

DOI: 10.7868/S0869813918100027

## ФИЗИОЛОГИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ

© В. И. Евлахов, И. З. Поясов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: viespbu@mail.ru

В обзоре представлены данные литературы о функциях легочных венозных сосудов и механизмах их регуляции. Венозные сосуды легких обеспечивают отток оксигенированной крови к левому сердцу, мобилизацию легочного резервного объема крови, участвуют в поддержании фильтрационно-абсорбционного равновесия, регуляции шунтирующего артериовенозного и бронхопультмонального кровотоков. Крупные легочные вены, впадающие в левое предсердие, являются рефлексогенной зоной, а миокард левого предсердия, покрывающий эти сосуды, может являться источником развития фибрилляции предсердий. Рассмотрены ионные и молекулярные механизмы регуляции сократимости гладкомышечных клеток, роль местных, нейрогенных и гуморальных факторов в изменениях тонуса легочных венозных сосудов. Показано, что констрикторные и дилататорные реакции венозных сосудов легких в ответ на активацию соответственно  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов более выражены, чем у легочных артерий. Реакции легочных венозных сосудов в ответ на активацию М-холинэргических механизмов неоднозначны и зависят от их исходного тонуса. В случае низкой исходной величины последнего имеют место констрикторные реакции, а при исходно высоком тонусе, напротив, дилататорные. Сделан акцент на значимость активных реакций венозных сосудов легких в регуляции фильтрационно-абсорбционного равновесия и показана их роль в изменениях легочного кровообращения в нормальных условиях и при патологии легочного кровообращения (гипоксия, острая тромбоэмболия легочной артерии, легочная венозная гипертензия). Подчеркнуто, что в исследованиях механизмов регуляции сократимости гладкомышечных клеток, выполняемых с помощью методов молекулярной биологии, не могут быть учтены все факторы, влияющие на сосуды в реальной системе кровообращения. Поэтому необходимы многоплановые исследования, интегрирующие результаты экспериментов проводимых на клеточном, органном и системном уровнях.

*Ключевые слова:* легочные вены,  $Ca^{2+}$ -каналы, легочная микрогемодинамика, коэффициент капиллярной фильтрации, капиллярное гидростатическое давление, легочный венозный возврат.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 10. С. 1136—1151. 2018

*V. I. Evlakhov, I. Z. Poyassov.* THE PHYSIOLOGY OF THE PULMONARY VENOUS VESSELS. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; e-mail: viespbu@mail.ru.

In the review, we have discussed the literature data concerning the function of the pulmonary venous vessels and their regulatory mechanisms. The pulmonary venous vessels provide the out-

flow of the oxygenated blood to the left heart, mobilization of the pulmonary reserve blood volume, they regulate the filtration-absorption equilibrium and shunting arteriovenous and bronchopulmonary flow. The large pulmonary veins, entered into the left atrium can be the reflexogenous zone, and the left atrial myocardium, covering these vessels can be the source of the atrial fibrillation. We have discussed the ionic and molecular mechanisms of the regulation of the smooth muscles contractility, the role of the local, neurogenic and humoral factors in the regulation of the pulmonary veins tone. The constrictory and dilatatory reactions of the pulmonary veins after the activation of, respectively,  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors are more expressed, than in pulmonary arterial vessels. The reactions of the pulmonary venous vessels in case of activation of the M-cholinoceptors are dependent from the base tone of the smooth muscles. If the tone is low, acetylcholine causes vasoconstrictions, but if the tone is elevated — acetylcholine causes vasodilatation. We have stressed the significance of the active reactions of the pulmonary veins in the regulation of the filtration-absorption equilibrium, their role in the changes of the pulmonary hemodynamics in the pathological conditions (hypoxia, acute pulmonary embolism, and pulmonary venous hypertension). The molecular biology methods of the investigations of the contractility of the smooth muscles cells can not take into considerations a lot of factors, which have influence on the vessels in real circulatory system. Thus we concluded, that it is necessary to carry out the integrated investigations included the cell, organ and systemic levels.

*Key words:* pulmonary veins,  $Ca^{2+}$  channels, pulmonary microhemodynamics, capillary filtration coefficient, capillary hydrostatic pressure, pulmonary venous return.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 10. P. 1136—1151. 2018

Интерес к изучению функций венозных сосудов легких и механизмам их регуляции в современной физиологической и клинической литературе обусловлен многими причинами. Во-первых, легочные венозные сосуды не только обеспечивают отток оксигенированной крови из легких к левому сердцу, но и являются функциональным резервуаром для сердечно-сосудистой системы. Обладая активными констрикторными реакциями, легочные вены участвуют в мобилизации резервного объема крови для поддержания оптимальной величины сердечного выброса и артериального давления, например при ортостазе [1, 11, 26]. Особо следует подчеркнуть, что изменение тонуса венозных сосудов легких приводит к сдвигам капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации, т. е. фильтрационно-абсорбционного равновесия [1, 2, 6, 26]. Во-вторых, данные современной литературы свидетельствуют о проявлении констрикторных реакций легочных вен в условиях острой гипоксической гипоксии [24, 44, 52], а также острой тромбоэмболии легочной артерии [5]. Ремоделирование легочных венозных сосудов имеет место также и в условиях хронической гипоксии и тромбоэмболической легочной гипертензии [23, 36, 44]. В условиях патологии системного кровообращения, например при левожелудочковой сердечной недостаточности, сдвиги фильтрационно-абсорбционного равновесия в ответ на констрикцию легочных вен могут способствовать развитию отека легких и нарушениям газообмена [46]. В-третьих, в последнее время методами мультidetекторной компьютерной томографии в клинической практике более часто диагностируются наследственные аномалии развития легочных вен, когда отток крови из последних может частично осуществляться в систему полых вен большого круга кровообращения. В зарубежной литературе при диагностике данной патологии используется термин «частично аномальный легочный венозный возврат» [45]. Следует также отметить, что легочные вены, впадающие в левое предсердие, могут являться источником развития фибрилляции предсердий [9, 13, 42, 48]. Вместе с тем в отечественной физиологической литературе вопрос о функциях легочных венозных сосудов и механизмах их регуляции практически не освещен, а в зарубежных исследованиях акцент сделан преимущественно на

изучение электрофизиологических свойств миокарда легочных вен, впадающих в левое предсердие [42, 48]. В то же время работы, касающиеся изучения роли легочных венозных сосудов в изменениях легочной макро- и микрогемодинамики, равно как и системного кровообращения, представлены в меньшей степени. Поэтому целью обзора явилось обобщение данных современной литературы о функциях легочных венозных сосудов.

Результаты гистологических исследований свидетельствуют, что диаметр легочных венул, начинающихся от посткапилляров, составляет от 50 до 80 мкм и в их стенке уже встречаются гладкомышечные волокна. Место перехода посткапилляров в венулы иногда бывает снабжено мышечным кольцом. В стенке мелких вен содержится много коллагеновых волокон, а гладкомышечные волокна располагаются косо, тогда как в крупных венах они уже образуют толстые мышечные пучки [8]. Таким образом, наличие в легочных венах мышечного слоя обеспечивает им возможность активных констрикторных и дилататорных реакций. Вместе с тем количество гладкомышечных волокон в венозных сосудах легких человека и животных меньше, чем в артериях малого круга. Отличительной особенностью строения стенки легочных венозных сосудов по сравнению с артериальными является также преобладание коллагеновых волокон. Поэтому растяжимость легочных венозных сосудов значительно меньше, чем у артерий малого круга, тогда как эластичность, т. е. способность сопротивляться растяжению, напротив, выше [18, 26].

По данным литературы [27], в малом круге кровообращения на долю артериальных легочных сосудов приходится не более 50 % величины легочного сосудистого сопротивления, а сопротивление легочных вен более вариабельно и может составлять от 7 до 30 % суммарного сопротивления легочных сосудов. При морфометрическом измерении длины и диаметра сосудов легких кошки и расчете на основании этих данных сопротивления легочных венозных сосудов оно может достигать 49 % величины суммарного легочного сосудистого сопротивления [27]. Следовательно, в малом круге кровообращения сопротивление вен вносит больший вклад в величину легочного сосудистого сопротивления по сравнению с вкладом венозных сосудов в сосудистое сопротивление большого круга кровообращения. Это может быть обусловлено более выраженными, чем в большом круге, разветвлениями легочных венозных сосудов. Следует подчеркнуть, что в отличие от легочных артериальных сосудов и капилляров, которые следуют близко от разветвлений воздухоносных путей, легочные венулы и вены располагаются от них на большом расстоянии [18]. Поэтому величина давления крови в легочных венах, составляя у человека в норме 9—10 мм рт. ст., в меньшей степени по сравнению с артериальными сосудами малого круга зависит от альвеолярного давления. Однако на нее оказывают влияние сдвиги внутриплеврального давления. Так, во время глубокого вдоха давление воздуха в альвеолах возрастает, и сопротивление потоку крови через альвеолярные легочные капилляры также увеличивается. В то же время при увеличении отрицательного внутригрудного давления сопротивление легочных венозных сосудов уменьшается, эти сосуды расширяются и объем крови в них увеличивается. Во время фазы выдоха характер сдвигов сопротивления легочных капилляров и вен изменяется на противоположный, т. е. сопротивление легочных капилляров уменьшается, а легочных вен, напротив, возрастает. Поскольку сопротивления указанных сосудов изменяются противофазно при смене вдоха и выдоха, то минимальная величина легочного сосудистого сопротивления отмечена при объеме воздуха в легких, соответствующем их функциональной остаточной емкости [18, 26].

Важно также отметить, что поскольку легочное сосудистое сопротивление существенно меньше, чем общее периферическое сопротивление сосудов большого круга кровообращения (соответственно 60—120 и 1000—1500 дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup>), то кинетическая энергия систолического объема правого желудочка в меньшей мере, чем левого в большом круге, трансформируется в потенциальную энергию растяжения сосудов легких [1, 18, 26]. Поэтому во время систолы правого желудочка большая часть его ударного объема переходит из легочной артерии в легочные вены. В период диастолы желудочков давление в легочной артерии снижается, что сопровождается уменьшением легочного кровотока. Повышение же давления в левом предсердии во время систолы последнего создает настолько выраженное противодействие оттоку крови из легочных вен, что скорость легочного кровотока в указанный период уменьшается практически до нуля. Таким образом, величина легочного венозного кровотока в большой степени зависит от давления в левом предсердии и имеет ярко выраженный пульсирующий характер [26, 31]. Кроме того, на приток крови к левому сердцу при постоянных величинах венозного возврата и кровотока в легочной артерии могут существенно влиять и фильтрационно-реабсорбционные процессы в капиллярах легких [1, 18, 26]. Следует также отметить, что скорость фильтрационно-абсорбционных процессов зависит от характера пульсовых колебаний (амплитудно-частотных характеристик) в микроциркуляторном русле, влияющих на проницаемость микрососудов [12].

Левые и правые верхние и нижние легочные вены непосредственно переходят в стенку левого предсердия: их мышечные волокна продолжаютя в миокард, верхние слои адвентиции сливаются с перикардом, а внутренние слои образуют продолжение эндокарда [8]. Важно также подчеркнуть, что легочные вены, впадающие в левое предсердие, покрыты слоем миокарда длиной от 4 до 17 мм, распространяющимся от предсердия. Считается [26, 48], что циркулярный слой миокарда вокруг легочных вен может работать подобно сфинктеру, предотвращая обратный кровоток из левого предсердия в вены во время его сокращения. Эта часть миокарда, как отмечено выше, может явиться источником развития фибрилляции предсердий. Поскольку левая верхняя легочная вена имеет наибольший сегмент миокарда, именно она является основным источником развития фибрилляции предсердий в 50 % случаев [45]. Хотя вопрос об электрофизиологических свойствах миокарда, покрывающего легочные вены, требует специального рассмотрения, но, учитывая его тесную взаимосвязь с этими сосудами, следует отметить наиболее важные особенности.

По сравнению с рабочим миокардом левого предсердия в указанных клетках менее отрицательный мембранный потенциал покоя (от -71 до -74 мВ), более короткие продолжительности скорости нарастания деполяризации и потенциала действия. Скорость проведения возбуждения в миокарде легочных вен может составлять до 0.42 м/с, что примерно в 2 раза меньше, чем в рабочем миокарде левого предсердия [48]. Эти характеристики могут быть объяснены низкой плотностью K<sup>+</sup>-каналов прямого проведения и Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа, а также более высокой плотностью K<sup>+</sup>-каналов задержанного выходящего тока по сравнению с кардиомиоцитами рабочего миокарда предсердий. Вместе с тем в обоих случаях плотность Na<sup>+</sup>-каналов примерно одинакова [48].

Важно отметить, что кардиомиоциты легочных вен могут обладать автоматией, т. е. спонтанной электрической активностью. При регистрации потенциалов действия в таких клетках определяется фаза (4) — спонтанная диастолическая деполяризация, т. е. как и в клетках синоатриального узла, фазы

(0) — деполяризации и (3) — реполяризации без фазы плато. В исследовании [48], выполненном на изолированных кардиомиоцитах легочных вен морских свинок, показано, что спонтанной электрической активностью обладают до 18 % этих клеток. Поскольку, однако, частота генерации потенциалов действия у них составляет около 60 имп./мин, спонтанная активность не может быть выявлена в условиях синусового ритма, частота которого у морских свинок составляет до 300 имп./мин. Авторы полагают, что в автоматии кардиомиоцитов легочных вен участвует ускоренный  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмен, вызванный высвобождением  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума [48]. Кардиомиоциты легочных вен обладают также триггерной активностью, т. е. способностью к возникновению генерации потенциалов действия, например в ответ на увеличение частоты сердечных сокращений. В исследовании [34] показано, что триггерная активность этих клеток может быть вызвана путем стимуляции адренорецепторов. Поэтому, по мнению авторов, одновременная блокада  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторов могла бы быть эффективной для фармакологического торможения автоматии миокарда легочных вен и лечения фибрилляции предсердий. Таким образом, в литературе достаточно полно представлены данные об электрофизиологических свойствах миокарда, покрывающего легочные вены, и его роли в развитии фибрилляции предсердий [9], но мало освещен вопрос о свойствах гладкомышечных клеток самих легочных вен.

Важным свойством гладкомышечных клеток сосудов легких, как и других органов, является способность к спонтанной генерации потенциалов действия. Причем амплитуда колебаний мембранного потенциала может достигать 30—50 мВ от максимального мембранного потенциала, величина которого составляет от -35 до -70 мВ [14]. Фаза деполяризации потенциала действия этих клеток обусловлена увеличением входа ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, а фаза реполяризации — уменьшением входа ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и усилением выходом ионов  $\text{K}^+$  в результате активации потенциал-зависимых  $\text{K}^+$ -каналов [14, 18]. Генерация потенциала действия в гладкомышечных клетках обеспечивает их сокращение (электромеханическое сопряжение). Вместе с тем гладкомышечные клетки легочных вен, как и артерий, способны сокращаться, например, под воздействием катехоламинов без генерации потенциалов действия, т. е. в результате фармакомеханического сопряжения [11, 18].

В гладкомышечных клетках легочных венозных сосудов, так же как и в артериальных, увеличение концентрации внутриклеточных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  является необходимым сигналом не только для вазоконстрикции, но и пролиферации миоцитов [44]. Возрастание концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в гладкомышечных клетках может быть результатом как поступления внешних ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , так и высвобождения последних из внутренних внутриклеточных депо (саркоплазматического ретикулума). При увеличении концентрации внутриклеточных ионов кальция выше пороговой (200 нМ/л) они связываются с белком кальмодулином, и комплекс «ионы  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин» активирует фермент киназу легких цепей миозина, который обеспечивает фосфорилирование головок этого белка. Последние в результате приобретают способность циклически связываться с актином по типу «замыкание—сокращение—размыкание» [14].

Электрофизиологические исследования показали [7], что поступление внешних ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку через плазматическую мембрану может осуществляться в результате активации различных типов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов: 1) потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа, 2) хемозависимых (рецептор-управляемых)  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и 3) депо управляемых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов или каналов, управляемых опустошением кальциевых депо.

Потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы могут быть активированы деполяризацией мембраны и блокируются антагонистами ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , например верапамилом и нифедипином [7]. Кроме того, эти каналы могут быть также активированы в ответ на растяжение гладкомышечных клеток, т. е. быть механочувствительными [55]. Потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы активируются, например, и при повышении внутриклеточной концентрации вторичного посредника диацилглицерола [44].

Депууправляемые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы активируются в случае уменьшения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме (его «опустошении»). Отмеченный механизм получил название емкостный, или депууправляемый вход кальция [35]. Исследования, выполненные методами молекулярной биологии, показали, что в мембране саркоплазматического ретикулума имеется своеобразный белок («стромальная интеракционная молекула»), чувствительный к изменениям концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в этом депо. Этот белок взаимодействует с субъединицей модулятора активатора высвобождения кальция 1, что приводит к активации депо управляемых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и поступлению внешних ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку [35].

Структурными компонентами потенциал-зависимых и депууправляемых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов являются канонические катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом [35, 44]. В работах [44, 52] показано, что повышенная экспрессия генов указанных каналов проявляется при острой и хронической гипоксии в гладкомышечных клетках легочных артериальных и венозных сосудов. Это сопровождается увеличением содержания внутриклеточного кальция и вазоконстрикцией. Вместе с тем в процессах регуляции сокращения гладкомышечных клеток участвуют также потенциал-зависимые  $\text{K}^+$ -каналы. Так, в исследовании [33] установлено, что в условиях острой гипоксической гипоксии в гладкомышечных клетках легочных сосудов тормозится выходящий  $\text{K}^+$ -ток, что сопровождается деполяризацией мембраны и активацией в результате потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Последнее вызывает выраженную вазоконстрикцию. Авторы поэтому заключают, что точный механизм легочной гипоксической вазоконстрикции по-прежнему не выяснен [33].

Таким образом, молекулярные механизмы регуляции сократимости гладкомышечных клеток являются многофакторными и установить ведущую роль какого-либо одного из них практически невозможно. Кроме того, в исследованиях механизмов регуляции сократимости гладкомышечных клеток, выполняемых с помощью методов молекулярной биологии, в принципе не могут быть учтены факторы, влияющие на сосуды в реальной системе кровообращения. Применительно к условиям кровотока в венозных сосудах легких особо следует отметить его пульсирующий характер, что приводит к колебательным деформациям сосудистой стенки и изменениям ее биофизических характеристик (упругость, пластичность и т. д.). В работе [12] показано, что резистивная, емкостная и обменная функции легочных сосудов зависят от амплитудно-частотных характеристик пульсирующего кровотока. На тонус сосудов оказывают влияние местные, нейрогенные и гуморальные факторы, а сопротивление сосудов определяется не только их активными и пассивными реакциями, но и реологическими свойствами крови, состоянием эндотелиальных клеток, изменениями строения сосудистой стенки и др.

Очевидно, что для экстраполяции результатов экспериментов, получаемых методами молекулярной биологии, на реальные условия сосудистого русла необходимы многоплановые исследования, интегрирующие эти данные с результатами опытов, проводимых на органном и системном уровнях.

Отличительной особенностью легочных венозных сосудов по сравнению с артериальными является то, что они, как и органы вены большого круга кровообращения, обладают небольшим базальным тонусом. В результате обеспечивается резерв венokonстрикции и мобилизация резервного объема крови из легочных венозных сосудов [11, 26]. До сих пор, однако, не установлено, осуществляется ли регуляция тонуса венозных сосудов легких отдельно от артериальных. Данное предположение не лишено оснований, поскольку констрикция легочных вен вызывает повышение капиллярного гидростатического давления, тогда как сужение артериальных сосудов малого круга приводит к увеличению постнагрузки правого желудочка [26].

Известно [26, 47, 50, 54], что легочные артериальные и венозные сосуды иннервируются эфферентными симпатическими адренергическими и парасимпатическими (блуждающими) холинергическими нервами, обеспечивающими нейрогенный компонент сосудистого тонуса. Усиление тонической активности симпатических нервов вызывает вазоконстрикцию, тогда как возбуждение парасимпатических нервов — вазодилатацию [26, 47, 50, 54].

На гладкомышечных клетках легочных сосудов имеются постсинаптические  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, активация которых норадреналином вызывает вазоконстрикцию. Вместе с тем  $\alpha_1$ -адренорецепторы разделяются на подтипы  $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ - и  $\alpha_{1D}$ , тогда как  $\alpha_2$ -адренорецепторы — на  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - и  $\alpha_{2C}$  [29, 30]. В работах [29, 30], выполненных на изолированных колечках легочных вен, показано наличие в них  $\alpha_{1B}$ -  $\alpha_{1D}$ - и  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов, активация которых вызывает их констрикцию. Причем, констрикторные реакции легочных вен, в ответ на активацию  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов усиливаются на фоне повышенного тонуса легочных венозных сосудов. Авторы поэтому полагают, что одним из направлений лечения легочной гипертензии могло бы быть использование селективных антагонистов  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов. В работе [50] показано наличие  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -подтипов адренорецепторов на гладкомышечных клетках легочных вен, активация которых приводит к вазодилатации. Вместе с тем следует отметить также, что динамика высвобождения катехоламинов зависит также от стимуляции ими пресинаптических тормозных ( $\alpha_2$ -) и возбуждающих ( $\beta_2$ -) адренорецепторов, расположенных на симпатических нервных окончаниях [18].

В исследовании [46], выполненном на легочных срезах, показано, что констрикторные и дилататорные реакции легочных венозных сосудов в ответ на активацию соответственно  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов более выражены, чем у легочных артерий. Эти же авторы отметили констрикторные реакции легочных вен в ответ на применение вазопрессина и ангиотензина при активации соответственно  $V_{1A}$ - и  $AT_1$ -рецепторов, тогда как констрикторные реакции легочных артерий в последнем случае практически не проявлялись. Следовательно, реакции легочных артериальных и венозных сосудов в ответ на применение указанных vasoактивных веществ могут быть различными.

Холинергические рецепторы в гладкомышечных клетках легочных вен у человека представлены в основном мускариновыми рецепторами  $M_3$ -подтипа, возбуждение которых ацетилхолином приводит к вазодилатации [50]. Вместе с тем в работе [43], выполненной в условиях перфузии изолированных легких кролика, стимуляция ацетилхолином  $M_3$ -холинорецепторов в условиях легочной гипертензии, вызванной применением тромбоксана  $A_2$ , не вызывала дилатации легочных вен, хотя приводила к расширению легочных артериальных сосудов. Это обусловлено, по мнению авторов, тем, что плотность  $M_3$ -холинорецепторов больше в артериальных, чем в венозных сосудах легких.

Данные литературы свидетельствуют также о том, что характер реакций венозных сосудов легких в ответ на применение ацетилхолина зависит от величины исходного сосудистого тонуса. Так, в исследовании [22], выполненном на изолированных колечках легочных венозных сосудов собак, показано, что в отсутствие предварительной констрикции применение ацетилхолина вызывало дозозависимое сокращение венозных колечек. Эти реакции блокировались антагонистом ионов  $\text{Ca}^{2+}$  нифедипином, а также инозитолтрифосфатом. Авторы поэтому полагают, что констрикторные реакции венозных колечек в ответ на применение ацетилхолина обусловлены как входом внешних ионов кальция через потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, так и выходом этих ионов из саркоплазматического ретикулума при повышении внутриклеточной концентрации инозитолтрифосфата. Вместе с тем в работе [51], выполненной на изолированных колечках легочных вен человека, показано, что при действии ацетилхолина на предварительно сокращенные применением норадреналина колечки отмечены их дилататорные реакции. При этом последние были обусловлены активацией ацетилхолином  $\text{M}_1$ -холинорецепторов эндотелия и высвобождением оксида азота.

Таким образом, реакции легочных венозных сосудов в ответ на активацию М-холинергических механизмов неоднозначны и зависят от их исходного тонуса. В случае низкой величины последнего имеют место констрикторные реакции, а при исходно высоком тонусе, напротив, дилататорные.

Данные литературы свидетельствуют также о том, что в гладкомышечных клетках сосудов легких имеются и никотин-чувствительные рецепторы  $\alpha 7$ -nACh-подтипа [21, 40]. В работе [50] отмечено, что активация этих рецепторов сопровождается снижением легочного сосудистого сопротивления через эндотелий-зависимый механизм синтеза оксида азота, а также ускорением пролиферации гладкомышечных клеток и неоангиогенеза. Следует, однако, отметить, что активация никотин-чувствительных рецепторов обеспечивает передачу возбуждения в вегетативных симпатических и парасимпатических ганглиях. С учетом того, что легочные вены иннервируются и симпатическими, и парасимпатическими нервами, ответ на вопрос, каковы будут реакции венозных сосудов легких в ответ на активацию холинергических механизмов при моделировании различных патологических нарушений в системе кровообращения, требует дальнейших исследований. Также известно [49], что из окончаний парасимпатических нервов, иннервирующих легочные сосуды наряду с ацетилхолином могут также выделяться такие медиаторы, как оксид азота и вазоактивный интестинальный пептид, вызывающие вазодилатацию. Однако выяснение степени участия этих нервов в регуляции тонуса венозных сосудов легких требует также дальнейших исследований.

Важно подчеркнуть, что исследования, выполненные на изолированных колечках легочных вен или легочных срезах, безусловно, не могут дать ответа на вопрос о роли нейрогенных рефлекторных механизмов регуляции тонуса венозных сосудов легких. Традиционно, однако, в учебной литературе считается, что нейрогенные рефлекторные влияния на сосуды легких слабо выражены вследствие небольшого количества гладкомышечных клеток в стенке сосудов и низкой плотности эфферентных нервных окончаний [18, 26]. Вместе с тем в работе [50] рассматривается роль вегетативной нервной системы в патогенезе легочной артериальной гипертензии. Сведения же о рефлекторных нейрогенных влияниях на легочные венозные сосуды в современной литературе практически отсутствуют, так как акцент сделан в основном на изучении роли нейрогенных механизмов в развитии фибрилляции предсердий при участии миокарда легочных вен [42]. Поскольку венозные сосуды легких обеспе-



чивают мобилизацию резервного объема крови, например при ортостазе или стрессорных ситуациях, можно полагать, что ведущая роль в их активных реакциях в этих условиях принадлежит именно нейрогенным рефлекторным механизмам.

Известно [1, 18, 26], что в ответ на возбуждение барорецепторов дуги аорты или синокаротидного синуса при повышении артериального давления имеет место дилатация легочных артериальных и венозных сосудов и, напротив, при снижении артериального давления — вазоконстрикция. Рефлекторное сужение легочных сосудов отмечено и при активации хеморецепторов каротидных телец в ответ на острую гипоксическую гипоксию [26]. По-видимому, реакции венозных сосудов легких в ответ на активацию указанных рецепторных зон не являются их отличительной особенностью по сравнению с таковыми артериальных сосудов легких. Для выяснения роли нейрогенных рефлекторных механизмов в регуляции резистивной и емкостной функции легочных венозных сосудов требуется проведение специальных исследований.

Следует отметить, что в стенке крупных легочных вен, впадающих в левое предсердие, имеются рецепторы растяжения, возбуждение которых приводит к рефлекторному сужению легочных артериол и повышению давления в легочной артерии. Впервые этот рефлекс был отмечен в отечественной литературе Ф. Я. Китаевым в 1931 г. у больных митральным стенозом. Упомянутый рефлекс имеет компенсаторное значение, так как в результате сужения артериол уменьшается приток крови к капиллярам и тем самым предотвращаются переполнение сосудов малого круга и отек легких, а также ограничивается повышение нагрузки на левое предсердие. Важно подчеркнуть, что рефлекторные констрикторные реакции легочных артериальных сосудов проявляются и в случае повышения давления в левом предсердии и легочных венах при левожелудочковой недостаточности [10]. В условиях же ее прогрессирования имеет место ремоделирование артериальных и венозных сосудов легких [17, 19, 32]. В клинической литературе для описания этой патологии применяется термин «легочная венозная гипертензия» [19, 39]. Она характеризуется повышением давления в легочных венах более 15 мм рт. ст. вследствие увеличения сопротивления кровотоку больше, чем сопротивление в легочных капиллярах [45]. Наряду с левожелудочковой недостаточностью причиной развития легочной венозной гипертензии является также веноокклюзионная болезнь легких, при которой формируются тромбы в легочных венулах и венах, и развивается экстринтимальный фиброз интимы указанных сосудов [16].

Можно поэтому полагать, что одним из перспективных направлений лечения легочной венозной гипертензии мог бы явиться поиск препаратов, избирательно влияющих на тонус и сопротивление легочных венозных сосудов. Так, в работе [41], выполненной на легочных срезах и изолированных перфузируемых легких морских свинок, показано, что препарат иматиниб вызывал снижение посткапиллярного сопротивления и дилатацию венозных сосудов, предварительно суженных применением эндотелина-1. Этот препарат является ингибитором тирозинкиназы и первоначально был синтезирован как противоопухолевое средство для лечения больных хроническим миелолейкозом. Авторами также показано, что иматиниб вызывает снижение чувствительности миофибрилл к ионам  $Ca^{2+}$ , уменьшает вход ионов  $Ca^{2+}$  и способствует увеличению выхода ионов  $K^+$ , что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток.

В литературе также представлены работы, касающиеся роли эндотелия в регуляции тонуса сосудов легких [2, 15, 28]. Особо следует отметить, что синтез

эндотелием веществ-вазодилаторов возрастает в условиях увеличения легочного кровотока. Однако ответить на вопрос, синтезирует ли эндотелий легочных венозных сосудов какие-то особые вещества по сравнению с легочными артериальными сосудами, практически очень сложно. Вместе с тем вопрос о механизмах расширения сосудов легких в ответ на возрастание сердечного выброса правого желудочка, по-видимому, нельзя рассматривать, не принимая во внимание их сопряжения с механизмами увеличения легочной вентиляции и оксигенации крови. При этом, очевидно, должны иметь место и дилаторные реакции легочных венозных сосудов для обеспечения поддержания постоянной величины соотношения пре- к посткапиллярному сопротивлению и капиллярного гидростатического давления. Нельзя также исключить, что медиаторы, вызывающие бронходилатацию и соответствующее «рекрутирование» легочных капилляров, относятся к одному классу веществ. Можно поэтому полагать, что нейрогенные и гуморальные дилаторные влияния на бронхи могут косвенно приводить и к расширению легочных артериальных и венозных сосудов [18, 26].

Следует отметить, что в результате доминирования в настоящее время исследований, выполненных на сосудистых колечках или изолированных клетках, в современной физиологической литературе сложилась парадоксальная ситуация в вопросе о механизмах регуляции тонуса легочных сосудов и легочного кровотока. С одной стороны, эти исследования постулируют наличие большого количества вазоактивных веществ, что предполагает вероятностный характер их взаимодействия на мембране гладкомышечных клеток. В результате практически невозможно ответить на вопрос, чем определяется и каков будет в итоге характер реакций сосудов в реальных условиях целостного кровообращения? С другой стороны, изучение реакций легочных сосудов, выполняемых на колечках, не позволяет представить картину гемодинамики и механизмов ее регуляции в интактных легких, одной из важных особенностей которой является, например, наличие шунтирующего кровотока.

Известно [20, 26], что кровь из артериальных сосудов легких может направляться, минуя легочные капилляры, через запираательные артерии и шунты в легочные вены. Таким образом, кровь протекает по артериовенозным анастомозам не оксигенируясь, что сопровождается, естественно, и уменьшением величины легочного сосудистого сопротивления. Роль артериовенозных шунтов, осуществляющих «короткое замыкание» легочного кровотока, возрастает при нарушениях кровообращения в малом круге, например при легочной тромбоэмболии [23]. В этих условиях при повышении давления в легочной артерии и возрастании шунтирующего кровотока, с одной стороны, уменьшается нагрузка правого желудочка, но с другой — возрастает поступление неоксигенированной крови в левое сердце, что приводит к развитию гипоксемии [23].

Важно также подчеркнуть, что легочная паренхима и бронхи снабжаются кровью из бронхиальных артерий, и между системой кровоснабжения бронхов и легочными венами также имеются физиологические шунты [2, 26]. В нормальных условиях часть крови (1—2 %) из бронхиальных сосудов поступает через венозные бронхопультмональные анастомозы в легочные вены. При нарушениях же системного и легочного кровообращения может изменяться не только величина, но и направление кровотока по бронхопультмональным анастомозам [2, 23]. Таким образом, наличие шунтирующего кровотока между бронхиальными артериями и венами легких способствует повышению давления в системе легочной артерии, а изменения оттока крови из бронхиальных вен в систему верхней поллой вены приводят к сдвигам величины кровотока в этой вене.

В ранее проведенных исследованиях [3] нами было показано, что в условиях экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии на фоне повышения давления в ней и сосудистого сопротивления легочный кровоток, сердечный выброс, давление в левом предсердии и кровотоки по полым венам уменьшались; кровоток по краниальной полой вене снижался в меньшей степени, чем по каудальной. Это могло быть обусловлено возрастанием шунтирующего бронхиального кровотока и увеличением оттока крови по бронхиальным венам в систему краниальной полой вены. Для понимания механизмов регуляции шунтирующего кровотока необходимо проведение дальнейших исследований. В этом плане, по-видимому, целесообразным явилось бы выполнение экспериментов в условиях перфузии изолированных легких при моделировании различных патологических нарушений (гипоксия, тромбоэмболия легочной артерии, легочная венозная гипертензия и др.) с сохранением бронхиального кровотока. Кроме того, поскольку, как отмечено выше, величина давления в легочных венозных сосудах зависит от отрицательного внутриплеврального давления, более физиологичным был бы режим перфузии с сохранением отрицательного давления вентиляции легких. Так, в работе [53] на перфузируемых легких крыс с использованием флюоресцирующих частиц показано, что в условиях отрицательного давления легочной вентиляции альвеолярный кровоток больше, чем при положительном давлении.

Следует также подчеркнуть, что измерение ряда показателей легочной микроциркуляции (капиллярное гидростатическое давление, гидростатическое и онкотическое давление в интерстициальном пространстве, коэффициент капиллярной фильтрации, коэффициент осмотического отражения, онкотическое давление в легочных сосудах) представляет собой методически и технически весьма сложную задачу даже в стационарных условиях легочного кровообращения.

Известно, что скорость фильтрации жидкости через микрососудистый эндотелий в интерстиций определяется модифицированным уравнением Старлинга [1, 18, 26]

$$Q_f = CFC \cdot [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)],$$

где  $Q_f$  — скорость фильтрации жидкости;  $CFC$  — коэффициент капиллярной фильтрации (в легочной ткани он составляет от 0.07 до 0.2 мл/мин/мм рт. ст./100 г);  $P_c$  — легочное капиллярное гидростатическое давление (5—12 мм рт. ст.);  $P_i$  — гидростатическое давление интерстициальной жидкости (в легочной ткани оно является отрицательной величиной и составляет —2——4 мм рт. ст., поскольку рассчитывается по отношению к внутриплевральному отрицательному давлению);  $\sigma$  — коэффициент осмотического отражения, принимаемый обычно за 1;  $\pi_c$  — онкотическое давление белков плазмы крови (в легочных микрососудах 24—30 мм рт. ст.);  $\pi_i$  — онкотическое давление интерстициальной жидкости (14—18 мм рт. ст., что составляет около 75 % онкотического давления белков плазмы крови) [26]. Таким образом, в норме в легочном микроциркуляторном русле скорость реабсорбции преобладает над фильтрацией, что противодействует развитию отека легких.

Известно [1, 18, 26], что увеличение венозного сопротивления приводит к более выраженному приросту капиллярного гидростатического давления, чем повышение давления в артериальной части микроциркуляторного русла. Эта зависимость для микроциркуляторного русла выражается следующим соотношением:

$$P_c = P_v + \frac{P_a - P_v}{R_a + R_v} \cdot R_v,$$

где  $P_c$  — капиллярное гидростатическое давление;  $P_a$  и  $R_a$  — соответственно давление и сопротивление в артериальной части микроциркуляторного русла,  $P_v$  и  $R_v$  — соответственно давление и сопротивление в венозной части микроциркуляторного русла [1]. Важно отметить, что поскольку легочный венозный кровоток имеет выраженный пульсирующий характер, то его пульсовые колебания могут вызывать сдвиги проницаемости микрососудов и скорости фильтрационно-реабсорбционных процессов в легких [6, 12].

Для определения среднего капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации зарубежные авторы, как правило, используют гравиметрический метод, предусматривающий непрерывную регистрацию массы изолированных перфузируемых легких [25, 37, 38]. Так, в работе [37] острая гипоксическая гипоксия в условиях нормокапнии не вызывала повышение коэффициента капиллярной фильтрации, тогда как указанное воздействие в условиях гиперкапнического ацидоза сопровождалось повышением этого коэффициента.

Вместе с тем недостатком гравиметрического метода даже на интактной легочной доле являются дыхательные экскурсии ее паренхимы, отражающиеся на записи массы и затрудняющие оценку ее изменений. Поэтому для анализа механизмов изменений легочной макро- и микрогемодинамики при моделировании острой тромбоэмболии легочной артерии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на животных нам представляется целесообразным применить метод волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови. Он был разработан под руководством акад. Б. И. Ткаченко для изучения нормальной физиологии микроциркуляторного русла различных органов и, в частности, легких [14].

В ранее проведенных исследованиях [5] при моделировании острой тромбоэмболии на изолированных перфузируемых легких кроликов нами было показано, что на фоне повышения давления в легочной артерии с  $30 \pm 4$  мм рт. ст. на  $90 \pm 14$  % и легочного сосудистого сопротивления с  $239 \pm 8$  дин·с·см<sup>-5</sup> на  $111 \pm 31$  % ( $p < 0.05$ ), посткапиллярное сопротивление возрастало с  $32 \pm 4$  дин·с·см<sup>-5</sup> на  $53 \pm 6$  % ( $p < 0.01$ ), а коэффициент капиллярной фильтрации с  $0.04 \pm 0.01$  мл/мин/100 г/мм рт. ст. на  $25 \pm 4$  % ( $p < 0.05$ ). Следовательно, в указанных условиях имеют место констрикторные реакции не только артериальных, но и венозных сосудов легких, влияющих на процессы фильтрационно-абсорбционного равновесия.

Как отмечено выше, немаловажным обстоятельством является также пульсирующий характер легочного кровотока, который также необходимо учитывать при разработке методов перфузии легких в моделях нарушений легочного кровообращения. Так, в проведенных нами ранее исследованиях [4] с использованием одноканальной перфузии с помощью роликового насоса постоянной производительности PD 5001 (Heidolph, Германия) исходное давление в легочной артерии у кроликов составляло  $24 \pm 4$  мм рт. ст., легочный кровоток — 160 мл/мин, а легочное сосудистое сопротивление —  $159 \pm 10$  дин·с·см<sup>-5</sup>. При тромбоэмболии легочной артерии давление в ней возрастало на  $50 \pm 6$  % ( $p < 0.01$ ), а легочное сосудистое сопротивление — на  $95 \pm 13$  % ( $p < 0.01$ ). В случае же двухканальной перфузии легких поршневым насосом производства «ИЭМ» исходное давление в легочной артерии составляло  $30 \pm 2$  мм рт. ст., легочный кровоток — 136 мл/мин, а легочное сосудистое сопротивление —  $239 \pm 8$  дин·с·см<sup>-5</sup>. При тромбоэмболии легоч-

ной артерии давление в ней возрастало на  $90 \pm 14\%$  ( $p < 0.05$ ), а легочное сосудистое сопротивление — на  $111 \pm 31\%$  ( $p < 0.05$ ) [5]. Следовательно, как исходная величина давления в легочной артерии, так и ее прирост на фоне тромбоэмболии при перфузии легких поршневым насосом были больше, чем при перфузии роликовым насосом. Различия величин изменений давления в легочной артерии и давления в левом предсердии на фоне тромбоэмболии легочной артерии в обоих случаях могли быть обусловлены разным характером пульсирующего кровотока используемых насосов. В наших опытах частота вращения ротора роликового насоса составляла 40 цикл./мин, а ударный объем — 4 мл, тогда как частота движения поршня насоса «ИЭМ» была равна 170 цикл./мин, а ударный объем составлял 0.8 мл. Таким образом, при дальнейшей разработке новых методов перфузии легких для изучения механизмов регуляции легочного венозного кровотока и кровообращения в малом круге необходимо также учитывать характер пульсирующего легочного кровотока.

Для дальнейшего изучения механизмов регуляции легочного венозного оттока следует, по-видимому, обратить внимание и на его нарушения, обусловленные наследственными патологиями развития легочных вен. Как отмечено выше, эти нарушения диагностируются в клинической практике методами мультidetекторной компьютерной томографии. В зарубежной литературе используется термин «частично аномальный легочный венозный возврат» [45]. Так, правосторонний частично аномальный легочный венозный возврат формируется при впадении аномальной легочной вены в верхнюю или нижнюю полые вены, непарную вену (*v. azygos*) или коронарный синус. Левосторонний частично аномальный легочный венозный возврат обусловлен измененным оттоком крови из верхней доли левого легкого, когда левая легочная вена может быть соединена посредством аномальной вертикальной вены с плечеголовной веной или с коронарным синусом. В указанных случаях возрастает приток крови к правому желудочку, т. е. наблюдается его преднагрузка, что впоследствии приводит к развитию недостаточности правого сердца [45]. Вместе с тем компенсаторные механизмы, развивающиеся при отмеченных нарушениях, остаются малоизученными. Поэтому для их изучения, а также для поисков новых методов диагностики необходимо моделирование указанной патологии на животных.

Таким образом, представленные в обзоре данные литературы свидетельствуют, что функции венозных сосудов легких обеспечивают отток оксигенированной крови к левому сердцу, мобилизацию резервного объема крови, поддержание фильтрационно-абсорбционного равновесия, регуляцию шунтирующего легочного и бронхиального кровотока. Крупные легочные вены, впадающие в левое предсердие, являются рефлексогенной зоной, а миокард левого предсердия, покрывающий эти сосуды, может являться источником развития фибрилляции предсердий. В регуляции тонуса легочных венозных сосудов принимают участие местные, нейрогенные и гуморальные механизмы, причем реакции легочных вен в ответ на действие вазоактивных веществ могут отличаться от таковых артериальных сосудов малого круга. Вместе с тем в исследованиях механизмов регуляции сократимости гладкомышечных клеток, выполняемых с помощью методов молекулярной биологии, не могут быть учтены многие факторы, влияющие на сосуды в реальной системе кровообращения. В этом плане необходимы дальнейшие многоплановые исследования, интегрирующие данные, получаемые на клеточном и молекулярном уровнях, с результатами экспериментов, проводимых на органном и системном уровнях. Реакции легочных вен имеют существенное значение для сдви-

гов легочной макро- и микрогемодинамики при патологических нарушениях кровообращения малого круга (гипоксия, тромбоэмболия легочной артерии, легочная венозная гипертензия и др.). Поэтому для дальнейшего изучения механизмов этих реакций необходимы разработки новых способов моделирования указанных нарушений в экспериментах на животных и методов перфузии легких.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Гайтон А. К., Холл Дж. Э.* Медицинская физиология. Пер. с англ. Под ред. В. И. Кобрин. М. Логосфера. 2008.
- [2] *Евлахов В. И., Поясов И. З., Овсянников В. И., Шайдаков Е. В.* Современные аспекты регуляции легочного кровообращения в норме и при экспериментальной патологии. Мед. академ. журнал. 13 (4): 54—65. 2013.
- [3] *Евлахов В. И., Поясов И. З., Шайдаков Е. В.* Особенности изменений кровотоков по полым венам при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 161 (6): 711—715. 2016.
- [4] *Евлахов В. И., Поясов И. З., Шайдаков Е. В.* Гемодинамика в легких при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады альфа-адренорецепторов. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 102 (7): 815—824. 2016.
- [5] *Евлахов В. И., Поясов И. З., Шайдаков Е. В.* Роль реакций венозных сосудов легких в изменениях легочной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103 (7): 778—788. 2017.
- [6] *Евлахов В. И., Поясов И. З., Овсянников В. И., Шайдаков Е. В.* Легочная гемодинамика при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103 (11): 1225—1240. 2017.
- [7] *Зефиоров А. Л., Ситдикова Г. Ф.* Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). Казань. Арт-кафе. 2010.
- [8] *Кузнецов С. Л., Мушкамбаров Н. Н.* Гистология, цитология и эмбриология. Учебник для медицинских вузов. М. ООО «Медицинское информационное агентство». 2007.
- [9] *Кузьмин В. С., Розентраух Л. В.* Современные представления о механизмах возникновения фибрилляции предсердий. Роль миокардиальных рукавов в легочных венах. Успехи физиол. наук. 41 (4): 3—26. 2010.
- [10] *Маколкин В. И., Овчаренко С. И., Сулимов В. А.* Внутренние болезни: учебник. 6-е изд., перераб. и доп. М. ГЭОТАР-Медиа. 2012.
- [11] *Морман Д., Хеллер Л.* Физиология сердечно-сосудистой системы. Пер. с англ. 4-е междунар. изд. СПб.: Питер. 2000.
- [12] *Поясов И. З.* Функции органных сосудов при пульсирующем кровотоке. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 97 (1): 35—46. 2011.
- [13] *Резишвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Имнадзе Г. Г., Лабарткава Е. З., Любкина Е. В., Торрес Дж.* Легочные вены — пусковой фактор и возможный субстрат пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Клинич. физиология кровообращения. 1 (1): 23—29. 2005.
- [14] *Ткаченко Б. И.* (ред.). Нормальная физиология человека: Учебник для высших учебных заведений. 2-е изд., испр. и доп. М. Медицина. 2005.
- [15] *Шайдаков Е. В., Евлахов В. И.* Роль эндотелия в патогенезе хронической постэмболической легочной гипертензии. Ангиология и сосудистая хирургия. 22 (1): 22—26. 2016.
- [16] *Balko R., Edriss H., Nugent K., Test V.* Pulmonary veno-occlusive disease: An important consideration in patients with pulmonary hypertension. Respir Med. 132 (10): 203—209. 2017.
- [17] *Berthelot E., Bailly M. T., Hatimi S. E., Robard I., Rezgui H., Bouchachi A., Montani D., Sitbon O., Chemla D., Assayag P.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. Arch. Cardiovasc. Dis. 110 (6—7): 420—431. 2017.
- [18] *Berne R. M., Levy M. N.* Cardiovascular Physiology. 6th ed. St. Louis. Mosby Inc. 2008.
- [19] *Clark C. B., Horn E. M.* Group 2 pulmonary hypertension: Pulmonary venous hypertension: Epidemiology and pathophysiology. Cardiol. Clin. 34 (3): 401—411. 2016.

- [20] *Conhaim R. L., Segal G. S., Watson K. E.* Arterio-venous anastomoses in isolated, perfused rat lungs. *Physiol. Rep.* 4 (21): e13023. 2016.
- [21] *Cooke J. P.* Imaging vascular nicotine receptors. A new window onto vascular disease. *JACC: Cardiovasc. Imaging.* 5 (5): 537—539. 2012.
- [22] *Ding X., Murray P. A.* Regulation of pulmonary venous tone in response to muscarinic receptor activation. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.).* 288 (1): L131—L140. 2005.
- [23] *Dorfmüller P., Ginther S., Ghigna M. R., Thomas de Montpréville V., Boulate D., Paul J. F., Jans X., Decante B., Simonneau G., Dartevielle P., Humbert M., Fadel E., Mercier O.* Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur. Respir. J.* 44 (5): 1275—1288. 2014.
- [24] *Dospinescu C., Widmer H., Rowe I., Wainwright C., Cruickshank S. F.* Hypoxia sensitivity of a voltage-gated potassium current in porcine intrapulmonary vein smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.).* 303 (5): L476—L486. 2012.
- [25] *Dull R.O., Cluff M., Kingston J., Hill D., Chen H., Hoehne S., Malleske D.T., Kaur R.* Lung heparin sulfates modulate K(fc) during increased vascular pressure: evidence for glyco-calyx-mediated mechanotransduction. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.).* 302(9): L816—L828. 2012.
- [26] *Ganong W. F.* Review of medical physiology. 21st ed. N. Y.: McGraw-Hill Compan. 2003.
- [27] *Gao Y., Raj J. U.* Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.).* 288 (2): L213—L226. 2005.
- [28] *Gao Y., Chen T., Raj J. U.* Endothelial and smooth muscle cell interactions in the pathobiology of pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 54 (4): 451—460. 2016.
- [29] *Gernemann T., von Wenckstern H., Kleuser B., Villalyn C. M., Centuriyn D., Jöhni-chen S., Pertz H. H.* Characterization of the postjunctional alpha 2C-adrenoceptor mediating vasoconstriction to UK14304 in porcine pulmonary veins. *Br. J. Pharmacol.* 151(2): 186—194. 2007.
- [30] *Gernemann T., Villalyn C. M., Centuriyn D., Pertz H. H.* Phenylephrine contracts porcine pulmonary veins via alpha(1B)-, alpha(1D)-, and alpha(2)-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 613 (1—3): 86—92. 2009.
- [31] *Hollander E. H., Dobson G. M., Wang J. J., Parker K. H., Tyberg J. V.* Direct and series transmission of left atrial pressure perturbations to the pulmonary artery: a study using wave-intensity analysis. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.).* 286 (2): H267—H275. 2004.
- [32] *Hunt J. M., Bethea B., Liu X., Gandjeva A., Mammen P. P., Stacher E., Gandjeva M. R., Parish E., Perez B., Smith L., Graham B. B., Kuebler W. M., Tudor R. M.* Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.).* 305 (10): L725—L736. 2013.
- [33] *Hussain A., Suleiman M. S., George S. J., Loubani M., Morice A.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans: tale or myth. *Open Cardiovasc. Med. J.* 11 (1): 1—13. 2017.
- [34] *Irie M., Tsuneoka Y., Shimobayashi M., Hasegawa N., Tanaka Y., Mochizuki S., Ichige S., Hamaguchi S., Namekata I., Tanaka H.* Involvement of alpha- and beta-adrenoceptors in the automaticity of the isolated guinea pig pulmonary vein myocardium. *J. Pharmacol. Sci.* 133 (4): 247—253. 2017.
- [35] *Jairaman A., Prakriya M.* Molecular pharmacology of store-operated CRAC channels. *Channels (Austin).* 7 (5): 402—414. 2013.
- [36] *Jujo T., Sakao S., Ishibashi-Ueda H., Ishida K., Naito A., Sugiura T., Shigeta A., Tanabe N., Masuda M., Tatsumi K.* Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: The impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS One.* 10(8): 1—17. 2015.
- [37] *Ketabchi F., Ghofrani H. A., Schermuly R. T., Seeger W., Grimminger F., Egemnazarov B., Shid-Moosavi S. M., Dehghani G. A., Weissmann N., Sommer N.* Effects of hypercapnia and NO synthase inhibition in sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Res.* 31 (1): 7—13. 2012.
- [38] *Ketabchi F., Karimi Z., Shid-Moosavi S. M.* Sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused rat lung: Effect of  $\beta_1$ -adrenergic receptor agonist. *Iran J. Med. Sci.* 39 (3): 275—281. 2014.
- [39] *Kulik T. J.* Pulmonary hypertension caused by pulmonary venous hypertension. *Pulm. Circ.* 4(4): 581—595. 2014.

[40] *Li D. J., Huang F., Ni M., Fu H., Zhang L. S., Shen F. M.* Nicotinic acetylcholine receptor relieves angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by raising nicotinamide adenine dinucleotide-dependent SIRT1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 36(8): 1466—1576. 2016.

[41] *Maihefer N. A., Suleiman S., Dreymler D., Manley P. W., Rossaint R., Uhlig S., Martin C., Rieg A. D.* Imatinib relaxes the pulmonary venous bed of guinea pigs. *Respir. Res.* 18(1): 32—48. 2017.

[42] *Miyazaki S., Nakamura H., Taniguchi H., Hachiya H., Kajiyama T., Watanabe T., Igarashi M., Ichijo S., Hirao K., Iesaka Y.* Autonomic nervous system modulation and clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 28(9): 1015—1020. 2017.

[43] *Orti R., Sugawara Y., Sawamura S., Yamada Y.* M3-muscarinic receptors mediate acetylcholine-induced pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Biosci. Trends.* 4(5): 260—266. 2010.

[44] *Peng G., Li S., Hong W., Hu J., Jiang Y., Hu G., Zou Y., Zhou Y., Xu J., Ran P.* Chronic hypoxia increases intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration via enhanced Ca<sup>2+</sup> entry through receptor-operated Ca<sup>2+</sup> channels in pulmonary venous smooth muscle. *Cells. Circ. J.* 79(9): 2058—2068. 2015.

[45] *Porres D. V., Morenza O. P., Palissa E., Roque A., Andreu J., Martinez M.* Learning from the Pulmonary Veins. *Radiographics.* 33(2): 999—1022. 2013.

[46] *Rieg A. D., Rossaint R., Uhlig S., Martin C.* Cardiovascular agents affect the tone of pulmonary arteries and veins in precision-cut lung slices. *PLoS One.* 6(12): 1—9. 2011.

[47] *Salman I. M.* Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short- and long-term control of cardiovascular function. *Curr. Hypertens. Rep.* 18(3): 18—27. 2016.

[48] *Takahara A., Hagiwara M., Namekata I., Tanaka H.* Pulmonary vein myocardium as a possible pharmacological target for the treatment of atrial fibrillation. *J. Pharmacol. Sci.* 126(1): 1—7. 2014.

[49] *Toda N., Okamura T.* Recent advances in research on nitrenergic nerve-mediated vasodilatation. *Pflüg. Arch.* 467(6): 1165—1178. 2015.

[50] *Vaillancourt M., Chia P., Sarji S., Nguyen J., Hoftman N., Ruffenach G., Eghbali M., Mahajan A., Umar S.* Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir. Res.* 18(1): 201—216. 2017.

[51] *Walch L., Gascard J. P., Dulmet E., Brink C., Norel X.* Evidence for a M(1) muscarinic receptor on the endothelium of human pulmonary veins. *Br. J. Pharmacol.* 130(1): 73—78. 2000.

[52] *Wang Q., Wang D., Yan G., Sun L., Tang C.* TRPC6 is required for hypoxia-induced basal intracellular calcium concentration elevation, and for the proliferation and migration of rat distal pulmonary venous smooth muscle cells. *Mol. Med. Rep.* 13(2): 1577—1585. 2016.

[53] *Watson K. E., Segal G. S., Conhaim R. L.* Negative pressure ventilation enhances acinar perfusion in isolated rat lungs. *Pulm. Circ.* 8(1): 204—232. 2018.

[54] *Wojtarowicz A., Podlasz P., Czaja K.* Adrenergic and cholinergic innervation of pulmonary tissue in the pig. *Folia Morphol. (Warsz.)*. 62(3): 215—218. 2003.

[55] *Zhang Z., Wen Y., Du J., Yu Y., Liu S., Wu X., Zhao H.* Effects of mechanical stretch on the functions of BK and L-type Ca<sup>2+</sup> channels in vascular smooth muscle cells. *J. Biomech.* 67(1): 18—23. 2018.

Поступила 19 IV 2018  
После доработки 29 VI 2018