

Физиология выделительной системы



Функции почек:

1. Выделительная функция (избыток воды, неорганических и органических веществ, продукты азотистого обмена и чужеродные вещества).
2. Регуляция водного баланса (за счет изменения объема выводимой с мочой воды).
3. Регуляция постоянства осмотического давления (за счет изменения выведения осмотически активных веществ: солей, мочевины, глюкозы).
4. Регуляция ионного состава жидкостей (за счет избирательного выведения ионов с мочой).

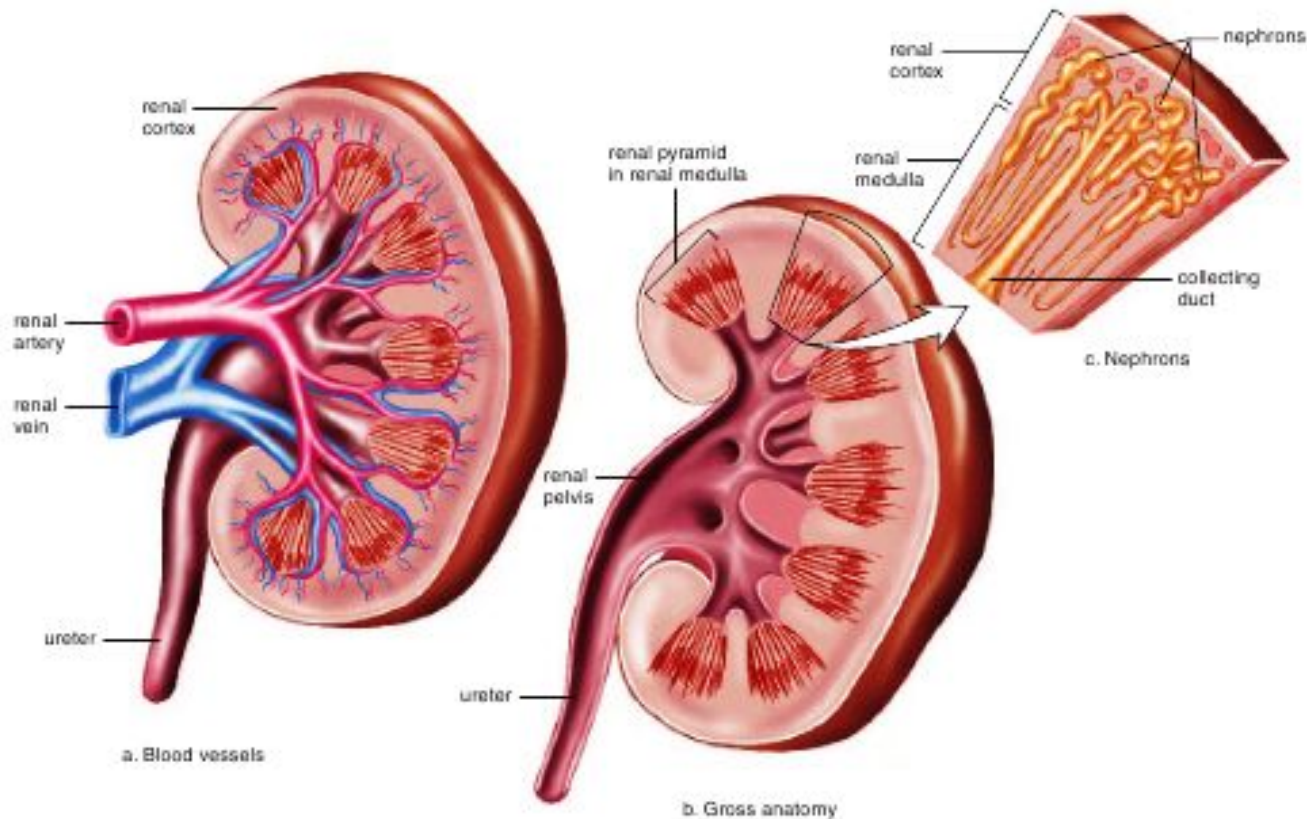
5. Регуляция кислотно-основного состояния (путем экскреции H^+ , нелетучих кислот и оснований).
6. Инкреторная функция (ренин, активная форма витамина D, простагландины, брадикинины, урокиназа).

Урокиназа – мощный активатор **плазминогена** – участвует в фибринолизе.

Завершается процессе конвергенции **витамина D_3** , в **1,25-дигидрооксихолекальциферол (кальцитриол)**; регулирующий процесс реабсорбции Ca^{2+} в кишечнике и почках.

7. Регуляция уровня АД (секреция ренина, экскреция Na^+ и воды, изменение ОЦК).
8. Регуляция эритропоэза (секреция эритропоэтина).
9. Регуляция гемостаза (секреция урокиназы, тромбопластина, тромбосана, участие в обмене гепарина).
10. Метаболическая функция (участие в обмене белков, липидов и углеводов).
11. Защитная функция (удаление чужеродных, часто токсических веществ).

Строение почки



Каждая почка состоит из наружного (коркового) и внутреннего (мозгового модулярного) слоев.

Мозговое вещество представлено пирамидами, основания которых обращены в сторону коры, а вершины открываются в почечную лоханку.

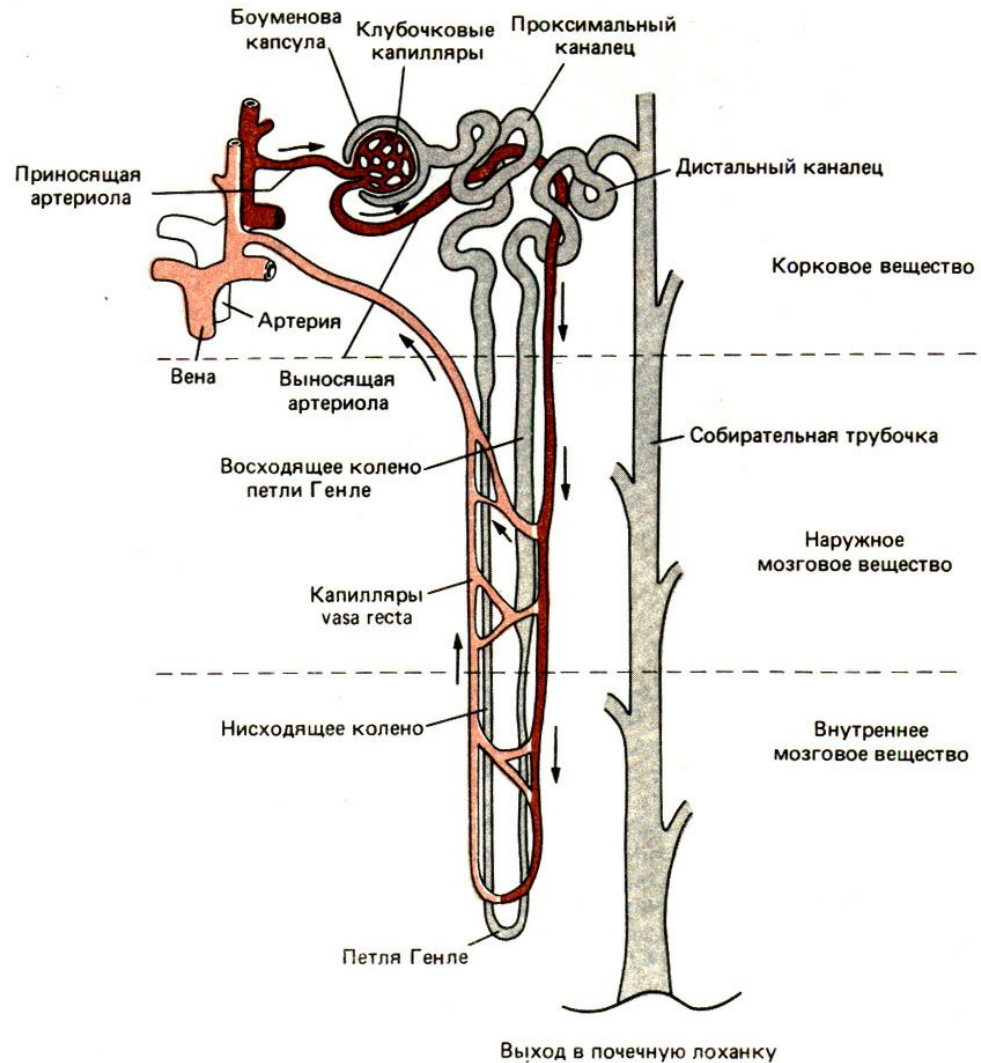
В зрелой почке человека содержится более 1 млн. нефронов.

Нефроны функционируют попеременно с определенной периодичностью.

Структура нефрона

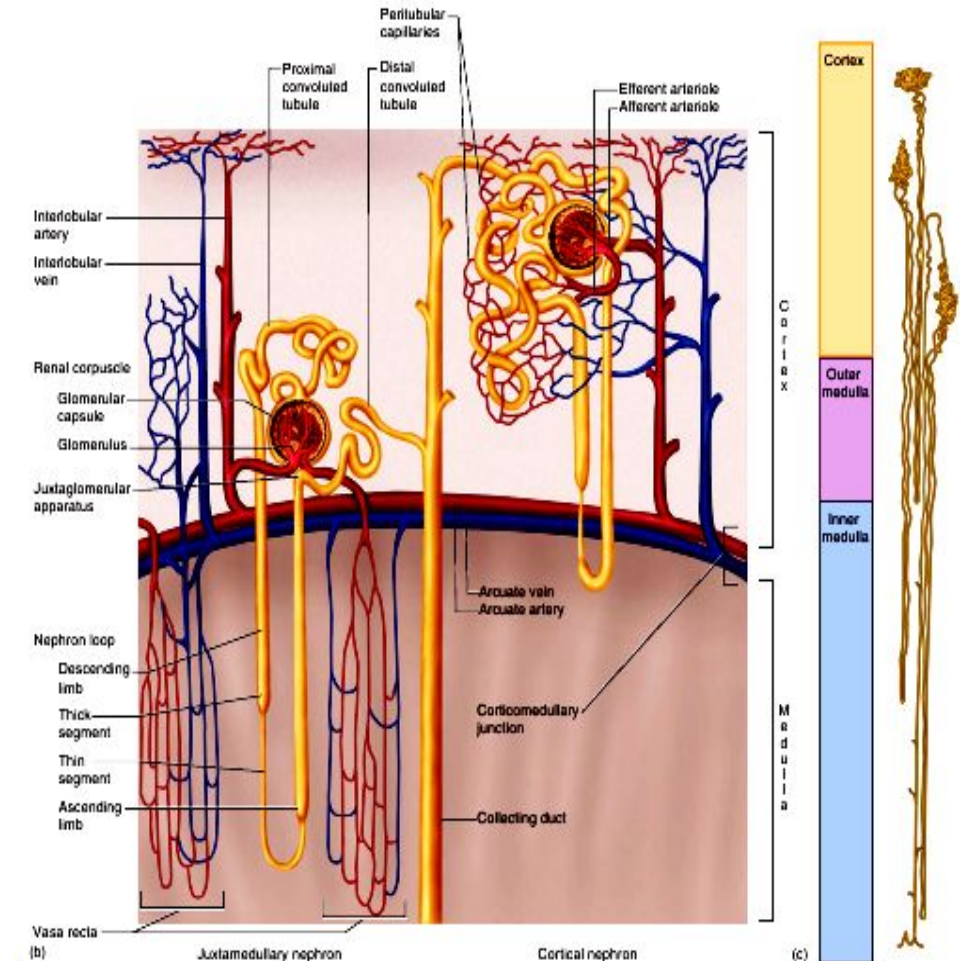
Нефрон состоит из нескольких последовательно соединенных отделов:

1. Капсула Шумлянского - Боумена.
2. Проксимальный отдел канальцев.
3. Петля Генле.
4. Дистальный извитой каналец.
5. Собирательная трубочка.

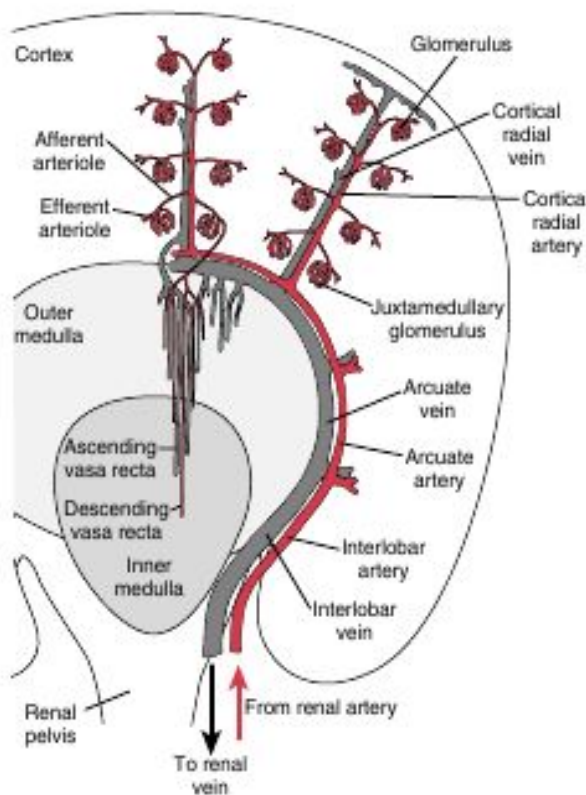


Различают 3 типа нефронов:

1. суперфициальные (поверхностные) (20-30%), участвуют в фильтрации мочи;
2. интракортикальные (корковые) (60-70%), выполняя главную роль в фильтрации мочи;
3. юкстамедуллярные (10-15 %). Их петли Генле самые длинные и основная их функция концентрирование мочи.



Кровоснабжение почек



Через сосуды почки в 1 мин проходит около $\frac{1}{4}$ объема крови, выбрасываемого сердцем в аорту (1500-1800 л/сутки). Процесс мочеобразования требует создания постоянных условий кровотока. Почечный кровоток поддерживается на постоянном уровне даже если давление варьирует от 70 до 180 мм рт.ст.

**За минуту проходит ≈ 1200 мл
крови или $\approx 400\text{мл}/100\text{г}$ в минуту,
что превышает кровоток в печени
 $\approx$ в 4 раза. Это необходимо для
проведения необходимого
объёма фильтрации **150-180**
л/сутки, то есть **1,2 л $\times$ 1440**
минут = 1728 литров крови за
сутки.**

Почечный кровоток делится на 2 типа: **корковый** – примерно 80-90 %; **мозговой** – $\approx$ 10-20 %, всего почечного кровотока.

Корковый кровоток обеспечивает **фильтрацию** в почечных клубочках.

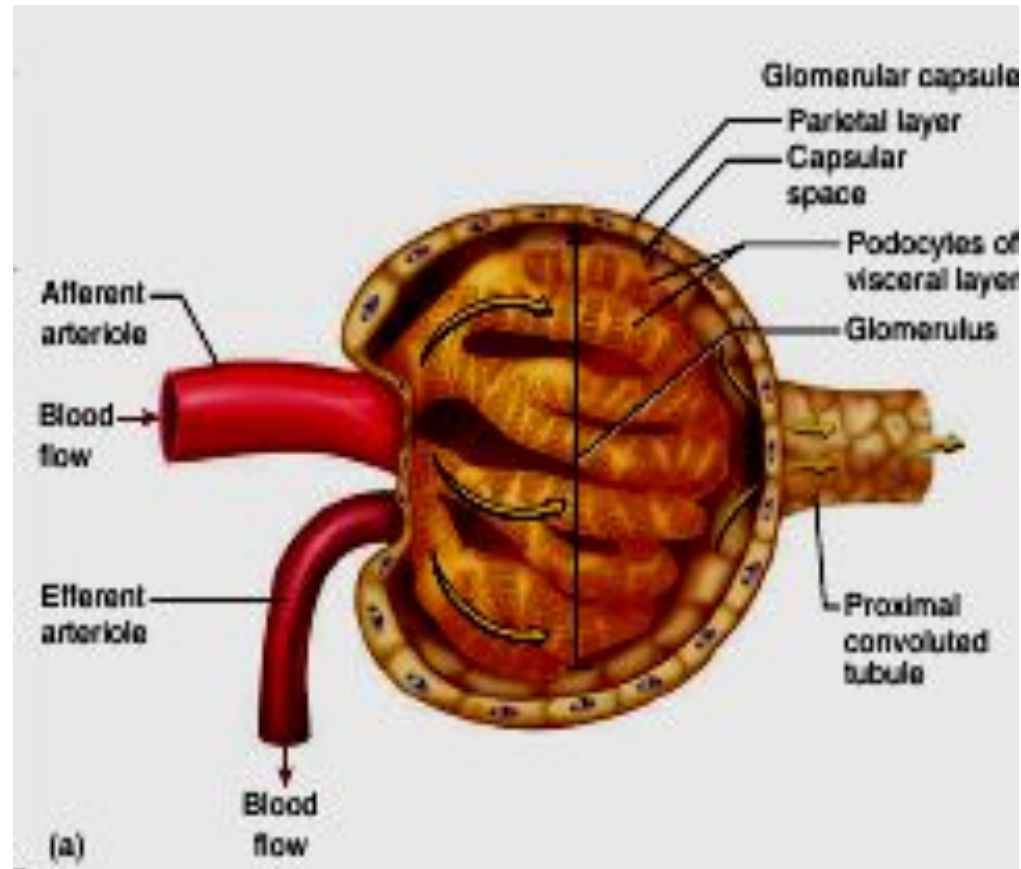
Мозговой кровоток обеспечивает **реабсорбцию** и регуляцию **осмотически активной среды** в интерстиции.

Корковый кровоток поддерживается на **постоянном уровне**, даже если **системное давление** варьирует от 70 до 180 мм.рт.ст.

Мозговой кровоток, в основном, зависит от величины АД. **Повышение АД** – приводит к **интенсивности мозгового** кровотока, а это ведёт к **вымыванию** осмотически активных веществ, и **снижению** способности **концентрировать** мочу и **возрастанию** диуреза.

Механизмы поддержания почечного кровотока:

1. Изменение тонуса сосудов почки при изменении давления в почечной артерии.
2. Изменение соотношения тонуса приносящей и выносящей артерии.
3. Уменьшение давления в почечных сосудах ниже 70 мм рт.ст. включает ренин-ангiotензин-альдостероновую систему, повышающую АД.
4. Уменьшение ОЦК за счет снижения концентрирования мочи при повышении АД.



Оценка коркового кровотока

Проводится путём определения **коэффициента очищения, или клиренса**, таких веществ как **парааминогиппуровая кислота (ПАГ)**, от которой кровь очищается **на 92 %** при однократном прохождении через почки, или **диадраста** (йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества), от которого кровь очищается **на 90 %**.

Очищение идёт как за счёт процесса **фильтрации**, так и **секреции**.

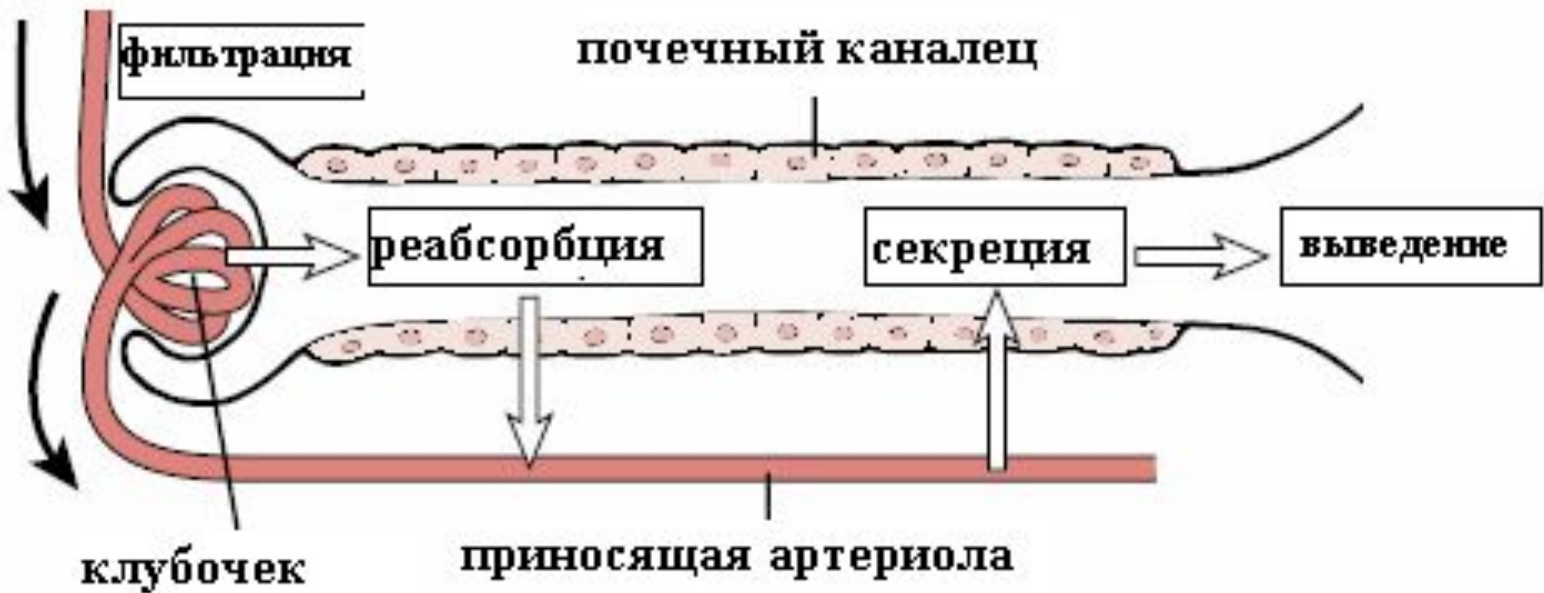


Физиология мочеобразования

Механизм образования мочи

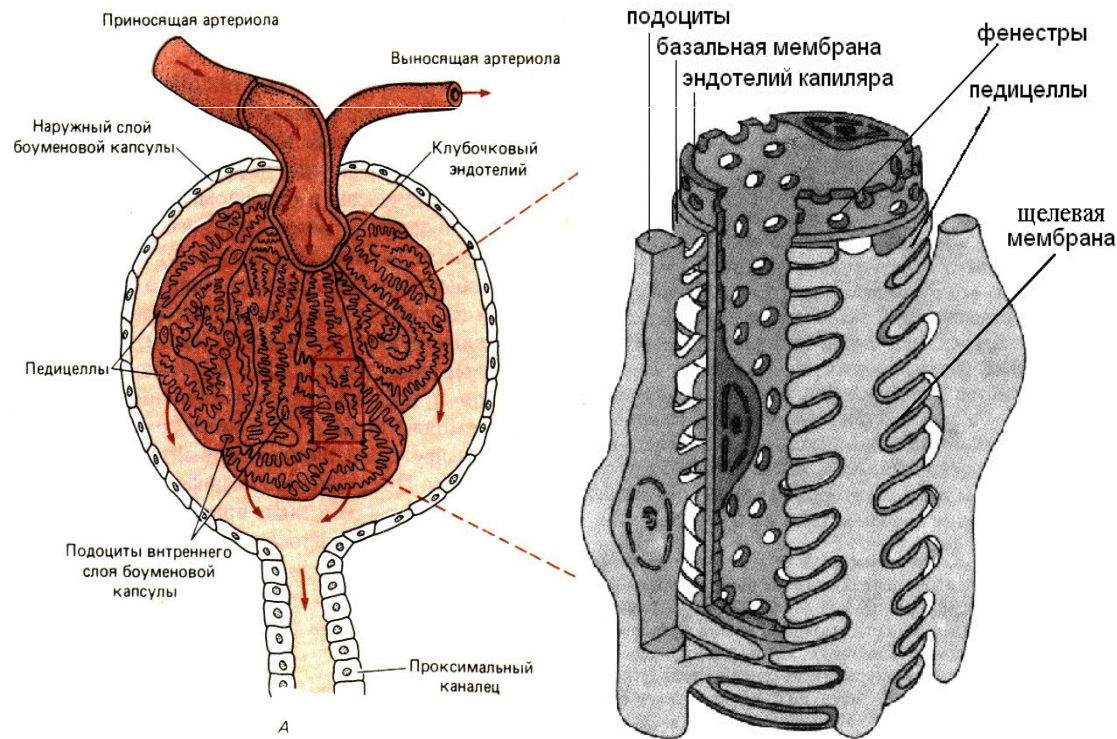
1. Фильтрация
2. Реабсорбция
3. Секреция

Процессы, участвующие в образовании мочи:



В результате фильтрации образуется первичная моча
В результате реабсорбции и секреции – конечная моча

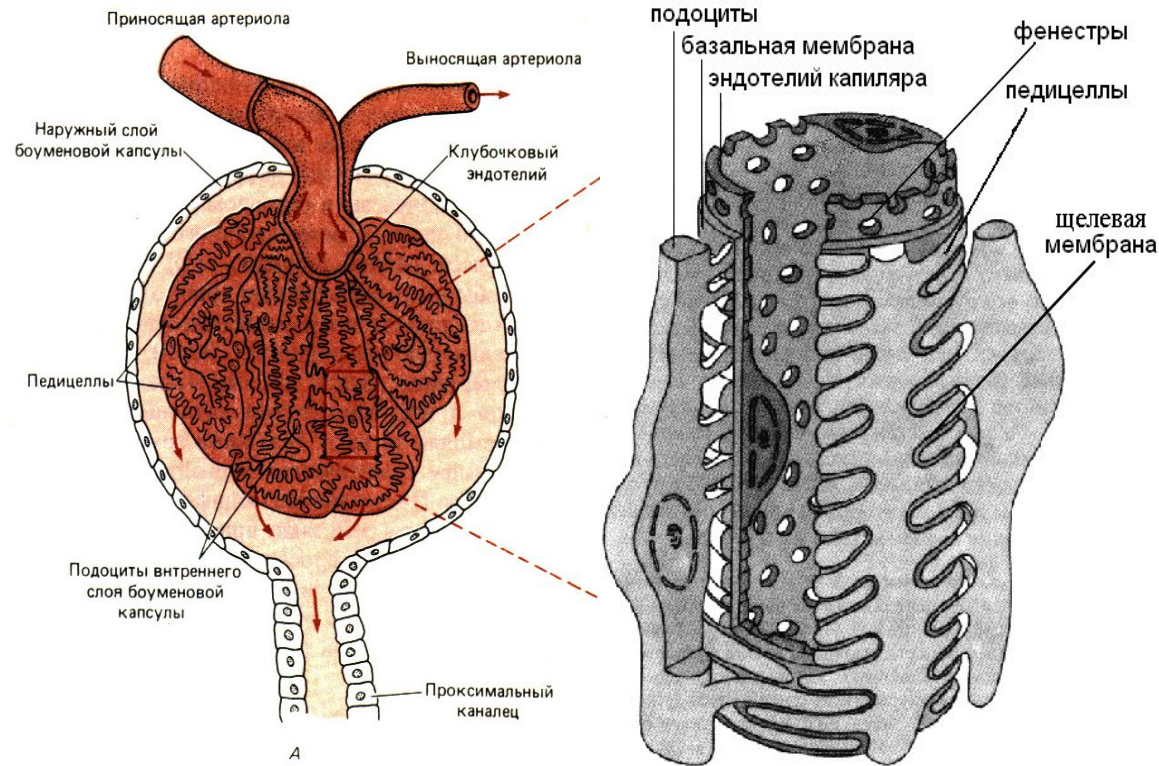
Строение клубочкового фильтра



Гломерулярный фильтр имеет 3 слоя:

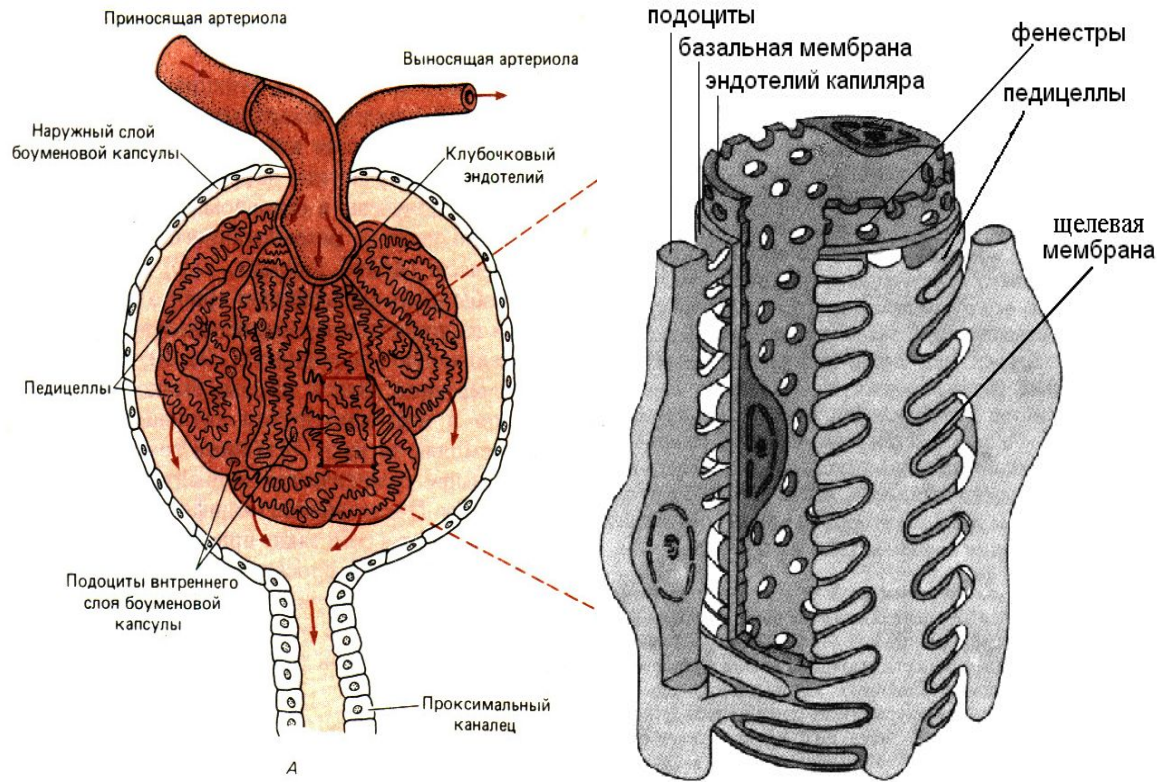
1. Эндотелий капилляров имеет поры диаметром 50-100 нм, что ограничивает прохождение ФЭК (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), но пропускает практически **все** крупные частицы крови, включая **белки**.

Базальная мембрана – трехслойная структура, толщиной до 300 нМ и является **основным барьером** для процессов фильтрации.



2. Поры в базальной мембране составляют 3 - 7,5 нм. Вещества размером > 8 нм не проходят через мембрану. Эти поры изнутри содержат отрицательно заряженные молекулы (анионные локусы), что препятствует прохождению отрицательно заряженных частиц, в том числе белков несущих на себе такие частицы.

Подоциты – эпителиальные клетки висцерального листка капсулы



3. Отростки подоцитов имеют щелевые диафрагмы пронизанные порами, диаметр которых не превышает 8 нм и содержат **анионные** локусы, которые ограничивают прохождение альбуминов и других молекул с большой молекулой массой. Крупные молекулы белка закупоривают поры и за счёт наличия на белках анионных зарядов не пропускающих к порам более мелкие белки.

моча)

Близок по концентрации веществ в плазме крови (**кроме белка**).

Вещества с молекулярной массой не превышающей **60.000 дальтон** – проходят через почечный фильтр, а при молекулярной массе до **70.000 дальтон** (гемоглобин, альбумин) – проходят 1-3 % молекул. **Вещества** с молекулярным весом **> 80.000 дальтон абсолютно непроницаемы** через фильтрационную поверхность клубочка в нормальных условиях.

В норме, за сутки, фильтруется до 5 г белка – в основном альбумины, реабсорбируется более 99 %, а с мочой выделяется менее 100 мг/сут.

Потеря анионных локусов (при нефропатиях или нефритах) делает фильтрационную поверхность проницаемой для многих белков. Гепарин – восстанавливает анионные локусы.

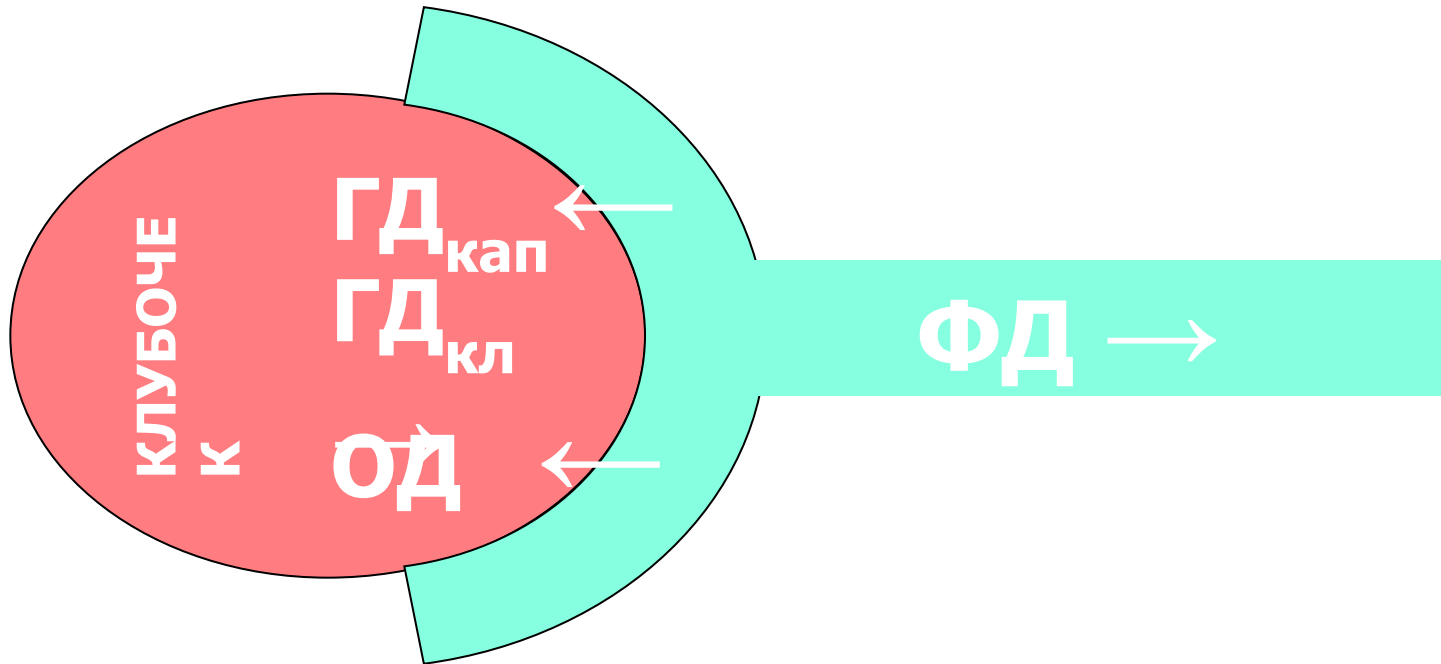
Антибиотики – уменьшают наличие анионных локусов.

Зависимость между размерами молекул веществ и их прохождением через фильтрационный барьер

Вещество	Молекулярная масса	Молекулярный радиус, нм	[фильтрат]/ [плазма]
Вода	18	0,11	1
Мочевина	60	0,16	1
Глюкоза	180	0,36	1
Сахароза	342	0,44	1
Инулин	5500	1,48	0,98
Миоглобин	17000	1,95	0,75
Гемоглобин	68000	3,3	0,03
Сывороточный альбумин	69000	3,55	<0,01

Фильтрационное давление

Рассчитывается согласно закону Старлинга



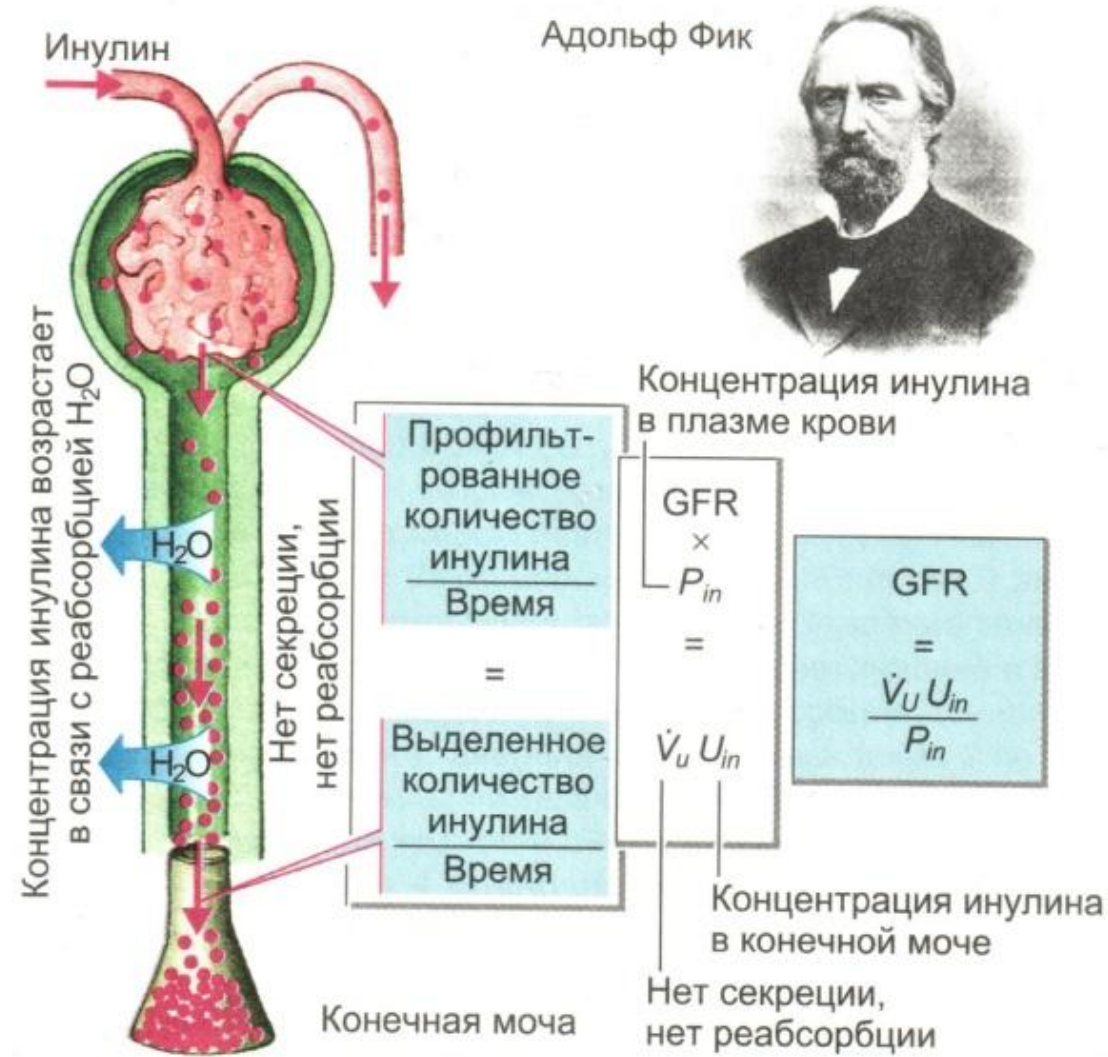
1. Гидростатическое давление в клубочке ($\text{ГД}_{\text{кп}}$) = 70 мм рт.ст.
 2. Онкотическое давление в капсуле (ОД) = -30 мм рт.ст.
 3. Гидростатическое давление в капсуле ($\text{ГД}_{\text{кап}}$) = -20 мм рт.ст.
- Фильтрационное давление (ФД) = $70 + (-30) + (-20) = 20$ мм рт.ст.

Скорость клубочковой фильтрации

Определяется по
величине
клиренса.

$$C = M \times V / P,$$

где C - клиренс, M –
концентрация
вещества в
конечной моче, V -
объем мочи в 1
мин, P -
концентрация
вещества в
плазме.



Клиренс – это **скорость**, с которой объём плазмы **полностью** очищается от конкретного вещества в **единицу времени**.

Для **полисахарида инулина** ($M_r \approx 5500$ кДа, $r \approx 1,48$ нМ), который в просвете нефрона: свободно фильтруется, не реабсорбируется, не секретируется, не синтезируется, не расщепляется и может быть выделен только с мочой, можно определить **клиренс** фильтрации, то есть зная **концентрацию инулина** в плазме **крови** и **моче**, можно рассчитать **скорость клубочковой фильтрации** – СКФ (CFR):

Таким образом:

$$\text{СКФ} = \frac{\text{профильтрованное количество инулина}}{\text{время}} = \frac{\text{выведенное с мочой количество инулина}}{\text{время}}.$$

$$\text{СКФ} = \frac{\text{профильтрованное количество инулина}}{\text{время}} = \frac{\text{выведенное с мочой количество инулина}}{\text{время}}.$$

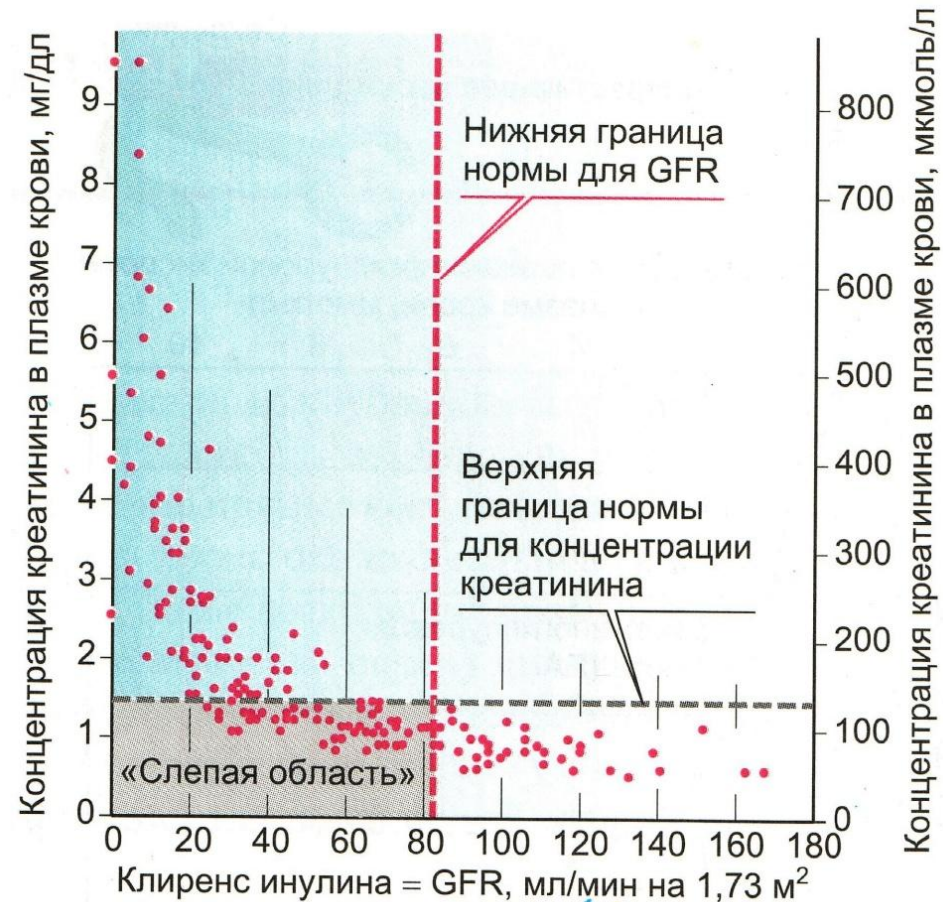
где: **М** – концентрация инулина в конечной моче,

V – объём мочи в 1 мин,

П – концентрация инулина в плазме крови.

измерение **СКФ** проводится с помощью эндогенного индикатора, который находится в плазме крови – **креатинина**, который образуется из **фосфокреатинина** в процессе обмена веществ в **мышцах**.

Хотя этот показатель не столь строго, как инулин, соответствует названному критерию, но при этом определение **клиренса эндогенного креатинина** вполне достаточно для **рутинной проверки фильтрационной способности почек**



Обычно **СКФ** составляет **85-135 мл/мин** на каждые **1,73 м² поверхности тела**.

Клиренс (C) может быть определён для любого свободно фильтрующегося **вещества X**, то есть C_x .

Однако более **наглядным** является **коэффициент клиренса вещества к клиренсу инулина ($C_x/C_{\text{инулина}}$)**, или так называемый **выделяемой фракции (FE)** – часть профильтровавшегося вещества **X**, которая выводится из организма. В случае **инулина** и **креатинина** **FE=1**.

Если **FE<1** – то данное вещество **реабсорбируется** почечными канальцами (например: Na^+ , глюкоза, аминокислоты).

Если **FE>1**, то это вещество **секретируется** в просвет почечных канальцев (например: ПАК, продукты обмена, ядовитые и чужеродные вещества, такие как **пенициллин**).

Так **FE_{ПАК}=5**, то есть в 4 раза больше профильтровавшегося количества в единицу времени. Такой эффект возможен при **100% фильтрации** и **400% секреции**.



**Фильтрационное давление – движущая
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОБЪЁМ
сила перехода жидкости из капилляров
ФИЛЬТРАТА
почечного клубочка в капсулу
Шумлянского-Боумена.**

**Проницаемость фильтрующей
мембраны – чем она больше, тем больше
объём фильтрата.**

**Общая площадь фильтрующей
мембраны клубочков (составляет 1,5-2,0 м²)
– чем она больше, тем больше объём
фильтрата.**

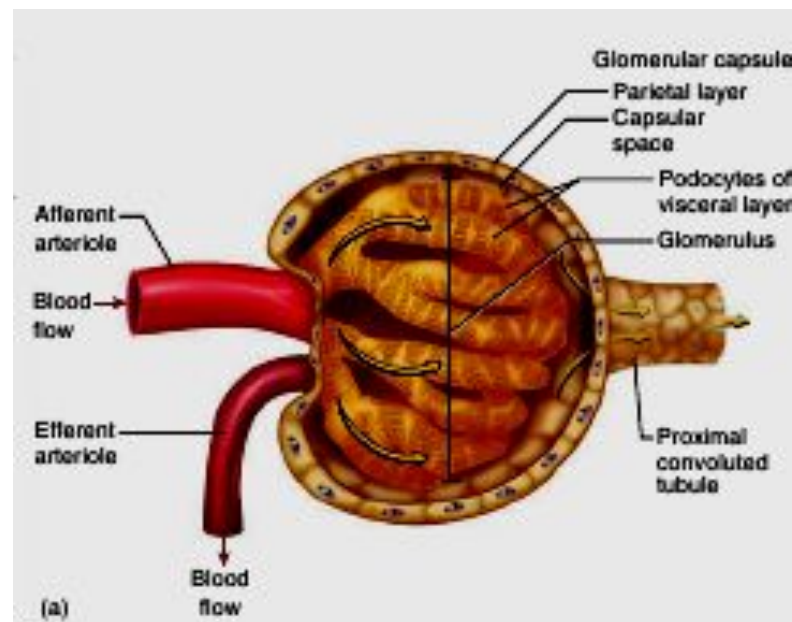
**Для сравнения: площадь поверхности
тела $\approx 1,7 \text{ м}^2$.**

Регуляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

осуществляется с помощью механизмов регуляции **коркового кровотока** (через вазомоторные влияния – миогенный механизм, ренин-ангеотензивного, простагландинового и брадикининного механизмов).

Болевая реакция – объём фильтрата резко уменьшается (болевая анурия).

Краш-синдром (синдром раздавливания) – резкое уменьшение образования мочи.

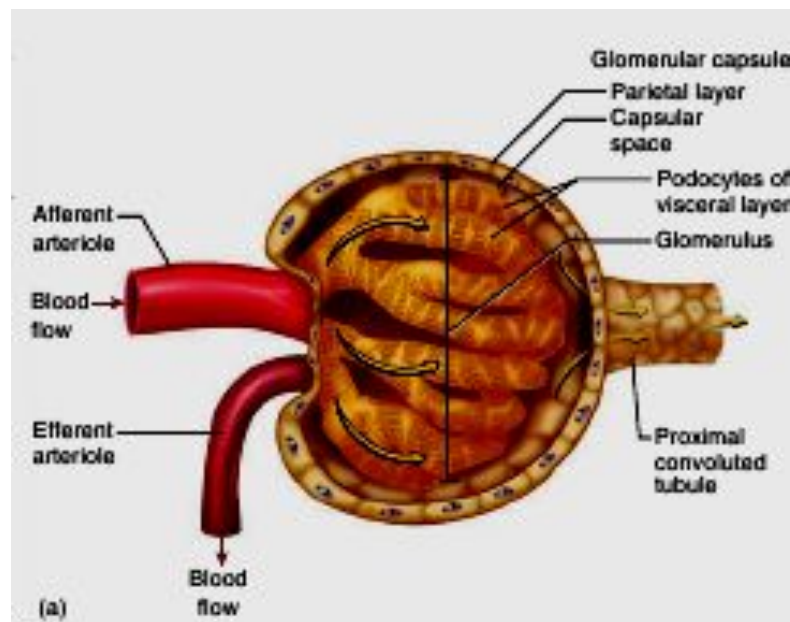


Регуляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Симпатические влияния – снижают величину клубочкового кровотока и как следствие, объём фильтрата.

Анурия – как следствие интенсивной мышечной работы, при высокой температуре среды, при эмоциональном напряжении.

В норме у мужчин скорость клубочковой фильтрации составляет **125 мл/мин**, а у женщин - **110 мл/мин**.



Мочевина – образуется в результате катаболизма белка. За сутки, из **100 гр. белка** освобождается **≈ 16 гр. азота** или **≈ 30 гр. мочевины**.

Нуклеиновые кислоты – источник **мочевой кислоты** – за сутки выделяется с мочой **≈ 0,7 гр**,

Из **креатинфосфата**, в мышцах, образуется **креатин**, который превращается в **креатинин**. В среднем, за **сутки**, выделяется **≈ 1,5 гр**.

При **дезаминировании аминокислот** в почках происходит образование **аммиака**, который превращается в **аммоний**. За сутки выделяется **≈ 0,3-1,2 гр**. с мочой.

В норме концентрация этих веществ в моче составляет:

Мочевина – 5мМ,

Мочевая кислота – 0,25-0,3 мМ,

Креатинин – 60-100 мкМ,

Аммиак – 0,03-0,08 мкМ.

Канальцевая реабсорбция

- это процесс обратного всасывания воды и ряда растворенных в ней веществ из просвета канальцев в лимфу и кровь.

150 - 180 л фильтрата/сутки → реабсорбция →
1,0-1,5 л конечной мочи/сутки, то есть менее 1%
(0,92%)

Такой объём реабсорбции обусловлен большой суммарной поверхностью канальцев. Так, общая длина почечных канальцев ≈ 100 км, а площадь ≈ 50 м². Реабсорбция веществ, растворённых в моче, зависит от их концентрации в крови.

Вещества, содержащиеся в моче, по степени их реабсорбции, делятся на:

Беспороговые (непороговые) – выделяются с мочой при любой (низкой или высокой) их концентрации в крови – мочевины, креатинин, сульфаты, инулин, маннитол и др.

Пороговые – все жизненно важные для организма вещества, выделение которых с мочой начинается лишь при достижении некоторого порога в крови. Так если концентрация **глюкозы в крови не превышает 150-180 мг/л, то она **полностью** реабсорбируется. Если превышает эти величины, то часть глюкозы поступает в мочу.**

Избирательность

реабсорбции

Физиологически ценные, жизненно важные вещества **реабсорбируются полностью:**

**витамины, аминокислоты,
низкомолекулярные белки.**

Реабсорбируется большая часть вещества:
натрий (Na^+), калий (K^+), кальций (Ca^{2+}), хлор (Cl^-)
и др.

**Конечные продукты обмена веществ
(мочевина, мочевая кислота, аммиак)
реабсорбируется в меньшей степени
(выводится 50-70 %).**

Некоторые вещества (**сульфаты, креатинин**)
полностью выводятся из организма.

Реабсорбция подразделяется на:
Облигатную (обязательную), нерегулируемую
– реабсорбируется фактически та же плазма,
которая профильтровалась в капсулу
преимущественно в **проксимальном отделе**
нефрона.

Факультативную (необязательную),
регулируемая, зависящую от функционального
состояния – проницаемости стенки канальцев,
скорости движения жидкости по канальцам,
величины осмотического давления –
преимущественно в дистальном отделе
нефрона, включающем дистальный извитой
каналец, и **собирательную трубочку.**

Относительный объём проксимальной (облигатной) реабсорбции – около $2/3$ (65 %) от скорости клубочковой фильтрации **«правило двух третей»**. Это правило касается не только H_2O , но и основных электролитов, за исключением бикарбонатов, фосфатов, магния и некоторых других веществ.

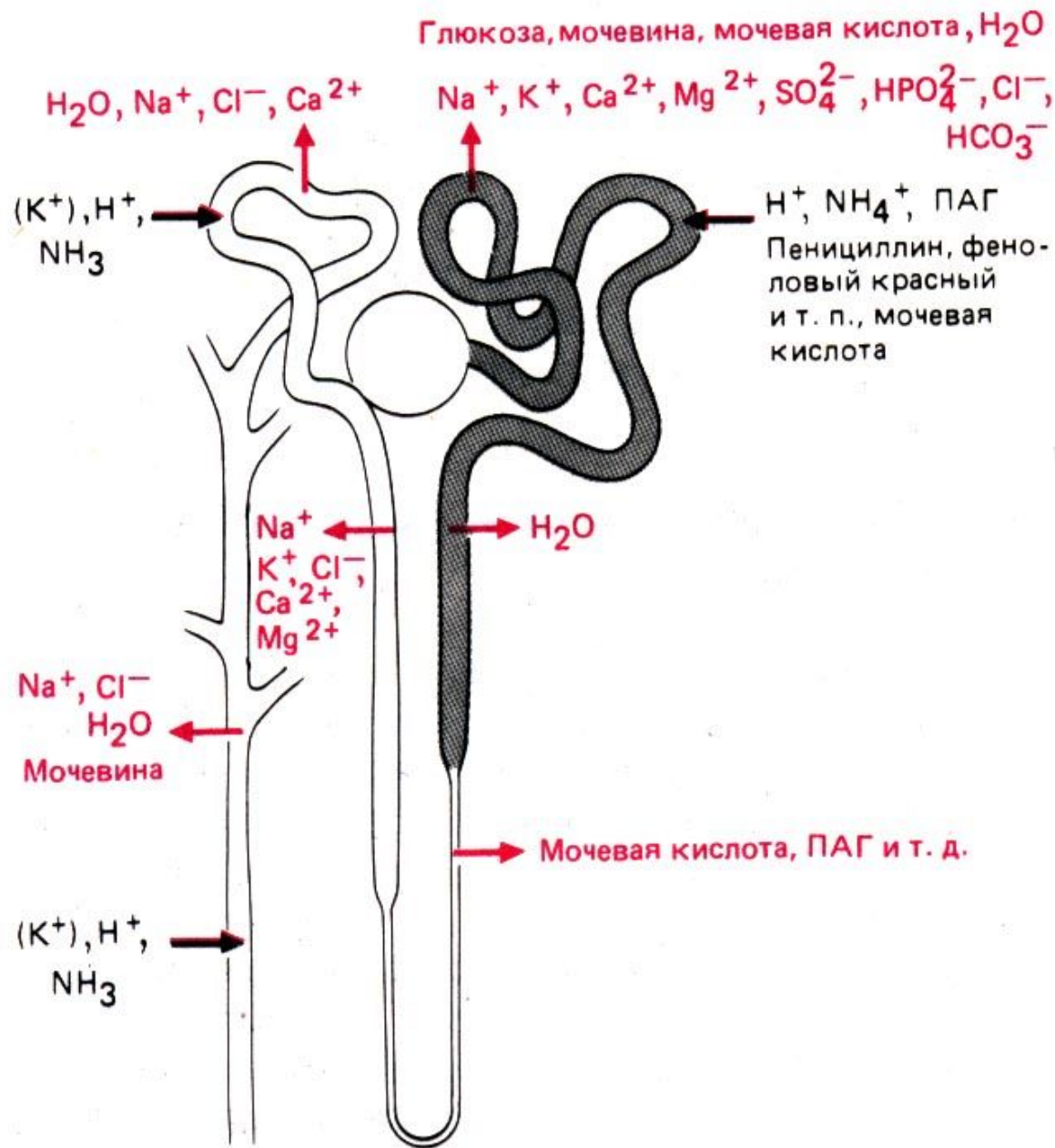
За счёт **облигатной реабсорбции** в проксимальном отделе нефрона происходит реабсорбция **65-85 %** объёма первичной мочи (H_2O), **98 % аминокислот**, **77 %** мочевой кислоты, **100 %** глюкозы, **60 %** мочевины, **95 %** витаминов, **85 %** натрия, **99 %** хлора, **100 %** калия, **95 % PO_4** , **85 % HCO_3^-** .

Облигатная реабсорбция веществ из проксимальных канальцев происходит за счёт **первичной** реабсорбции Na^+ , за счёт **активного** транспорта (Na^+ , K^+ -АТФаза), против градиента концентрации.

Перенос Na^+ сопряжён с транспортом **глюкозы** и **аминокислот (симпорт)**, частично с обратным транспортом H^+ (**антипорт**).

За счёт возникающего **осмотического градиента** происходит пассивная реабсорбция H_2O , это вызывает **концентрирование** некоторых веществ в **первичной моче**, что позволяет им частично реабсорбироваться по **концентрационному градиенту**.

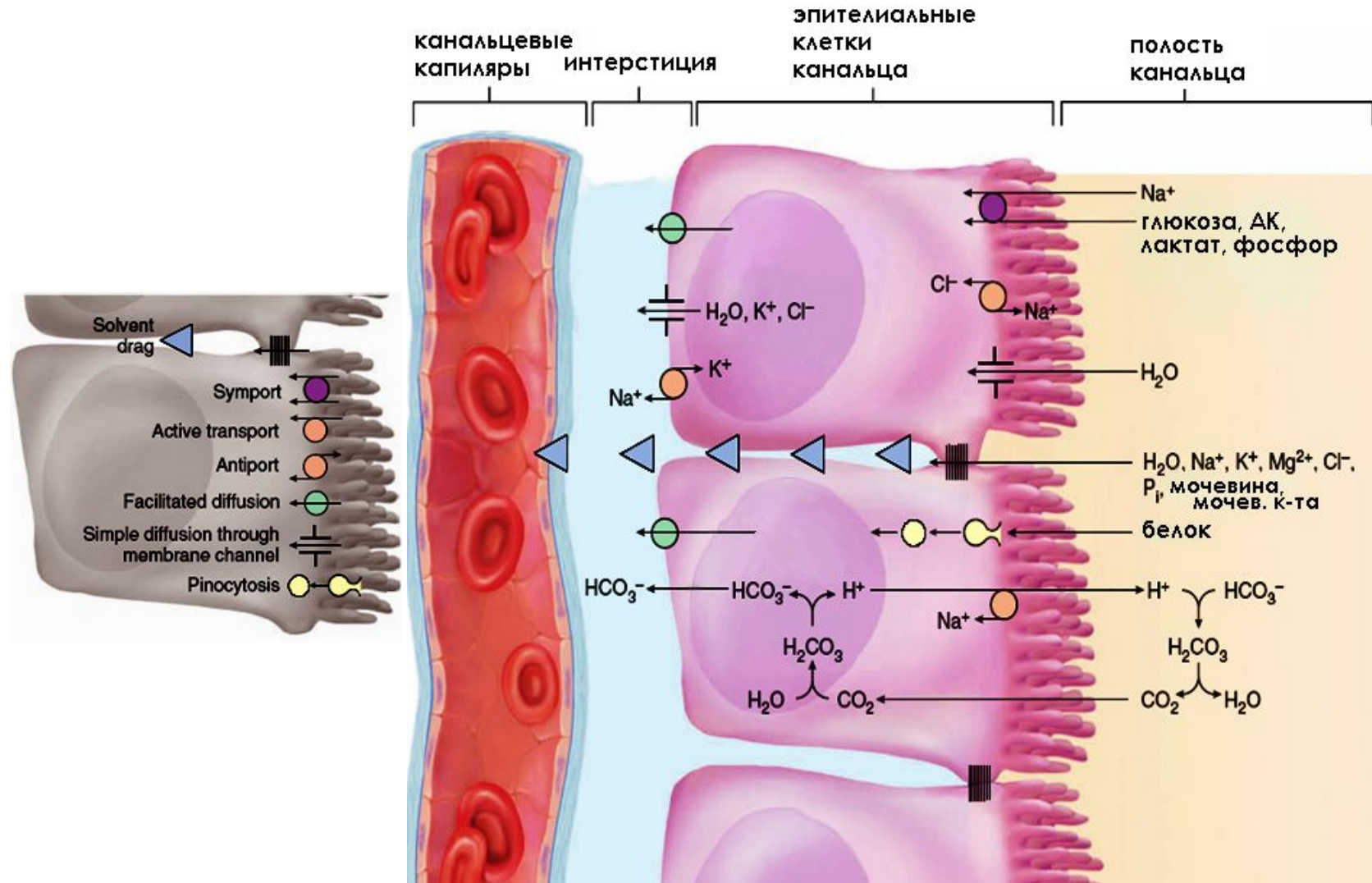
**Факультативная
реабсорбция – происходит в
ОСНОВНОМ в дистальных
извитых канальцах и
собирательных трубочках
реабсорбируется 9% общего
объёма первичной мочи.
Оставшийся 1% - вторичная
моча.**



Основная масса молекул реабсорбируется в проксимальном извитом отделе нефрона.

В петле Генле, дистальном канальце и собирательных трубочках всасываются электролиты и вода.

Механизмы канальцевой реабсорбции



Канальцевая реабсорбция может быть **активной или пассивной.**

Пассивный транспорт осуществляется по принципу как **облегчённой** диффузии (реабсорбция H_2O , CO_2 , хлориды). Так и по **электрохимическому** градиенту (H_2O), и по **концентрационному** (мочевина).

Механизм канальцевой реабсорбции

Обеспечивается: **активным и пассивным** транспортом.

Виды активного транспорта:

1. **Первично-активный** – против электрохимического градиента веществ, за счёт энергии АТФ: Na^+ , K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза, K^+ -АТФаза и др.

Нарушение энергообразования (синтез АТФ) – снижает реабсорбцию многих веществ, что ведёт к **увеличению диуреза**.

2. **Вторично-активный** – против концентрационного градиента: реабсорбция **глюкозы, аминокислот** при помощи **специального переносчика**, который обязательно должен присоединить Na^+ : **белок переносчик + органическое вещество + Na^+** – перемещается через **мембрану щёточной каймы** (апикальная мембрана) и далее внутри клетки диссоциирует на Na^+ и **глюкозу** (симпорт) или **антипорт** (Na^+/H -обмен).

Реабсорбция глюкозы

- **Глюкоза полностью** реабсорбируется в проксимальном канальце путем вторично-активного транспорта с Na^+ .
- Гликозурия происходит когда содержание глюкозы в крови превышает порог - 1,8 г/л плазмы (10 ммоль/л).

Реабсорбция аминокислот (АК)

- АК полностью реабсорбируются в проксимальном канальце путем вторично-активного транспорта с Na^+ .
- Почки не участвуют в регуляции их содержания в крови поскольку порог выведения АК очень высок.
- Для разных групп АК существуют различные транспортные системы.

В проксимальном отделе нефрона на **апикальной** мембране эпителия (подобно эпителию тонкого кишечника ЖКТ) имеются **белки переносчики**, обеспечивающие **сопряжённый** перенос Na^+ и **аминокислот** (симпорт):

- для **анионов АК**, таких как α -глутамат и α -аспартат (переносит 2Na^+ /анион АК),
- для **нейтральных АК** (1Na^+ /АК – высокая эффективность),
- для **α -пролина**,
- для **β -АК**, такие как таурин, β -аланин и другие.

Катионы АК (α -аргинин $^+$, L-лизин $^+$, L-орнитин $^+$) могут проникать в клетку как **пассивно** (мембранный потенциал как движущая сила), так и совместно с Na^+ (вторично активный транспорт).

Внутри клеток эпителия концентрация АК увеличивается в несколько раз по сравнению с плазмой крови: так **туарина** в 30 раз, L-глутамата – в 50 раз. Выход АК из клеток через базолатеральную мембрану в интерстициальное пространство и далее в капилляры осуществляется **пассивно–облегченная диффузия** с участием различных переносчиков.

Если **выведение АК** почками повышается то возникает **гипераминоацидурия**, обусловленная как **внешними** (не почечными) причинами (повышение концентрации АК в плазме крови и насыщение белков-переносчиков), так и **почечную** природу – в случае **дефекта переносчика** (специфическое).

При дефекте **одного** из **переносчиков** выделение охватывает лишь **одну определенную группу** химически родственных аминокислот (например: **цистинурия**).

Реабсорбция аминокислот

Аминокислоты (АК) – реабсорбируются **более чем на 99% в проксимальном отделе** нефрона:

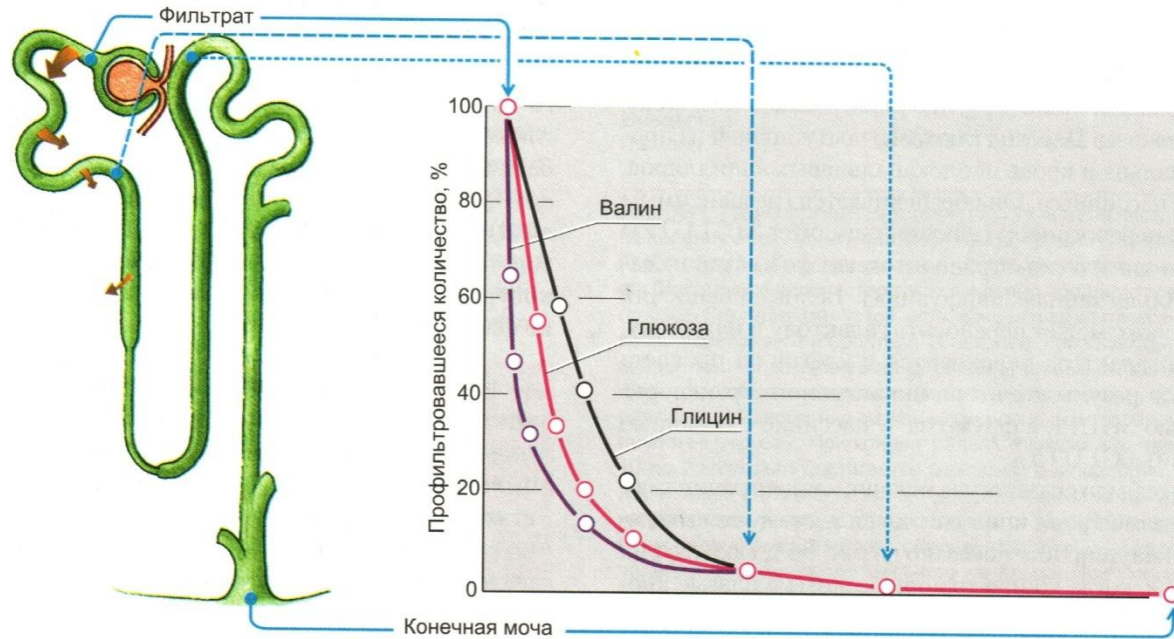
валин > 99,8%

глицин > 96%

гистидин $\approx$ 94%

таурин $\approx$ 90%

Реабсорбция АК – **стереоспецифична**, транспортируется лишь L- (но не D-) изоформы.



Реабсорбция белков

Белки реабсорбируются полностью в **проксимальном** канальце путем **пиноцитоза**. В дальнейшем они распадаются в клетках до АК и всасываются в кровь.

Моча в **конечной части** проксимальных извитых канальцев – **изоосмолярна**.

Механизм эндоцитоза белков

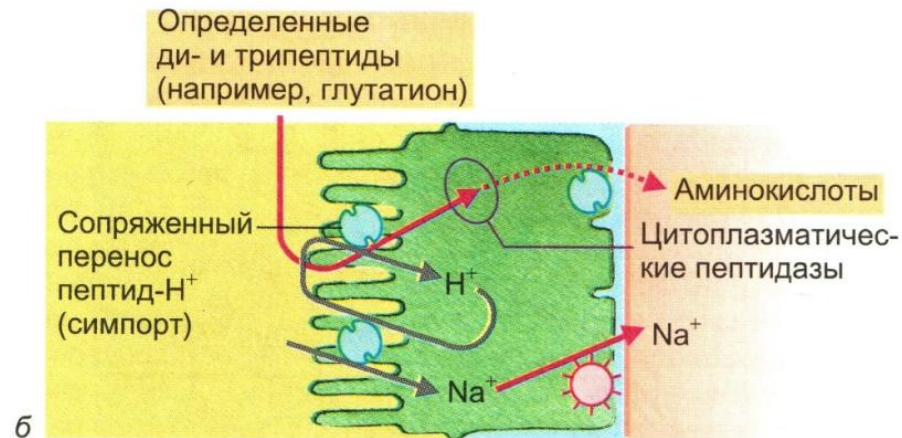
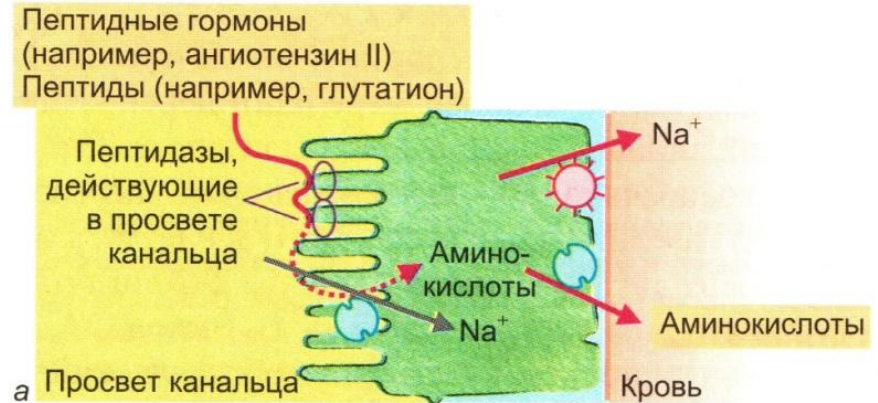
За счёт **наличия** на щёточной кайме рецепторного **мегалин-кубилинового** комплекса связывающего белки и транспортирующего их к **основанию микроворсинок**, где отшнуровываются эндоцитозные везикулы, превращающиеся в **эндосомы**, которые сливаются с **лизосомами** и расщепляются **протеазами** до аминокислот.

Требует энергию АТФ.

За счёт такого **механизма** реабсорбируется некоторые связанные с белками **витамины** –

Реабсорбция белков

- **Большие пептиды** (инсулин, альбумины и другие) поступают в клетки эпителия проксимальных канальцев за счёт **эндоцитоза** и расщепляются в **лизосомах** до аминокислот.
- Для короткоцепочечных белков – наличие на щёточной кайме и в просвете канальца ряда ферментов: например – **мальтаза, трехалаза, аминопептидазы, эндопептидазы** и **γ -глутамилтрансферазы** – которые **быстро расщепляют** белки в просвете канальца до аминокислот и их реабсорбируют. Время прохождения мочи по проксимальному канальцу ≈ 12 с.
- Для трудно расщепляемых **ди- и трипептидов** (такие как **карнозин**) в апикальной мембране клеток имеются **два переносчика** обеспечивающих перенос **пептида** и **ионов H^+** в клетку (**симпорт**) – **PERDT-1 и PERDT-2** – и расщепляются до аминокислот. Так же и определённые **антибиотики** –



Белок в моче

В ультрафильтрате обнаруживается ряд белков такие как **альбумины** (до 4г/сут), **лизоцим**, обломки **иммуноглобулинов**, α_1 и β_2 -**микроглобулин** и другие. Реабсорбируются на 96% в проксимальном отделе нефрона.

При выделении белка с мочой > **200мг/сут** – **протеинурия**.

Возникает при:

1. **Внепочечная** протеинурия – возрастание концентрации в крови белков с которой не справляется эритроцитоз (гемоглобин, миоглобин и другие) или в результате кроветечения и бактериальной инфекции в мочевыводящих путях. Так же может быть **снижение онкотического давления** плазмы крови (**недостаток альбумина**) и вода устремляется из плазмы в межклеточное пространство, возникают отёки (**голодовые**) и повышается вязкость крови.
2. **Клубочковая** протеинурия – повреждение фильтра (в результате воспаления).
3. **Канальцевая** протеинурия – повреждены клетки проксимального канальца – синдром **Франкони**, цистиноз, отравление кадмием, воспаление.

Синдром Фанкони включает множественные дефекты реабсорбции в проксимальных почечных канальцах, что ведет к глюкозурии, фосфатурии, генерализованной аминоацидурии и уменьшению концентрации гидрокарбонатов

Реабсорбция мочевины

Мочевина – это неполярное низкомолекулярное соединение, поэтому легко проникает через клеточные мембраны.

Реабсорбция мочевины происходит путем пассивного транспорта вслед за водой.

Реабсорбция слабых кислот и оснований

Реабсорбция зависит от pH внутриканальцевой жидкости.

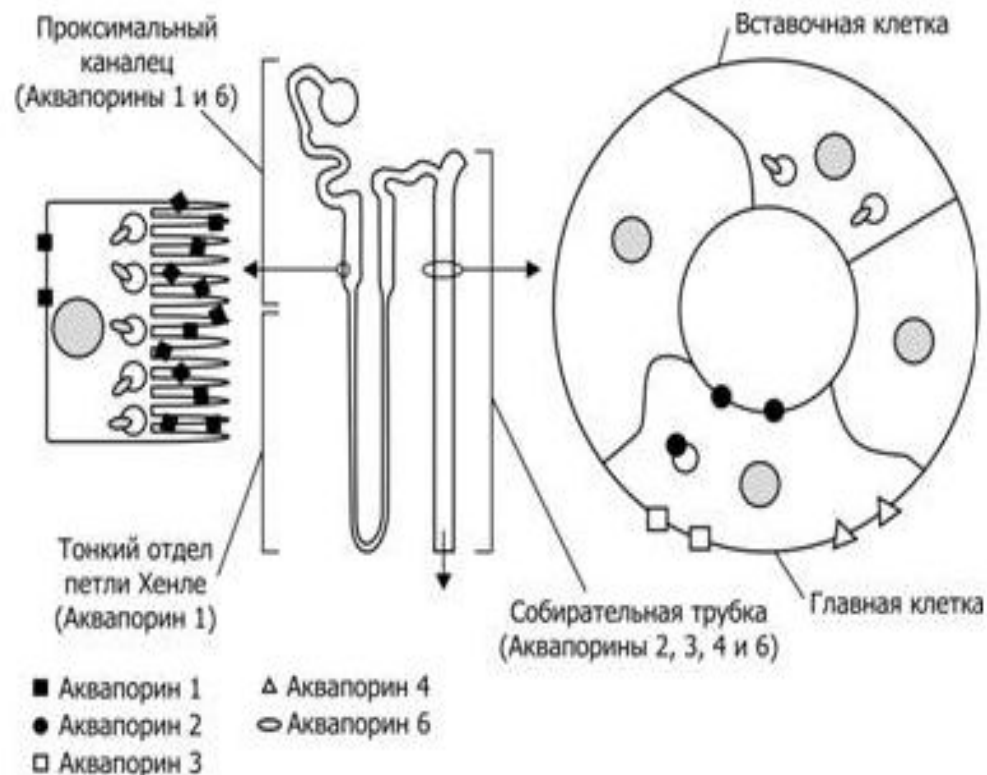
Слабые основания и кислоты реабсорбируются в неионизированном состоянии, а в ионизированном экстретируются.

Основания ионизируются в кислой среде, а кислоты - в щелочной.

Поэтому основания с большей скоростью экскретируются с кислой мочой, а кислоты - с щелочной мочой.

Реабсорбция воды по всему
протяжению почечных канальцев
происходит только пассивно. Из 170 л
отфильтрованной воды в
проксимальных канальцах
реабсорбируется 67%, в петле Генле —
15%, от 10 до 15% — в собирательных
трубках и протоках, не происходит
реабсорбции воды в дистальном
канальце нефрона. Реабсорбцию воды
обеспечивают мембранные водные
поры — аквапорины разных типов.

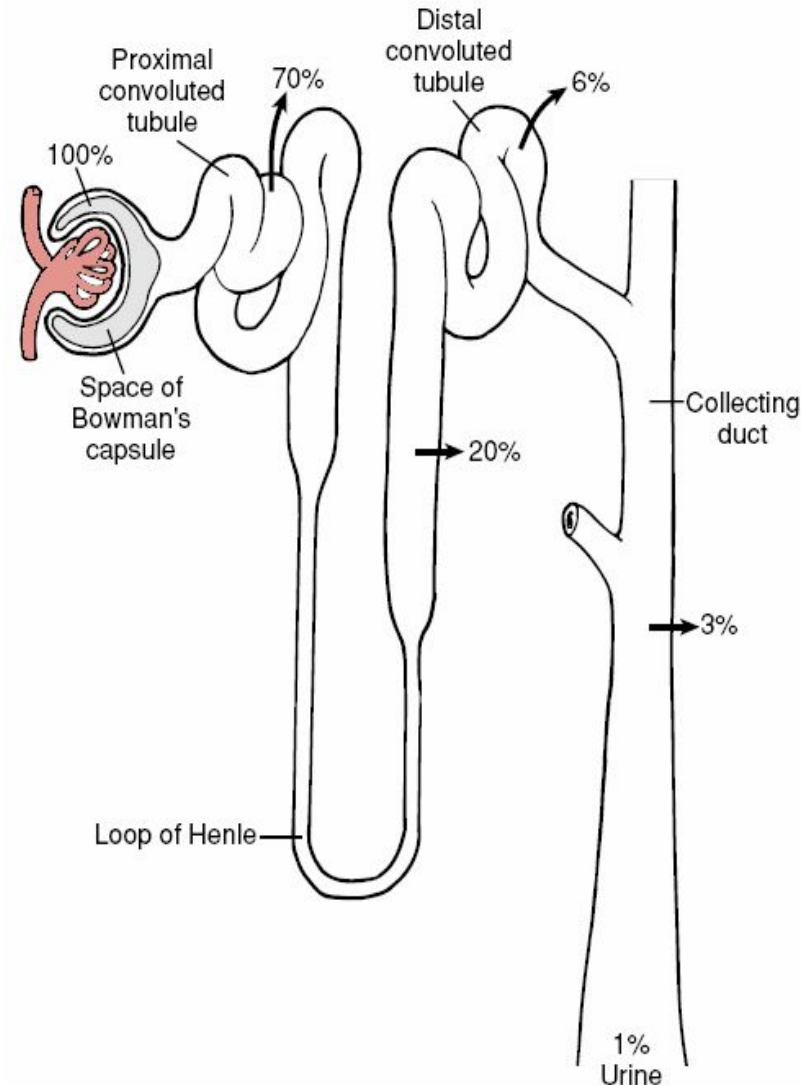
Аквапорины (AQP) — семейство мембранных белков-пор для воды. Идентифицировано 10 аквапоринов. AQP3, AQP7 и AQP9 дополнительно проницаемы для глицерола и других небольших молекул, а AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 — только для воды. AQP1 экспрессируется в почке (проксимальные извитые каналцы и тонкий отдел петли Хенле) плода, начиная со второго триместра беременности. Полной экспрессии этот водный канал достигает после рождения, что связывают со способностью почки концентрировать мочу. AQP2 экспрессируется только в собирательных трубках почки. Активность этого канала регулирует вазопрессин (АДГ), увеличивая реабсорбцию воды из просвета трубочек в межклеточное пространство. AQP3 — водный канал базолатеральных мембран собирательных трубочек почки. AQP4 расценивают как осморецептор.



Аквапорины в почке. Аквапорин 1 (AQP1) экспрессируется в апикальной и базолатеральной мембране клеток проксимального канальца нефрона и нисходящей тонкой части петли Хенле, формируя каналы с высокой проницаемостью для воды. AQP2 главных клеток собирательных трубочек сосредоточен внутри везикул и транспортируется в апикальную мембрану в присутствии вазопрессина. AQP3 и AQP4 расположены в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек AQP6 содержится во внутриклеточных везикулах клеток проксимального канальца и во вставочных клетках собирательных трубочек.

Реабсорбция воды

- Реабсорбция воды в проксимальных отделах нефрона постоянна и происходит вслед за активным транспортом Na^+ .
- В дистальных отделах реабсорбция воды происходит путем осмоса.
- Регуляция экскреции воды происходит в дистальных отделах под влиянием АДГ.

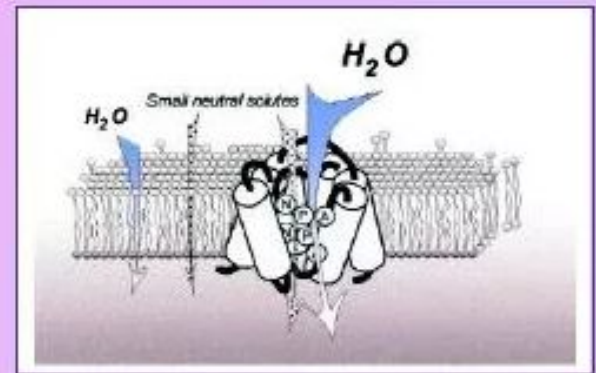


Аквапорины

Молекулы воды преодолевают мембраны двумя путями: через липидный бислой и через поры, образуемые специфическими белками – аквапоринами.

Регулирование:

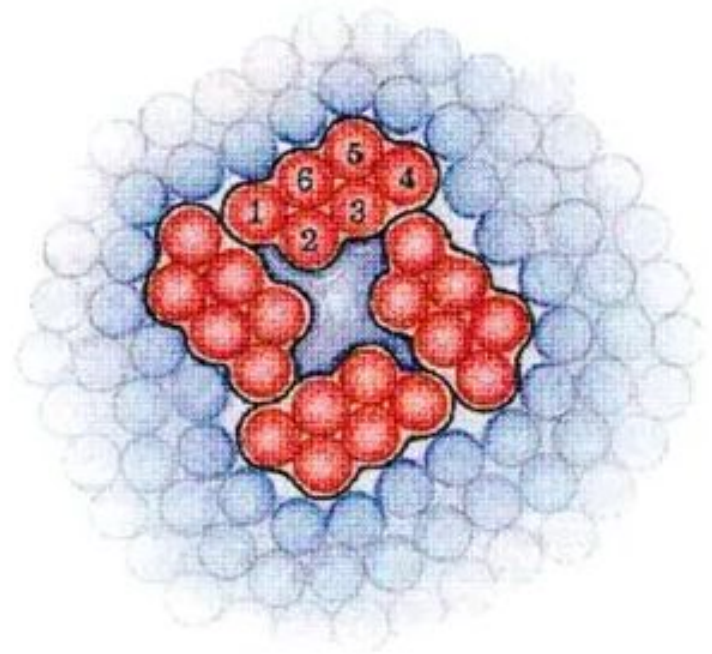
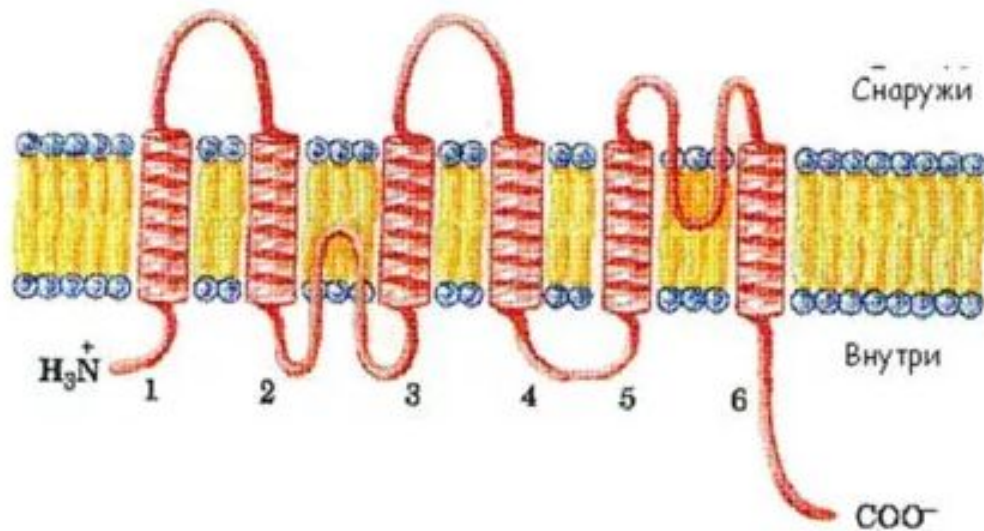
- Изменение числа каналов для осмотически активных веществ.
- Изменение активности каналов (зависит от фосфорилирования, мембранного потенциала, сигналов и др.)
- Изменение типа каналов.
- Изменение расположения каналов на мембране.



Аквапорины ПМ
входят в семейство
интегральных белков
PIP (plasma
membrane intrinsic
protein),
аквапорины
тонопласта – в
семейство
интегральных белков
TIP (tonoplast intrinsic
protein).

Аквапорин – транспорт воды

(Питер Эгр)

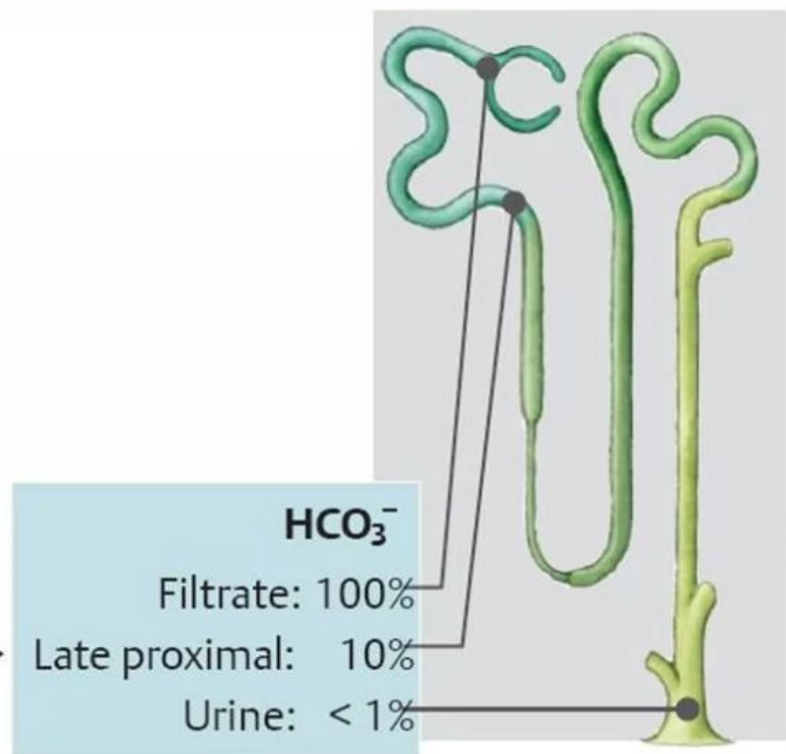
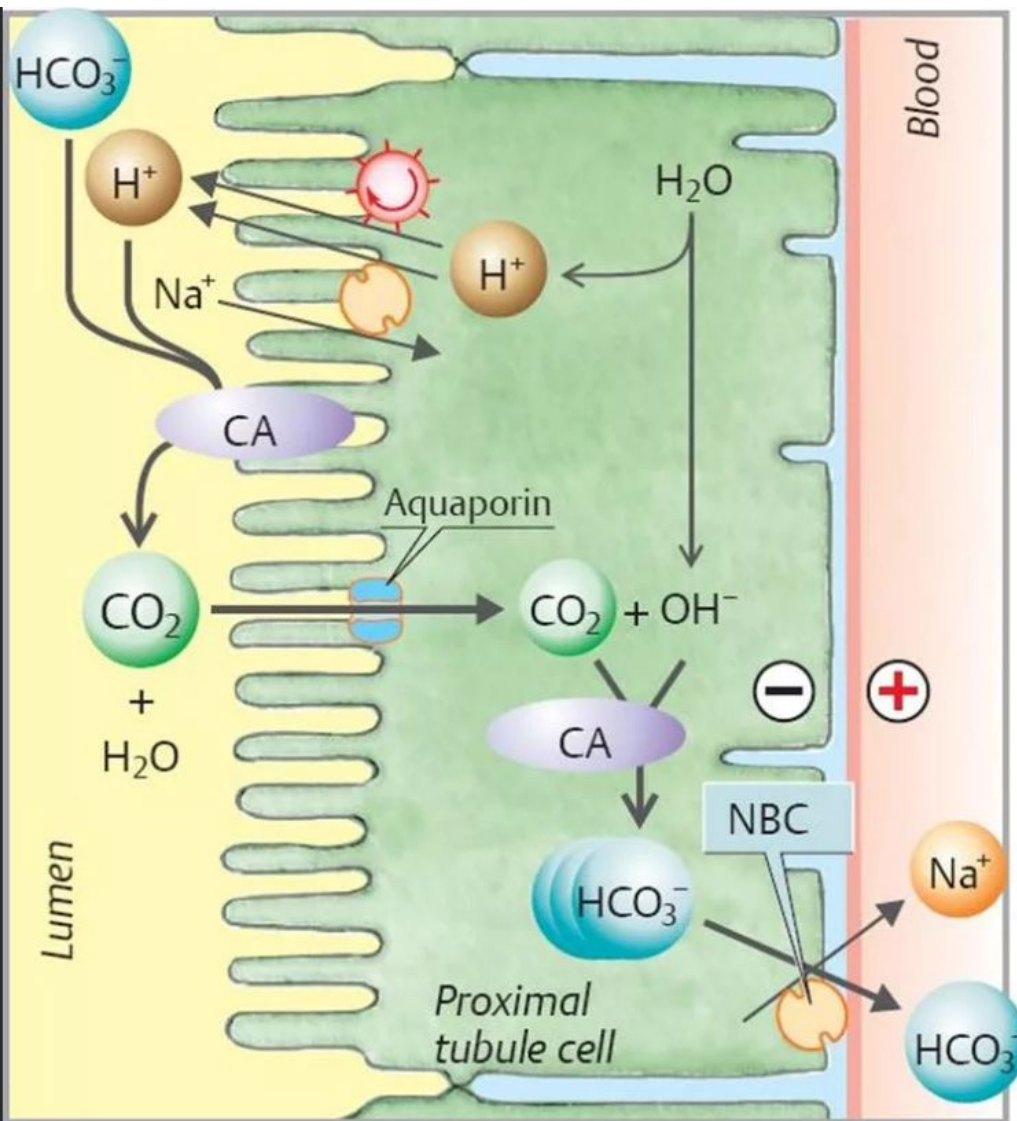


Аквапорин: 10^9 молекул H_2O /сек ($\Delta G < 15$ kJ/mol)

Ферменты: число оборотов

1 - 10^4 молекул/сек

(максимум - 4×10^7 молекул/сек, каталаза)

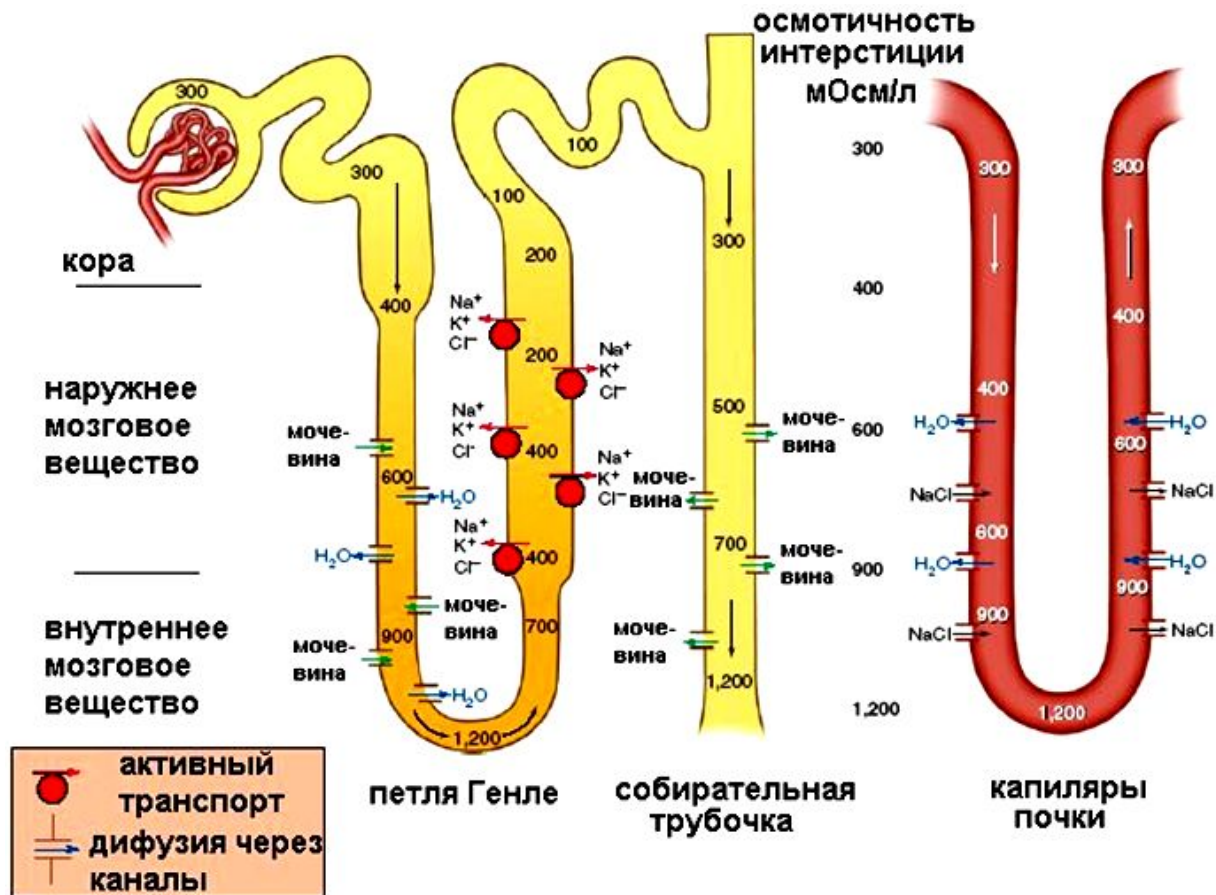


Реабсорбция электролитов

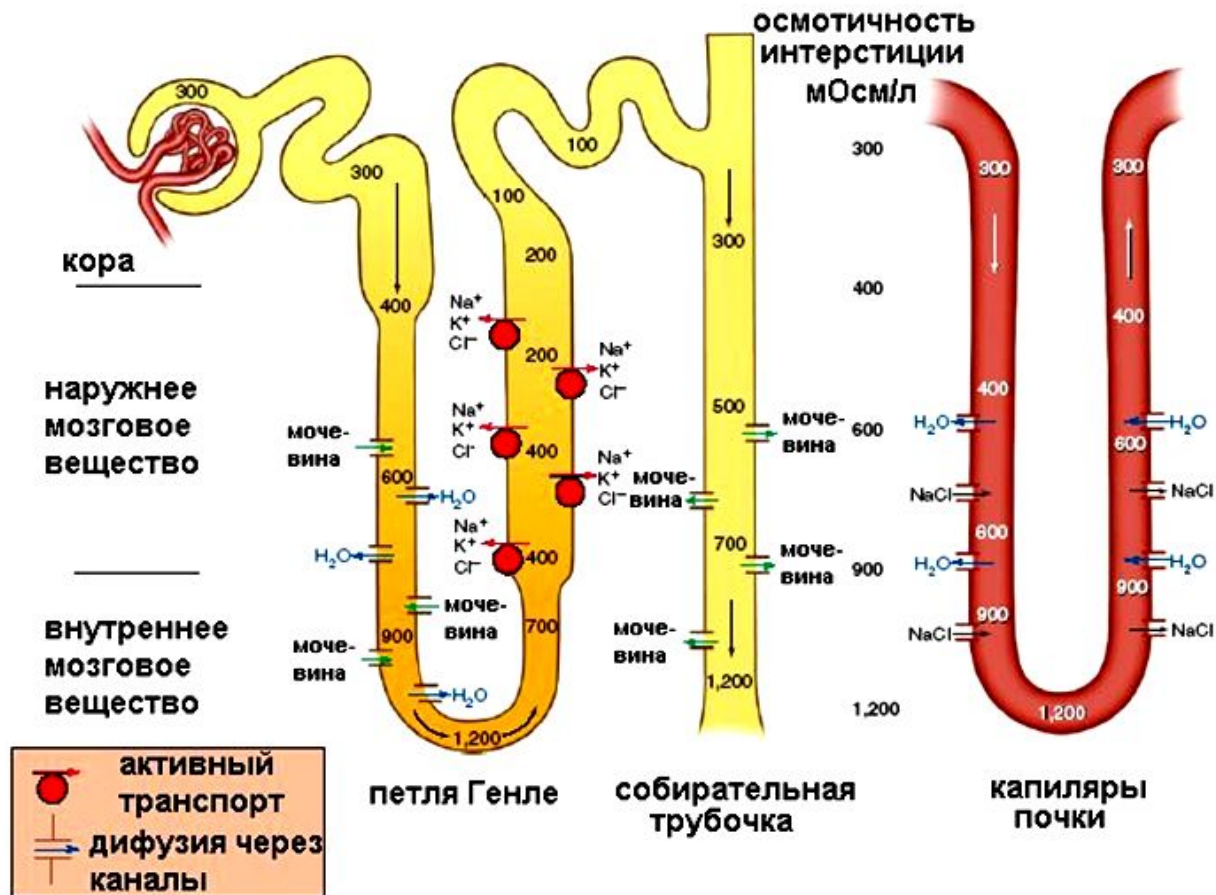
1. Реабсорбция Na^+ идет в 2 этапа:
 - а. выкачивание Na^+ через базальную мембрану клеток канальцевого эпителия,
 - б. пассивная диффузия через апикальную мембрану чаще с др. веществами.
2. Реабсорбция K^+ активна через апикальные мембраны канальцевых клеток и чуть меньше по сравнению с Na^+ .
3. Cl^- реабсорбируется в проксимальном отделе пассивно, а в восходящем колене петли Генле активно.

**ПРОТИВОТОЧНО-
МНОЖИТЕЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ
КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МОЧИ**

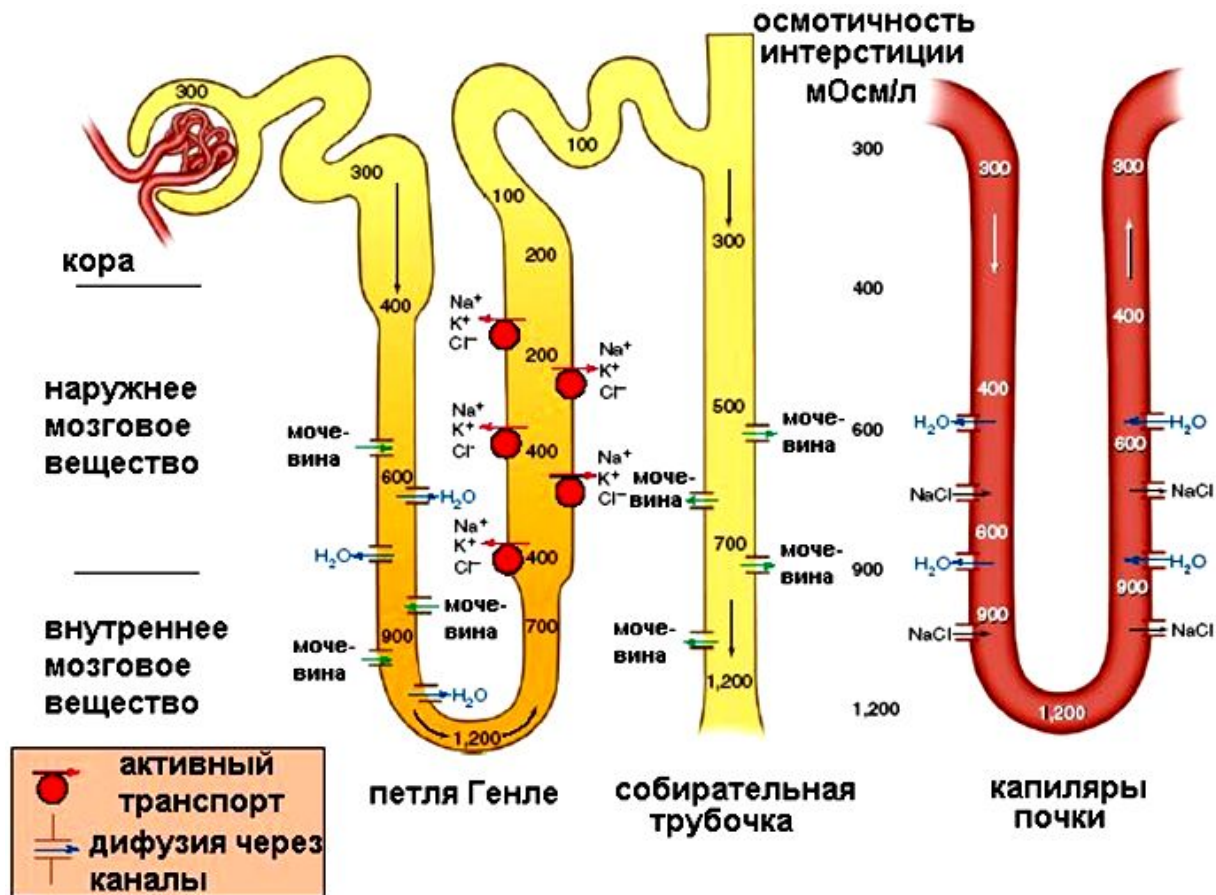
Эта система объединяет в себе 3
взаимодополняющих звена, каждое из которых
состоит из двух параллельных трубок по которым
жидкость движется в противоположных
направлениях (противоточно):



- Первое звено:
- Определяющую роль в работе противоточного механизма играет восходящее колено петли Генле. Из него реабсорбируется в интерстиций Na^+ , а в месте с ним K^+ , Cl^-
 - В результате интерстициальная жидкость становится гиперосмотической.

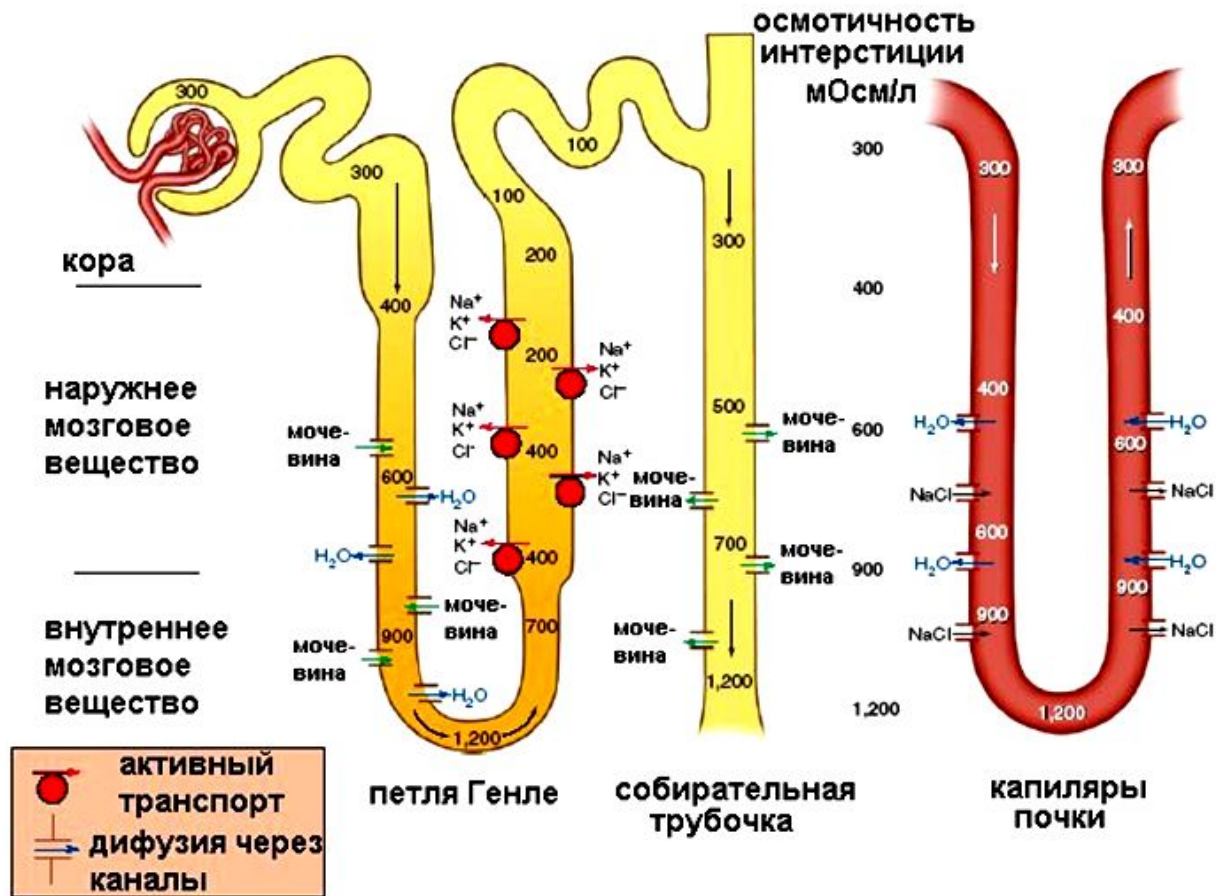


- Нисходящее колено проницаемо для воды, которая уходит в гиперосмотический интерстиций.
- Чем больше Na^+ реабсорбируется в восходящем колене, тем больше воды реабсорбируется в нисходящем.



Второе звено работает по тому же принципу.

- Но стенка собирательной трубочки становится проницаемой для воды только в присутствии вазопрессина.
- Если вазопрессин действует, то вода реабсорбируется.
- Если вазопрессина нет - происходит разведение мочи.



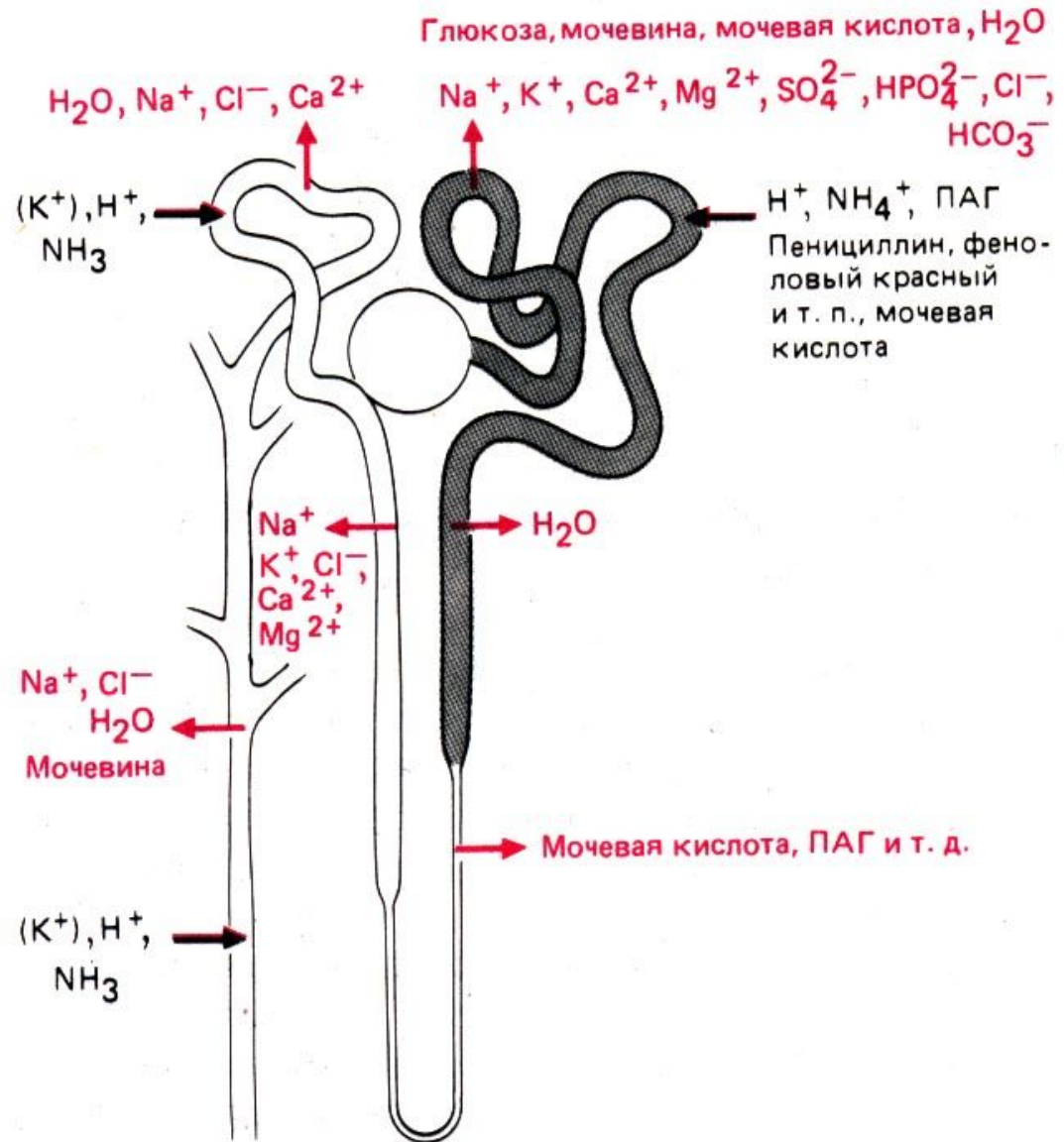
- Третье звено:
- В нисходящем прямом капилляре кровь отдает воду из-за нарастающего осмотического давления интерстиции, сгущается и замедляет свое движение.
 - В восходящем отделе сосуда наоборот – натрий и мочевина по градиенту диффундируют обратно в ткань, а вода всасывается в кровь.

Канальцевая секреция

Канальцевая секреция
- это транспорт веществ из крови в просвет канальцев.

Канальцевая секреция представляет собой преимущественно активный процесс.

Соматотропин и андрогены
увеличивают секрецию.



Регуляция водно-солевого баланса

1. Повышение осмотического давления крови

- возбуждение осморецепторов (в области супраоптического ядра гипоталамуса, а также в сердце, печени, селезенке, почках и др. органах)
- усиливается выброс АДГ (вазопрессина) из нейрогипофиза
- АДГ повышает реабсорбцию воды
- происходит выделение гиперосмотичной мочи.

2. Инсулин. Недостаток этого гормона приводит к гипергликемии, глюкозурии, увеличению осмотического давления мочи и увеличению диуреза.
3. Тироксин усиливает обменные процессы, в результате чего в моче возрастает количество осмотически активных веществ, в частности азотистых, что приводит к увеличению диуреза.
4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система за счет изменения объема циркулирующей крови изменяет осмотичность крови.

Регуляция ионного состава крови



Альдостерон усиливает реабсорбцию Na^+ в дистальных отделах канальцев и в собирательных трубочках. Секреция альдостерона увеличивается при гипонатриемии и гиповолемии.

Ангиотензин II усиливает реабсорбцию Na^+ .

Натрийуретический гормон угнетает реабсорбцию Na^+ .

Простагландины угнетают реабсорбцию Na^+ , стимулируют кровоток в мозговом веществе почки, увеличивают диурез.

реабсорбцию Na^+ , увеличивают экскрецию Na^+ и воды, тем самым уменьшая в организме объём внеклеточной жидкости.

Диуретики.

Ниже приведены наиболее распространённые диуретики.

Ацетазоламид (мишень — карбоангидраза проксимальных извитых канальцев).

Петлевые (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота).

Мишень: $\text{Na}, \text{K}, \text{Cl}$ -котранспортёр толстого сегмента петли Хенле,
стимулятор — альдостерон, *ингибитор* — PGE_2 .

Тиазидные (индопамид, клопанид) (мишень — Na, Cl -котранспортёр дистальных извитых канальцев),
стимулятор — альдостерон.

Триамтерен, спиронолактон (мишень — Na -каналы собирательных трубочек), *стимулятор* — альдостерон.

Амилорид (мишень — Na/H -обменник), *стимулятор* — альдостерон, *ингибитор* — натриуретический пептид (атриопептин).

Осмотические (например, маннитол). Мишени — аквапорины разных отделов почечных канальцев, *стимулятор* —



Альдостерон усиливает секрецию K^+ в дистальном отделе канальцев и собирательных трубочках.

Инсулин уменьшает выделение K^+ , увеличивая его концентрацию в крови,

При **алкалозе** выделение K^+ увеличивается.

При **ацидозе** выделение K^+ уменьшается.

Реабсорбция кальция

Концентрация кальция в плазме крови $\approx 2,5$ мМ, значительная часть его **связана с белками**.

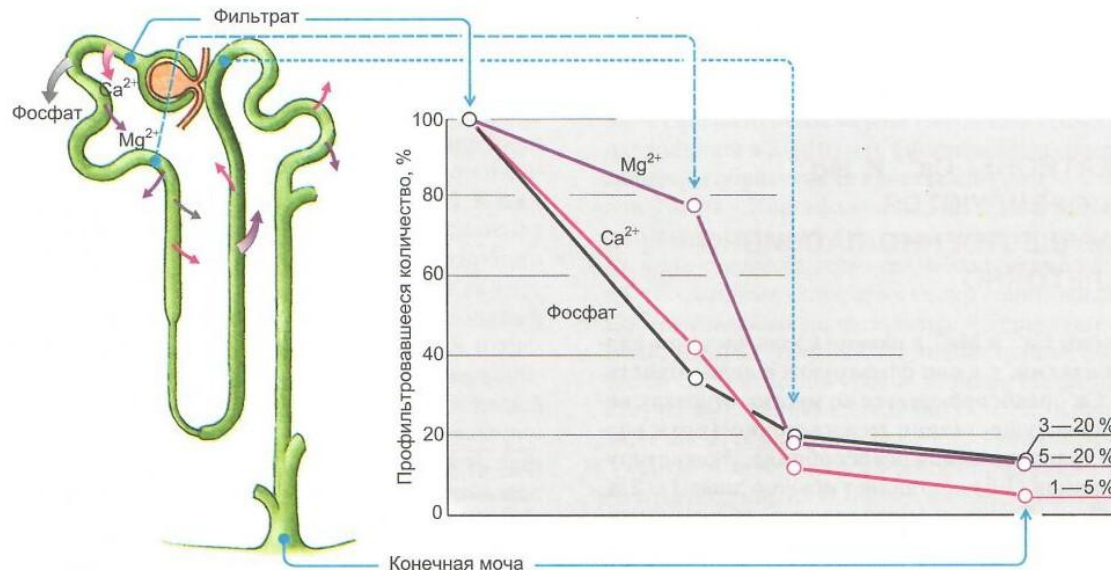
Около 60% ионов Ca^{2+} оказывается в клубочковом фильтрате, то есть $\approx 1,5$ мМ.

Реабсорбируется:

- в проксимальном канальце – **до 60%**
- в петле Генле – **около 30%**
- в других отделах – **от 5 до 9%**

Экскретируется с мочой 1-2%, а максимально $\approx 5\%$.

ПТГ – повышает факультативную реабсорбцию Ca^{2+} в дистальном отделе нефрона. уменьшая его выделение с мочой



Реабсорбция кальция

Реабсорбция ионов Ca^{2+} в канальце
осуществляется за счёт:

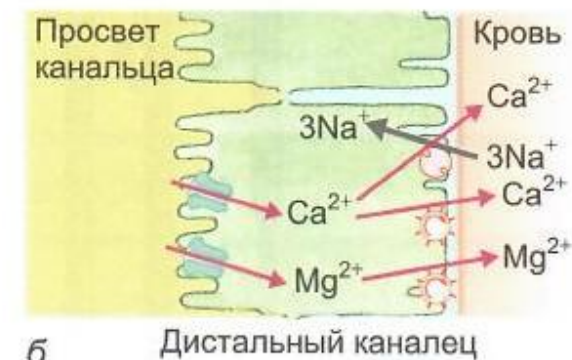
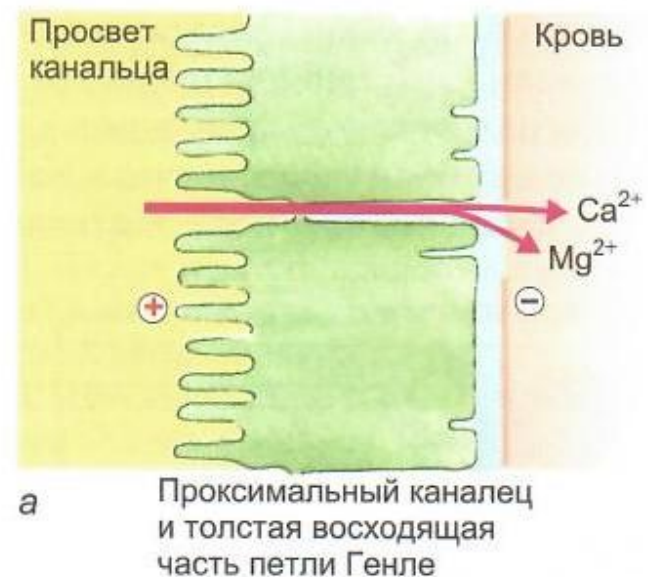
- **Пассивного межклеточного механизма,**
- **Трансклеточного механизма.**

Пассивный межклеточный механизм в проксимальном канальце и в толстой восходящей петле Генле по **трансэпителиальному** потенциалу (жидкость канальца заряжена более положительно по отношению к плазме крови) через **плотные межклеточные контакты** по элетрическому потенциалу.

Трансклеточный транспорт Ca^{2+} осуществляется по механизму:

- **пассивного** проникновения Ca^{2+} в клетку через апикальную мембрану (Ca^{2+} -каналы),
- **активного** переноса через базолатеральную мембрану при участии Ca^{2+} -АТФазы.

В дистальном извитом канальце – работает **вторичноактивный** перенос с участием Na/Ca-обменника.





Паратгормон увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} и высвобождение Ca^{2+} из костей, что приводит к повышению его концентрации в крови.

Кальцитонин увеличивает выделение Ca^{2+} почками и способствует переходу Ca^{2+} в кости, что снижает концентрацию Ca^{2+} в крови.

В почках образуется активная форма **витамина D**, который участвует в регуляции обмена Ca^{2+} .



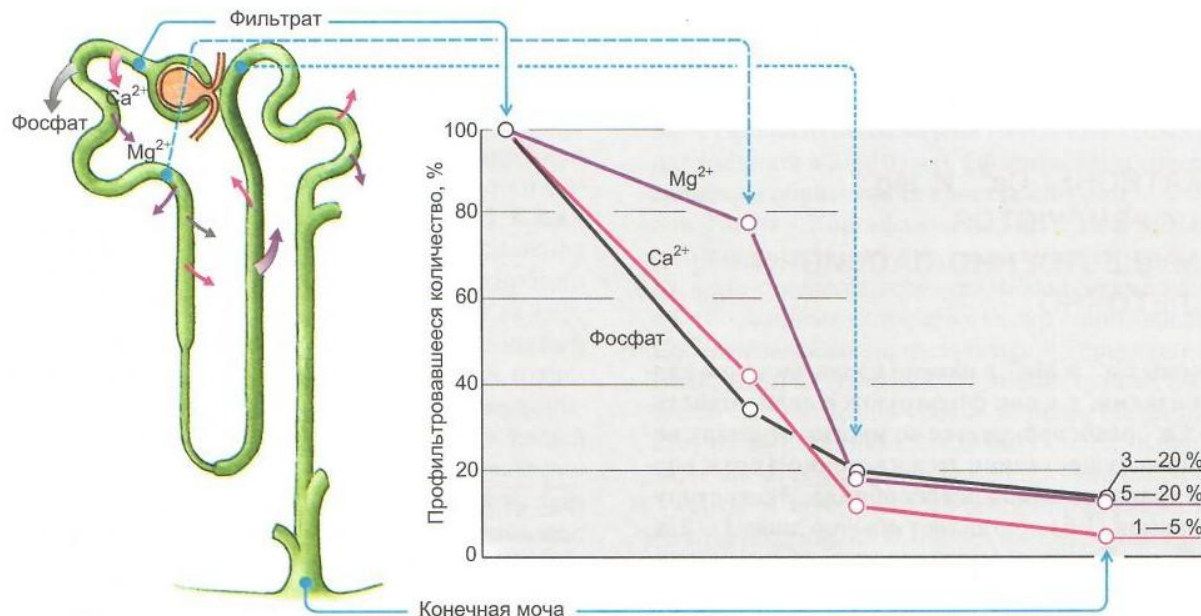
Альдостерон участвует в регуляции уровня Cl^- в плазме крови.

При увеличении реабсорбции Na^+ возрастает и реабсорбция Cl^- .

Выделение Cl^- может происходить и независимо от Na^+ .

Реабсорбция P_i продолжается и дистальнее проксимального канальца, так что в итоге фракционное выведение составляет 10-20%.

По мере прохождения по канальцам и собирательной трубке нереабсорбируемый $НРО_4^{2-}$ титруется секретируемыми ионами H^+ в $Н_2РО_4^-$, что способствует выведению H^+ и сохранению рН мочи от ацидоза.



Реабсорбция фосфата в проксимальном канальце

Неорганический фосфат (P_i) – содержится в плазме в виде $НРО_4^{2-}$ и $Н_2РО_4^-$ (соотношение 4:1, 80/20%, при pH 7,4 ; свободно фильтруется и реабсорбируется на 2/3 в проксимальном канальце посредством **вторичноактивного транспорта** (симпорт с Na^+) с помощью переносчика NaP_i-3 апикальной мембраны эпителиальных клеток, в соотношении **$1P_i/3Na^+$** (как $НРО_4^{2-}$, так и $Н_2РО_4^-$).

Из клетки – через базалатеральную мембрану за счёт облегчённой диффузии (переносчик не определён).

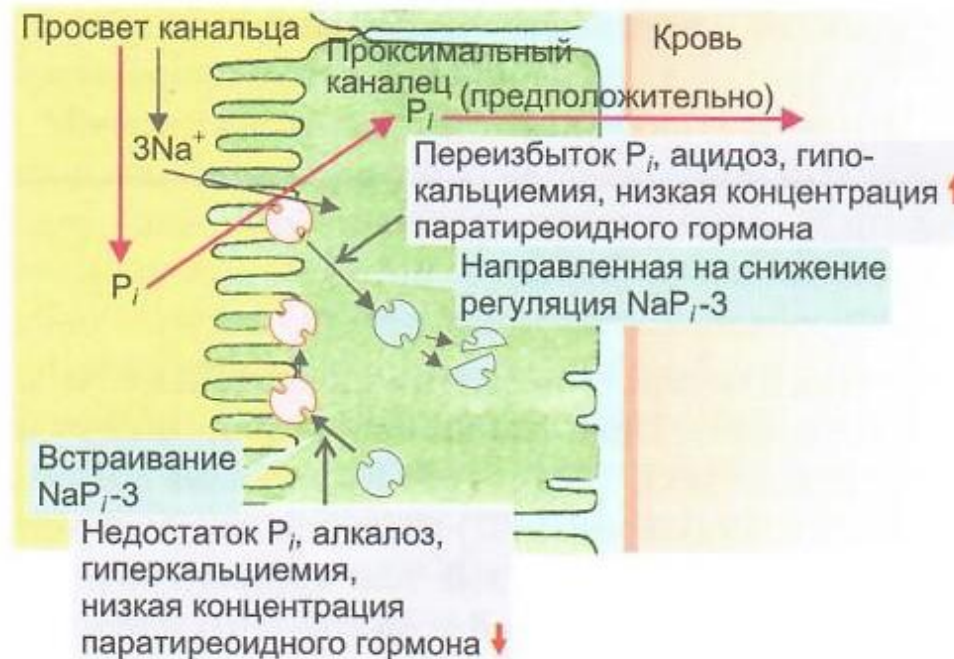


Паратиреоидный гормон (ПТГ) (паращитовидные железы), действие которого опосредуется через **цАМФ** или $IP_3/DAГ$ влияет на количество **NaP_i-3** -обменника на апикальной мембране.

Высокие концентрации ПТГ – уменьшают количество переносчика, а **низкие** – **увеличивают**, таким образом ПТГ регулирует выведение P_i с мочой.

Избыток фосфата, ацидоз и гипокальцемия – уменьшают количество переносчика.

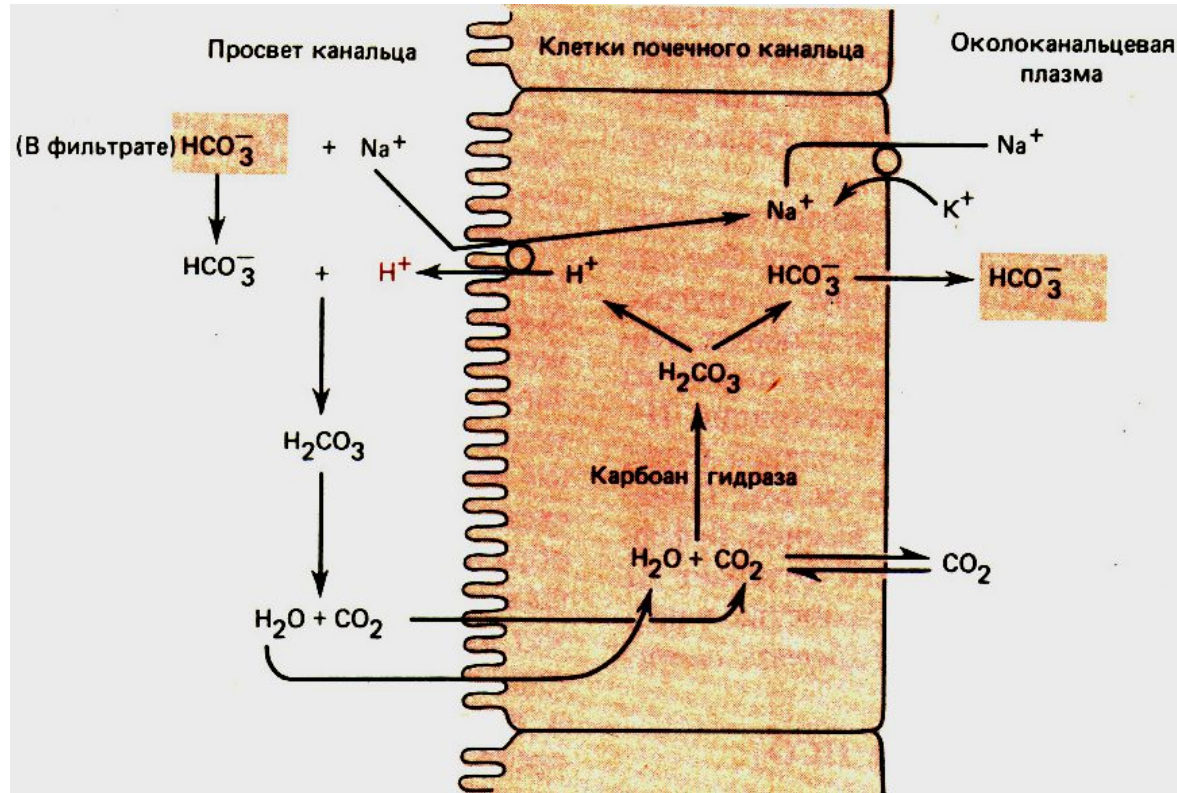
Недостаток фосфата, алкалоз и гиперкальцемия – **увеличивают** число переносчика в апикальной мембране и их **направление в пизосомах**



Поддержание кислотно-щелочного равновесия

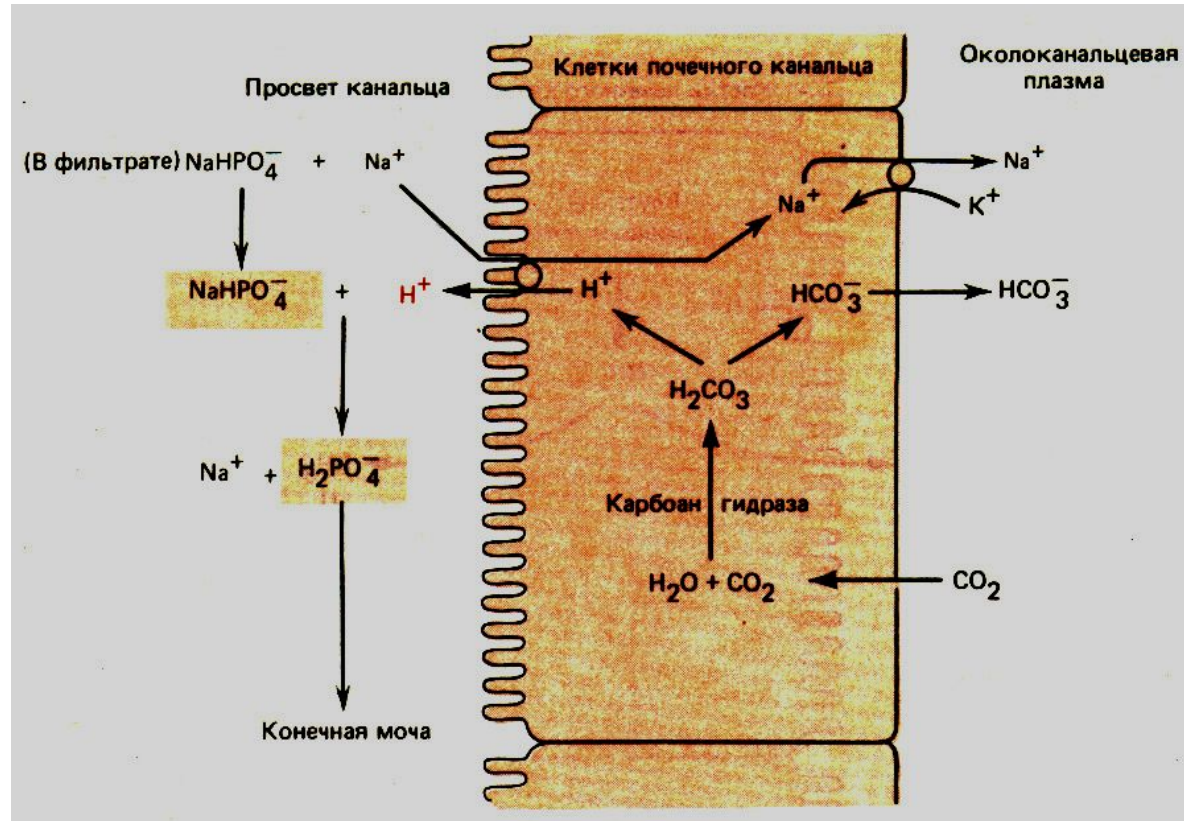
1. Основания с большей скоростью экскретируются с кислой мочой, а кислоты - с щелочной мочой.

2. За счет работы карбоангидразной системы



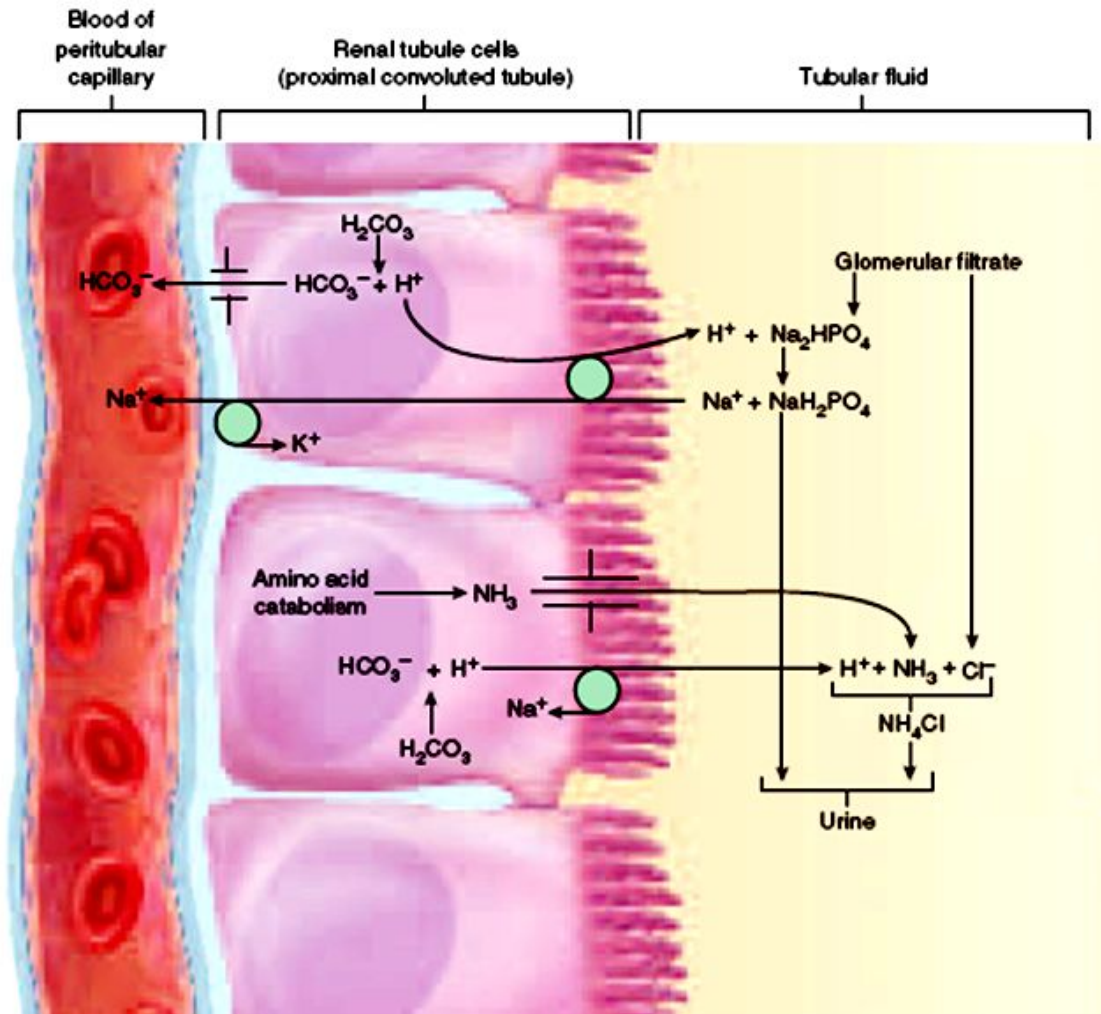
Секреция иона H^+ в обмен на ион Na^+ приводит к восстановлению резерва оснований в плазме крови и выделению избытка H^+

3. Выведение H^+ с фосфатами.



Секретируемые H^+ в просвете канальца связываются также с Na_2HPO_4 , вытесняя из него натрий и превращая в NaH_2PO_4 .

4. В результате дезаминирования АК в почках образуется аммиак и выход его в просвет канальца. H^+ связываются в просвете канальца с аммиаком и образуют NH_4^+ . Т.о. происходит детоксикация аммиака.



Нервная регуляция мочеобразования. Морфологические основы.

Симпатическая эфферентная иннервация почек осуществляется из **Th5-L3** сегментов спинного мозга (по другим данным Th10-L2) и обильно иннервирует все канальцы и сосуды почек.

Парасимпатическая эфферентная иннервация – осуществляется волокнами **блуждающего нерва**.

Афферентная иннервация почек – осуществляется из **Th2-L1** сегментов спинного мозга – импульсация поступает от **механорецепторов артериального и почечного давлений**, от **хеморецепторов** при изменении химического состава крови (чаще при **ишемии** почек).

Рефлекторные влияния на деятельность почек реализуется с **аортальной, синокардитной, предсердных рефлексогенных зон**.

филътрации

Возбуждение симпатической нервной системы уменьшает филътрацию, за счёт спазма сосудов почечных клубочков в результате активации из α -ADR (болевая реакция, краш-синдром, эмоциональные напряжения).

Роль блуждающих нервов – изучена недостаточно.

Реабсорбции

Активация блуждающих нервов увеличивает реабсорбцию NaCl и глюкозы.

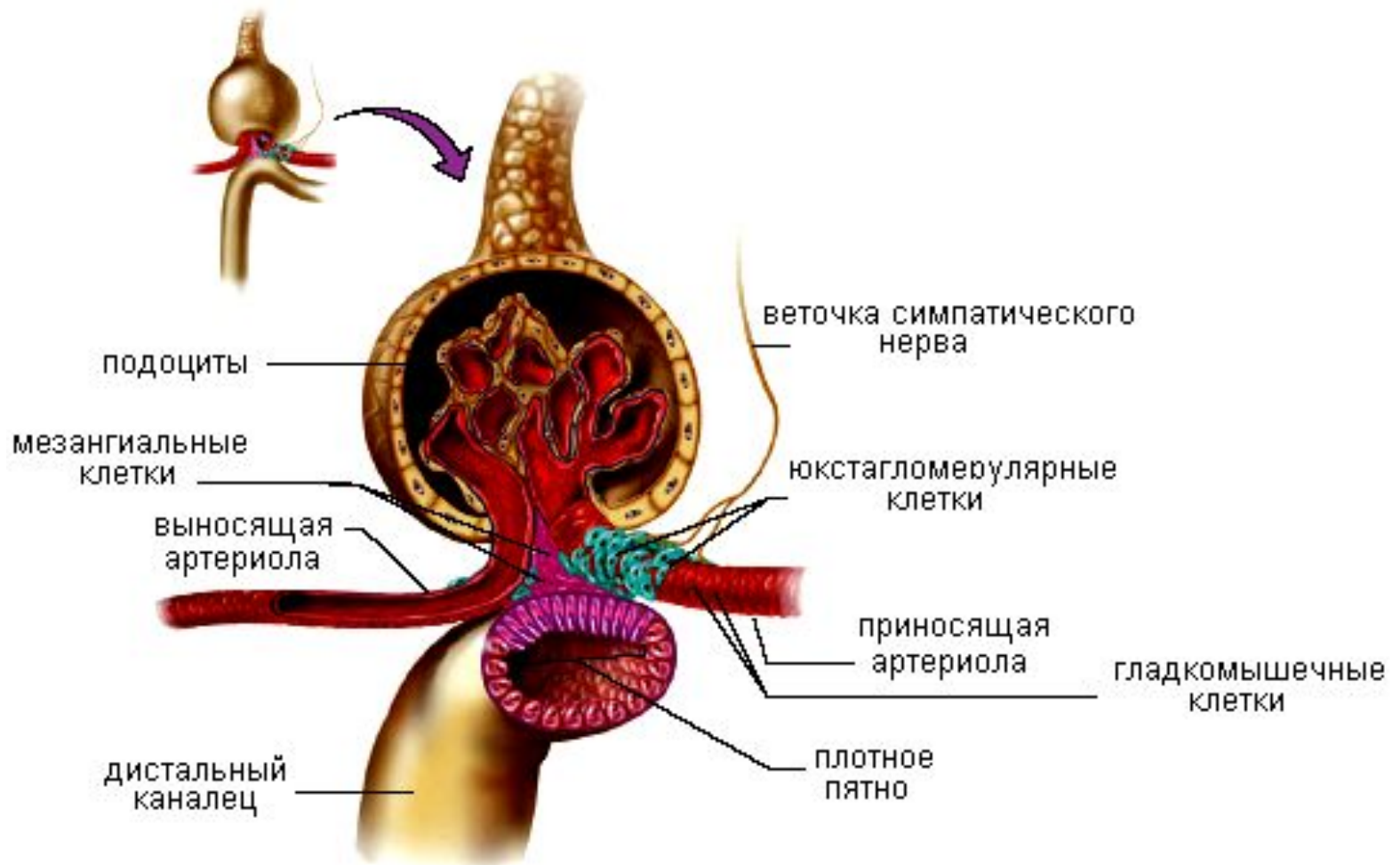
Возбуждение симпатических нервов увеличивает реабсорбцию Na⁺, глюкозы, фосфатов, а следовательно, H₂O. Эффект реализуется через β -ADR (то есть через цАМФ). Не зависит от гемодинамических эффектов.

Секреции

Активация парасимпатических нервов – усиливает секрецию органических кислот.

Регуляция величины АД

В регуляции АД участвует юкстагломерулярный аппарат (ЮГА) почки, который отвечает за выработку ренина



канальца очень плотно прилегает к корню клубочка и имеет **особое строение эпителиальных клеток нефрона**, получивших название **плотного пятна (Macula densa)**, которое тесно контактирует с **приносящей и выносящей** артериолами.

В стенке **приносящей и выносящей** артериол располагаются особые ГМК, которые получили название **юктагломерулярных клеток (ЮГА – юктагломерулярный аппарат)**, которые содержат гранулы **ренина** и являются своеобразными **барорецепторами**. Если давление в **приносящей артериоле** возрастает, то продукция **ренина – снижается**, а **снижение давления – продукция ренина – увеличивается**.

Продукция ренина регулируется **плотным пятном**: если много фильтрата находится в **восходящей части петли Генле** (то есть в области плотного пятна) и в ней содержится много Na^+ , то происходит **торможение секреции ренина**.

Клетки ЮГА иннервируются симпатическими волокнами и содержат β - и α -ADR. Активация β -ADR усиливает секрецию ренина, а активация α -ADR – тормозит его секрецию. Вещества группы простагландинов (ПГЕ-2, -13, -14; ПГИ-2), а также архидоновая кислота – стимулируют продукцию ренина, а ингибиторы синтеза ПГ, например, салицилаты – уменьшают продукцию ренина. Не исключено, что клетки ЮГА так же продуцируют эритропоэтин или его предшественник в ответ на гипоксию, что приводит к активации костномозгового кроветворения.

Юкстагломерулярный комплекс работает по принципу **обратной отрицательной** связи:

1. при **снижении** скорости клубочковой фильтрации уменьшается количество отфильтровавшегося NaCl, а следовательно, **доставка** NaCl к дистальному извитому канальцу;

2. клетки **плотного пятна** воспринимают доставку NaCl (то есть общее количество поступающего NaCl, а не концентрацию NaCl в канальцевой жидкости);

3. при **снижении** этой доставки NaCl клетки **плотного пятна** вырабатывают ряд ФАВ:

– **сосудорасширяющие простагландины**, действующие на **приносящие** артериолы;

– вещества стимулирующие секрецию **ренина** клетками **ЮГА**;

4. **ренин** вызывает образование ангиотензина II в крови, который вызывает **сужение выносящих** артериол;

5. как **сужение** выносящих артериол, так и **расширение приносящих** артериол вызывает **рост** гидростатического давления в капиллярах клубочков;

6. **рост гидростатического давления** в клубочковых капиллярах приводит к росту **скорости клубочковой фильтрации**.

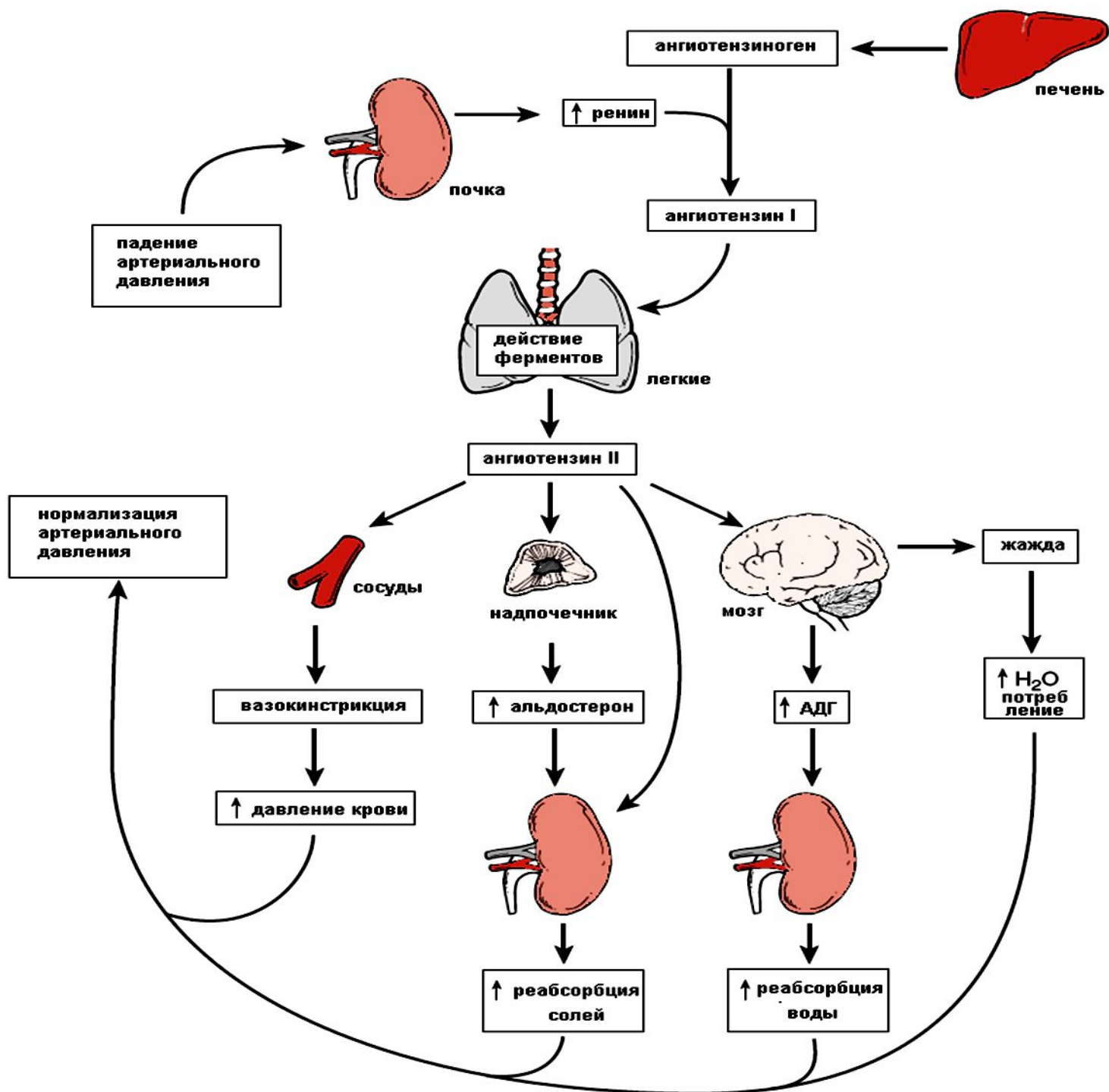
Регуляция выработки ренина

1. При понижении давления в приносящей артериоле в гранулярных клетках ЮГА вырабатывается ренин.
2. Продукция ренина также регулируется плотным пятном. При большом количестве NaCl в дистальном отделе нефрона тормозится секреция ренина.

Регуляция выработки ренина

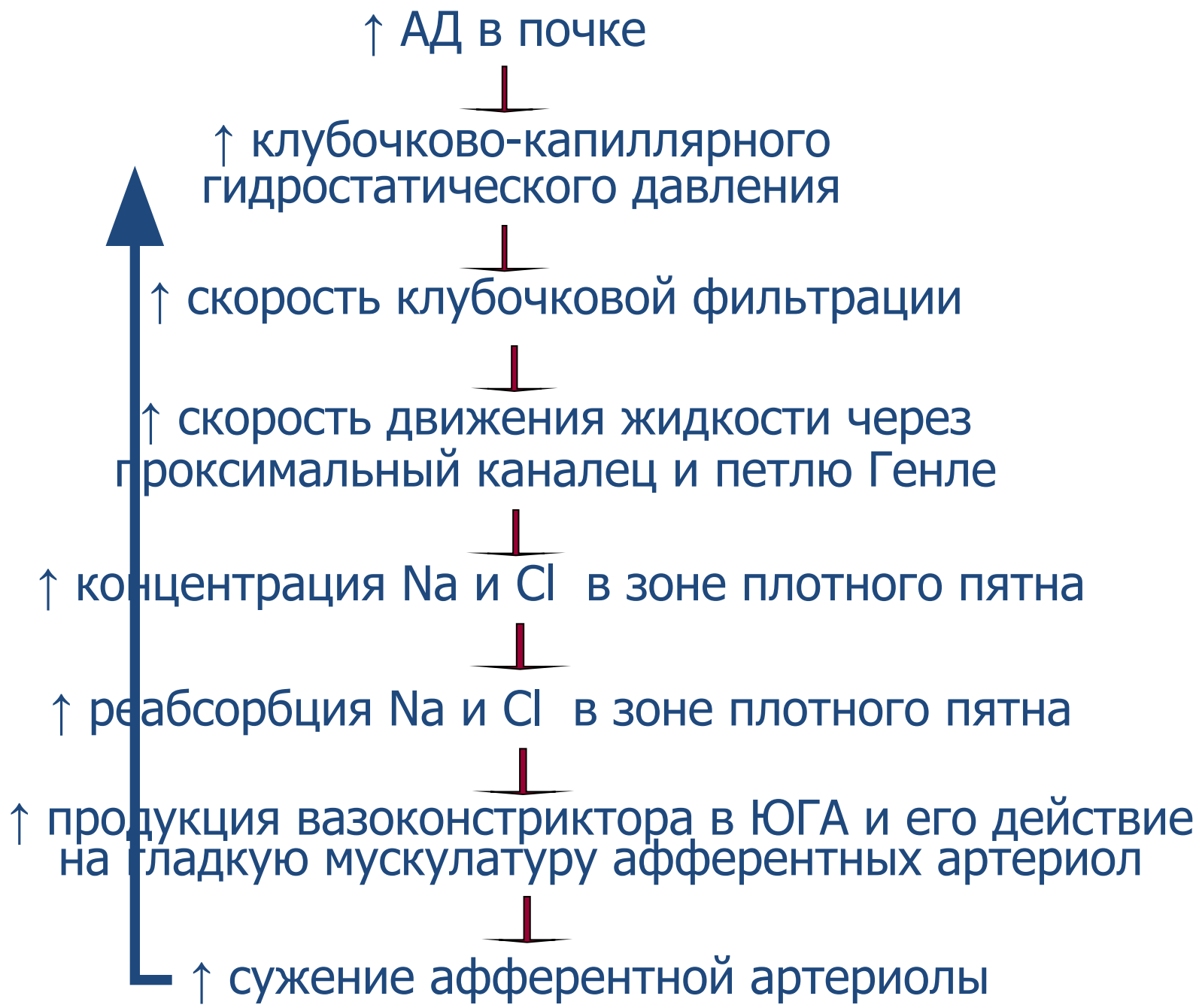
3. Возбуждение β -адренорецепторов гранулярных клеток приводит к усилению секреции ренина, а α -адренорецепторов - торможению.
4. Простагландины, арахидоновая кислота стимулируют продукцию ренина, ингибиторы синтеза простагландинов, например салицилаты, уменьшают продукцию ренина.

Реакция почек на снижение АД

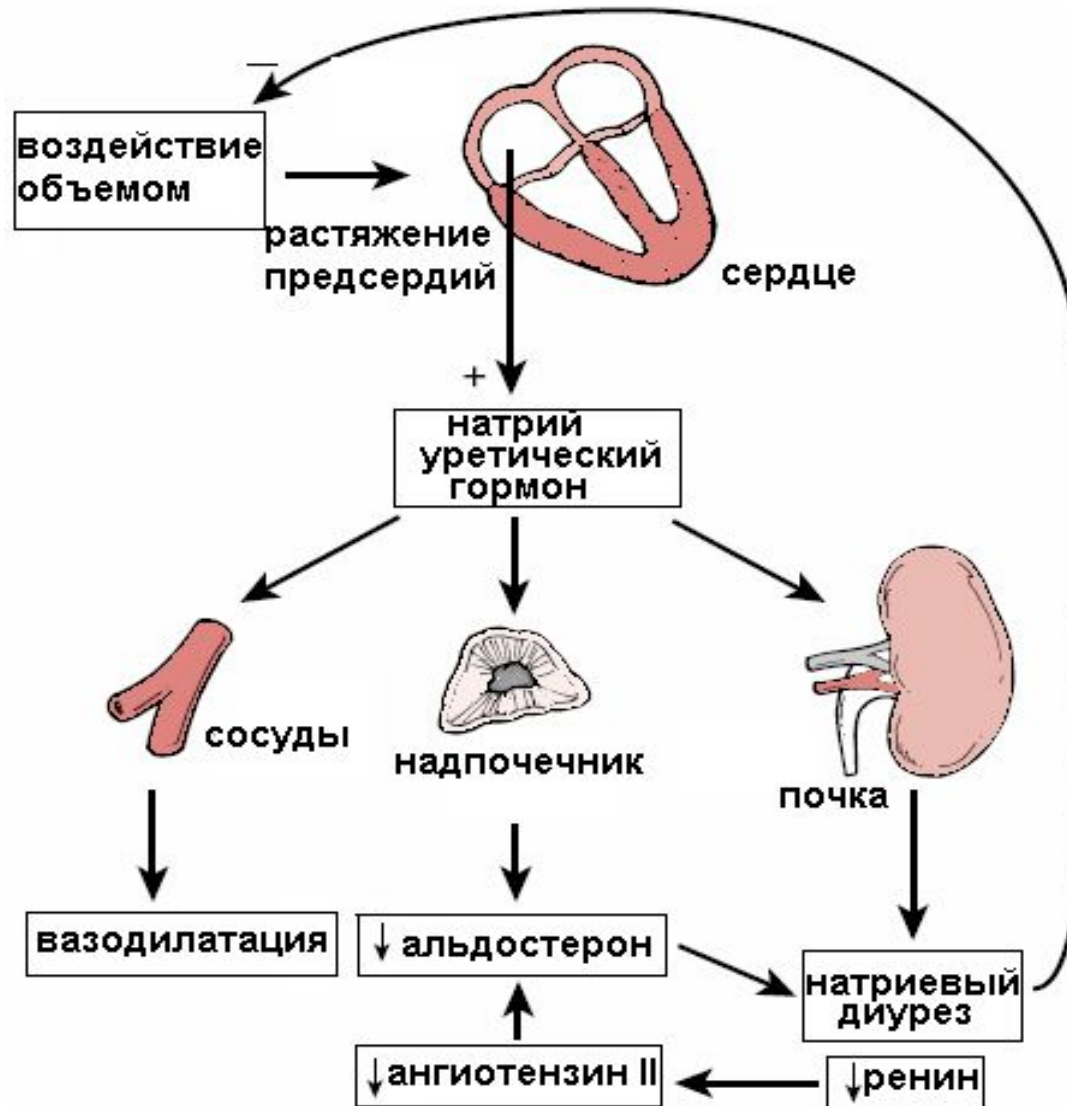


Реакция почек на
увеличение АД
(внутрисистемная и
внесистемная)

(—)



Реакция почек на увеличение АД



Нервная регуляция мочеобразования

1. Влияние СНС:

- a. При сужении приносящих артериол
→ ↓ фильтрация.
- b. Сужение выносящих артериол
→ ↑ фильтрации.
- c. Стимуляция симпатических эфферентных волокон приводит к увеличению реабсорбции натрия, воды.

2. При болевых раздражениях диурез рефлекторно уменьшается вплоть до анурии. Механизм:

- сужение почечных сосудов при стимуляции СНС,
- усилении секреции катехоламинов надпочечниками,
- увеличении продукции АДГ.

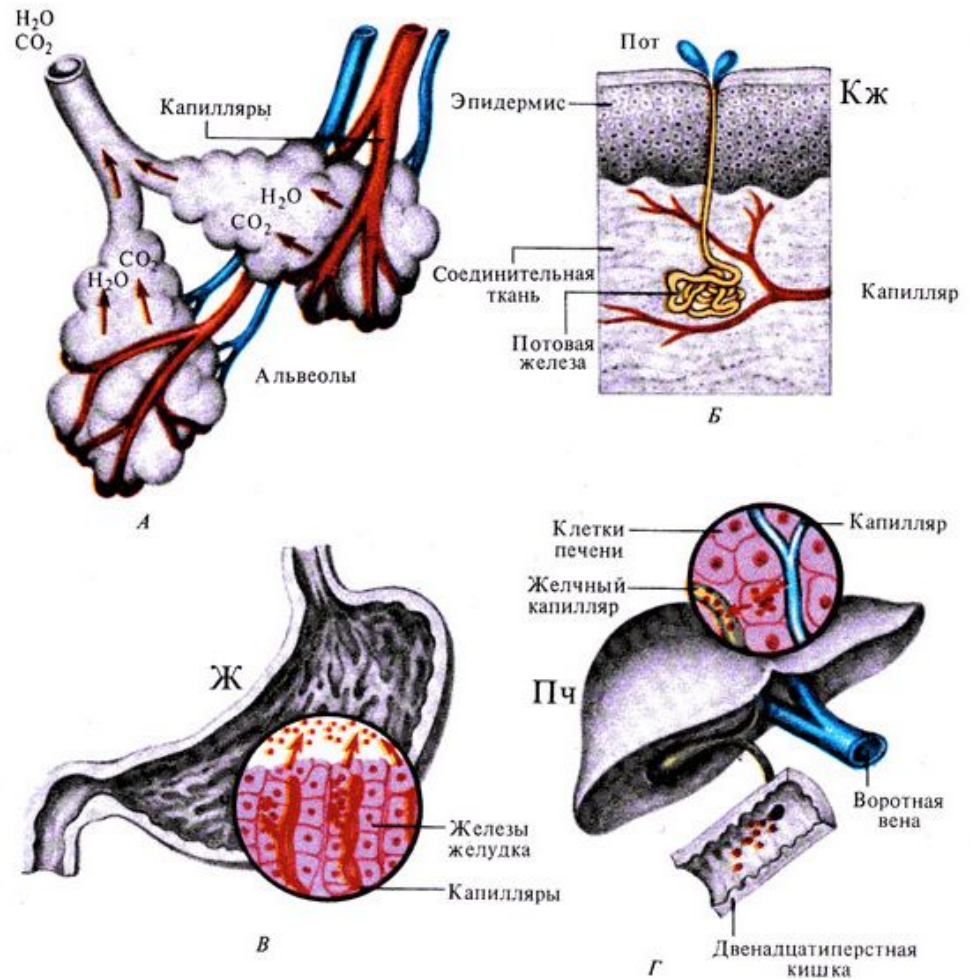
3. Раздражение ПСНС вызывает усиление реабсорбции глюкозы и секреции органических кислот.
4. Условно-рефлекторно может происходить уменьшение или увеличение диуреза (через вегетативные нервы или через нейроны гипоталамуса, изменяя секрецию гормонов - проявление единства нервной и гуморальной регуляции).

Непочечные
органы
выделения:

Дыхательная система

ВЫВОДИТ:

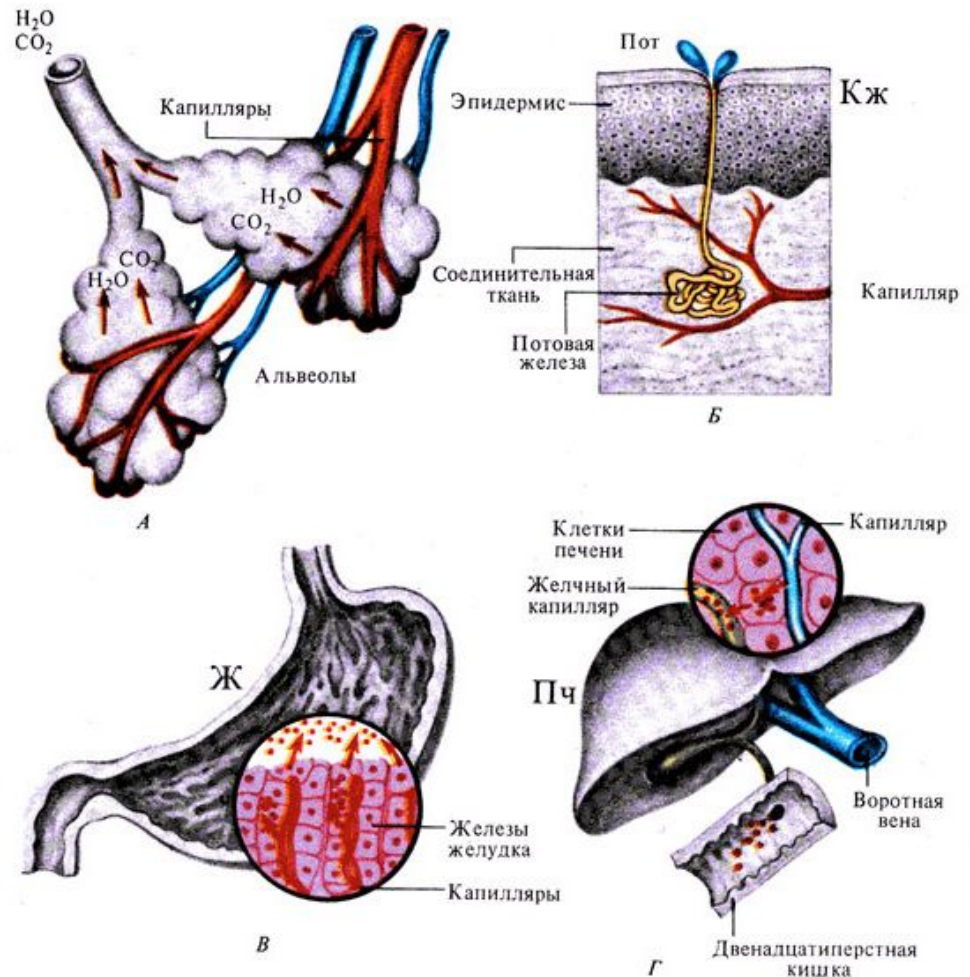
1. углекислый газ и воду,
2. пары эфира и хлороформа,
3. сивушные масла,
4. алкоголь,
5. ацетон при кетоацидозе,
6. мочевины (почечная недостаточность)
7. йод из крови.
8. до 200 мл H_2O в сутки



Печень и ЖКТ

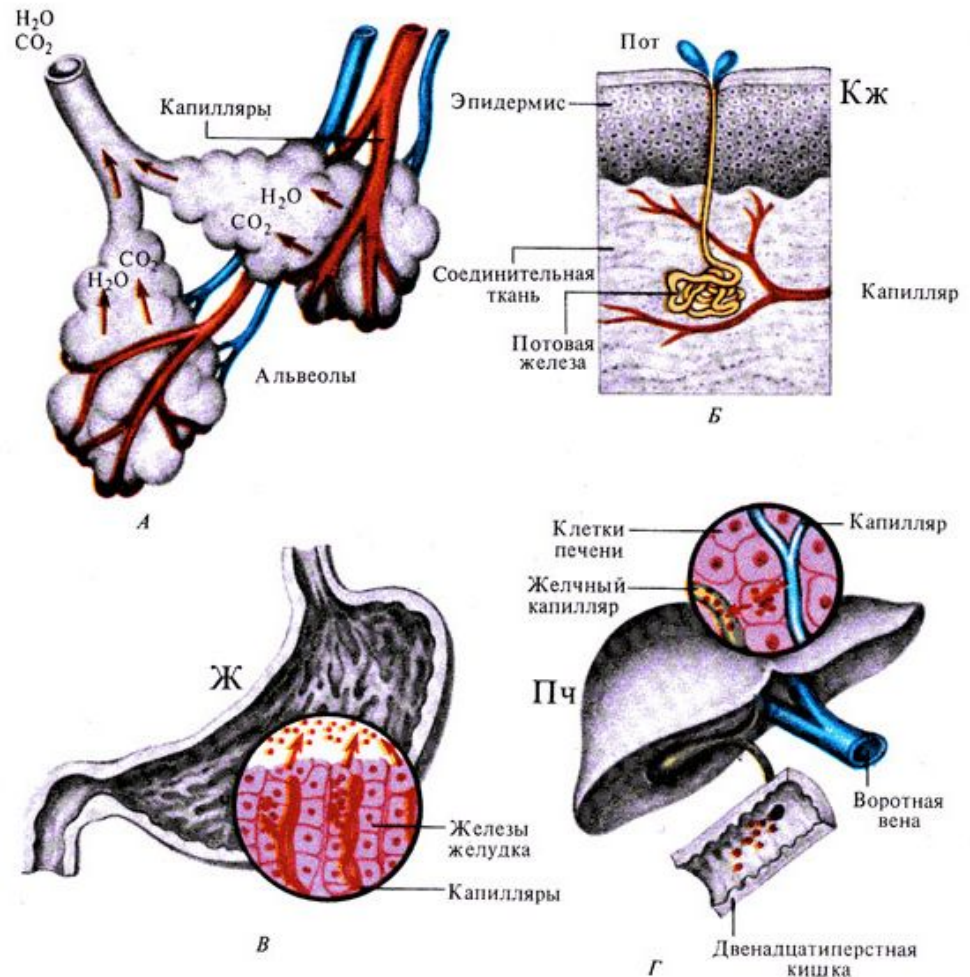
ВЫВОДЯТ:

1. воду,
2. продукты обмена гемоглобина и холестерина,
3. лекарственные препараты (антибиотики),
4. соли тяжелых металлов,
5. ядовитые вещества (морфий, хинин, салицилаты, ртуть, йод),
6. красители (например, метиленовый синий).



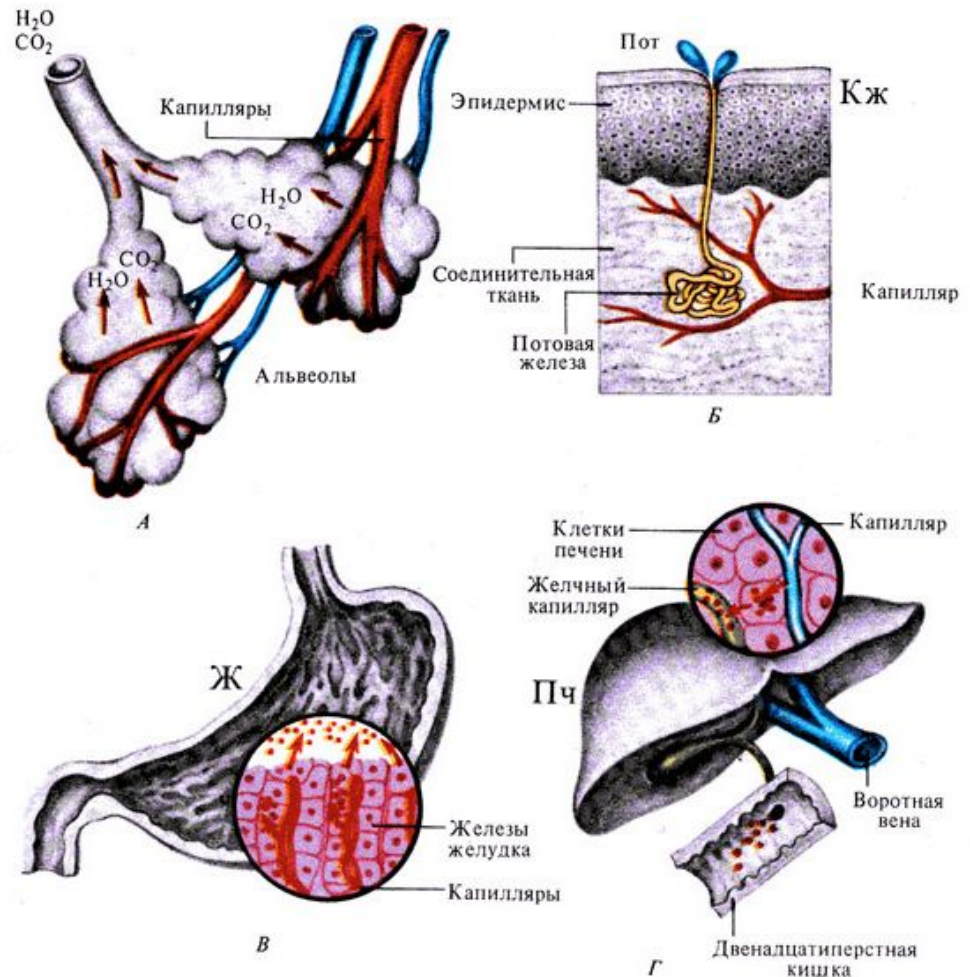
Потовые железы удаляют:

1. воду,
2. мочевину,
3. мочевую кислоту,
4. креатинин,
5. молочную кислоту,
6. соли щелочных металлов,
7. летучие жирные кислоты,
8. микроэлементы,
9. пепсиноген,
10. амилазу и щелочную фосфатазу.



Сальные железы удаляют:

1. свободные жирные и неомыляемые кислоты,
2. продукты обмена половых гормонов.



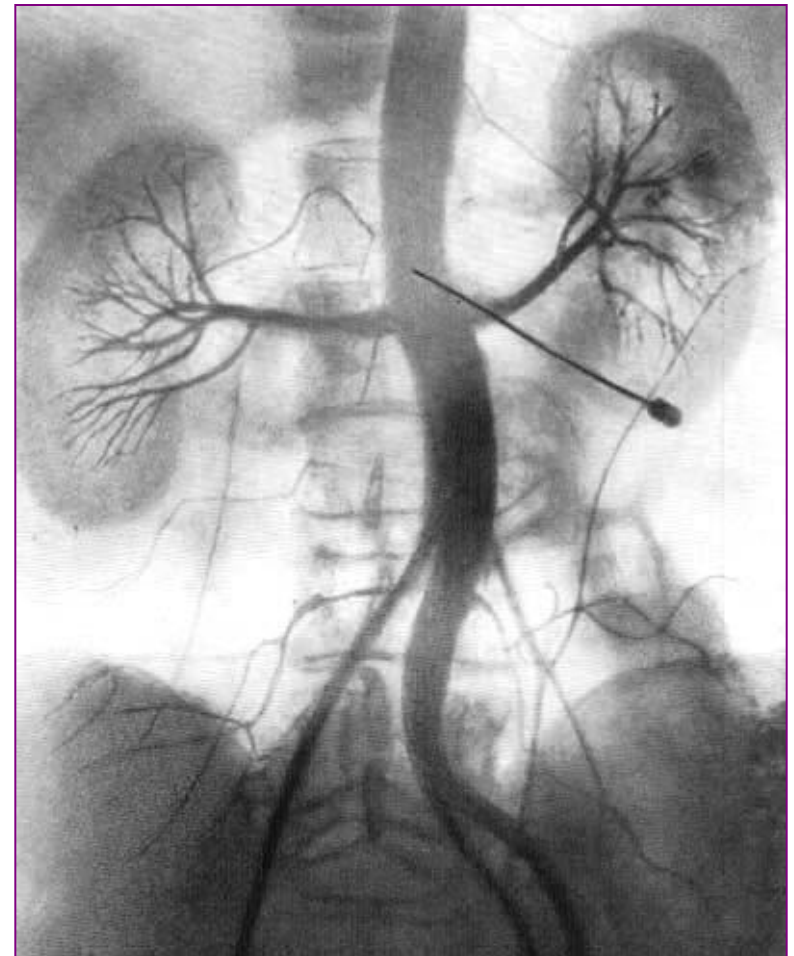
Инструментальные методы исследования.



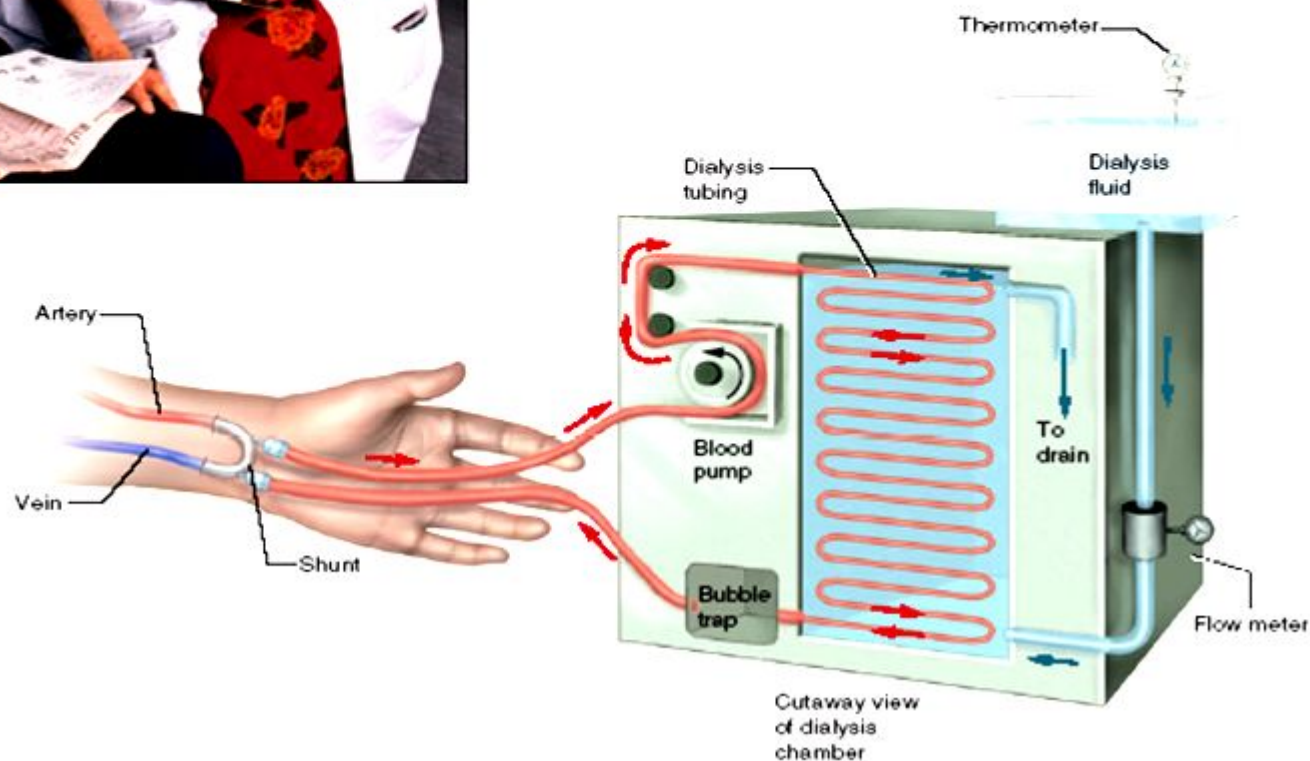
- **Обзорный рентгеновский снимок** определит положение, величину и форму почек, а также рентгеноконтрастные камни.
- **Радиоизотопные методы исследования:** радиоизотопная ренография, сканирование почек, динамическая нефросцинтиграфия.
- **Цистоскопия** – метод исследования мочеточников и мочевого пузыря при помощи цистоскопа.
- **Почечная ангиография** – инструментальный метод исследования сосудистой системы почек и состояния их кровоснабжения.
- **Биопсия почек** определяет морфологию почечной паренхимы.

Транслюмбальная ангиография (норма)

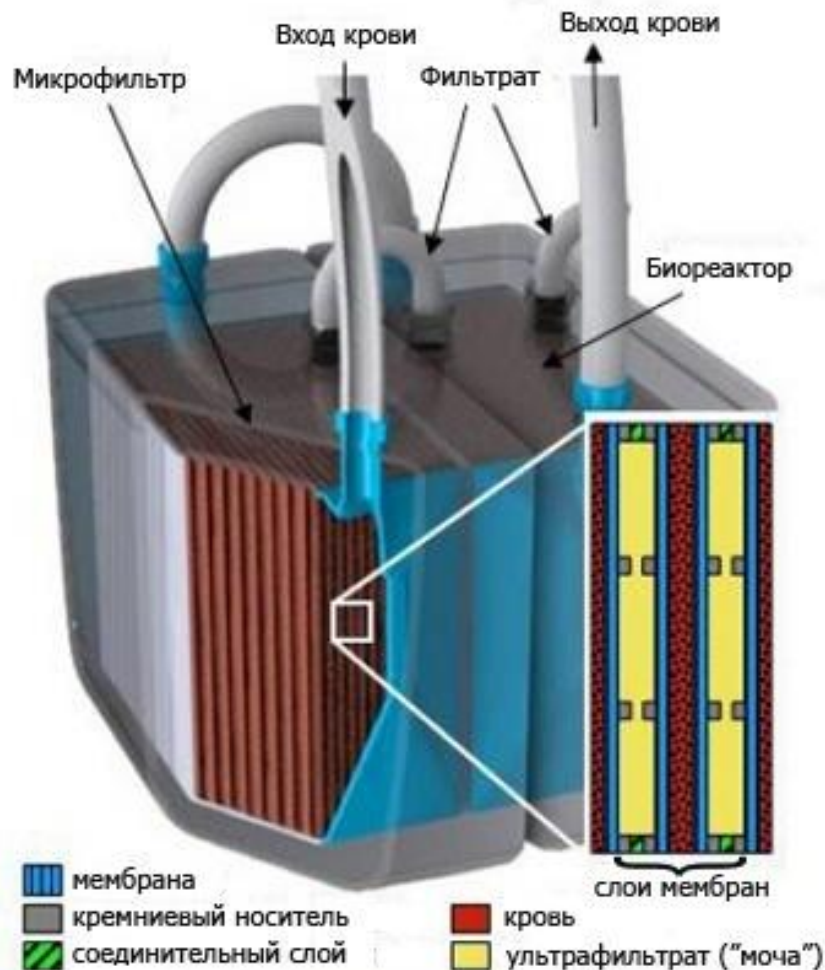
- осуществляют путем введения контрастного вещества в аорту посредством ее пункции в поясничной области



Аппарат «Искусственная почка»



Аппарат «Искусственная почка»



Американские ученые разработали диализный аппарат ("искусственную почку"), который можно имплантировать в организм пациента.

Новое устройство разработано с целью избавить больных с хронической почечной недостаточностью от потребности в постоянных сеансах гемодиализа в условиях стационара.

Многие такие пациенты умирают, не дождавшись трансплантации, поскольку современные диализные аппараты выполняют не более 13 процентов почечной функции, а донорских органов постоянно не хватает.

An anatomical illustration of the human urinary system. The kidneys are shown as bright orange, bean-shaped organs located in the upper back, flanking the spine. They are connected to the bladder by red lines representing the ureters. The rest of the body is shown in a translucent blue color, highlighting the internal organs and skeletal structure.

ФИЗИОЛОГИЯ МОЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

Морфологические основы

В процессе мочеобразования моча, из **собираательных трубочек** по выводным протокам поступает в **чашечки**, а из них – в **лоханку**, которая обладает **автоматией**: **диастола** – 4 сек, **систола** – 3 сек; моча выдавливается в **мочеточник** и затем в **мочевой пузырь**. Мочеточники входят в него в **косом** направлении и формируют **клапанный аппарат**, который препятствует обратному выходу мочи в мочеточник при сокращении мускулатуры мочевого пузыря.

Мускулатура мочевого пузыря – трёхслойная:

- наружный и внутренний слои – **продольные**,
- средний слой – **циркулярный** (самый мощный).

Мускулатура обладает **пластичностью**, то есть способностью поддерживать постоянный тонус при изменении степени растяжения.

Механорецепторы (растяжения) обладают адаптацией на растяжение в определённом диапазоне.

Позыв к мочеиспусканию возникает при 150-200 мл. **Наполнение до 300 мл** вызывает резкое усиление афферентной импульсации от механорецепторов в спинной мозг – **ПОЗЫВЫ К мочеиспусканию.**

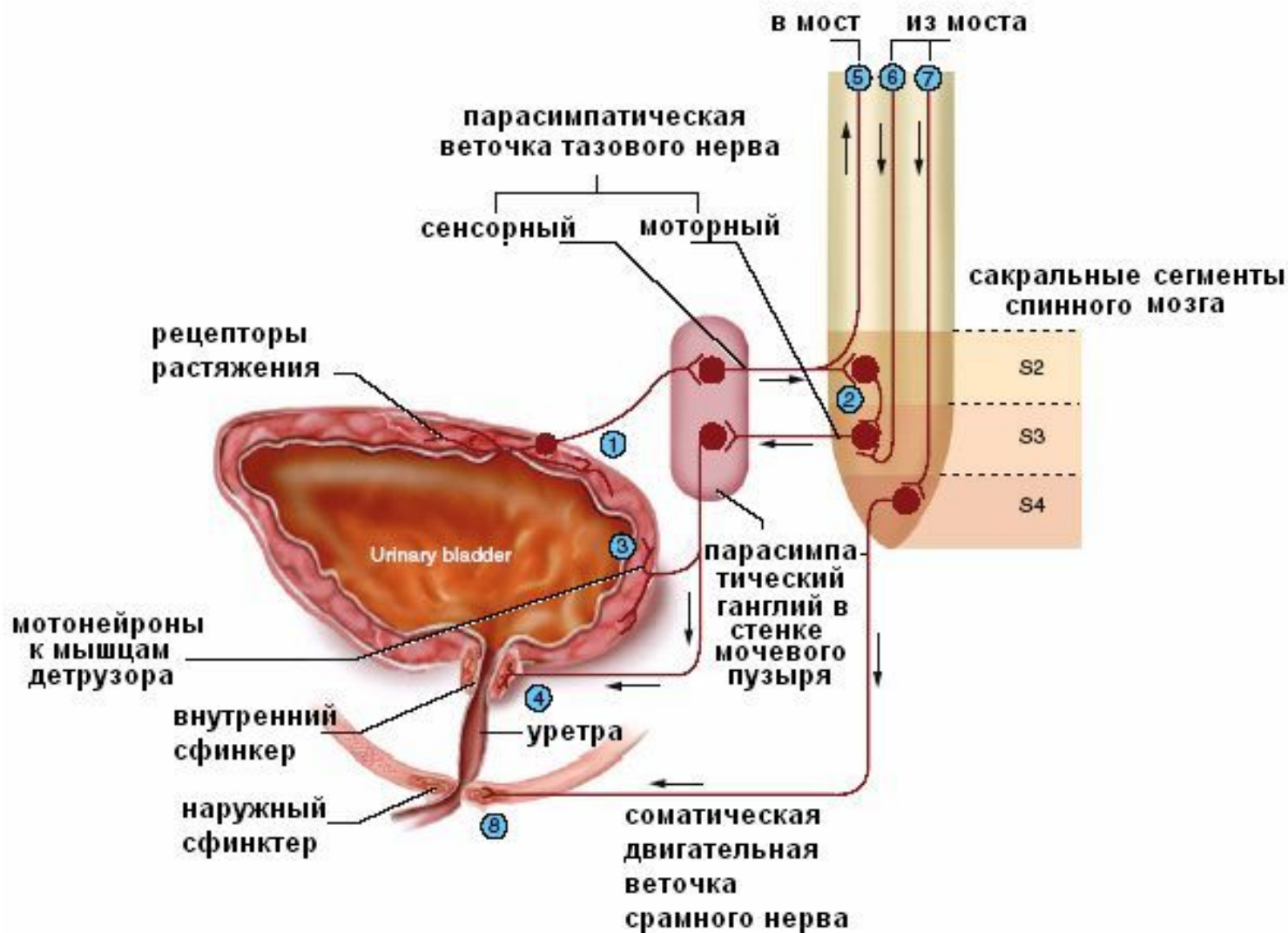
Афференты от мочевого пузыря в составе **симпатических** волокон поступают в спинной мозг через задние корешки **нижних грудных и верхних поясничных** сегментов спинного мозга, а в составе **парасимпатических нервов** – в **крестцовые** сегменты ($S_2 - S_4$).

Из спинного мозга информация поступает в ствол мозга, гипоталамус, лобные доли КБП – что обеспечивает позывы к мочеиспусканию.

Эфферентные волокна – идут от **пирамидных** нейронов КБП к различным структурам головного мозга и к центрам **мочеиспускания** спинного мозга:

- от **парасимпатического** центра (крестцовые сегменты) в составе **тазового нерва**,
- от **симпатического** центра (1 и 2 поясничные сегменты) – в составе веточек **нижнего подчревного сплетения**.

Иннервация мочевого пузыря



Парасимпатическая система оказывает стимулирующее влияние на сокращение гладких мышц мочевого пузыря. **Медиатор** АЦХ – рецепторы М-холинорецепторы.

Симпатическое влияние реализуется через α - и β -ADR.

α -ADR – локализованы в **шейке мочевого пузыря** и их раздражение обеспечивает запираание мочевого пузыря.

β -ADR – локализованы в теле и дне мочевого пузыря и их активация ведёт к расслаблению гладких мышц.

**Повышение активности
симпатической системы –
создаёт условия для
наполнения мочевого пузыря.**

**Повышение активности
парасимпатической системы
– для изгнания мочи из
мочевого пузыря.**



Мочевыделение Физиологические основы.



Центры контроля мочеиспускания
находятся:

- **коркового контроля** – в первой сенсорной зоне на медиальной поверхности полушарий.
- **лимбической** части коры в орбитальной области .

Акт мочеиспускания этими центрами может стимулироваться или тормозиться, а может прерываться **произвольно**.
У **детей** центры контроля созревает в возрасте 1-2 года, а в старости может нарушаться.

Эфференты парасимпатической системы вызывают сокращение гладких мышц мочевого пузыря и его опорожнение.

В начале мочеиспускания давление повышается до 1,5-4,5 мм.рт.ст. При этом тормозится активность симпатических волокон (α - и β -ADR) – что сопровождается расслаблением мускулатуры **непроизвольного сфинктера мочевого пузыря.**

Поступление импульсов от корковых нейронов к α -мотонейронам **крестцового отдела спинного мозга** вызывает их торможение и ведёт к **расслаблению произвольного сфинктера мочеиспускательного канала.**

Таким образом:

корковые нейроны и средний мозг оказывают тормозящее влияние на центры мочеиспускания спинного мозга.

Задний гипоталамус и передние отделы моста оказывают возбуждающее влияние на центры мочеиспускания.

Мочеиспусканию также способствует сокращение мышц брюшной стенки и дна таза, сужение грудной клетки, ведущее к повышению давления в брюшной полости и сдавливанию мочевого пузыря.

По мере наполнения мочевого пузыря мочой – цикл повторяется (в норме 4-6 опорожнений).

спасибо за внимание

