

ГЛАВА 4. КРОВООБРАЩЕНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА В ЛЕГКИХ

Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, З.Р. Айсанов

CHAPTER 4. CIRCULATION AND REGULATION OF WATER BALANCE IN THE LUNGS

Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Zaurbek R. Aisanov

Основными функциями легочного кровообращения являются:

- 1) перенос крови от правых отделов сердца к легочным капиллярам в объеме равном сердечному выбросу и обеспечение газообмена через альвеолярно-капиллярную мембрану;
- 2) выработка гуморальных медиаторов;
- 3) регуляция водного баланса в легких.

Морфологическое строение легочного кровообращения идеально приспособлено для выполнения этих функций. Практически весь объем сердечного выброса контактирует с альвеолярным газом, при этом толщина альвеолярно-капиллярной мембраны составляет около 1–2 мкм, время контакта газа с кровью – около 0,75–1 с, площадь контакта – около 50–70 м². Структура альвеолярно-капиллярной мембраны такова, что расстояние, которое должны преодолеть кислород (O₂) и углекислый газ (CO₂), чтобы произошел газообмен, составляет 1/10 часть расстояния, которое необходимо преодолеть этим газам в периферических тканях.

Помимо газообмена легочное кровообращение выполняет еще одну важную функцию – регуляцию баланса жидкости в экстраваскулярном пространстве легкого, что играет важную роль в патогенезе развития легочного отека. Кроме того, эндотелий капилляров легкого осуществляет функцию барьера для гуморальных медиаторов на пути в большой круг кровообращения.

Анатомия

Легочное кровообращение

Легочное кровообращение начинается с легочной артерии (ЛА), отходящей от правого желудочка, и заканчивается легочными венами (ЛВ), которые впадают в левое предсердие (ЛП). Легочное кровообращение обеспечивают ствол легочной артерии, правая и левая основные ЛА и их долевыми ветви, внутрилегочные артерии, крупные эластические артерии, мелкие артерии мышечного типа, артериолы, капилляры, венулы и большие ЛВ. В зависимости от функциональных особенностей легочные сосуды подразделяют на экстраальвеолярные и альвеолярные. Кроме того, учитывая, что многие мелкие

сосуды участвуют в регуляции обмена жидкости, выделяют *легочную микроциркуляцию*. Анатомические границы экстраальвеолярных и альвеолярных артерий, сосудов, участвующих в микроциркуляции, не определены. Вероятно, эти границы не постоянны, а изменяются в зависимости от объема легкого, уровня интраплеврального и интерстициального давления.

Диаметр ствола ЛА, отходящего от ПЖ, равен примерно 3 см и имеет длину 5 см. Ствол ЛА делится на две основные легочные артерии. Правая основная ЛА немного шире и длиннее, чем левая. Правая основная артерия делится на 2 ветви: 1-я, более широкая и расположенная чуть ниже второй, кровоснабжает среднюю и нижнюю доли легкого, 2-я ветвь – верхнюю долю легкого. Левая основная артерия располагается выше главного бронха до уровня 1-го деления, а затем спускается вниз за бронхом. В более низких отделах деление артериального русла и справа и слева очень разнообразно. Легочные артериальные сосуды и бронхи заключены в одной и той же соединительнотканной оболочке и вместе достигают самых мелких своих единиц (капилляров и альвеол). ЛВ также расположены в соединительнотканной оболочке, но не в той, в которой прослеживаются легочные артериальные сосуды и бронхи.

Легочное артериальное кровообращение имеет два вида ветвей: обычные ветви, которые сопровождают воздухоносные пути, и дополнительные артерии (более узкие), являющиеся самостоятельными единицами. Все дополнительные артерии расположены интрапальмонально и обнаруживаются там, где находятся концы дыхательных бронхиол. Вклад этих сосудов в кровоснабжение составляет около 25% от всего кровоснабжения в области ворот легкого и 40% на периферии. Дополнительные артерии находятся главным образом в местах расположения дыхательных бронхиол, альвеолярных трубочек и альвеол, т. е. самых мелких дыхательных единиц, участвующих в газообмене [1]. Значительный рост обычных и дополнительных артерий наблюдается в первые 18 мес. после рождения и сопровождается развитием альвеолярных трубочек и альвеол [2, 3]. Появление новых обычных артерий, как правило,

заканчивается в 18 мес., тогда как увеличение числа новых дополнительных артерий продолжается приблизительно до 8 лет. Поскольку к этому возрасту все альвеолы уже сформированы, дополнительные артерии являются вспомогательными сосудами, несущими кровь к терминальным отделам дыхательных путей и, таким образом, представляют собой важнейший источник коллатерального кровотока в участках, где происходит газообмен.

Легочное сосудистое сопротивление составляет приблизительно $\frac{1}{10}$ часть системного периферического сосудистого сопротивления. Низкое сосудистое сопротивление легочного кровообращения является результатом морфологических особенностей строения ЛА и ЛВ в сочетании с низким тонусом сосудов. Стенки ЛА и ЛВ содержат в своей структуре гораздо меньше гладкой мускулатуры, чем сосуды того же диаметра в других органах, причем гладкая мускулатура в легочных сосудах распределена менее равномерно [4]. В стенках ЛА больше гладкой мускулатуры, чем в ЛВ [5].

У людей ЛА, диаметр которых превышает 1–2 мм, как правило, являются артериями эластического типа. Гладкая мускулатура неравномерно распределяется тонким слоем в середине сосудистой стенки, между внешней и внутренней эластическими мембранами. Ствол ЛА, основные ветви и все экстраальвеолярные артерии являются артериями эластического типа. Артерии, диаметр которых менее 1–2 мм, относятся к артериям мышечного типа, причем, чем меньше диаметр сосуда, тем меньшее количество мышечных элементов содержится в стенке сосуда [6, 7]. Артерии мышечного типа расположены в пределах легочных долек и сопровождают бронхиолы. Несмотря на то, что эти артерии содержат мышечные элементы, толщина слоя гладкой мускулатуры не превышает 5% внешнего диаметра сосуда. Утолщение мышечного слоя происходит при патологических состояниях, связанных с легочной гипертензией [8–10].

Легочные артериолы – терминальные отделы легочной артериальной системы содержат очень тонкий мышечный слой, расположенный фрагментарно, который постепенно исчезает по мере уменьшения диаметра сосудов. В стенках самых мелких (менее 30 мкм) сосудов гладкие мышцы практически отсутствуют. Легочные артериолы расположены на уровне альвеолярных перегородок, сопровождают альвеолярные трубочки и альвеолы. В условиях гипоксии происходит значительная перестройка сосудистой стенки, особенно увеличивается количество гладкой мускулатуры в стенках мелких артерий.

Легочные капилляры составляют значительную часть межальвеолярных перегородок. Стенки легочных капилляров состоят из эндотелиальных клеток, лежащих на базальной мембране.

ЛВ имеют более тонкие стенки, чем ЛА, поскольку мышечный слой развит гораздо слабее. В стенках венул эндотелиальные клетки располагаются на тон-

кой эластической мембране, стенки ЛВ представлены только внутренней эластической мембраной с периферическим слоем иррегулярных эластических волокон. Подобно артериальной, венозная система состоит из обычных и дополнительных вен. Мелкие интрапульмональные венулы последовательно сливаются, формируя все более и более широкие вены, которые сливаются в долевые вены. Поскольку вены от верхней и средней долей легкого обычно сливаются вместе, то венозный дренаж от каждого легкого заканчивается верхней и нижней ЛВ, которые впадают в ЛП. Иногда, две вены слева сливаются в одну, которая и впадает в ЛП. Крупные ЛВ у места впадения в левое предсердие имеют мышечные жомы, состоящие из кардиомиоцитов.

Стенки легочных сосудов хорошо растяжимы, их растяжимость в 7 раз выше растяжимости периферических системных артерий [11], так как они содержат меньшее количество волокон гладкой мускулатуры, эластических волокон и коллагена, чем системные артерии; кроме того, их окружает меньшее количество тканевых элементов. Особенности строения легочных сосудов позволяют им лучше приспособливаться к изменяющимся условиям за счет повышения или снижения сосудистого сопротивления. Например, при физической нагрузке эти сосуды способны обеспечить перенос крови большего объема, чем системные артерии того же диаметра.

Легочные сосуды иннервируются холинергическими и симпатическими нервными волокнами, хотя степень иннервации очень разнообразна у разных видов животных [12–14]. В сравнении с периферическими сосудами, иннервация крупных сосудов выражена меньше и преимущественно представлена в области ветвления ЛА. Влияние симпатической и парасимпатической системы наиболее выражено в мелких бронхиолах и бронхиальных артериолах [14]. Активация симпатических нейронов в легочных сосудах происходит за счет артериальных хеморецепторов в ответ на снижение PO_2 [15].

Бронхиальное кровообращение

Отдельную систему кровообращения составляют бронхиальные артерии, кровоснабжающие воздухоносные пути вплоть до терминальных бронхиол. Кроме того, эти сосуды обеспечивают приток крови к трахее, нервным волокнам, лимфатическим узлам [16, 17]. Объем бронхиального кровообращения составляет менее 3% сердечного выброса. Дренаж бронхиальных сосудов в легочную циркуляцию и в крупные вены имеет сложное строение. Установлены взаимосвязи между бронхиальными артериями, прекапиллярами, капиллярами и посткапиллярами [18]. Бронхиальное кровообращение наиболее развито в эмбриональном периоде, и вносит свой вклад в газообмен при многих врожденных пороках сердца. Установлено, что нормальное легкое взрослого человека остается жизнеспособным и без бронхиального

кровообращения (как и без иннервации), например в случае пересадки легкого. При некоторых заболеваниях легких, таких как фиброзирующий альвеолит, карциноматоз легкого, происходит значительное увеличение количества и размеров бронхиальных артерий [19, 20]. В настоящее время многими исследователями признается возможность неоваскуляризации системной циркуляции в легких после обструкции ЛА [16, 20].

Количество и места отхождений бронхиальных артерий у взрослого человека весьма разнообразны. При исследовании 150 умерших человек *E.W. Cauldwell et al.* [21] установили, что большинство бронхиальных артерий отходили непосредственно от аорты, в более чем 40% случаев две артерии подходили к левому легкому и одна артерия — к правому легкому. В некоторых случаях правая бронхиальная артерия отходила от первой межреберной артерии. В легком бронхиальные артерии располагаются в соединительной ткани, окружающей бронхи. Обычно две или три артерии, образуя анастомозы между собой, формируют перибронхиальные сплетения, которые сопровождают воздухоносные пути.

Объем крови, поступающий по бронхиальным артериям в легкие, очень мал. Результаты исследования бронхиального кровотока у собак показывают, что количество крови, поступающей по бронхиальным артериям в левое легкое, составляет около 1% сердечного выброса, причем около 50% этого потока направляется в паренхиму легкого, а оставшаяся часть перераспределяется между трахеей и бронхами [22]. Полагают, что у людей кровотоки по бронхиальным артериям существенно не отличаются от кровотока у собак и объем крови, поступающей в легкие, составляет около 1–2% сердечного выброса. Венозная кровь от капилляров возвращается в сердце двумя путями. Истинные бронхиальные вены обнаружены только в воротах легких. Они сформированы венами долевыми и сегментарными бронхов, венами плевры, расположенными недалеко от ворот легкого. Бронхиальные вены впадают в межреберные вены, а затем в правое предсердие (ПП). Вены, которые образуют бронхиальные капилляры в пределах легкого, объединяются и формируют венозные притоки к ЛВ. Эти сосуды называют бронхопульмональными венами. Кровь из капиллярной сети вокруг терминальных бронхиол через анастомозы поступает в альвеолярные капилляры, и затем смешанная кровь через ЛВ поступает в ЛП. Экспериментальные исследования на животных показали, что приблизительно 25–33% бронхиальной крови в итоге возвращается в ЛП через бронхиальные вены и 67–75% крови по ЛВ — в ЛП [22].

До конца не понятно значение бронхопульмональных артериальных анастомозов, которые являются прямыми сосудистыми связями между легочными и бронхиальными артериями [22]. Эти анастомозы чаще встречаются у младенцев, чем

у взрослых людей, и их число значительно увеличивается при некоторых заболеваниях легких [22–24].

Микроциркуляция в легких

В межальвеолярных стенках легочные капилляры образуют сложную сеть с элементами паренхиматозной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических волокон [25]. Легочные капиллярные сети последовательно опутывают одну альвеолу за другой. Кровообращение в капиллярах начинается в тот момент, когда интракапиллярное давление превышает альвеолярное. Эндотелий капилляров состоит из одного слоя эндотелиальных клеток. Как эндотелий, так и альвеолярный эпителий I и II типа расположены на собственных базальных мембранах. В одних участках капиллярной сети (> 50% периметра капилляров) эндотелиальная и эпителиальная базальные мембраны саяны между собой, образуя тонкую часть альвеолярно-капиллярной мембраны. В этом участке происходит газообмен. Тонкий участок альвеолярно-капиллярной мембраны состоит из соединительнотканых элементов (в основном из коллагена I и IV типа), обеспечивающих структурную поддержку [26]. В другой половине капиллярной сети 2 мембраны разделены промежуточной прослойкой, состоящей из коллагеновых, эластических волокон и протеогликанов — это толстая часть альвеолярно-капиллярной мембраны. В этой части мембраны происходит обмен трансапикалярной жидкости [26]. Барьер между альвеолярным воздушным пространством и просветом капилляра состоит из альвеолярного эпителия, базальных мембран эпителия и эндотелия, межклеточного пространства и эндотелия.

Легочная гемодинамика

Давление в легочной артерии

Давление в легочной артерии (ЛА) значительно варьируется в систоле и диастоле. Хотя изменение давления в разные фазы сердечного цикла уменьшается по мере продвижения по системе сосудов малого круга кровообращения, пульсаторный характер кровотока сохраняется вплоть до венозной части легочной циркуляции [27]. Систолическое давление в ЛА (P_{PA}) в норме приблизительно равно 25 мм рт. ст., диастолическое — 9 мм рт. ст. По сравнению с системным давлением в большом круге кровообращения, давление в малом круге — низкое. Если рассматривать ЛА как столб крови высотой 25 см, то гидростатическая разница в давлении между верхушкой легкого и его основанием равна 25 см вод. ст., что эквивалентно 18 мм рт. ст., т. е. существуют гидростатические различия давления между верхушкой и основанием легкого (артериальное давление в области верхушки легкого выше, чем в основании).

Измерить давление в ЛА позволяет метод катеризации с определением давления заклинивания

[28]. Через правые отделы сердца катетер с раздувающимся баллончиком на конце проводят в ЛА, а затем в периферическую артерию до тех пор, пока он не перекроет эту артерию. Давление, измеренное на конце катетера, называется давлением заклинивания (P_{PW}) [29, 30]. Обычно P_{PW} составляет 5–10 мм рт. ст. и отражает давление в ЛП (P_{LA}). Точное месторасположение катетера с баллончиком в легком влияет на значения P_{PW} . Так в зоне I, где альвеолярное давление (P_A) $>$ P_{PA} $>$ венозного давления (P_{PV}), поток крови через альвеолярные сосуды будет минимальным. В зоне II, где P_{PA} $>$ P_A $>$ P_{PV} , поток крови линейно увеличивается. Если катетер окажется в верхушках легких (в зоне I или II), то P_{PW} будет отличаться от P_{LA} , так как высокое альвеолярное давление перекрывает давление в сосудах. В зоне III, где P_{PA} $>$ P_{PV} $>$ P_A , P_{PW} наиболее точно соответствует P_{LA} [31, 32].

Сопротивление в легочной артерии

Сопротивление в ЛА (PVR) можно рассчитать по формуле (1) (закон Ома):

$$PVR = \frac{(P_{PA} - P_{LA})}{\dot{QT}}, \quad (1)$$

где \dot{QT} — поток в легочной артерии, P_{PA} — среднее давление в ЛА, P_{LA} — среднее давление в ЛП, которое чаще равняется P_{PW} . PVR выражается в мм рт. ст. \cdot л⁻¹ \cdot мин⁻¹ или в дин \cdot с \cdot см⁻⁵ (чтобы перевести PVR в дин \cdot с \cdot см⁻⁵, необходимо PVR в мм рт. ст. \cdot л⁻¹ \cdot мин⁻¹ умножить на 1 332). Нормальное PVR составляет 0,1 мм рт. ст. \cdot л⁻¹ \cdot мин⁻¹ или 100 дин \cdot с \cdot см⁻⁵, что составляет приблизительно $\frac{1}{10}$ часть общего системного сосудистого сопротивления. PVR зависит от многих внешних факторов, которые не учитываются в уравнении (1), — например, от объема легкого, при увеличении которого одна часть мелких сосудов расширяется, а другая — сжимается.

PVR можно описать и уравнением Пуазейля (2), которое связывает сопротивление жидкости в трубке с ее радиусом, длиной, а также с вязкостью жидкости:

$$R = \frac{8}{\pi} \times \frac{l}{r^4} \times \eta, \quad (2)$$

где l — длина трубки, r — радиус трубки, η — вязкость жидкости.

PVR, рассчитанное с помощью уравнения (2), также не может точно соответствовать реальному сопротивлению: сосуды не являются твердыми трубками, а подвержены растяжению, а форменные элементы крови составляют неомогенную жидкость в сосудах. Кроме того, сопротивление зависит от интраваскулярного давления, объема крови и объема легкого.

В экспериментальных работах [28], посвященных распределению сопротивления в сосудах легких, было показано, что, в отличие от большого круга

кровообращения, наибольшее сосудистое сопротивление в малом круге приходится на капилляры.

Известно, что на распределение сосудистого сопротивления оказывают влияние как внешние факторы, например гипоксия так и гуморальные факторы. В условиях гипоксии и под влиянием серотонина артерии сужаются; гистамин оказывает вазоконстрикторное действие на вены, а катехоламин повышает и артериальное, и венозное сопротивление [28].

Диаметр любого сосуда зависит от разницы интраваскулярного (P_{iv}) и периваскулярного (P_i) давления. Эта разница давлений ($P_{iv} - P_i$) определяет диаметр сосуда в силу растяжимости сосудистой стенки. Так повышение P_{iv} (например, при росте давления в ЛП) приводит к расширению легочных сосудов. Снижение P_i также расширяет легочные сосуды. P_{iv} зависит от P_{PA} и P_{LA} , P_i — от структур, окружающих сосудистое русло. P_i , которому подвергаются крупные экстрапульмональные сосуды, приблизительно равно плевральному давлению. Интрапульмональные сосуды подразделяются на 3 типа в зависимости от P_i : экстраальвеолярные, альвеолярные и угловые [27]. Это функциональная, а не анатомическая классификация. Анатомически экстраальвеолярные сосуды являются пре- и посткапиллярами, а альвеолярные — капиллярами.

Экстраальвеолярные сосуды

Экстраальвеолярные сосуды являются интрапульмональными сосудами, которые подвержены влиянию окружающей ткани и интраплеврального давления, а не альвеолярного. Экстраальвеолярные сосуды расположены в паренхиме легкого и окружены коллагеновыми волокнами, лимфатическими сосудами. Интраплевральное давление и давление окружающей ткани зависят от фазы вдоха и выдоха, а также определяются силой эластической отдачи ткани легкого. Давление в периваскулярном промежуточном пространстве, которое окружает крупные легочные артерии и вены, более отрицательное, чем плевральное, и на вдохе оно повышается. Плевральное давление на вдохе, наоборот, снижается, что приводит к пассивному расширению экстраальвеолярных сосудов, а на выдохе, когда плевральное давление повышается, эти сосуды сжимаются [33].

Альвеолярные сосуды

Эти сосуды (капилляры) располагаются в межальвеолярных перегородках. Они окружены альвеолами; их диаметр зависит от альвеолярного давления, а не от плеврального [34]. На вдохе, когда давление внутри альвеол повышается, капилляры сжимаются [35]. На выдохе из-за поверхностного натяжения альвеолярной жидкости происходит выравнивание давления внутри альвеол и капилляров, но обычно давление внутри капилляров все же ниже, чем альвеолярное, но выше, чем давление вокруг экстраальвеолярных сосудов [27].

Угловые сосуды

Эти капилляры располагаются в толстой части альвеолярно-капиллярной мембраны между тремя альвеолами [36] или в пределах складок альвеолярных стенок [35]. Угловые сосуды отличаются от капилляров, расположенных в тонких участках альвеолярно-капиллярной мембраны (альвеолярные сосуды) тем, что их диаметр не зависит от альвеолярного давления и при повышении альвеолярного давления они не сужаются [37], при вдохе отмечается снижение сопротивления в угловых сосудах.

Влияние различных факторов на легочное сосудистое сопротивление**Трансмуральное давление**

При повышении систолического давления в ЛА и давления в ЛП происходит расширение сосудов малого круга кровообращения, что приводит к снижению сопротивления. При высоких значениях P_{PA} и P_{LA} , когда сосуды максимально расширены, дальнейшее повышение давления в ЛА не приводит к снижению сосудистого сопротивления.

На легочное сосудистое сопротивление оказывает влияние и внутриальвеолярное давление [38]. При постоянном давлении в ЛП и ЛА сосудистое сопротивление повышается при увеличении транспульмонального давления, причем, чем выше давление в альвеолах, тем выше PVR , поскольку альвеолярные сосуды находятся в сжатом состоянии.

Объем легкого

Изменение объема легкого также оказывает влияние на диаметр альвеолярных и экстраальвеолярных сосудов. Периваскулярное давление, окружающее альвеолярные сосуды, обычно равно или несколько ниже, чем альвеолярное давление, но выше, чем периваскулярное давление, окружающее экстраальвеолярные сосуды.

Во время вдоха, когда объем легкого увеличивается, сопротивление в альвеолярных сосудах увеличивается [35], а сопротивление в экстраальвеолярных и угловых сосудах, наоборот, снижается. При повышении периваскулярного давления вокруг альвеолярных или экстраальвеолярных сосудов (например, при тканевом отеке [39], который связан с повышением давления в интерстиции, происходит уменьшение трансмурального давления) сопротивление этих сосудов повышается. Альвеолярный отек сжимает альвеолярные сосуды, что также приводит к повышению сосудистого сопротивления.

Вязкость

Из уравнения (2) следует, что повышение вязкости крови приводит к увеличению сосудистого сопротивления. Основным фактором, определяющим вязкость крови, — гематокрит [40]. Кроме того, вязкость зависит от способности красных клеток крови к деформации в легочных микрососудах и от

вязкости плазмы [41]. Повышение вязкости крови приводит к повышению PVR и P_{PA} . Хотя спорно, что полицитемия, вызванная гипоксией при подъеме выше уровня моря, является основным фактором повышения сопротивления.

Растяжимость легочных сосудов**Зависимость давления в системе легочной артерии от объема крови**

В системе ЛА объем крови составляет приблизительно 10% от общего. Распределение крови в артериальных, венозных сосудах и капиллярах не одинаково. Функциональными методами исследования было показано [42], что у человека объем крови в капиллярах равен примерно 75 мл, что составляет 10–20% всего объема крови в легких. Однако в экспериментах на животных было установлено, что объем крови в капиллярах составляет 60–200 мл, или $\frac{1}{3}$ всего легочного кровотока [26, 28]. Зависимость между давлением в легочных сосудах и объемом крови носит линейный характер при низких уровнях давления, но становится нелинейной при более высоких значениях давления. В этом случае мелкие сосуды вносят значительный вклад в повышение давления.

Податливость легочных сосудов определяется как $\Delta V/\Delta P$, где ΔV — изменение объема крови в легочных сосудах, ΔP — изменение трансмурального давления.

На объем крови в легком, а следовательно, и на давление, оказывает влияние объем легкого. Поскольку значительная доля объема крови сосредоточена в крупных сосудах (экстраальвеолярных), то когда на вдохе они расширяются, объем крови увеличивается, а на выдохе — уменьшается [43].

Изменения сосудистой растяжимости

Растяжимость легочных сосудов уменьшается при повышении активности симпатической иннервации [44]. Легочное кровообращение служит в качестве сосудистого резервуара, который в ответ на повышение симпатической стимуляции способствует повышению давления наполнения ЛП и увеличению сердечного выброса. На растяжимость легочных сосудов также влияет изменение легочного объема в ответ на изменение внутриплеврального давления. При вдохе повышается трансмуральное давление, пассивно расширяются крупные сосуды, а так как значительная доля объема крови локализуется в крупных легочных артериях и венах (в основном экстраальвеолярные сосуды), то объем крови легочной циркуляции увеличивается. И наоборот, уменьшение легочного объема уменьшает объем легочного кровотока [43].

Легочная перфузия

Легочные микрососуды делятся на два типа: рекуррентные сосуды (микрососуды, которые в обычных условиях находятся в спавшемся состоянии, но при повышении трансмурального давления рас-

ширяются и наполняются кровью) и перфузируемые микрососуды, которые способны к дилатации при повышении трансмурального давления. Какие из микрососудов включатся в процесс кровообращения при тех или иных обстоятельствах, до конца не ясно. Однако известно, что в верхушке легкого (в зоне I) при повышении трансмурального давления преобладают рекуррентные капилляры [36], так как сосуды здесь сжаты. В зоне II в кровообращение включаются и рекуррентные сосуды, и капилляры, способные к дальнейшей дилатации [36, 45]. В этой области отмечается неравномерная перфузия. В зоне III, вероятно, преобладают перфузируемые микрососуды, способные к перерастяжению [36], и имеет место более постоянная перфузия.

Региональное распределение микроциркуляции

Как было описано выше, в легочном кровообращении выделяют 3 зоны.

В зоне I, где $P_A > P_{PA} > P_{PV}$ теоретически все альвеолярные капилляры закрыты [36, 46–48]. Однако экстраальвеолярные и угловые капилляры функционируют; кроме того, в этой области преобладают рекуррентные капилляры, которые во время систолы открываются и включаются в процесс микроциркуляции [49].

В зоне II, где $P_{PA} > P_A > P_{PV}$, поток крови прогрессивно увеличивается от участков в легком, где $P_{PA} = P_A$, к участкам, на которых $P_{PA} > P_A$.

В зоне III, где $P_{PA} > P_{PV} > P_A$, движение крови обеспечивается разницей давлений ($P_{PA} - P_{PV}$). Эта разница в пределах зоны остается постоянной. Поток крови может быть увеличен при повышении внутрисосудистого давления, когда расширяются капилляры, способные к перерастяжению. Именно в этой зоне создаются условия, благоприятные для газообмена [46–48].

В настоящее время выделяют еще одну, зону IV, которая расположена в самой нижней области легкого. Здесь альвеолы могут плохо вентилироваться из-за сужения бронхов, что ведет к местной альвеолярной гипоксии, альвеолярной вазоконстрикции и повышению сосудистого сопротивления. Кроме того, при малых легочных объемах интерстициальное давление повышается, экстраальвеолярные капилляры сжимаются, что также приведет к повышению сосудистого сопротивления [48]. При периваскулярном отеке зона IV может расширяться [50].

Так как внутрисосудистое давление преобладает, то у здоровых лиц в обычных условиях зона I отсутствует даже в вертикальном положении. Большая часть легочной ткани соответствует зоне III и только самая верхняя область — зоне II. Снижение внутрисосудистого давления (геморрагический шок или положительное давление в конце выдоха повышает внутриальвеолярное давление) увеличивает зону II и, возможно, создает условия зоны I.

Несмотря на свою простоту, 3-зональная модель объясняет принцип распределения легочного крово-

тока. Однако есть и другие факторы, которые оказывают дополнительное влияние на распределение кровотока в здоровом легком, например объем этого органа. Кроме того, в перераспределение кровотока вносит вклад и структура сосудистой системы легких [51, 52], например состояние экстраальвеолярных сосудов, диаметр которых зависит от фазы вдоха и выдоха. Известно, что в вертикальном положении альвеолы, расположенные в основании легкого, находятся в спавшемся состоянии под воздействием веса самого легкого, поэтому в этой области экстраальвеолярные сосуды очень узкие, что ведет к повышению сосудистого сопротивления, а значит, и к снижению кровотока. Влияние экстраальвеолярных сосудов на перераспределение кровотока возрастает при введении вазоконстрикторных или вазодилатирующих веществ. Кроме того, повышение сосудистого сопротивления может быть вызвано межочечным отеком легкого, когда жидкость создает «манжету» вокруг капилляра, что повышает легочное сосудистое сопротивление.

Учитывая вышесказанное, одним из основных факторов, влияющих на распределение кровотока в легком, является гравитация [51]. Однако и негравитационные факторы вносят свой вклад в перераспределение кровотока. В условиях эксперимента на изолированном легком собаки было показано, что кровоснабжение в дорсокаудальном отделе выше, чем в вентральном; кроме того, существуют различия в кровоснабжении центральной части легкого и его периферии.

На сегодняшний день не все исследователи поддерживают 3- или 4-зональную модель распределения легочного кровотока. Используя новые технологии с более высоким разрешением в измерении, исследователи предлагают новые концепции распределения легочного кровотока [51].

Механическое воздействие и легочная циркуляция

Воздушность легочной ткани, пульсирующий характер давления и потока крови подвергают кровеносные сосуды гемодинамическому воздействию в виде напряжения сдвига и циклического растяжения. Эндотелий преобразует эти механические воздействия во внутриклеточные сигналы, которые изменяют функцию клеток, их пролиферацию, ремоделирование, проницаемость и апоптоз.

Напряжение сдвига

Поток крови параллельно поверхности сосудистой стенки приводит к возникновению касательного напряжения от трения крови о стенки сосуда. Ответ эндотелиальных клеток на напряжение сдвига заключается в ремоделировании сосудов, модуляции гемостаза и тромбоза, воспаления посредством экспрессии хемотаксических и адгезивных молекул на поверхности клеточной мембраны, изменении функции гладкомышечных клеток за счет высвобождения ва-

зодилатирующих и вазоконстрикторных факторов. В нормальных физиологических условиях напряжение сдвига является важным механизмом сосудистой регуляции [53]. В прямолинейной части сосудистого русла, где кровоток не нарушен, среднее значение напряжения сдвига составляет 10–70 дин/см² [54]. Кровоток в области бифуркации сосудистого русла не прямолинеен, приводит к формированию вихрей, в этих участках пик напряжения сдвига может превышать 100 дин/см² [55, 56].

Циклическое растяжение

Давление крови является основным фактором, определяющим сосудистое растяжение [57, 58]. Так же, как и напряжение сдвига, циклическое растяжение приводит к переориентации эндотелия в поперечном направлении [57, 59]. Длительно существующее циклическое растяжение сосудистой стенки вызывает пролиферацию клеток сосудистой стенки, синтез коллагена и фибронектина, ремоделирование альвеол и сосудов.

Влияние гипоксии на микроциркуляцию в легких

Альвеолярная гипоксия, т. е. парциальное давление (напряжение) O₂ (PO₂) в альвеолах < 70 мм рт. ст., приводит к вазоконстрикции мелких сосудов легких [60]. В экспериментах на изолированных легких при вентиляции альвеол различными газовыми смесями было показано, что наиболее важным стимулом вазоконстрикции является альвеолярная гипоксия, а не снижение напряжения кислорода в артериальной крови [28]. В ответ на альвеолярную гипоксию происходит сужение прекапиллярных сосудов, что приводит к повышению сопротивления [61–63]. В ответ на повышение давления (из-за повышения сопротивления прекапилляров) крупные артерии расширяются [64]. Вазоконстрикторное действие гипоксии на мелкие сосуды легкого уникально, в большом круге кровообращения гипоксия напротив приводит к дилатации микрососудов. Этот механизм регуляции кровотока направлен на то, чтобы снизить приток крови к плохо вентилируемым альвеолам и повысить — к участкам с нормальной вентиляцией.

До настоящего времени остается нерешенным вопрос о влиянии нейрогуморальных факторов на мелкие сосуды легкого в условиях гипоксии. Было показано, что сохраняется сосудосуживающий ответ изолированных легочных артерий малого диаметра на гипоксию. Такие нейрогуморальные медиаторы, как катехоламины, гистамин, ангиотензин II, тромбоксан, лейкотриены C₄ и D₄, эндотелин и другие факторы [28], могут повлиять на величину сосудистого ответа на гипоксию, изменяя тонус сосудов. Возможно, имеются сложные взаимоотношения между этими медиаторами [65].

Степень ответа на гипоксический стимул зависит от количества гладкой мускулатуры в стен-

ках легочных артерий. Избыточное содержание гладкой мускулатуры в стенках легочных артерий (например, у людей, проживающих выше уровня моря) приводит к повышенной чувствительности стенок сосудов к гипоксии [66]. Однако не у всех пациентов, проживающих в высокогорье, имеют место данные изменения, что говорит о существовании генетических факторов, которые регулируют ремоделирование легочных сосудов при гипоксии [67, 68].

Повышение сосудистого сопротивления, вызванного гипоксией, вероятно, связано с увеличением концентрации ионов водорода (H⁺) в плазме гладкомышечных клеток легочных сосудов [69] и с повышением парциального давления (напряжения) диоксида углерода (PCO₂), однако PCO₂ оказывает свой эффект через влияние на pH [70, 71]. Повышение концентрации ионов H⁺ в клетках гладкой мускулатуры и повышение PCO₂ — важные внутриклеточные сигналы, которые являются посредниками между актином и миозином, что изменяет сосудистый тонус.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция является результатом и непрямого действия различных медиаторов. Известно, что у людей простаглицлин (PGI₂) и оксид азота (NO) снижают вазоконстрикторную реакцию в ответ на гипоксию, что может привести к гипоксемии [72]. Вазодилатирующий эффект NO опосредуется через вазодилатирующее действие ацетилхолина. Ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин) повышают вазоконстрикторный ответ на гипоксию [73] за счет предотвращения выработки простаглицлина. Повышение давления в ЛП и увеличение объема крови может предотвратить индуцированное гипоксией сужение легочных сосудов [74].

Существуют и другие эндотелий-зависимые вазорелаксирующие факторы. Например, гиперполярирующий фактор эндотелия опосредует свой вазодилатирующий эффект через открытие кальций-зависимых калиевых каналов, что вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны [75, 76]. Эндотелин — вазоконстрикторный фактор, который высвобождается из эндотелиальных клеток системного и легочного сосудистого русла в ответ на гипоксию.

При непосредственном вазоконстрикторном действии гипоксии на гладкомышечные клетки сосудистой стенки происходит уменьшение продукции активных форм кислорода, снижение окислительного фосфорилирования, происходит блокирование калиевых каналов и открытие кальциевых каналов [77–80]. Повышение внутриклеточной концентрации кальция возможно как за счет увеличения притока Ca²⁺ в клетку, так и за счет его высвобождения из внутриклеточных депо. Ионы Ca²⁺, взаимодействуя с кальмодулином, активизируют миозин, что и приводит к сокращению гладкой мускулатуры и вазоконстрикции [81].

Нервная регуляция сосудистого сопротивления в легких

Адренергические и холинергические эфферентные нервы были обнаружены в легочных артериях и венах у млекопитающих. Однако иннервация легочных сосудов значительно уступает иннервации сосудов большого круга кровообращения. Установлено, что больше всего нервных волокон сосредоточено в крупных сосудах, а в микрососудах их количество уменьшается [82]. Возбуждение α -адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, а β -адренорецепторов — вазодилатацию [83]. Известно, что α -адренергические механизмы вносят незначительный вклад в регуляцию тонуса гладкой мускулатуры сосудов легкого. Блокада α -адренорецепторов не вызывает снижения тонуса гладкой мускулатуры и не изменяет выраженность ответа на гипоксию [84]. При блокаде β -адренорецепторов повышается вазоконстрикторный ответ на катехоламины, которые стимулируют оба типа рецепторов, а также повышается тонус гладкой мускулатуры [85].

Не совсем ясно, почему стимуляция симпатических и парасимпатических нервных окончаний сосудистой сети в легких оказывает небольшое влияние на сосудистый тонус. Вероятно, нервные механизмы регуляции заключаются в перераспределении таких сосудистого сопротивления и растяжимости, чтобы обеспечить адекватное регионарное и общее легочное кровообращение [27]. Также возможно, что вазодилатирующее влияние (т. е. NO, эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор, простагландин) преобладает и, таким образом, маскирует эффект нейрогенного влияния.

Гуморальная регуляция легочного сосудистого сопротивления

Множество медиаторов вазоконстрикции (норадреналин, ангиотензин II, гистамин, эндотелин, серотонин, тромбоксан, лейкотриены C4 и D4, факторы активации тромбоцитов) [27, 86] связываются с рецепторами на гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают сокращение гладкой мускулатуры. Аналогично периферической циркуляции изменения легочного сосудистого тонуса, вызванные медиаторами вазоконстрикции, регулируются NO [87]. Вазодилатирующими веществами являются ацетилхолин (который опосредует свои эффекты через высвобождение NO), брадикинин (который оказывает прямое и NO-зависимое действие), простагландин и простагландин E₁ [87]. Важно отметить, что выраженность эффекта действия вазоконстрикторов и вазодилататоров зависит от исходного уровня сосудистого тонуса.

Роль системы «ренин–ангиотензин» в регуляции легочной циркуляции в настоящий момент является общепризнанной. Ангиотензин II — один из основных компонентов системы «ренин–ангиотензин», синтезируется из ангиотензина I при участии ан-

гиотензинпревращающего фермента (АПФ) [88]. АПФ2 — гомолог АПФ, экспрессируется в легких, инактивирует ангиотензин II и тем самым вызывает вазодилатацию.

Обмен жидкости и растворенных веществ в легких

Транскапиллярный обмен жидкости

Отек легкого — это накопление жидкости в экстравакулярном пространстве. В случае альвеолярного отека происходит накопление жидкости в альвеолах, что приводит к нарушению газообмена в легких и гипоксемии. Нормальное легкое на 80% состоит из воды [89]. При нарушениях гомеостатических механизмов регуляции водного обмена жидкость накапливается сначала в промежуточном веществе, а затем и в альвеолах [90].

Уравнение Старлинга описывает фильтрацию жидкости через капиллярную мембрану.

$$J_v = L_p S [(P_c - P_i) - \sigma d(\pi_c - \pi_i)], \quad (3)$$

где J_v — транскапиллярная фильтрация (в см³/с), L_p — гидравлическая проводимость мембраны, S — площадь поверхности мембраны, P_c — гидростатическое давление в микрососудах, P_i — интерстициальное гидростатическое давление, π_c — коллоидно-осмотическое давление в плазме крови, π_i — коллоидно-осмотическое давление в интерстициальной жидкости, σd — осмотический коэффициент отражения сосудистой стенки ($\sigma d = 0$, если мембрана свободна проницаема для молекул; $\sigma d = 1$, если мембрана не проницаема для этого типа молекул). $L_p S$ определен как капиллярный коэффициент фильтрации [91, 92].

Градиент P_c направлен из капилляра в интерстиций, а градиент P_i — внутрь капилляра. Направление движения и количество жидкости, проходящей через капиллярную мембрану, определяется суммой гидростатических и коллоидно-осмотических давлений ($P_c + \pi_i$ составляют движущую силу для фильтрации, а $\pi_c + P_i$ — для абсорбции жидкости). При снижении P_c наиболее вероятно, что фильтрация произойдет в артериальном, а абсорбция — в венозном конце капилляра. При расширении капилляра P_c увеличивается, что усиливает фильтрацию, а при сужении капилляра уменьшается, что усиливает абсорбцию. Около 2–5% плазмы, находящейся в легком, фильтруются; 80–90% — абсорбируются обратно в капилляры и вены. Оставшаяся в интерстиции жидкость поступает в лимфатическую систему [90, 93]. В норме P_c равно 10 мм рт. ст., P_i составляет 3 мм рт. ст., π_c — 25 мм рт. ст., π_i — 19 мм рт. ст. [93].

Диффузия — основной процесс транспорта газов и жидкости через альвеолярно-капиллярную мембрану, который описывается уравнением:

$$J = DA \frac{dc}{dx}, \quad (4)$$

где J — поток или количество вещества, перенесенного в единицу времени; D — проницаемость мембраны для специфических молекул; A — площадь проницаемого участка альвеолярно-капиллярной мембраны; dc/dx — градиент концентрации вещества.

Кроме того, диффузия может быть описана таким уравнением:

$$J = PS (C_{iv} - C_i), \quad (5)$$

где P — капиллярная проницаемость вещества, S — площадь капиллярной поверхности, C_{iv} — интракапиллярная концентрация вещества, C_i — концентрация вещества в промежуточной жидкости.

Диффузия растворов зависит от характеристик и самого раствора. Диффузия нерастворимых белковых молекул ограничена или проходит через определенные участки капиллярной стенки, которые называются порами [94].

Микроциркуляторное русло и обмен жидкости и растворенных веществ

Эндотелий легочных капилляров представляет собой сплошную выстилку сосуда большой протяженностью, поэтому на капиллярном уровне происходит преимущественно транспорт жидкости и растворов за счет диффузии и фильтрации. Имеется несколько способов транспорта воды и растворенных веществ через эндотелий: трансцеллюлярный, везикулярный путь, парацеллюлярный путь (между клетками через малые и большие поры) и путь за счет формирующихся плазмалеммных каналов. Растворимые молекулы, такие как CO_2 и O_2 , быстро диффундируют по всей эндотелиальной поверхности. Вода также свободно преодолевает всю площадь поверхности мембраны с помощью водных каналов [95, 96].

Поверхность эндотелиальных клеток со стороны просвета капилляра покрыта гликокаликсом. Гликокаликс представляет собой структурный барьер для транспорта молекул. Гликокаликс эндотелиальных клеток легочных сосудов значительно толще гликокаликса эндотелиальных клеток системных сосудов [97–99]. Гликокаликс состоит из гликозаминогликанов и гликопротеидов.

Альвеолярный эпителий представлен клетками I и II типа, выстилает альвеолы и является барьером на пути проникновения воды и растворенных в ней веществ в альвеолы. Большинство нерастворимых липидных молекул не преодолевают эпителиальный барьер. Вода и ионы могут проникать через этот барьер очень ограничено, тогда как низкомолекулярные жирорастворимые вещества, такие как O_2 и CO_2 , свободно проходят через альвеолярный эпителий. Транспорт жидкости через альвеолярный эпителий происходит гораздо труднее, чем через эндотелий легочных капилляров. Кроме того, в альвеолярном эпителии функционирует ионный транспорт, позволяющий активно перекачивать жидкость из альвеолярного пространства в интерстиций.

Альвеолярно-капиллярная мембрана имеет толстые и тонкие части. В толстой части есть интерстициальное пространство (слой основного вещества с коллагеновыми и эластическими волокнами и клетками соединительной ткани). Обмен жидкости и растворов происходит в основном в толстом слое альвеолярно-капиллярной мембраны, так как это более проницаемая часть. Тонкий участок мембраны — плохо проницаемый, потому что эндотелиальные и эпителиальные клетки практически сливаются между собой [93].

Лимфатическая система легких

Легкое имеет обширную сеть лимфатических сосудов, которые обеспечивают дренаж жидкости и растворенных в ней веществ. Терминальные отделы лимфатических сосудов обнаружены в свободной рыхлой соединительной ткани, окружающей легочные сосуды, и в толстом отделе альвеолярно-капиллярной мембраны. Различают альвеолярные и экстраальвеолярные лимфатические сосуды [100]. Предполагают, что жидкость просачивается из капилляров в альвеолярные стенки, затем движется к пространствам, окружающим воздухоносные пути, и поступает в дистальные отделы лимфатических сосудов [90]. Увеличение объема интерстициальной жидкости сопровождается увеличением легочного лимфотока [101, 102]. Однако это взаимоотношение не является линейным, поскольку при критическом объеме жидкости легочный лимфоток не увеличивается в соответствии с увеличением объема жидкости. При формировании отека происходит компрессия терминальных отделов лимфатических сосудов экстравазкулярной жидкостью.

Легочная интерстициальная ткань

Градиент давления от альвеол к интерстициальному пространству составляет основу для интерстициального дренажа жидкости, фильтрующейся через микрососуды [103–105]. Отфильтрованная жидкость движется по градиенту давления в соединительную ткань, окружающую легочную артерию, дыхательные пути и вены [90]. Когда фильтрация жидкости превышает возможности лимфатической системы, жидкость в первую очередь накапливается в пространстве вокруг крупных легочных сосудов, где давление гораздо ниже [106].

Легочная интерстициальная ткань состоит из коллагеновых волокон, которые составляют большую часть легочной интерстициальной ткани, и эластических волокон. Коллагеновые волокна формируют плотные соединительнотканые ходы, окружающие бронхи и кровеносные сосуды [107]. Эластические волокна поддерживают септальные перегородки и терминальные альвеолы и частично отвечают за эластическую отдачу легкого, которая позволяет ткани возвращаться к исходному состоянию после вдоха.

Особенностью интерстициальной ткани легкого является ее способность впитывать жидкость,

как губка, поскольку интерстициальный матрикс представляет собой плотную сеть протеогликанов. В норме давление жидкости в интерстиции ниже, чем альвеолярное. В случае накопления жидкости в ткани легкого происходит повышение ее давления сначала в интерстициальной ткани, а когда давление становится выше альвеолярного, начинается проникновение жидкости в альвеолы — развивается альвеолярный отек легких [93].

Патогенез отека легкого

Отек легкого — последовательный процесс, который сначала развивается в воротах легкого, постепенно заполняя промежуточное вещество, а затем жидкость проникает в альвеолы, что ведет к нарушению газообмена. В пределах легкого существует поперечный градиент давления жидкости в промежуточном веществе (от альвеолярных перегородок до периваскулярного пространства) и продольный градиент, который является результатом различий в гидростатическом давлении в легочных сосудах на разных уровнях легкого, вертикальном плевральном давлении и различий в региональных объемах легкого [108].

Жидкость, которая не может быть удалена из промежуточного вещества по лимфатическим сосудам, накапливается в соединительной ткани, окружающей мелкие сосуды и бронхиолы [106]. Когда объем жидкости в интерстициальной ткани легкого увеличивается на 35–50%, начинают заполняться жидкостью отдельные альвеолы [104]. Сначала распределение альвеол, заполненных жидкостью, неоднородно, но за короткий срок происходит заполнение жидкостью оставшихся альвеол.

Механизмы отека легкого

Различают гидростатический и мембраногенный отек легких. При гидростатическом отеке легких одним из факторов, определяющих развитие отека легкого, является давление в ЛП. В нормальном легком количество воды не увеличивается, если давление в ЛП не превышает 20 мм рт. ст. [109]. Если внутрикапиллярное гидростатическое давление повышается до ≥ 7 –10 мм рт. ст., происходит накопление жидкости в интерстиции в количестве, превышающем возможности лимфатической системы. При незначительном повышении давления в предсердии отек развивается медленно, при более высоком давлении — быстро. В случае повреждения эндотелия сосудов или снижения коллоидно-осмотического давления плазмы крови скорость развития отека легкого повышается. Снижение концентрации белка в плазме крови (например, при гипоальбуминемии) приводит к уменьшению онкотического давления (π_c), что повышает транскапиллярное давление фильтрации (J_v) [93].

Мембранозный отек легких развивается при повышении проницаемости капилляров легких. Повреждение эндотелия сосудов может происходить

под влиянием механических нагрузок, медиаторов воспаления, продуктов активации нейтрофилов (такие как активные формы кислорода, протеазы, катионные пептиды). Было показано, что при воспалительном характере отека эндотелиальные клетки в легких приобретают округлую форму, что приводит к формированию разрывов в эндотелиальном слое [110]. Воздействие множества биохимических и биофизических факторов потенциально инициируют апоптоз или запрограммированную смерть клетки.

При повышении сосудистой проницаемости отмечается быстрое увеличение концентрации внутриклеточного кальция [111–113]. Повышение внутриклеточного кальция увеличивает эндотелиальную проницаемость для альбумина [114], снижает трансэндотелиальное электрическое сопротивление [115] и увеличивает гидравлическую проводимость интактных микрососудов [114, 116, 117].

Базальная мембрана и экстрацеллюлярный матрикс, окружающий эндотелий, могут контролировать поток растворенных веществ через эндотелий. В исследованиях показано, что *in vivo* интерстициальный матрикс может в 14 раз снижать диффузию альбумина [118, 119]. Альбумин является одним из основных факторов, определяющих эндотелиальную проницаемость для воды.

Повышение сосудистой проницаемости уменьшает сопротивление транспорту жидкости и белков через капиллярную мембрану. В этом случае, при формировании отека легкого концентрация белка в альвеолярном пространстве приблизительно равна концентрации белка в плазме (например, при остром респираторном дистресс-синдроме — ОРДС). В случае гидростатического отека легкого (когда отек связан с повышением гидростатического давления в капиллярах легкого, а не с повреждением эндотелия сосудов) отношение концентрации белка в альвеолярном пространстве к его концентрации в плазме обычно $< 0,6$ [93].

Лимфатические сосуды действуют как насосы, удаляя экстравазальную жидкость из паренхимы легкого. Однако эти сосуды имеют ограниченную вместимость, что при значительном повышении количества жидкости в промежуточной ткани приводит к сдавлению лимфатических сосудов и дальнейшему нарастанию отека.

Заключение

Легочное кровообращение обеспечивает выполнение таких важных функций, как газообмен, поддержание водного обмена в легких.

Легочное кровообращение обеспечивает приток крови к мельчайшим дыхательным единицам, где происходит обмен кислорода и углекислого газа. Сосуды легких отличаются от сосудов большого круга кровообращения более низким давлением и сопротивлением. Кроме того, сосудистая реакция в легких в ответ на гипоксию отличается от реакции сосудов системного кровообращения. Распределение

кровотока в легком имеет более сложное строение и подчиняется большему количеству дополнительных факторов, чем кровообращение в других органах [51].

Легочные капилляры являются первичным участком, обеспечивающим водный обмен с тканью легкого. Процесс фильтрации происходит таким образом, что жидкость из микрососудов поступает в периваскулярное пространство, а затем по градиенту давления просачивается в промежуточную ткань, окружающую воздухоносные пути и кровеносные сосуды. Лимфатическая система обеспечивает отток жидкости из легких. Под действие патологических факторов этот процесс может нарушаться, что приводит к развитию отека легкого.

Характерной особенностью ОРДС является повреждение эндотелия микрососудов легкого, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки. В результате происходит накопление богатой белком жидкости в экстраваскулярном пространстве.

Значительный прогресс в понимании молекулярных и клеточных механизмов, регулирующих проницаемость сосудов легких, привел к разработке новых средств, улучшающих барьерную функцию сосудов легких. Эндотелиальный барьер может быть усилен и защищен за счет ангиогенных факторов роста (например, факторы роста гепатоцитов, ангиопоэтин, сфингозин-1-фосфат) [120–124].

Литература

1. Hislop A, Reid L. Intra-pulmonary arterial development during fetal life—branching pattern and structure. *J Anat* 113(Pt 1): 35–48, 1972.
2. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax* 28(2): 129–135, 1973.
3. Hislop A, Reid L. Growth and development of the respiratory system—Anatomical development. In Davis JA, Dobbing J, editors: *Scientific foundations of pediatrics*, ed 2, Baltimore, 1981, University Park Press, 390–432.
4. Cumming G, Henderson R, Horsfield K, et al. The functional morphology of the pulmonary circulation and interstitial space. In Fishman AP, Hecht HH, editors: *Pulmonary circulation and interstitial space*, Chicago, 1969, University of Chicago Press, 327–340.
5. Michel RP. Arteries and veins of the normal dog lung: qualitative and quantitative structural differences. *Am J Anat* 164(3): 227–241, 1982.
6. Reid L. Structural and functional reappraisal of the pulmonary artery system. *Sci Basis Med Annu Rev* 289–307, 1968.
7. Reid L, Meyrick B. Microcirculation: definition and organization at tissue level. *Ann N Y Acad Sci* 384: 3–20, 1982.
8. Sobin SS, Tremmer HM, Hardy JD, et al. Changes in arteriole in acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension and recovery in rat. *J Appl Physiol* 55(5): 1445–1455, 1983.
9. Grover RF, Wagner WW, McMurtry IF, et al. Pulmonary circulation. In: Fishman AP, Fisher AB, Geiger SR, editors: *Handbook of physiology: the respiratory system*, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, 93–165.
10. Rhodes J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease. *J Appl Physiol* 98(3): 1092–1100, 2005.
11. Shoukas AA. Pressure–flow and pressure–volume relations in the entire pulmonary vascular bed of the dog determined by two-port analysis. *Circ Res* 37(6): 809–818, 1975.
12. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 119(5): 785–802, 1979.
13. Richardson JB. Recent progress in pulmonary innervation. *Am Rev Respir Dis* 128(2 Pt 2): S65–S68, 1983.
14. Hebb C. Motor innervation of the pulmonary blood vessels of mammals. In Fishman AP, Hecht HH, editors: *The pulmonary circulation and interstitial space*, Chicago, 1969, University of Chicago Press, 195–222.
15. Kummer W. Pulmonary vascular innervation and its role in responses to hypoxia: size matters! *Proc Am Thorac Soc* 8(6): 471–476, 2011.
16. Wagner EM. Bronchial circulation. In Crystal RG, et al, editors: *The lung: scientific foundations*, ed 2, New York, 1997, Lippincott-Raven, 1093–1105.
17. Widdicombe J. Physiologic control. Anatomy and physiology of the airway circulation. *Am Rev Respir Dis* 146(5 Pt 2): S3–S7, 1992.
18. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Arterial anastomoses, bronchopulmonary arteries, and pulmobronchial arteries in perinatal lungs. *Lab Invest* 16(1): 13–24, 1967.
19. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis related to pulmonary fibrosis. *Chest* 122(6 Suppl): 298S–301S, 2002.
20. Mitzner W, Lee W, Georgakopoulos D, et al. Angiogenesis in the mouse lung. *Am J Pathol* 157(1): 93–101, 2000.
21. Cauldwell EW, Siekert RG, et al. The bronchial arteries; an anatomic study of 150 human cadavers. *Surg Gynecol Obstet* 86(4): 395–412, 1948.
22. Malik AB. Pulmonary microembolism. *Physiol Rev* 63(3): 1114–1207, 1983.
23. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 158(2): 643–661, 1998.
24. Fung YC, Sobin SS. Theory of sheet flow in lung alveoli. *J Appl Physiol* 26(4): 472–488, 1969.
25. Weibel ER, Gil J. Structural-functional relationship at the alveolar level. In West JB, editor: *Lung biology in health and disease*. Vol 3: bioengineering aspects of the lung, New York, 1977, Marcel Dekker, 1–81.
26. Weibel ER. Design and structure of the human lung. In Fishman AP, editor: *Pulmonary diseases and disorders*, New York, 1980, McGraw-Hill, 224–271.
27. Fishman AP. Pulmonary circulation. In Fisher AB, editor: *Handbook of physiology*. Section 3: the respiratory system. Vol I: circulation and nonrespiratory

function, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, 93–165.

28. Dawson CA. Role of pulmonary vasomotion in physiology of the lung. *Physiol Rev* 64(2): 544–616, 1984.

29. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283(9): 447–451, 1970.

30. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. *Am Rev Respir Dis* 128(2): 319–326, 1983.

31. Tooker J, Huseby J, Butler J. The effect of Swan-Ganz catheter height on the wedge pressure-left atrial pressure relationships in edema during positive-pressure ventilation. *Am Rev Respir Dis* 117(4):721–725, 1978.

32. Pellett AA, Johnson RW, Morrison GG, et al. A comparison of pulmonary arterial occlusion algorithms for estimation of pulmonary capillary pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 160(1): 162–168, 1999.

33. Howell JBL, Permutt S, Proctor DF, Riley RL. Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol*. 16; 71–76, 1961.

34. Mazzone RW. Influence of vascular and transpulmonary pressures on the functional morphology of the pulmonary microcirculation. *Microvasc Res*. 20; 295–306, 1980.

35. Gil J. Organization of the microcirculation of the lung. *Annu Rev Physiol*. 42; 177–186, 1980.

36. Glazier JB, Hughes JM, Maloney JE, et al. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. *J Appl Physiol* 26(1): 65–76, 1969.

37. Rosenzweig DY, Hughes JMB, Glazier JB. Effects of transpulmonary and vascular pressures on pulmonary blood volume in isolated lung. *J Appl Physiol*. 28; 553–560, 1970.

38. Roos A, Thomas LJ Jr, Nagel EL, Prommas DC. Pulmonary vascular resistance as determined by lung inflation and vascular pressures. *J Appl Physiol*. 16; 77–84, 1961.

39. Guyton AC, Taylor AE, Drake RE, et al. Dynamics of subatmospheric pressure in the pulmonary interstitial fluid. *Ciba Found Symp* 38: 77–100, 1976.

40. Murray JF, Karp RB, Nadel JA. Viscosity effects on pressure-flow relations and vascular resistance in dogs' lungs. *J Appl Physiol* 27(3): 336–341, 1969.

41. Chien S. Biophysical behavior of red cells in suspension. In Surgenor DM, editor: *The red blood cell*, vol 2, New York, 1975, Academic Press, 1031–1133.

42. Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol* 11(2): 290–302, 1957.

43. Lai-Fook SJ. A continuum mechanics analysis of pulmonary vascular interdependence in isolated dog lobes. *J Appl Physiol* 46(3): 419–429, 1979.

44. Pace JB. Sympathetic control of pulmonary vascular impedance in anesthetized dogs. *Circ Res* 29(5): 555–568, 1971.

45. Okada O, Presson RG Jr, Kirk KR, et al. Capillary perfusion patterns in single alveolar walls. *J Appl Physiol* 72(5): 1838–1844, 1992.

46. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; Relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 19: 713–724, 1964.

47. West JB, Dollery CT. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide. *J Appl Physiol* 15: 405–410, 1960.

48. Hughes JM, Glazier JB, Maloney JE, et al. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. *Respir Physiol* 4(1): 58–72, 1968.

49. Presson RG Jr, Baumgartner WA Jr, Peterson AJ, et al. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol* 92(3): 1183–1190, 2002.

50. Milic-Emili J, Sifakas NM. The nature of zone 4 in regional distribution of pulmonary blood flow. In Cumming G, Bonsignore G, editors: *Pulmonary circulation in health and disease*, New York, 1980, Plenum, 211–224.

51. Hlastala MP, Glenny RW. Vascular structure determines pulmonary blood flow distribution. *News Physiol Sci* 14: 182–186, 1999.

52. Petersson J, Glenny RW. Imaging regional PAO₂ and gas exchange. *J Appl Physiol* 113(2): 340–352, 2012.

53. Birukov KG, Birukova AA, Dudek SM, et al. Shear stress-mediated cytoskeletal remodeling and cactactin translocation in pulmonary endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 26(4): 453–464, 2002.

54. Nerem RM, Alexander RW, Chappell DC, et al. The study of the influence of flow on vascular endothelial biology. *Am J Med Sci* 316(3): 169–175, 1998.

55. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 5(3): 293–302, 1985.

56. Motomiya M, Karino T. Flow patterns in the human carotid artery bifurcation. *Stroke* 15(1): 50–56, 1984.

57. Birukov KG, Jacobson JR, Flores AA, et al. Magnitude-dependent regulation of pulmonary endothelial cell barrier function by cyclic stretch. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285(4): L785–L797, 2003.

58. Reinhart-King CA, Fujiwara K, Berk BC. Physiologic stress-mediated signaling in the endothelium. *Methods Enzymol* 443: 25–44, 2008.

59. Shirinsky VP, Antonov AS, Birukov KG, et al. Mechano-chemical control of human endothelium orientation and size. *J Cell Biol* 109(1): 331–339, 1989.

60. Barer GR, Howard P, Shaw JW. Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol* 211(1): 139–155, 1970.

61. Glazier JB, Murray JF. Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J Clin Invest* 50(12): 2550–2558, 1971.

62. Dawson CA, Grimm DJ, Linehan JH. Influence of hypoxia on the longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 44(4): 493–498, 1978.

63. Wagner WW Jr, Latham LP, Capen RL. Capillary recruitment during airway hypoxia: role of pulmonary artery pressure. *J Appl Physiol* 47(2): 383–387, 1979.
64. Kato M, Staub NC. Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. *Circ Res*. 19: 426–440, 1966.
65. Teng X, Li D, Champion HC, et al. FIZZ1/REL-Malpha, a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties. *Circ Res* 92(10): 1065–1067, 2003.
66. Arias-Stella J, Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes. *Circulation* 28: 915–925, 1963.
67. Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol* 59: 89–144, 1997.
68. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem* 271(2): 603–606, 1996.
69. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H⁺ ion concentration changes. *J Clin Invest* 45(3): 399–411, 1966.
70. Malik AB, Kidd BS. Independent effects of changes in H⁺ and CO₂ concentrations on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 34(3): 318–323, 1973.
71. Loeppky JA, Scotto P, Riedel CE, et al. Effects of acid-base status on acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange. *J Appl Physiol* 72(5): 1787–1797, 1992.
72. Weissmann N, Grimminger F, Olschewski A, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: a multifactorial response? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 281(2): L314–L317, 2001.
73. Garrett RC, Thomas HM 3rd. Meclofenamate uniformly decreases shunt fraction in dogs with lobar atelectasis. *J Appl Physiol* 54(1): 284–289, 1983.
74. Quebbeman EJ, Dawson CA. Influence of inflation and atelectasis on the hypoxic pressor response in isolated dog lung lobes. *Cardiovasc Res* 10(6): 672–677, 1976.
75. Nagao T, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8(1): 1–6, 1993.
76. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, et al. K⁺ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 396(6708): 269–272, 1998.
77. Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan AT, et al. Molecular identification of the role of voltage-gated K⁺ channels, Kv1.5 and Kv2.1, in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes. *J Clin Invest* 101(11): 2319–2330, 1998.
78. Barman SA. Potassium channels modulate hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol* 275(1 Pt 1): L64–L70, 1998.
79. Michelakis ED, Hampl V, Nsair A, et al. Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing. *Circ Res* 90(12): 1307–1315, 2002.
80. Kozlowski RZ. Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. *Cardiovasc Res* 30(3): 318–325, 1995.
81. McMurtry IF, Davidson AB, Reeves JT, et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. *Circ Res* 38(2): 99–104, 1976.
82. Daly ID, Hebb CO. Pulmonary and bronchial vascular systems. In *Pulmonary and bronchial vascular systems*, London, 1966, Arnold.
83. Colebatch HJ. Adrenergic mechanisms in the effects of histamine in the pulmonary circulation of the cat. *Circ Res* 26(3): 379–396, 1970.
84. Silove ED, Grover RF. Effects of alpha adrenergic blockade and tissue catecholamine depletion on pulmonary vascular response to hypoxia. *J Clin Invest* 47(2): 274–285, 1968.
85. Hyman AL, Kadowitz PJ. Enhancement of alpha- and beta-adrenoceptor responses by elevations in vascular tone in pulmonary circulation. *Am J Physiol* 250(6 Pt 2): H1109–H1116, 1986.
86. Hamasaki Y, Mojarad M, Saga T, et al. Platelet-activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution. *Am Rev Respir Dis* 129(5): 742–746, 1984.
87. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, et al. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 48: 307–320, 1986.
88. Bullock GR, Steyaert I, Bilbe G, et al. Distribution of type-1 and type-2 angiotensin receptors in the normal human lung and in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histochem Cell Biol* 115(2): 117–124, 2001.
89. Gump FE: Lung fluid and solute compartments. In Staub NC (ed): *Lung Water and Solute Exchange*. New York: Marcel Dekker. 1978. 7: 75–98.
90. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54(3): 678–811, 1974.
91. Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. In Hamilton WF, Dow P, editors: *Handbook of physiology*. Section 2: circulation, vol II, Washington, DC, 1963, American Physiological Society, 961–1034.
92. Landis EM. Capillary pressure and capillary permeability. *Physiol Rev* 14(3): 404–481, 1934.
93. Taylor AE, Parker JC. Pulmonary interstitial spaces and lymphatics. In Fishman AP, Fisher AB, editors: *Handbook of physiology*. Section 3: the respiratory system. Vol I: circulation and nonrespiratory function, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, 167–230.
94. Simionescu M, Simionescu N. Ultrastructure of the microvascular wall: Functional correlations. In Renkin EM, Michel CC (eds): *Handbook of Physiology*. Section 2: The Cardiovascular System.: Microcirculation. Bethesda, Md: American Physiological Society, 1984. V. IV. 41–101.
95. Kozono D, Yasui M, King LS, et al. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics

meet clinical medicine. *J Clin Invest* 109(11): 1395–1399, 2002.

96. Müllertz KM, Jonassen TE, et al. Downregulation of aquaporin-1 in alveolar microvessels in lungs adapted to chronic heart failure. *Lung* 189(2): 157–166, 2011.

97. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 87(2): 198–210, 2010.

98. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 108(3): 384–394, 2012.

99. Dull RO, Garcia JG, et al. Lung endothelial heparan sulfates mediate cationic peptide-induced barrier dysfunction: a new role for the glycocalyx. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285(5): L986–L995, 2003.

100. Lauweryns JM, Baert JH. Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. *Am Rev Respir Dis* 115(4): 625–683, 1977.

101. Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water. *Eur Respir Rev* 18(114): 244–252, 2009.

102. Negrini D, Moriondo A. Pleural function and lymphatics. *Acta Physiol (Oxf)* 207(2): 244–259, 2013.

103. Lai-Fook SJ. Perivascular interstitial fluid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. *J Appl Physiol* 52(1): 9–15, 1982.

104. Lai-Fook SJ, Toporoff B. Pressure-volume behavior of perivascular interstitium measured in isolated dog lung. *J Appl Physiol* 48(6): 939–946, 1980.

105. Lai-Fook SJ, Beck KC. Alveolar liquid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. *J Appl Physiol* 53(3): 737–743, 1982.

106. Staub NC. Pathophysiology of pulmonary edema. In Staub NC, Taylor AE, editors: *Edema*, New York, 1984, Raven, 719–746.

107. Rennard SI, Ferrans VJ, Bradley KH, et al. Lung connective tissue. In Witschi H (ed): *Mechanisms in Pulmonary Toxicology*. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1981.

108. Bachofen H, Gehr P, Weibel ER. Alterations of mechanical properties and morphology in excised rabbit lungs rinsed with a detergent. *J Appl Physiol* 47(5): 1002–1010, 1979.

109. Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 7(4): 649–657, 1959.

110. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol* 11: 571–605, 1961.

111. Moore TM, Chetham PM, Kelly JJ, et al. Signal transduction and regulation of lung endothelial cell permeability. Interaction between calcium and cAMP. *Am J Physiol* 275(2 Pt 1): L203–L222, 1998.

112. Stevens T, Garcia JG, Shasby DM, et al. Mechanisms regulating endothelial cell barrier function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279(3): L419–L422, 2000.

113. Chetham PM, Babal P, Bridges JP, et al. Segmental regulation of pulmonary vascular permeability by store-operated Ca_2^+ entry. *Am J Physiol* 276(1 Pt 1): L41–L50, 1999.

114. Garcia JG, Schaphorst KL, Shi S, et al. Mechanisms of ionomycin-induced endothelial cell barrier dysfunction. *Am J Physiol* 273(1 Pt 1): L172–L184, 1997.

115. Parker JC. Inhibitors of myosin light chain kinase and phosphodiesterase reduce ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol* 89(6): 2241–2248, 2000.

116. Lum H, Aschner JL, Phillips PG, et al. Time course of thrombin-induced increase in endothelial permeability: relationship to Ca_2^+ and inositol polyphosphates. *Am J Physiol* 263(2 Pt 1): L219–L225, 1992.

117. Garcia JG, Davis HW, Patterson CE. Regulation of endothelial cell gap formation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation. *J Cell Physiol* 163(3): 510–522, 1995.

118. Jockusch BM, Bubeck P, Giehl K, et al. The molecular architecture of focal adhesions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 11: 379–416, 1995.

119. Taylor AE, Granger DN. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In Renkin EM, Michel CC, editors: *Handbook of physiology. Section 2: the cardiovascular system. Vol IV: microcirculation*, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, 467–520.

120. Birukov KG, Leitinger N, Bochkov VN, et al. Signal transduction pathways activated in human pulmonary endothelial cells by OxPAPC, a bioactive component of oxidized lipoproteins. *Microvasc Res* 67(1): 18–28, 2004.

121. Liu F, Schaphorst KL, Verin AD, et al. Hepatocyte growth factor enhances endothelial cell barrier function and cortical cytoskeletal rearrangement: potential role of glycogen synthase kinase-3 β . *FASEB J* 16(9): 950–962, 2002.

122. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 6(4): 460–463, 2000.

123. Garcia JG, Liu F, Verin AD, et al. Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. *J Clin Invest* 108(5): 689–701, 2001.

124. Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG, et al. Cytoskeletal activation and altered gene expression in endothelial barrier regulation by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 30(5): 662–670, 2004.

Информация об авторах

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: neklydova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Науменко Жанна Константиновна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамен-

та здравоохранения Москвы; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)