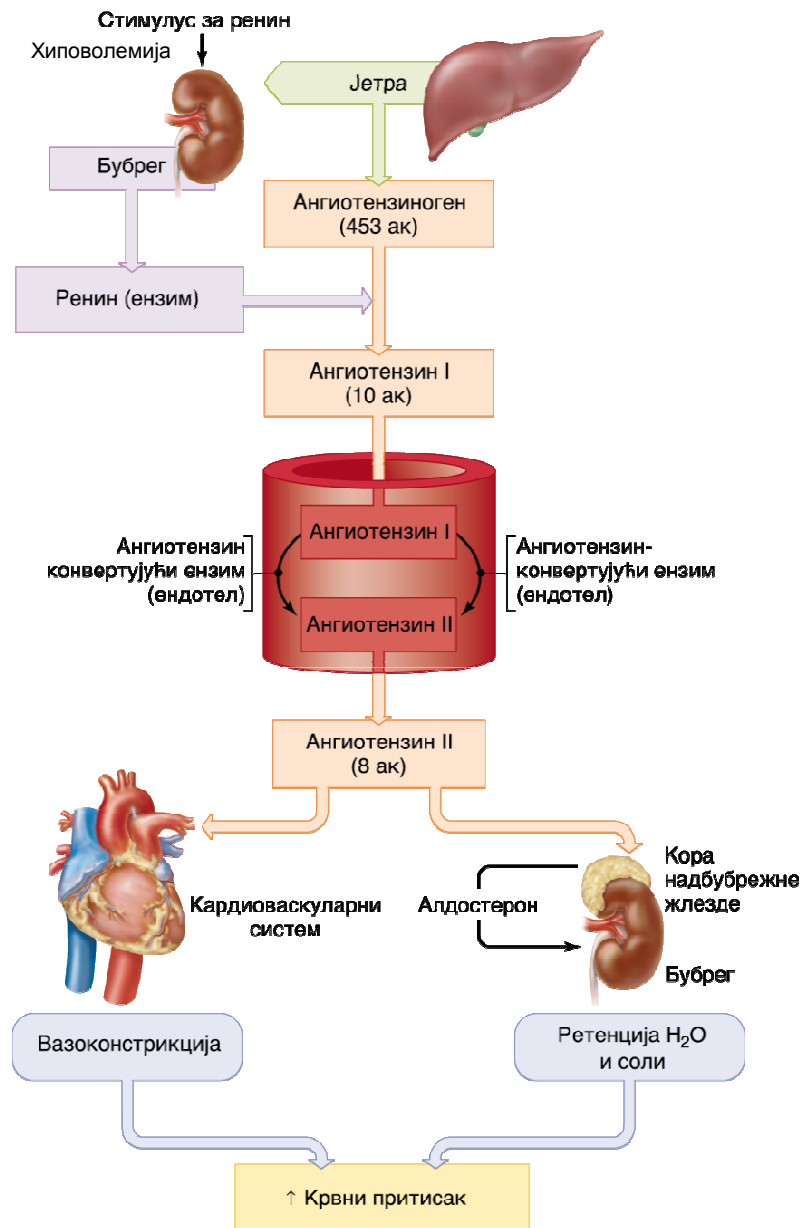
## РЕГУЛАЦИЈА ЗАПРЕМИНЕ

Запремина екстрацелуларне течности примарно је одређена укупном количином осмотски активних честица у ЕЦТ (првенствено  $\text{Na}^+$ ).

**Ангиотензин II** стимулише секрецију алдостерона и вазопресина. Он такође изазива осећај жеђи и врши констрикцију крвних судова, што доприноси одржавању крвног притиска. Сем тога, повећање запремине ЕЦТ повећава секрецију **атријумског натриуретског пептида (ANP)** и **можданог натриуретског пептида (BNP)** у срцу, а ово изазива натриурезу и диурезу (инхибиција  $\text{Na, K ATP-aze}$ ).

У болесним стањима, прекомерни губитак  $\text{Na}^+$  столицом (*diarrhea*), *урином* или знојењем знатно смањује запремину ЕСТ и може на крају проузроковати шок.

Бубрези синтетишу три хормона: 1,25 хидроксихолекалциферол, ренин и еритропоетин.

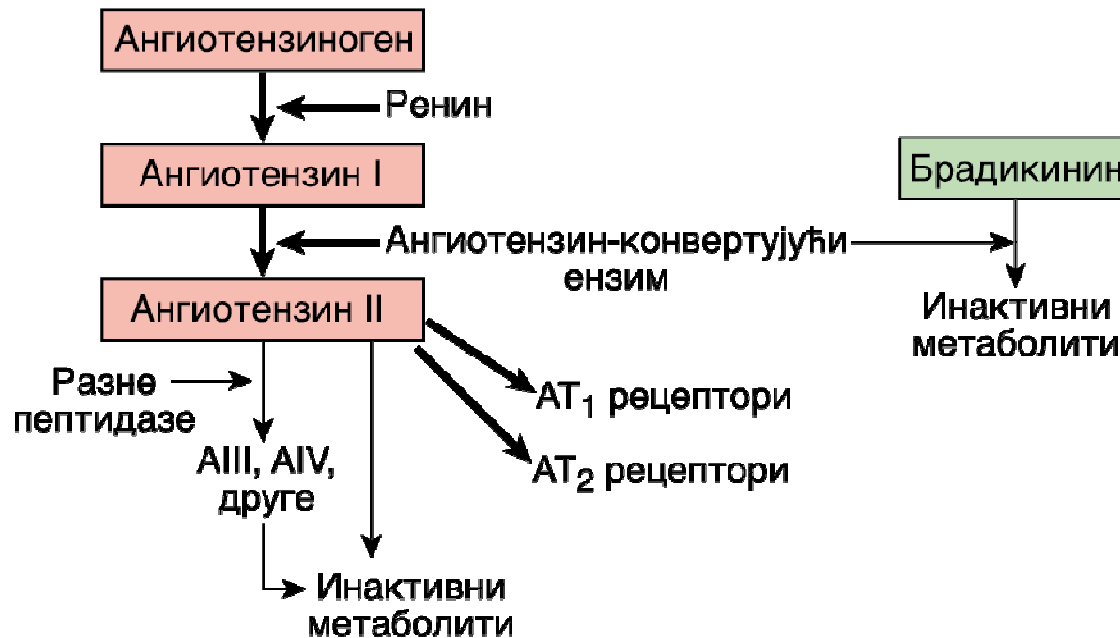


Слика: **Сумарни приказ система ренин-ангиотензин и стимулација секреције алдостерона ангиотензином II.** Концентрација ренина у плазми је ограничена ренин-ангиотензин системом, па је то главна детерминанта концентрације ангиотензина II у плазми.

# СИСТЕМ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН

## РЕНИН

**Ренин**, ензим кога синтетишу бубрези у крвоток, делује заједно са ангиотензин конвертујућим ензимом (АСЕ) да би формирао ангиотензин II. Као и други хормони, ренин се синтетише као велики препрохормон (**препроренин**). **Проренин** настаје из препроренина. Од проренина настаје **активан ренин** који је примарно, ако не и искључиво, продукт бубрега. Полуживот активног ренина у циркулацији је 80 минута или мање. Једина његова позната функција је да цепа декапептид **ангиотензин I** са аминотерминалног краја **ангиотензиногена** (супстрат ренина).

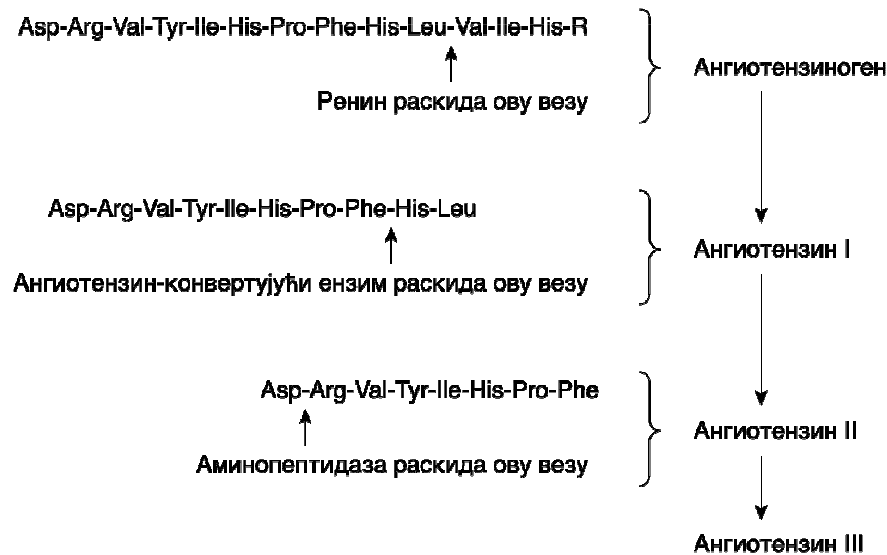


Слика: Формирање и метаболизам циркулишућих ангиотензина.

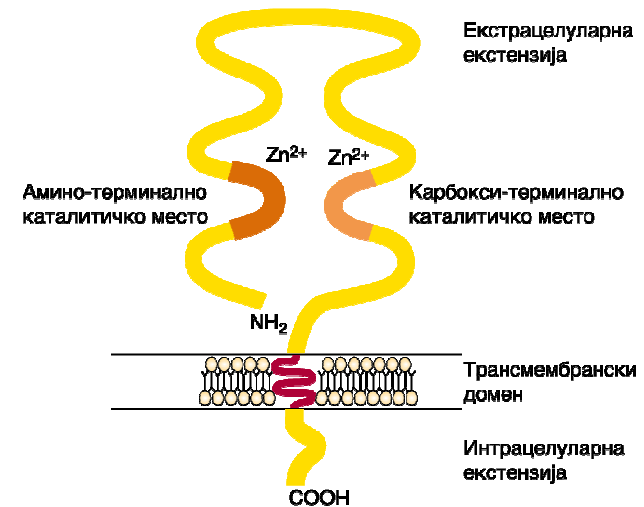
## АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋИ ЕНЗИМ И АНГИОТЕНЗИН II

Ангиотензин-конвертујући ензим (ACE) је карбоксипептидаза која од физиолошки неактивног ангиотензина I, формира октапептид **ангиотензин II**.

Највише конвертујућег ензима који узрокује стварање ангиотензина II у циркулацији налази се у ендотелним ћелијама. Велики део конверзије се дешава када крв пролази кроз плућа, али конверзије се такође дешавају и у многим другим деловима тела.



Структура аминотерминалног краја ангиотензиногена и ангиотензина I, II и III код људи.



Дијаграм структуре соматског облика ангиотензин конвертујућег ензима.



## МЕТАБОЛИЗАМ АНГИОТЕНЗИНА II

**Ангиотензин II** се брзо метаболише (полуживот у циркулацији износи 1–2 минута). Хептапептид који тада настаје има физиолошку активност и назван је **ангиотензин III**. Уклањање другог аминотерминалног остатка из ангиотензина III даје хексапептид који се понекад зове **ангиотензин IV**, за који се такође каже да има неку активност.

## ДЕЛОВАЊЕ АНГИОТЕНЗИНА

Ангиотензин I изгледа да функционише једино као прекурсор ангиотензина II и нема друге утврђене функције.

Ангиотензин II изазива констрикцију артериола и повећање систолног и дијастолног крвног притиска. (Један је од најпотентнијих познатих вазоконстриктора, 4–8 пута активнији од норадреналина) Постоје најмање две класе рецептора за ангиотензин II:  $AT_1$  и  $AT_2$ .

Ангиотензин II директно делује на кору надбубрежних жлезда да повећају секрецију алдостерона.

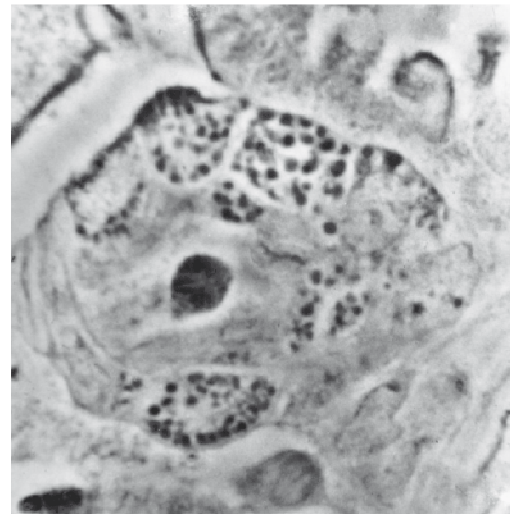
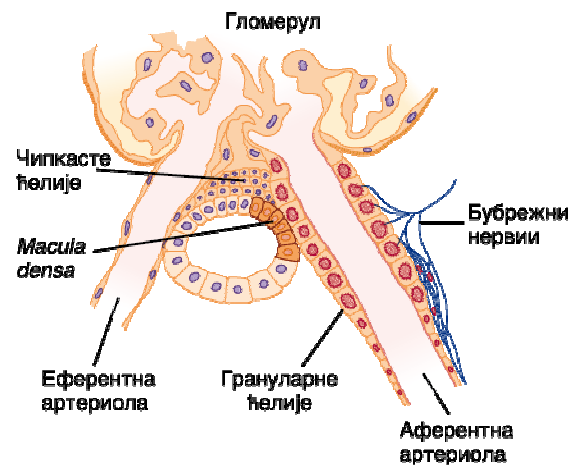
Додатни ефекти ангиотензина II обухватају и олакшано ослобађање норадреналина као и повећање секреције вазопресина и АСТН.

Ангиотензин III испољава око 40% активности ангиотензина II на крвни притисак, а делује стимулаторно на активност алдостерона у истој мери као и ангиотензин II. Продукт је распадања ангиотензина II са извесном биолошком активношћу. Вероватно то исто важи и за ангиотензин IV.

## ЈУКСТАГЛОМЕРУЛСКИ АПАРАТ

У бубрегу се ствара ренин и излучује у крвоток из **јукстагломерулских ћелија – ЈГ ћелије**. Ове епителоидне ћелије су смештене у медији аферентне артериоле, на месту уласка у гломерул. Дуж ћелијске мембране су постављене секреторне грануле које садрже ренин. Ренин је такође пронађен и у агранулираним ћелијама чипкастог изгледа које су смештене на споју између аферентне и еферентне артериоле, али његов значај на овој локацији није познат.

На месту где аферентна артериола улази у гломерул и еферентна артериола излази из њега, тубул нефрона (који потиче из истог гломерула) додирује артериоле. На том месту које означава почетак дисталног изувијаног тубула постоји модификован регион тубулског епитела назван ***macula densa* (густа мрља)**. Macula densa се налази у непосредној близини јукстагломерулских (ЈГ) ћелија. Јукстагломерулске ћелије, ћелије чипкастог изгледа и ***macula densa*** чине **јукстагломерулски апарат**.



Слика: **Лево:** дијаграм гломерула показује јукстагломерулски апарат. **Десно:** фазно контрастна фотомикрографија аферентне артериоле на препарату бубрега миша. Запазити еритроцит у лумену артериоле и гранулиране јукстагломерулске ћелије у зиду. (љубазношћу С Peil.)

Табела: **Фактори који утичу на секрецију ренина.**

<b>Стимулатори</b>
Појачана симпатичка активност преко реналних нерава
Повећање катехоламина у циркулацији
Простагландини
<b>Инхибитори</b>
Повећање реапсорпције $\text{Na}^+$ и $\text{Cl}^-$ преко <i>macula densa</i> -е
Повећање притиска у аферентној артериоли
Ангиотензин II
Вазопресин

Табела: **Фактори који повећавају секрецију ренина.**

Смањење нивоа $\text{Na}^+$
Диуретици
Хипотензија
Хеморагија
Усправан положај тела
Дехидрација
Срчана слабост
Цироза
Констрикција реналне артерије или аорте
Различити психолошки стимулуси

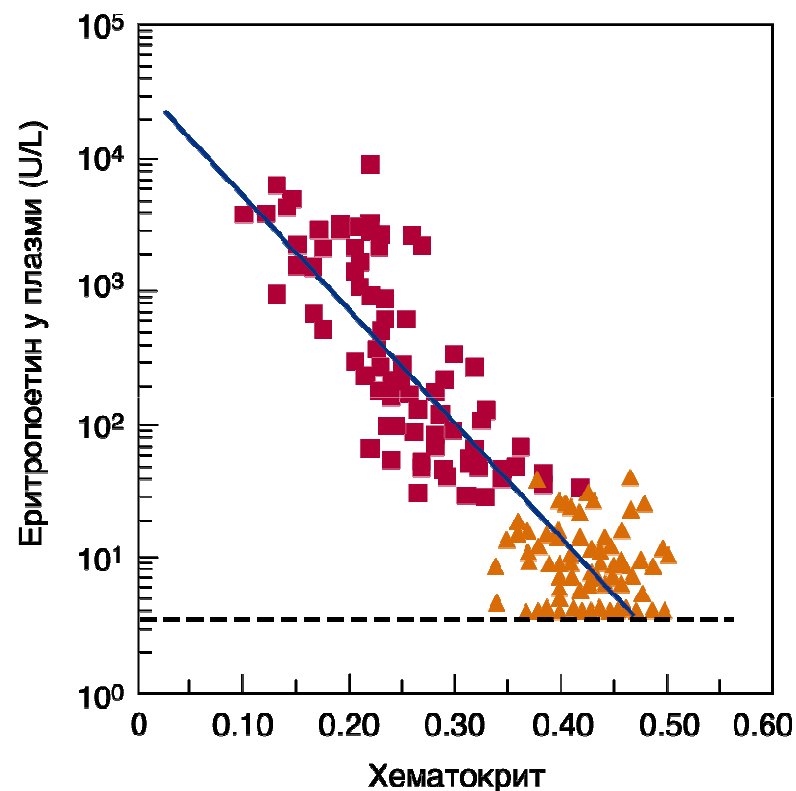
# ЕРИТРОПОЕТИН

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА

**Еритропоетин**, гликопротеин (165 аминокиселинских остатака и 4 олигосахаридна ланца). Ниво еритропоетина у крви се знатно повећава у анемији.

Еритропоетин повећава број матичних ћелија осетљивих на еритропоетин у костној сржи које се конвертују у прекурсоре еритроцита, а затим и у зреле еритроците. Рецептор за еритропоетин је линеарни протеин са једним трансмембранским доменом који је члан суперфамилије цитокинских рецептора.

Главно место инактивације еритропоетина је у јетри, а његов полуживот у циркулацији је око 5 сати. Међутим, да би се повећао број еритроцита у циркулацији под дејством еритропоетина потребно је 2–3 (5-6, Gajton) дана.



Слика: **Ниво еритропоетина у плазми код нормалних давалаца крви (троуглови) и пацијената са различитим облицима анемије (квадрати).** (Репродуковано уз сагласност Erslev AJ: Erythropoietin. N Engl J Med 1991;324:1339.)

# ЕРИТРОПОЕТИН

## ПОРЕКЛО

Код одраслих, око 85% еритропоетина потиче из бубрега, а 15% из јетре.

Када се маса бубрега код одраслих смањи због обољења бубрега или нефректомије, јетра не може да компензује недостатак еритропоетина и развија се анемија.

Еритропоетин настаје у интерстицијумским ћелијама перитубулске капиларне мреже бубрега и у перивенским хепатоцитима у јетри. Продукује се и у мозгу, у утерусу и јајоводима.

## РЕГУЛАЦИЈА СЕКРЕЦИЈЕ

Уобичајени стимулус за секрецију еритропоетина је **хипоксија**, али секрецију овог хормона такође могу да стимулишу и кобалтне соли и андрогени.

Секрецију хормона такође олакшава (фацилитује) алкалоза која се развија на великим надморским висинама.

# АЦИДИФИКАЦИЈА УРИНА И ИЗЛУЧИВАЊЕ БИКАРБОНАТА

## - Регулација ацидо-базне равнотеже -

Бубрези имају кључну улогу у одржавању ацидо-базне равнотеже, тиме што излучују киселину у истој мери у којој у организму настају неиспарљиве (неволатилне) киселине. Количина тих киселина варира у зависности од исхране, метаболизма и болести. Бубрези такође морају да филтрирају и реапсорбују бикарбонате плазме и на тај начин спрече губитак бикарбоната путем урина.

Оба процеса повезана су физиолошки, захваљујући способности нефрона да секретује  $H^+$  јоне у филтрат.

Прецизна регулација концентрације водоникових јона је суштинска зато што је активност скоро свих ензимских система у телу под утицајем концентрације водоникових јона.

На основу тога се може закључити да ће промене концентрације водоника утицати на скоро све ћелијске и телесне функције

рН вредности и концентрација водоникових јона у телесним течностима у људском организму

		Концентрација $H^+$		рН
		mEq/l	mol/l	
Желудачна HCl		150	0,15	0,8
Максимални ацидитет урина		0,03	$3 \times 10^{-5}$	4,5
Плазма	Екстремна ацидоза	0,0001	$1 \times 10^{-7}$	7,0
	Нормална ацидоза	0,00004	$4 \times 10^{-8}$	7,4
	Екстремна алкалоза	0,00002	$2 \times 10^{-8}$	7,7
Панкреасни сок		0,00001	$1 \times 10^{-8}$	8,0

Како је концентрација водоникових јона нормално ниска у организму (0.00004mmol/L или 0.00000004mol/L), и како је овако мали број тешко одредити, концентрација водоникових јона се обично изражава на логаритамској скали, коришћењем pH јединице:

$$\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+] = - \log [\text{H}^+]$$

$$\text{pH} = - \log [.000000004]$$

$$\text{pH} = 7.4$$



**Henderson-Hasselbalch**-овом једначином може се израчунати pH екстрацелуларне течности ако су познати моларна концентрација бикарбонатних јона и  $P_{CO_2}$ .

Концентрацију бикарбоната у највећој мери регулишу бубрези, док  $P_{CO_2}$  у екстрацелуларној течности контролише величина респирације. Повећањем величине респирације плућа уклањају  $CO_2$ , а смањивањем респирације  $P_{CO_2}$  се повећава.

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times P_{CO_2}}$$

Henderson-Hasselbalch-ова једначина

Нормална физиолошка ацидо-базна хомеостаза настаје удруженим напорима ова два органа, **плућа** и **бубрега**, а ацидо базни поремећаји настају када се један или оба контролна механизма оштете.

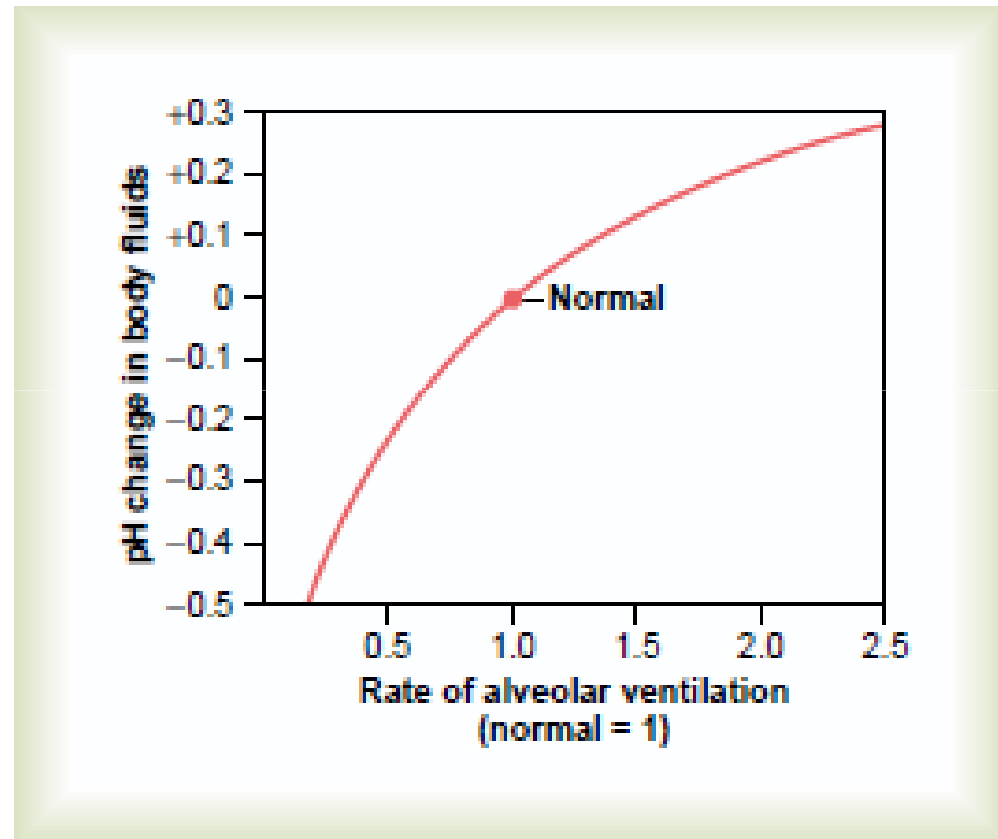
Када ацидо-базни поремећаји настају због примарних промена концентрације бикарбоната у екстрацелуларној течности, то се означава као **метаболички ацидо-базни поремећај** па ће ацидоза настала:

- смањењем концентрације бикарбоната бити **метаболичка ацидоза**, док ће
- алкалоза узрокована повећањем концентрације бикарбоната имати назив **метаболичка алкалоза**.

## Утицај алвеоларне вентилације на промену рН вредности телесних течности

Када ацидо-базни поремећаји настају због примарних промена у  $P_{CO_2}$  екстрацелуларне течности, то се означава као **респираторни ацидо-базни поремећај** па је:

- ацидоза узрокована порастом  $P_{CO_2}$  **респираторна ацидоза**, а
- алкалоза узрокована снижавањем  $P_{CO_2}$  назива се **респираторна алкалоза**.



Промене рН екстрацелуларне течности узроковане повећањем или смањењем величине алвеоларне вентилације представљене као производ од нормалне.

Главни пуфери у крви, интерстицијумској течности и интрацелуларној течности су набројани у табели. Главни пуфери у цереброспиналној течности и урину су бикарбонатни и фосфатни системи.

### Главни пуфери телесних течности.

Крв	$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
	$\text{HProt} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Prot}^-$
	$\text{HHb} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Hb}^-$
Интерстицијумска течност	$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
Интрацелуларна течност	$\text{HProt} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Prot}^-$
	$\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$

## Системи за контролу ацидобазне равнотеже:

а. Ацидобазни **пуферски** системи у телесним течностима (**прва** линија одбране, реагују у делићу секунде)

- бикарбонатни пуферски систем
- фосфатни пуферски систем
- протеински пуферски систем

## Системи за контролу ацидобазне равнотеже:

- б. **Респирацијски систем** за контролу ацидобазне равнотеже (**друга** линија одбране, реагује у току неколико минута, одговори се појављују у року од 3 до 10 минута)
- в. **Бубрежни систем** за контролу ацидобазне равнотеже (**трећа** линија одбране од промена у ацидо-базној равнотежи, најмоћнији и најспорији систем, једини способан да уклони вишак водоникових јона из организма)

## Бубрежни систем за контролу ацидобазне равнотеже:

- а. Контрола концентрације бикарбонатних јона у екстрацелуларној течности
- б. Контрола концентрације водоникових јона у екстрацелуларној течности
  - секундарни активни транспорт јона водоника (контратранспорт са натријумом) у проксималним тубулима бубрега
  - примарни активни транспорт јона водоника почевши од дисталних тубула бубрега

## БУБРЕЖНА СЕКРЕЦИЈА $\text{H}^+$

Ћелије проксималних и дисталних тубула секретују јоне водоника, слично као и ћелије желудачних жлезда. Секреција водоника се такође одвија и у сабирним каналићима. Транспортер чијим радом се одвија секреција  $\text{H}^+$  у проксималним тубулима је Na-H измењивач (пример секундарног активног транспорта);

$\text{Na}^+$  јони се премештају из унутрашњости ћелије у интерстицијум помоћу Na, K ATP-азе која се налази на базолатералној мембрани. Na, K ATP-аза својим радом одржава низак интрацелуларни ниво  $\text{Na}^+$ , чиме омогућава да  $\text{Na}^+$  уђе у ћелију из лумена тубула, помоћу Na-H измењивача. Na-H измењивач врши секрецију водоникових јона ( $\text{H}^+$ ) у лумен у замену за јоне натријума ( $\text{Na}^+$ ).

Секретовани  $\text{H}^+$  јон се спаја са филтрираним  $\text{HCO}_3^-$  при чему настаје  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , а карбоанхидраза која се налази на апикалној страни мембране проксималног тубула катализује настанак  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$  из  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Апикална мембрана епителних ћелија проксималног тубула је пропустљива за  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ , који брзо улазе у тубул. У проксималном тубулу се реапсорбује 80% филтрираног  $\text{HCO}_3^-$ .

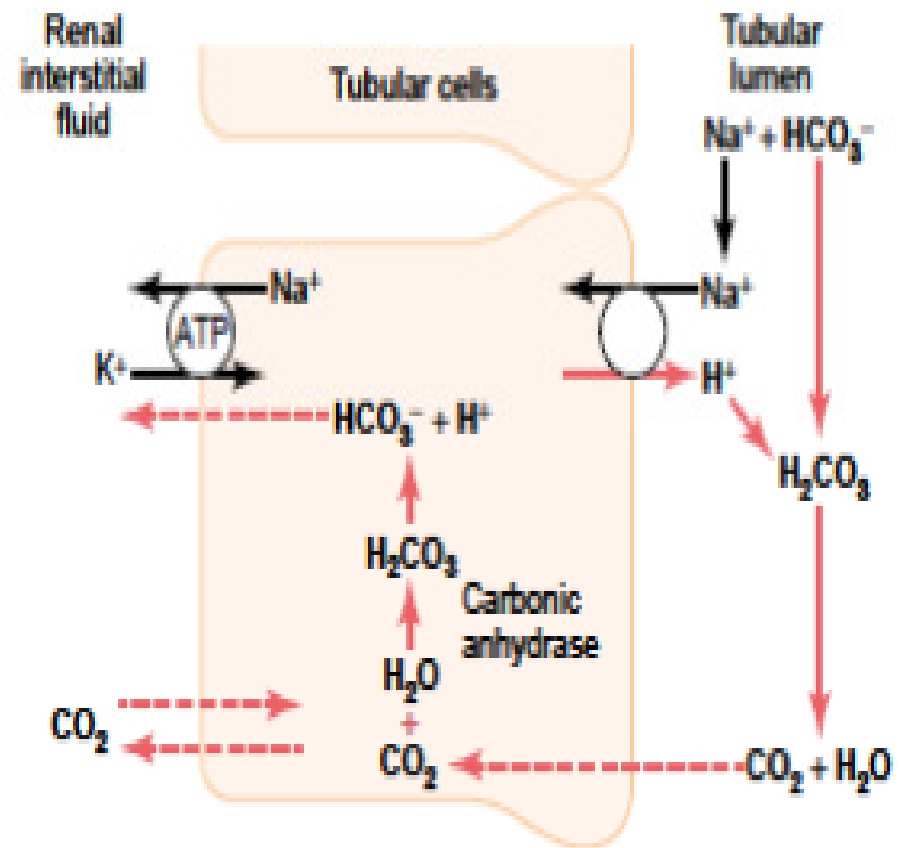
Карбоанхидраза се такође налази и унутар ћелије где катализује настајање  $\text{H}_2\text{CO}_3$  из  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ .  $\text{H}_2\text{CO}_3$  дисосује на  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ ;  $\text{H}^+$  се секретује у лумен тубула, као што је претходно поменуто, а настали  $\text{HCO}_3^-$  дифундује у интерстицијумску течност.

Тако, за сваки секретован  $\text{H}^+$  јон, један  $\text{Na}^+$  јон и један  $\text{HCO}_3^-$  јон прелазе у интерстицијумску течност.



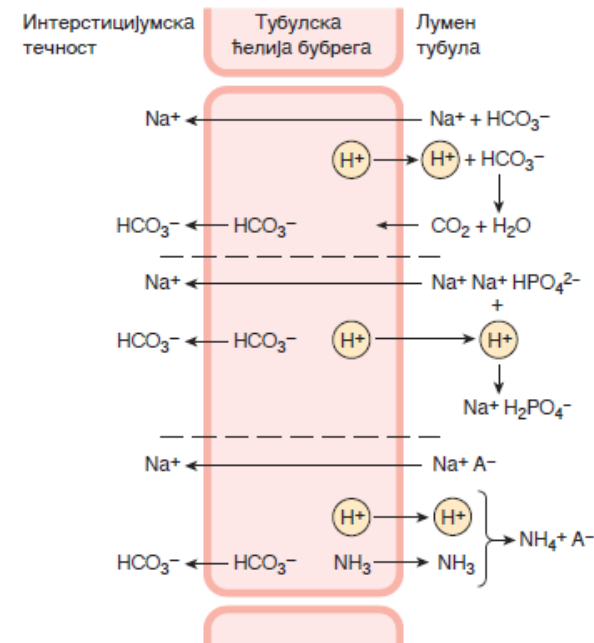
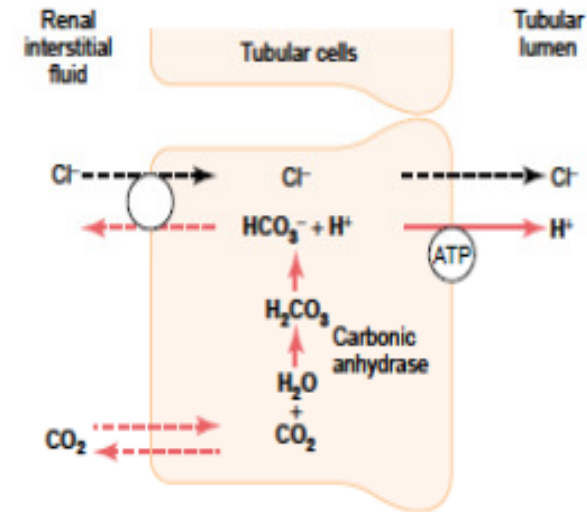
## Секундарни активни транспорт јона водоника (контратранспорт са натријумом) у проксималним тубулима бубрега:

- Угљендиоксид улази у епителне ћелије и са водом формира угљену киселину која дисосује на  $\text{H}^+$  јон и бикарбонатни јон (дифундује из ћелије)
- Активна секреција  $\text{H}^+$  јона у замену за  $\text{Na}^+$  јоне
- Реакција  $\text{H}^+$  јона са бикарбонатним јонима – формирање угљене киселине
- Разлагање угљене киселине на воду (елиминише се мокраћом) и угљендиоксид (преузима се у епителне ћелије)
- Процес се понавља



## Примарни активни транспорт јона водоника почевши од дисталних тубула бубрега:

- Примарна активна секреција водоникових јона кроз луминалну мембрану епителних ћелија дисталног и сабирних тубула. Запажа се да се један бикарбонатни јон реапсорбује у циркулацију за сваки секретовани јон водоника, а хлоридни јон се пасивно секретује заједно са  $H^+$ .
- Секреција се одиграва у уметнутим (интеркалатним- „I”) ћелијама завршних дисталних тубула и сабирних тубула.
- Водоникови јони могу да се секретују и против великог концентрацијског градијента (и до 1000x)

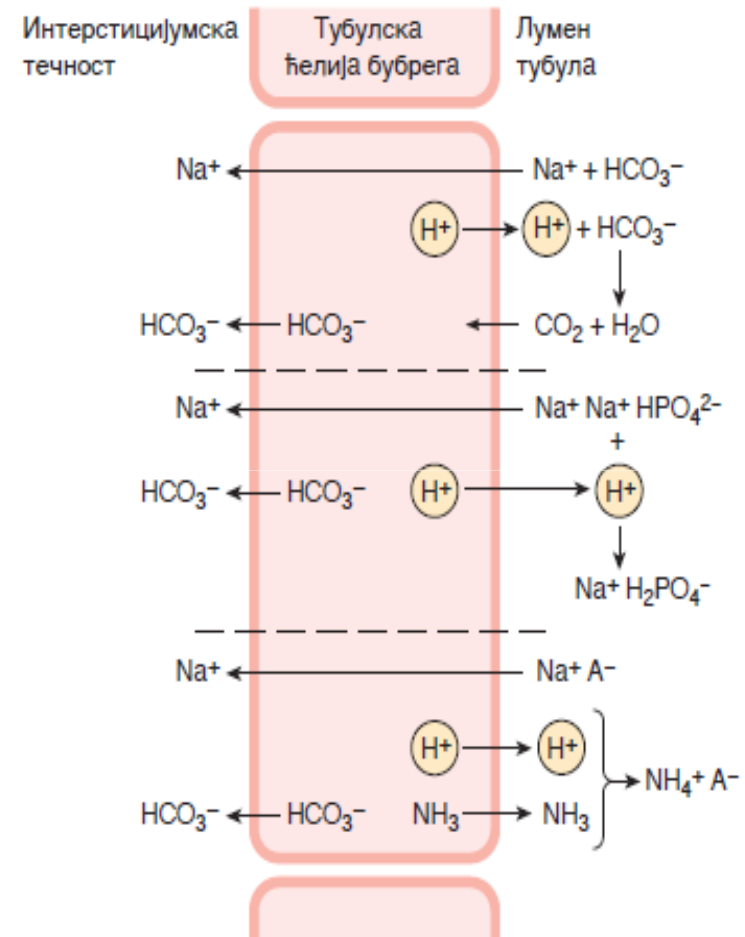


## H<sup>+</sup> У УРИНУ

Количина киселине која се секретује зависи од накнадног низа догађаја који модификују састав урина у тубулима. Максимални градијент за H<sup>+</sup> против кога транспортни механизми могу да секретују овај јон код људи, одговара рН вредности урина која износи око 4,5. То је концентрација H<sup>+</sup> јона у урину која је 1.000 пута већа од оне у плазми. рН вредност од 4,5 је гранична рН, и нормално се достиже у сабирним каналићима. Да нема пуфера који „везују” H<sup>+</sup> у урину, ова рН вредност би се достигла брже и секреција H<sup>+</sup> би тада престала. Међутим, **три** важне реакције у тубулској течности уклањају слободни H<sup>+</sup>, и на тај начин омогућавају да се секретује већа количина киселине.

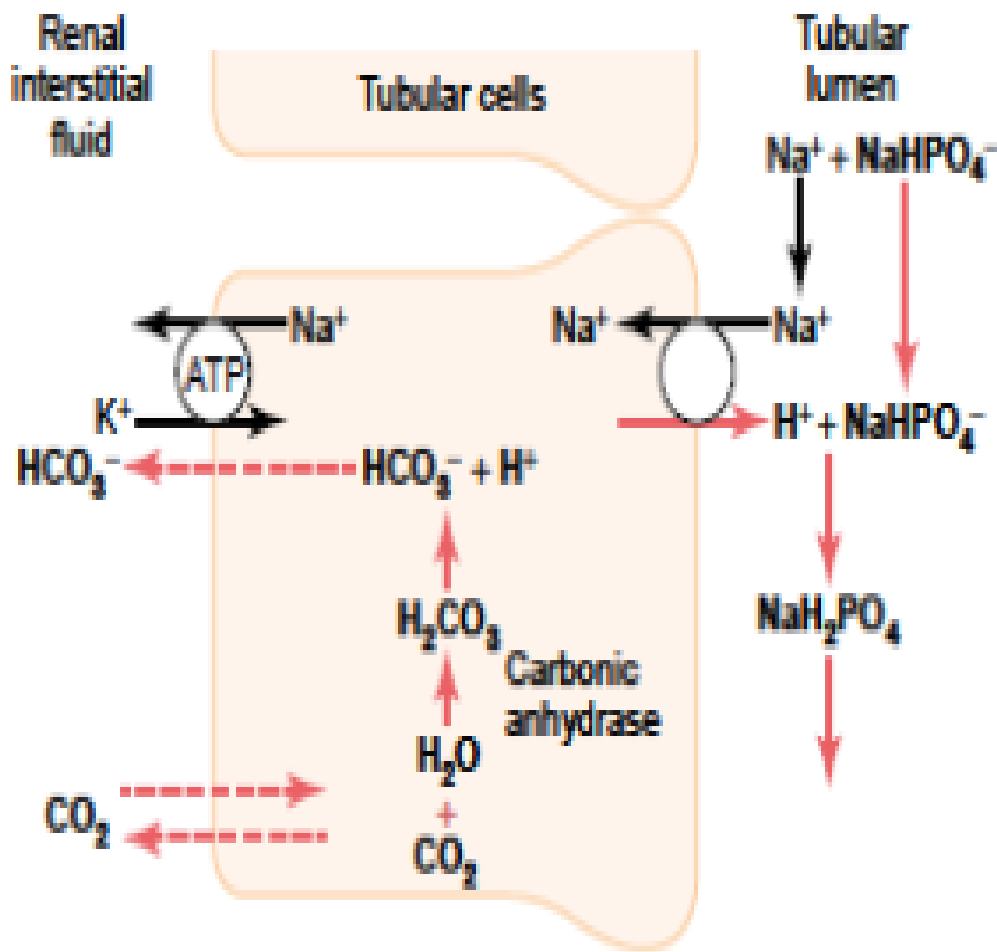
Ту спадају:

- реакције H<sup>+</sup> са HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> када настају H<sub>2</sub>O и CO<sub>2</sub>,
- реакције са HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> у којој настаје H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (титрабилна киселина), и
- реакције са NH<sub>3</sub> у којој настаје NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.



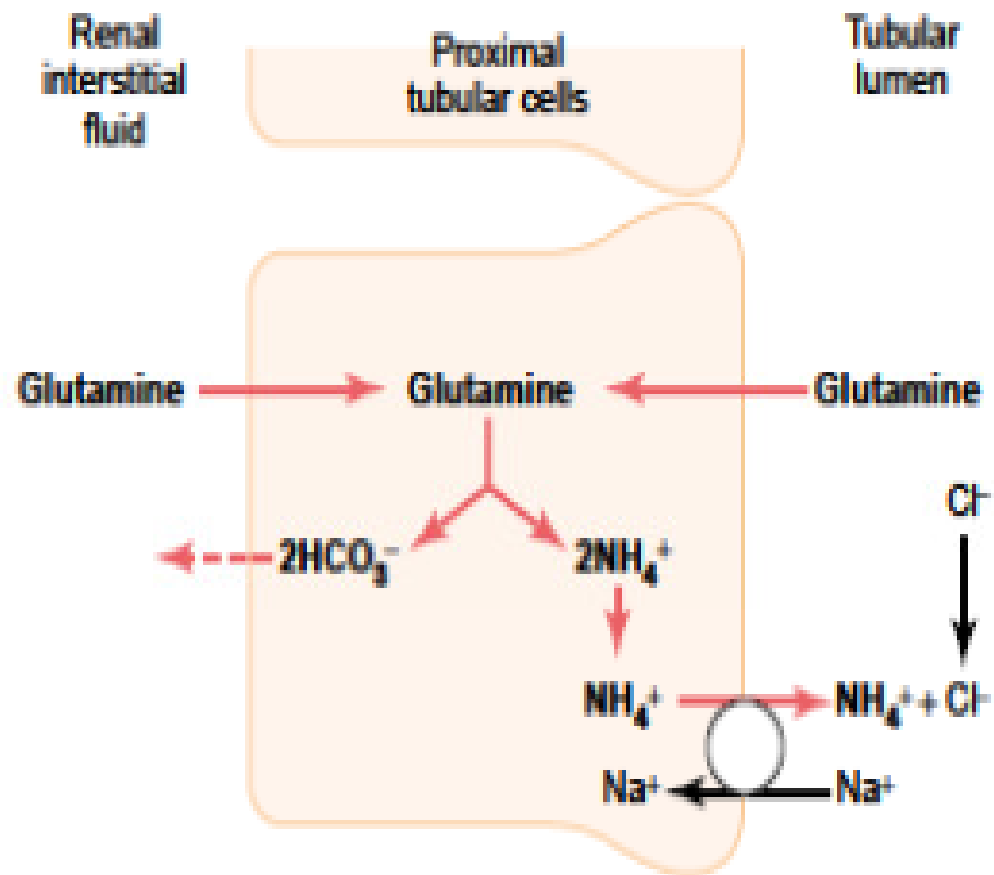
## Пуферовање секретованих водоникових јона фосфатним пуфером у тубулском филтрату

Пуферовање секретованих водоникових јона филтрираним фосфатом ( $\text{NaHPO}_4$ ) у тубулском филтрату. Запажа се да се нови бикарбонат враћа у крв за сваки  $\text{NaHPO}_4$  који реагује са секретованим водониковим јоном.



## Механизам секреције водоникових јона амонијачним пуфером у епителним ћелијама тубула (Na-амонијумска пумпа)

Производња и секреција амонијума ( $\text{NH}_4$ ) у ћелијама проксималног тубула. Глутамин се метаболише у ћелији дајући  $\text{NH}_4$  и бикарбонат. Амонијум јон ( $\text{NH}_4$ ) се активно секретује у лумен помоћу натријум -  $\text{NH}_4$  пумпе. За сваки метаболисани молекул глутамина, производе се и секретују два  $\text{NH}_4$ , а два  $\text{HCO}_3^-$  се враћају у крв (врло мало доприноси титрабилном ацидитету).



## Пуферизовање секретованих водоникових јона амонијачним пуфером у тубулском филтрату

Пуферовање секретованог водониковог јона амонијаком ( $\text{NH}_4$ ) у сабирним тубулама. Амонијак дифундује у тубулски лумен где реагује са секретованим водониковим јонима и настаје  $\text{NH}_4$  који се онда излучује. За сваки излучени  $\text{NH}_4$  јон, у тубулским ћелијама се ствара нови бикарбонат и враћа у крв.

