УДК 616.24+616.25-008.8:616.42+616-005.1-08
DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112

Г. И. ЛОБОВ

Роль лимфатической системы в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких и плевральной жидкости

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
e-mail: LobovGI@infran.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.19; принята к печати 01.02.19

Резюме

Достижения в области идентифицикации лимфатических эндотелиальных клеток и умение дифференцировать их от эндотелиальных клеток кровеносных сосудов способствовали в последние десятилетия серьезному прогрессу в изучении роли лимфатической системы в организме. Доклинические и клинические исследования последнего десятилетия показали, что изменения в лимфатической сосудистой сети наблюдаются практически при всех заболеваниях легких. В то же время остается неясным, являются ли лимфатические сосуды и узлы легких частью общего процесса ремоделирования легких, или они вносят строго определенный вклад в патогенез заболеваний органов дыхательной системы. В обзоре приведены современные данные о морфологии и физиологии лимфатических сосудов и узлов, их роли в регуляции гомеостаза интерстициальной жидкости, транспорте липидов и иммунных реакциях, описаны механизмы регуляции транспортной функции лимфатических сосудов. Представлены данные о роли лимфатической системы легких в обмене жидкости в интерстициальном пространстве легких. Описаны результаты исследований последних двух десятилетий об образовании и реабсорбции плевральной жидкости и роли различных лимфатических сетей в регуляции ее объема. Наконец, изложены современные представления о механизмах отека легких и обозначены важные вопросы лимфатической биологии дыхательной системы, остающиеся на сегодняшний день без ответа.

Ключевые слова: *интерстициальное пространство, лимфатические капилляры, лимфатические сосуды, давление, лимфоток, регуляция транспорта лимфы, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки, протеогликаны*

Для цитирования: *Лобов Г. И. Роль лимфатической системы в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких и плевральной жидкости. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):104–112. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112*

UDC 616.24+616.25-008.8:616.42+616-005.1-08
DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112

G. I. LOBOV

The role of the lymphatic system in the homeostasis of the interstitial fluid in the lung and pleural liquid

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Russia, Saint-Petersburg
199034, Russia, Saint-Petersburg, Embankment Makarova, 6
e-mail: LobovGI@infran.ru

Received 09.01.19; accepted 01.02.19

Summary

Accomplishments in the identification of lymphatic endothelial cells and the ability to differentiate them from the endothelial cells of blood vessels have contributed to progress in recent decades in studying the role of the lymphatic system in the body. Preclinical and clinical studies of the last decade have shown that changes in the lymphatic vascular network are observed in almost all lung diseases. At the same time, it remains unclear whether the lymphatic vessels and lung nodes are being part of the overall process of lung remodeling or they make a definite contribution to the pathogenesis of diseases of the respiratory system. This review presents current data on the morphology and physiology of lymphatic vessels and nodes, their role in the regulation of interstitial fluid homeostasis, lipid transportation and immune responses as well as describes the mechanisms of regulation of the transport function of lymphatic vessels. Data on the role of the lymphatic system of the lungs in the exchange of fluid in the interstitial space of the lungs are presented in the review. The results of studies of the last two decades on the formation and reabsorption of pleural fluid and the role of various lymphatic networks in regulating its volume are described. Finally, modern ideas on the mechanisms of pulmonary edema are outlined and important questions of the lymphatic biology of the respiratory system are identified, still remaining unanswered today.

Keywords: *interstitial space, lymphatic capillaries, lymphatic vessels, pressure, lymphatic flow, regulation of lymph transport, smooth muscle cells, endothelial cells, proteoglycans*

For citation: *Lobov G. I. The role of the lymphatic system in the homeostasis of the interstitial fluid in the lung and pleural liquid. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):104–112. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112*

Введение

С момента своего первоначального описания в XVII в., лимфатическая система, вероятно, никогда не привлекала к себе столько внимания, как в последние два десятилетия [1]. У высших позвоночных она является второй сосудистой системой, функционирующей параллельно венозной, и выполняет ряд важнейших функций по поддержанию гомеостаза, включая регуляцию гидратации тканей, всасывание жиров в кишечнике, транспорт клеток и крупных молекул из тканей в общий кровоток и иммунный надзор [1, 2]. Недавние исследования показали, что уже на уровне лимфатических капилляров лимфатические эндотелиальные клетки могут представлять антигены и экспрессировать иммунорегуляторные молекулы, которые модулируют активацию и функции иммунных клеток [3]. Кроме того, лимфатическая система играет существенную роль в клиренсе холестерина из периферических тканей, и дисфункция лимфатической системы может, таким образом, способствовать патогенезу ожирения и атеросклероза [4]. Открытие в последнее десятилетие различных молекулярных маркеров, позволяющих различать кровеносные и лимфатические сосуды, а также появление все бóльшего количества моделей *in vitro* и *in vivo* для изучения различных аспектов биологии лимфатической системы, дало возможность достичь огромного прогресса в нашем понимании развития, строения и функции и патологии лимфатической системы.

Строение лимфатической системы

Помимо лимфатических сосудов, которые находятся практически во всех тканях, включая головной мозг и глаз [5], лимфатическая система включает также различные лимфоидные органы, к которым относятся лимфатические узлы, тимус, миндалины, селезенка и пейеровы бляшки. Кроме того, жизненно важным компонентом лимфатической системы является красный костный мозг, в котором производятся лимфоциты. Лимфоидные органы имеют решающее значение для осуществления лимфатической системой иммунной функции [6]. Иммунные клетки, такие как лимфоциты и антиген-презентирующие дендритные клетки, транспортируются от кожи, слизистых и других органов по лимфатическим сосудам к регионарным лимфатическим узлам, где инициируется специфический иммунный ответ [1].

Множество функций, осуществляемых лимфатической системой, может быть реализовано только при эффективном и хорошо регулируемом транспорте лимфы от мест ее образования в тканях до лимфовенозного соустья в области шеи. Это интегральная функция лимфатической системы, в связи с этим в данном обзоре будет представлены в основном данные о транспортной функции лимфатической системы и ее регуляции, без которых невозможно выполнение всех ее остальных функций, включая регуляцию гидратации тканей, транспорт клеток и крупных молекул, доставку в кровь молекул жира, абсорбированных в тонкой кишке, транспорт иммунных клеток и антител [1, 4, 5].

Лимфообразование

В процессе лимфообразования на начальном этапе лимфа представляет собой интерстициальную жидкость, поступающую в лимфатический капилляр из окружающих внесосудистых компартментов. Объем профильтрованной жидкости достаточно хорошо описывается уравнением Старлинга. Основной принцип закона фильтрации жидкости Старлинга заключается в том, что гидростатическое давление является движущей силой, приводящей к потере жидкости из плазмы, а онкотический градиент, устанавливаемый макромолекулами, в особенности альбумином, противодействует потере жидкости из сосудистой системы. Закон Старлинга, даже несмотря на то, что он был несколько пересмотрен с течением времени [7], гласит: 1) во всех артериолах, капиллярах и венулах осуществляется фильтрация жидкости; 2) во время фильтрации в интерстиций поступает некоторое количество белков плазмы. Венулы не способны поглощать весь капиллярный фильтрат, поэтому лимфатическая сосудистая сеть необходима для поглощения и возврата бóльшей части этого капиллярного фильтрата в кровоток.

Постоянный поток жидкости из капилляров в интерстициальное пространство выполняет важную физиологическую функцию, обеспечивающую оптимальную гидратацию и трофику тканей. В общей сложности в организме человека средней массы в интерстиций за сутки просачивается до 8 л жидкости, которая становится афферентной лимфой [6, 7]. Как уже упоминалось, одна из основных функций лимфатической системы – собирать эту жидкость и возвращать ее в кровеносную систему для поддержания постоянства интерстициальной среды. При описании функций лимфатической системы часто акцент делается на удалении воды, так как накопленная в тканях вода вызывает отек. Однако не следует упускать из виду роль лимфатического транспорта в переносе белков, пептидов и других макромолекул, а также клеток. Медленный поток жидкости через ткани способствует эффективной поставке питательных веществ и сигнальных молекул, включая гормоны и цитокины, клеткам в этих тканях [8].

Лимфатические капилляры, в отличие от кровеносных, имеют довольно большой диаметр (до 50 мкм) и начинаются в тканях слепо, переходя в дальнейшем в посткапилляры. Они выстланы одним слоем черепицеобразно перекрывающихся эндотелиальных клеток и не имеют непрерывной базальной мембраны и перицитов. Особенности лимфатических капилляров (отсутствие базальной мембраны, неплотные соединения между клетками, наличие якорных элементов, прикрепляющих эндотелиальные клетки к окружающему внеклеточному матриксу) позволяют лимфатическим эндотелиальным клеткам функционировать в качестве первичных клапанов, позволяя проникать интерстициальной жидкости внутрь капилляра, но в значительной степени препятствуя выходу внутрилимфатической жидкости обратно в ткань. В открытом расстоянии разрыв между эндотелиоцитами может достигать нескольких мкм, что позволяет свободно проникать белкам, воде, клеточному детриту и целым клеткам [9].

Механизмы лимфотока

Лимфатическая система, выполняя важную роль в регуляции объема межклеточной жидкости, макромолекулярном гомеостазе, абсорбции липидов и иммунной функции, должна иметь эффективные и хорошо регулируемые механизмы, обеспечивающие перемещение жидкости и находящихся в ней макромолекул и иммунных клеток из интерстиция через лимфатические сосуды и узлы в крупные вены. Таким образом, основной задачей лимфатической сосудистой системы является транспорт. В лимфатических сосудах диаметром более 60 мкм имеются хорошо выраженные, как правило, двустворчатые клапаны, разделяющие лимфатические сосуды на структурно-функциональные единицы – лимфангионы, функционирующие, в определенной степени, автономно [10]. Транспорт лимфы по лимфатическим сосудам обеспечивают два вида насосов: *пассивные*, или *внешние*, деятельность которых основана на циклическом сжатии и расширении лимфатических сосудов под действием окружающих тканевых сил, и *активные*, или *внутренние насосы*, в основе деятельности которых лежат быстрые фазные сокращения гладких мышц в стенке лимфатических сосудов [10]. Пассивные насосы хорошо функционируют в органах и тканях, подвергающихся периодической компрессии (органы брюшной и грудной полости, ритмично сокращающиеся скелетные мышцы при ходьбе и др.), однако их деятельность не регулируется. Активные лимфатические насосы могут эффективно модулироваться нервными, гуморальными и физическими факторами. Как правило, повышенное лимфатическое давление/растяжение стенки лимфатических сосудов активирует внутренний лимфатический насос, и, наоборот, при понижении трансмурального давления активная насосная функция ингибируется [10, 11].

Пассивные насосы. Важность внешнего механизма транспорта лимфы до настоящего времени не определена с достаточной точностью, хотя понятно, что эффективность этого механизма сильно различается как в зависимости от органов, так и от уровня их физиологической активности. В литературе, описывающей существование внешних лимфатических насосов посредством дыхания, перистальтики кишечника, пассивных и активных движений конечностей, внешней компрессии и пульсации артерий, подчеркивается, что внешние насосы потенциально могут генерировать волны внутрилимфатического давления, достаточные для эффективного продвижения жидкости независимо от давления в тканях поблизости [11]. С 1930-х гг. известно, что лимфоток может быть значительно усилен пассивным движением конечностей. У людей было установлено, что быстрая ходьба увеличивает лимфоток в голеностопном суставе в 15 раз по сравнению со значениями, измеренными в положении лежа [12]. Позднее авторы этой публикации признали, что они не смогли разделить подкожный и мышечный лимфотоки и согласились с тем, что при сокращении мышц преобладал все-таки подкожный лимфоток в ноге. Таким образом, общепризнанно, что внешние лимфатические насосы достаточно важны для осуществления транспорта лимфы, но оценить их эффективность сложно; помимо этого, понятно, что активность этого типа лимфатических насосов далеко не всегда соответствует уровню метаболической активности органов и тканей.

Активные насосы. Гладкомышечные клетки, располагающиеся в несколько слоев в стенке лимфатических сосудов, обладают уникальными свойствами, объединяющими в себе свойства сосудистых гладких мышц и миокарда. Во-первых, в отличие от всех других гладкомышечных клеток, они имеют в цитоплазме регуляторный белок тропонин, характерный для скелетных мышц и миокарда, что обеспечивает быструю активацию сократительного аппарата гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и высокую скорость сокращений (до 12–15 в минуту). Во-вторых, гладкомышечные клетки лимфатических сосудов генерируют платообразные потенциалы действия, по форме напоминающие потенциалы действия кардиомиоцитов, длительность их потенциалов действия может составлять до 6 с [13]. Сокращение лимфангиона имеет характер почти полностью синхронного уменьшения диаметра лимфангиона повсюду; лимфангион ведет себя как сократительная камера, которая уменьшает свой объем, полагаясь на закрытие впускного и открытие выпускного клапанов. В брыжеечных лимфатических сосудах быка диаметром около 2 мм и длиной до 20 мм полный цикл сокращения-расслабления лимфангиона может составлять до 6 с [14].

Первоначальным триггером для активации лимфангиона является его заполнение лимфой, приводящее к растяжению гладкомышечных клеток стенки, при этом деполяризация мембран гладкомышечных клеток должна достигнуть критического уровня [14]. Электрически возбудимые гладкомышечные клетки в мышечном слое стенки сосуда обладают выраженной автономностью [10, 14]. Потенциалы действия редко распространяются с дистального возбужденного лимфангиона на проксимальный. В случае, если проксимальный лимфангион имеет длину и объем, значительно превышающие длину и объем сокращающегося дистального лимфангиона, то растяжение его стенки не приводит к критической деполяризации мембраны гладкомышечных клеток и он не сокращается. Для его активации требуется второе сокращение дистального лимфангиона, которое приведет к выраженному растяжению стенки проксимального лимфангиона и генерации потенциала действия его ГМК [14].

Высокая чувствительность мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов к растяжению и механотрансдукция сдвига жидкости приводят к тому, что частота и амплитуда сокращений лимфангиона очень чувствительна как к величине растягивающего давления, так и к скорости его изменения. Амплитуда сокращений лимфангиона при повышении трансмурального давления от минимального, способного активировать генерацию потенциалов действия гладкомышечными клетками, до оптимального (при котором регистрируется максимальная амплитуда сокращений) может возрастать в 4–5 раз [14]. Аналогично изменяется

и длительность фазных сокращений при повышении трансмурального давления, при этом прослеживается корреляция между длительностью потенциалов действия и продолжительностью фазных сокращений [13, 14].

Регуляция транспортной функции лимфатических сосудов

Активный транспорт лимфы эффективно регулируется посредством нескольких механизмов. На первое месте по значимости следует поставить саморегуляцию или миогенную ауторегуляцию. В упрощенном варианте этот механизм можно описать следующим образом: чем больше образуется лимфы, тем сильнее растягиваются гладкомышечные клетки в стенке лимфангионов, тем чаще они генерируют потенциалы действия, продолжительность которых коррелирует с величиной растяжения. В итоге лимфангионы сокращаются чаще и с бóльшей амплитудой, что приводит к значительному увеличению ударного и минутного объемов лимфотока [14, 15].

Помимо миогенной ауторегуляции, в лимфатических сосудах хорошо представлена эндотелийзависимая регуляция. Эндотелиоциты лимфатических сосудов при увеличении напряжения сдвига или действии ряда физиологически активных веществ продуцируют оксид азота (NO) и простациклин, которые оказывают ингибирующее действие на гладкомышечные клетки, приводя к их расслаблению и урежению частоты фазных сокращений. Эффект этих эндотелий-производных субстанций на транспорт лимфы неоднозначен: с одной стороны, продукция NO приводит к ослаблению активной насосной функции лимфатических сосудов, с другой – увеличивает их емкость и уменьшает гидродинамическое сопротивление [16]. Эндотелиальные клетки лимфатических сосудов при воспалении и иммунных реакциях продуцируют ряд цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10), помимо этого, цитокины и хемокины поступают в лимфатические капилляры из окружающих тканей [17]. Некоторые из цитокинов оказывают прямое влияние на гладкомышечные клетки лимфатических сосудов, приводя к изменениям параметров их фазных сокращений, другие воздействуют на эндотелиоциты, стимулируя продукцию ими NO, простациклина и эндотелиального гиперполяризующего фактора, что способствует замедлению транспорта лимфы и ускорению созревания антигенпрезентирующих клеток [18, 19].

В физиологических условиях вегетативная нервная система оказывает слабое влияние на транспорт лимфы лимфатическими сосудами, однако при сильном возбуждении симпатической нервной системы зарегистрированы выраженные реакции лимфатических сосудов, проявляющиеся в многократном учащении фазных сокращений и резком повышении тонуса. Есть основания полагать, что в стрессовых ситуациях подобные реакции способствуют быстрому перемещению лимфы и поступлению ее в кровоток, что может приводить к увеличению объема циркулирующей крови и способствовать повышению артериального давления в стрессовой ситуации [20].

Транспортная функция лимфатических узлов

По разным данным, в организме человека имеются от 400 до 800 лимфатических узлов [6]. Общее правило лимфотока заключается в том, что лимфа в процессе перемещения от места образования до впадения в крупные вены шеи должна обязательно пройти хотя бы через один лимфатический узел (к примеру, лимфа, образовавшаяся в стенке желудка, проходит через 6 лимфатических узлов) [6]. Лимфатические узлы имеют разную форму – округлую, бобовидную, лентовидную. Поверхность лимфатического узла покрыта соединительнотканной капсулой, в сетевидной структуре которой, представленной нитями коллагена и эластина, располагается значительное количество гладкомышечных клеток, ориентированных в разных направлениях [21]. Под капсулой расположен субкапсулярный синус – важнейшая структура лимфатического узла, определяющая ранний ответ лимфатической системы на поступающий антиген. Эндотелиальные (литоральные) клетки, выстилающие «пол и потолок» субкапсулярного синуса, и их отростки формируют сложную трехмерную сеть. Антигены, цитокины и другие молекулы, транспортируемые лимфой, контактируют с этими клетками, запуская тем самым иммунные процессы в лимфатическом узле. От капсулы внутрь узла отходят трабекулы, представляющие собой опорные структуры лимфатических узлов. Пространство между трабекулами содержит лимфоидную ткань, организованную в фолликулы. В зоне, прилегающей к капсуле, происходит пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов. Ниже, в паракортикальной зоне, преобладают Т-лимфоциты, которые проходят здесь антигензависимую пролиферацию и дифференцировку. Лимфа поступает в лимфатический узел по приносящим лимфатическим сосудам и растекается по субкапсулярному синусу. Внутри узла лимфа медленно протекает (просачивается) по медуллярным лимфатическим синусам, контактируя с лимфоцитами и клетками стромы. Лимфатический узел выполняет несколько важнейших функций, в том числе функции механического и биологического фильтра. Бактерии, вирусы, раковые клетки задерживаются в сетчатой структуре лимфатического узла и анализируются антигенпрезентирующими клетками. В области медуллярных синусов лимфа контактирует с высокоэндотелиальными венулами, в эндотелии которых сильно выражены аквапорины. По мере перемещения по лимфатическому узлу лимфа концентрируется, часть воды из лимфы, поступившей по приносящим лимфатическим сосудам, всасывается в кровь, лимфа концентрируется, ее объем уменьшается примерно в 2 раза. Как уже упоминалось выше, в капсуле лимфатического узла представлено значительное количество гладкомышечных клеток [21]. Лимфатические узлы, в отличие от лимфатических сосудов, представляют значительное препятствие на пути движения лимфы, они обладают высоким гидродинамическим сопротивлением [22]. В связи с этим гладкомышечные клетки капсулы лимфатического узла генерируют редкие, мощные сокращения, что приводит к повышению внутриузлового давления

и вытеснению лимфы в выносящие лимфатические сосуды [22].

Запуск и развитие адаптивных иммунных реакций в лимфатических узлах приводит к их быстрому ремоделированию (значительному увеличению их объема с сохранением сложной внутренней структуры). Увеличение вместимости лимфатических узлов для размещения увеличенного объема афферентной лимфы и рекрутирования наивных лимфоцитов для облегчения их встречи с антигенами и антигенпредставляющими клетками имеет решающее значение для осуществления иммунного надзора [23]. Одновременно с увеличением количества входящих в воспаленный лимфатический узел иммунных клеток блокируется выход из него лимфоцитов [23]. Увеличение притока иммунных клеток и блокада их выхода способствуют быстрому накоплению рециркулирующих клеток в воспаленном лимфатическом узле. По завершении иммунного наблюдения активированные эффекторные клетки и клетки памяти выходят из лимфатического узла с эфферентной лимфой и по эфферентным лимфатическим сосудам возвращаются в систему кровообращения и, в конечном итоге, поступают в места воспаления.

Лимфатическая система легких

Среди всех органов легкие, безусловно, имеют наибольшую открытую поверхность, контактирующую с внешней средой, и постоянно подвергаются воздействию мелких частиц, токсичных веществ, бактерий и вирусов, содержащихся во вдыхаемом воздухе. Второе важное отличие легких от других органов – большой объем протекающей через них крови, который при физической нагрузке может достигать 25–30 л/мин. Эти два обстоятельства требуют наличия в легких эффективного лимфатического дренажа, который, с одной стороны, может поддерживать легкие «сухими», а с другой – способен очищать легочный эпителий от мелких частиц и токсичных веществ.

Морфологически лимфатические сосуды и узлы легких не имеют принципиальных отличий от лимфатических сосудов и узлов других органах. В то же время они выполняют ряд свойственных только им жизненно важных функций и, соответственно, обладают некоторыми морфологическими и физиологическими особенностями. Лимфатические сосуды легких участвуют в таких важных функциях, как адаптация к дыханию воздухом при рождении [24] и контроль интерстициальной жидкости в легких и плевральном пространстве [25]. Из-за тонкостенной структуры, сложных взаимосвязей и отсутствия на протяжении длительного времени надежных морфологических маркеров, изучение их анатомии и физиологии в течение многих лет ограничивалось методами, основанными на экспериментальном заполнении различными растворами, такими как индийские чернила или флуоресцентные красители. Достаточно давно было показано, что большинство лимфатических сосудов легких располагается в соединительной ткани, окружающей дыхательные пути и кровеносные сосуды [26]. Большинство наблюдений по этому вопросу сделано на животных, знание анатомии лимфатической системы легких у людей все еще неполно. В то же время необходимо отметить, что появление в последнее десятилетие новых маркеров лимфатических сосудов, таких как PROX-1, VEGFR3, Podoplanin и LYVE-1, специфичных для эндотелия лимфатических капилляров и сосудов, позволило получить ряд новых данных и, в частности, показать, что у человека лимфатические сосуды простираются глубоко внутрь долек легких до межальвеолярных перегородок [27].

Сеть лимфатических сосудов легких состоит из двух сплетений: поверхностного – субплеврального, расположенного в соединительной ткани висцеральной плевры, и глубокого – перибронхо-сосудистого, расположенного в соединительнных структурах, окружающих дыхательные пути, легочные артерии и вены. Субплевральная лимфатическая система дренирует субплевральное пространство и максимально развита в нижней доли легкого [27]. В субплевральном пространстве висцеральной плевры крупные лимфатические капилляры образуют обширную сетчатую структуру, которая соединяется с общей легочной лимфатической системой. На уровне альвеолярных отсеков легкого принято выделять тонкую и толстую части воздушно-гематического барьера. В тонкой части воздушно-гематического барьера лимфатических сосудов не найдено. Первые лимфатические капилляры обнаружены в межальвеолярных перегородках, в их толстой части, которая представляет собой «обменный узел» легкого для жидкости и газов, при этом необходимо отметить, что здесь лимфатических капилляров относительно немного. Полагают, что межальвеолярные лимфатические капилляры в нормальных условиях не играют существенной роли в дренаже интерстициального пространства легкого и предназначены для удаления избытка жидкости в экстремальных условиях [24]. Большинство лимфатических капилляров располагаются рядом с кровеносными сосудами диаметром 12–15 мкм. В легких в физиологических условиях очень мало интерстициальной жидкости: несколько физиологических механизмов, включая так называемый фактор безопасности ткани (низкая эластичность ткани, главным образом из-за наличия значительного количества гиалуронана и протеогликанов) и низкую проницаемость микрососудов, поддерживают легочный интерстиций практически обезвоженным. Низкая гидратация интерстиального пространства в области альвеол обусловлена несколькими факторами: низкое фильтрационное давление в кровеносных капиллярах, низкая проницаемость стенки капилляров и мощный лимфатический насос, который способствует лимфообразованию и лимфооттоку даже в условиях субатмосферного давления [28]. С целью подчеркнуть важность низкой гидратации интерстиция в области альвеол в литературе часто используется оборот «Легочный интерстиций является функционально сухим пространством ткани» [29].

Многочисленные небольшие периваскулярные лимфатические сосуды, которые находятся внутри дольки, вероятно, являются поглощающим отделом

лимфатической системы легких, ответственным за поддержание альвеолярного интерстиция относительно сухим, чтобы обеспечить минимальную толщину воздушно-гематического барьера и, тем самым, оптимизировать диффузию газов. Эндотелиальные клетки начальных лимфатических сосудов имеют типичную форму дубовых листьев, расположенных черепицеобразно. Основная масса каждого эндотелиоцита прикреплена к окружающему внеклеточному матриксу с помощью якорных (стропных) филаментов, что позволяет лимфатическим капиллярам оставаться открытыми даже при повышении интерстициального давления [30]. Неприкрепленные друг к другу, свободные части эндотелиальных клеток позволяют им перемещаться по отношению друг к другу, открываться и закрываться, т. е. выполнять функцию первичных лимфатических клапанов.

Первичные лимфатические сосуды сливаются в преколлекторы, которые представляют собой начальные лимфодренажные пути и в своей стенке имеют небольшое количество гладкомышечных клеток. Преколлекторы характеризуются наличием участков с чертами лимфатических капилляров (и, следовательно, обладают абсорбционной способностью) и участков с мышечной оболочкой, которая позволяет продвигать лимфу. Они содержат клапаны, которые препятствуют обратному потоку лимфы. Преколлекторы стекают в коллекторные сосуды, имеющие классическое трехслойное строение стенки. В этих сосудах хорошо выражены интима с лимфатическим эндотелием и непрерывной базальной мембраной; медиа, представляющая собой соединительнотканный каркас с хорошо выраженными пучками гладкомышечных клеток; и адвентиция, состоящая в основном их коллагеновых и эластических волокон с небольшим количеством фибробластов. Эти сосуды по существу, представляют собой цепочки лимфангионов – лимфатических микросердец, разделенных клапанами и способных эффективно прокачивать лимфу в центрипетальном направлении [31]. Лимфатические коллекторы впадают в лимфатические узлы, которые являются важной частью лимфатической системы легких и грудной клетки в целом. В последующем лимфа по крупным эфферентным сосудам поступает из лимфатических узлов в грудной и правый лимфатические протоки.

Большинство функций, которые выполняют лимфатические сосуды легких, аналогичны таковым в других органах и тканях. В то же время необходимо отметить специфические функции лимфатических сосудов легких и, в первую очередь эффективный контроль гомеостаза интерстициальной жидкости. Лимфатические капилляры и сосуды способствуют поддержанию относительно сухого интерстициального отсека легких даже в условиях субатмосферного давления, с целью минимизации толщины воздушно-гематического барьера и оптимизирования диффузии газов [32]. Важнейшая специфическая функция лимфатической системы легких заключается также в том, что они сразу после рождения удаляют из альвеол фетальную жидкость и тем самым адаптируют легкие к дыханию воздухом [33].

Так же, как и в других органах, лимфатические сосуды легких играют важную роль в воспалительных и иммунных реакциях, транспортируя антигенпрезентирующие дендритные клетки в дренирующие лимфатические узлы, где инициируются адаптивные иммунные ответы. Эффективный лимфодренаж при воспалении обеспечивает своевременное удаление из ткани легкого медиаторов воспаления, таких как цитокины, обычно транспортируемые лимфатической системой, по причине их довольно высокой молекулярной массы [34].

В заключение данного раздела необходимо отметить еще один важный вывод, к которому пришли авторы нескольких исследований: установлено, что механическая вентиляция легких препятствует оттоку лимфы, при этом чем больше параметры вентиляции, тем сильнее угнетается лимфоток. У анестезированных собак уменьшение лимфотока достигало 50 %, в дальнейшем при переходе на самостоятельное дыхание лимфоотток от легких заметно возрастал. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что внутрилегочное давление может влиять на баланс жидкости в легких и что спонтанное дыхание в этом отношении имеет преимущество по сравнению с механической вентиляцией.

Лимфатический дренаж париетальной плевры и контроль объема плевральной жидкости

Плевральное пространство находится на границе двух лимфатических систем, обе из которых играют значительную роль в резорбции жидкости и удалении посторонних частиц, клеток и белка из этого пространства. В субплевральном пространстве висцеральной плевры крупные лимфатические капилляры образуют сетчатую структуру. Это сплетение более развито над нижними долями легких, лимфа из нее поступает в общую легочную лимфатическую систему. В отличие от висцеральной, париетальная плевра имеет более сложную организацию лимфатической системы. В основном это связано с тем, что лимфатическая система париетальной плевры дренирует плевральное пространство. В париетальной плевре значительная часть лимфатических капилляров открыта в плевральное пространство посредством устьиц (стомата) – небольших отверстий диаметром 8–10 мкм [35]. Они представляют собой отверстия в мезотелии париетальной плевры круглой или овальной формы, их плотность преобладает над нижними частями средостения и реберной плевры и в диафрагмальной плевре [35]. Устьица является основным путем резорбции плевральной жидкости, а также служат для удаления клеток и посторонних частиц. Они имеют эндолюминальные клапаны и обеспечивают дренаж плевральной жидкости в сеть субмезотелиальных лакун. Основное количество устьиц расположено в нижней части реберной плевры и на диафрагмальной плевре, где их плотность может достигать 8000 на см^2 [36]. Многочисленные исследования функций висцеральной плевральной лимфатической системы показали, что она практически не участвует в абсорбции плевральной жидкости [36], поскольку благодаря бóльшей толщине ее проницаемость в 10 раз ниже, чем у париетальной плевры [37].

По общему мнению, плевральная жидкость выполняет функцию смазки, обеспечивая беспрепятственное скольжение висцеральной плевры относительно париетальной и эффективный механизм передачи силы через плевральные поверхности при дыхании [38]. Плевральная жидкость образуется в основном как фильтрат из капилляров в париетальной плевре. В то же время у крупных животных с толстой висцеральной плеврой некоторая часть плевральной жидкости фильтруется из бронхиальных капилляров висцеральной плевры. Объем плевральной жидкости у разных животных существенно отличается (от 0,06 мл/кг у собаки до 0,6 у крысы). Оборот плевральной жидкости в среднем составляет 0,2 мл/кг·ч, что обеспечивает полное обновление жидкости в течение примерно 1 ч [37]. Прямая оценка относительного вклада различных механизмов удаления плевральной жидкости затруднена из-за трудности измерения соответствующих параметров в соответствующих областях и из-за хрупкости мезотелия. Подобно интерстициальной жидкости в других органах, плевральная жидкость содержит белок (главным образом альбумин, глобулины и фибриноген) и некоторое количество клеток (в основном мезотелиальные клетки, моноциты и лимфоциты) [38].

К настоящему времени механизм, посредством которого лимфатическая система париетальной плевры поглощает избыток плевральной жидкости, выглядит в достаточной степени спекулятивным [39]. Постулировалось, что скорость поглощения определяется соотношением «давление – объем» в плевральном пространстве [40]. Действительно, когда объем плеврального пространства уменьшали, давление плевральной жидкости и градиент давления для лимфатической абсорбции уменьшались. Давление, создаваемое париетальными плевральными лимфатическими сосудами, составляет около 7 см H_2O относительно плеврального давления [41]. По-видимому, в поглощении плевральной жидкости лимфатическими сосудами значительную роль играют кардиогенные колебания и колебания, создаваемые ритмическими сокращениями лимфатических гладких мышц в сочетании с функционирующими однонаправленными клапанами.

Объем плевральной жидкости строго контролируется и поддерживается на минимальном уровне благодаря способности лимфатической системы соответствовать увеличению скорости фильтрации.

Некоторые патологические изменения, приводящие к отеку легких

Несмотря на невероятную устойчивость легких к развитию отека [42], при длительном нарушении нормальной морфологии и микроархитектуры тонких и толстых участков воздушно-гематического барьера некоторое количество жидкости задерживается в интерстициальном пространстве и приводит к легкому интерстициальному отеку [43]. Увеличение интерстициального давления при легком интерстициальном отеке выполняет две функции: с одной стороны, оно противодействует дальнейшей фильтрации на уровне капилляров (так называемый фактор безопасности ткани); с другой стороны, оно может обеспечить градиент давления, чтобы дренировать жидкость к периваскулярным и перибронхиальным адвентициальным пространствам, представляющим собой участки с относительно высокой податливостью и емкостью и наличием в них лимфатических сосудов, которые будут отводить избыток жидкости [44]. В результате на данном этапе отек легких практически не заметен.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что легкое может долгое время выдерживать состояние ограниченного интерстициального отека. Интерстициальный отек представляет собой потенциальное нестабильное состояние между восстановлением ткани и ее тяжелым поражением, переход к тяжелому отеку является бурным явлением, развивающимся в течение нескольких минут [45]. Длительное состояние ограниченного интерстициального отека постепенно приводит к потере целостности нативной архитектуры больших протеогликанов интерстициального матрикса, а также протеогликанов промежуточного размера базальной мембраны [45, 46]. В результате фрагментации молекул протеогликанов нарушаются две важные особенности легочной ткани, а именно – высокая эластичность ткани и низкая проницаемость капиллярного эндотелия. Сочетание этих двух эффектов приводит к «ускоренной фазе» развития тяжелого отека легких. Факторы, способствующие прогрессивной дезорганизации и фрагментации протеогликановой сетки, включают: 1) длительное механическое растяжение; 2) ослабление нековалентных связей протеогликанов с другими матричными компонентами в местах связывания вследствие увеличения гидратации; 3) активацию металлопротеаз тканевого матрикса MMP 2 и MMP 9, что особенно характерно для воздействия гипоксии [47].

G. Miserocchi et al. проводили длительные исследования механизмов развития отека легких [48, 49]. Авторы работы применяли два методических подхода, изменяющих важнейшие показатели, определяющие гидратацию интерстициального пространства легких. В первом варианте в сосудистое русло медленно вводили физиологический раствор, вызывая 15 %-е увеличение объема плазмы за 60 мин. В результате в плазме крови снижалась концентрация белка, и, в соответствии с законом Старлинга, в кровеносных сосудах легких возрастало фильтрационное давление. Во втором в кровеносное русло вводили эластазу – протеолитический фермент, способный расщеплять различные компоненты внеклеточного матрикса. Полученные авторами данные представляются крайне интересными: ни в одной из моделей отека по отдельности не было обнаружено увеличения количества внесосудистой воды в легких. Было показано, что в физиологических условиях податливость интерстиция тканей легкого была очень низкой, примерно в 20 раз ниже по сравнению с другими тканями [49]. Важнейший вывод, к которому пришли авторы этой серии исследований, заключается в том, что отек легких развивается в результате совместного действия двух причин: ослабление фактора безопасности ткани, вызванное разрушением внеклеточного

матрикса, и увеличение проницаемости микрососудов легких. В заключение авторы высказывают мнение, что ключевым моментом в развитии отека легких является фрагментация гепарансульфат-протеогликанов базальной мембраны капилляров легких [50].

Критические вопросы, на которые пока нет ответа

1. Несмотря на то, что исследования, проведенные на животных моделях заболеваний легких человека, показали нарушения функций лимфатической сосудистой системы, ее вклад в развитие паренхиматозных болезней легких и болезней дыхательных путей плохо изучен. Хочется надеяться, что будущие доклинические исследования с использованием селективных модуляторов лимфангиогенеза позволят более точно определять значение лимфатической системы при тех или иных патологических процессах в легких.

2. Известно, что лимфатическая сосудистая система и лимфатические эндотелиальные клетки при заболеваниях легких претерпевают выраженные изменения. Однако непонятно, всегда ли эти изменения носят адаптивный характер. Вновь образуемые лимфатические эндотелиальные клетки похожи на «нормальные», способны ли они выполнять такие же функции, которые выполняют эндотелиальные клетки в здоровом легком?

3. Результаты, полученные на моделях фиброза легких, свидетельствуют о дисфункции лимфатической сосудистой сети; однако пока нет убедительных доказательств того, что модуляция лимфангиогенеза приведет к фенотипическим изменениям с улучшением фиброза легких.

4. В настоящее время отсутствуют неинвазивные методы оценки функций лимфатической системы в нормальных и патологически измененных легких. Разработка неинвазивных и малоинвазивных методов для визуализации лимфатических сосудов легких является крайне необходимой.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The Lymphatic System: Integral Roles in Immunity. Annu Rev Immunol. 2017;35:31–52. Doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055354.

2. Choi I, Lee S, Hong YK. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(4):a006445. Doi: 10.1101/cshperspect.a006445.

3. Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest. 2014;124:943–952. Doi: 10.1172/JCI73316.

4. Vuorio T, Tirronen A, Ylä-Herttuala S. Cardiac Lymphatics – A New Avenue for Therapeutics?

Trends Endocrinol Metab. 2017;28(4):285–296. Doi: 10.1016/j.tem.2016.12.002.

5. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2015;523:337–341. Doi: 10.1038/nature14432.

6. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – Л.: Медгиз, 1952. 336 с. [Dmitriy A. Zhdanov. General anatomy and physiology of the lymphatic system. L. Medgiz. 1952:336. (In Russ.)].

7. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 1986;250:706–710. Doi: 10.1152/ajpheart.1986.250.5.H706.

8. Olszewski WL. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. Lymphat Res Biol. 2003;1(1):11–21; discussion 21-4. Doi: 10.1089/15396850360495655.

9. Zweifach BW, Prather JW. Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery. American Journal of Physiology. 1975;228:1326–1335. Doi: 10.1152/ajplegacy.1975.228.5.1326.

10. Лобов Г.И., Орлов Р.С. Клеточные механизмы регуляции транспорта лимфы // Физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 1995;81(6):19–26. [Gennady I. Lobov, Ratmir S. Orlov R.S. Cellular mechanisms of regulation of lymph transport. Russian Journal of Physiology. 1995;81(6).19–26. (In Russ.)].

11. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiological Reviews. 1993;73:1–78. Doi: 10.1152/physrev.1993.73.1.1.

12. Engeset A, Olszewski W, Jæger PM, Sokolowski J, Theodorsen L. Twenty-four hour variation in flow and composition of leg lymph in normal men. Acta Physiologica Scandinavica. 1977;99:140–148. Doi: 10.1111/j.1748-1716.1977.tb10364.x.

13. Лобов Г. И. Электрофизиологические свойства мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов // Доклады Академии наук СССР. – 1984. – Т. 277, № 1. – С. 244–247. [Gennady I. Lobov. Electrophysiological properties of the membrane smooth muscle cells in lymphatic vessels. Dokl Akad Nauk SSSR. 1984;277(1):244–247. (In Russ.)].

14. Орлов Р. С., Лобов Г. И. Механизм действия внутрисосудистого давления на электрическую и сократительную активность лимфангионов // Физиолог. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1984. – Т. 70, № 12. – С. 1636–1644. [Ratmir S Orlov, Gennady I Lobov. Mechanism of action of intravascular pressure on the electrical and contractile activity of lymphangions. Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova. 1984;70(12):1636–1604. (In Russ.)].

15. Muthuchamy M, Zawieja D. Molecular regulation of lymphatic contractility. Ann N Y Acad Sci. 2008;1131:89–99. Doi: 10.1196/annals.1413.008.

16. Lobov GI, Pankova MN. Heparin inhibits contraction of smooth muscle cells in lymphatic vessels. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010;149(1):4–6.

17. Kim KW, Song JH. Emerging Roles of Lymphatic Vasculature in Immunity. Immune Netw. 2017;17(1):68–76. Doi: 10.4110/in.2017.17.1.68.

18. Rockson SG. Lymphatic Endothelial Cells: Mechanical Stress, Cytokines, Fibrosis, and Age. Lymphat Res Biol. 2017;15(2):129. Doi: 10.1089/lrb.2017.29025.sr.

19. Unt DV, Lobov GI. Inhibitory Effect of Interferons on Contractive Activity of Bovine Mesenteric Lymphatic Vessels and Nodes. Bull Exp Biol Med. 2017;164(2):123–126. Doi: 10.1007/s10517-017-3939-z.

20. Lobov GI, Pan'kova MN. Effects of stimulation of nerve fibers on the contractile activity of tracheobronchial lymph node capsule smooth muscles Neuroscience and Behavioral Physiology. 2013;43(6):730–735.

21. Ohtani O, Ohtani Y. Structure and function of rat lymph nodes. Arch Histol Cytol. 2008;71(2):69–76. Doi: 10.1679/aohc.71.69.

22. Лобов Г. И., Панькова М. Н. Транспорт лимфы по лимфатическим узлам: механизмы регуляции // Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 11. – С. 1350–1361. [Lobov GI, Pan'kova MN. Lymph transport in lymphatic nodes: mechanisms of regulation. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2012;98(11):1350–1361. (In Russ.)].

23. Koning JJ, Mebius RE. Interdependence of stromal and immune cells for lymph node function. Trends Immunol. 2012;33(6):264–270. Doi: 10.1016/j.it.2011.10.006.

24. Kulkarni RM, Herman A, Ikegami M, Greenberg JM, Akeson AL. Lymphatic ontogeny and effect of hypoplasia in developing lung. Mech Dev. 2011;128(1–2):29–40. Doi: 10.1016/j.mod.2010.09.003.

25. Schraufnagel DE. Lung lymphatic anatomy and correlates. Pathophysiology. 2010;17(4):337–343. Doi: 10.1016/j.pathophys.2009.10.008.

26. Marchetti C, Poggi P, Clement MG, Aguggini G, Piacentini C, Icaro-Cornaglia A. Lymphatic capillaries of the pig lung: TEM and SEM observations. Anat Rec. 1994;238(3):368–373. Doi: 10.1002/ar.1092380311.

27. Weber E, Sozio F, Borghini A, Sestini P, Renzoni E. Pulmonary lymphatic vessel morphology: a review. Ann Anat. 2018;218:110–117. Doi: 10.1016/j.aanat.2018.02.011.

28. Conforti E, Fenoglio C, Bernocchi G, Bruschi O, Miserocchi GA. Morpho-functional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;282(4):L766–774. Doi: 10.1152/ajplung.00313.2001.

29. Uhlig S, Yang Y, Waade J, Wittenberg C, Babendreyer A, Kuebler WM. Differential regulation of lung endothelial permeability in vitro and in situ. Cell Physiol Biochem. 2014; 34(1):1–19. Doi: 10.1159/000362980.

30. Solito R, Alessandrini C, Fruschelli M, Pucci AM, Gerli R. An immunological correlation between the anchoring filaments of initial lymph vessels and the neighboring elastic fibers: a unified morphofunctional concept. Lymphology. 1997;30(4):194–202.

31. Kirchner J, Jacobi V, Stein A, Berkefeld J, Thalhammer A, Kollath J. Radiologic appearance of primary anomalies of the lymphatic vessel system of the lung. Review and personal results. Aktuelle Radiol. 1977;(5):243–248.

32. Pelosi P, Rocco PR, Negrini D, Passi A. The extracellular matrix of the lung and its role in edema formation. An Acad Bras Cienc. 2007;79(2):285–297. Doi: 10.1590/s0001-37652007000200010.

33. Egashira R1, Tanaka T, Imaizumi T, Senda K, Doki Y, Kudo S, Fukuoka J. Differential distribution of lymphatic clearance between upper and lower regions of the lung. Respirology. 2013;18(2):348–353. Doi: 10.1111/resp.12006.

34. Malhotra D, Fletcher AL, Turley SJ. Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity. Immunol Rev 2013;251:160–176. Doi: 10.1111/imr.12023.

35. Negrini D and Moriondo A. Pleural function and lymphatics. Acta Physiol. 2013;207:244–259. Doi: 10.1111/apha.12016.

36. Negrini D, Del Fabbro M, Gonano C, et al. Distribution of diaphragmatic lacunae. J Appl Physiol. 1992;72(3):1166–1172. Doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1166.

37. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J. 1997;10:219–225. Doi: 10.1183/09031936.97.10010219.

38. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquid and its exchanges. Respir Physiol Neurobiol. 2007;159(3):311–323. Doi: 10.1016/j.resp.2007.07.002.

39. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev. 2004;84(2):385–410. Doi: 10.1152/physrev.00026.2003.

40. Leak LV and Rahil K. Permeability of the diaphragm mesothelium: the ultrastructural basis for stomata. Am J Anat. 1978;151(3):557–593. Doi: 10.1002/aja.1001510409.

41. Miserocchi G, Negrini D, Mukenge S, Turconi P, and DelFabbro M. Liquid drainage through the peritoneal diaphragmatic surface. J Appl Physiol. 1989;66(4):1579–1585. Doi: 10.1152/jappl.1989.66.4.1579.

42. Staub NC, Nagano H, Pearce ML. Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. J Appl Physiol. 1967;(2):227–240. Doi: 10.1152/jappl.1967.22.2.227.

43. Pratali L. Right Heart-Pulmonary Circulation at High Altitude and the Development of Subclinical Pulmonary Interstitial Edema. Heart Fail Clin. 2018;14(3):333–337. Doi: 10.1016/j.hfc.2018.02.008.

44. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. News Physiol Sci. 2001;16:66–71. Doi: 10.1152/physiologyonline.2001.16.2.66.

45. Zlatnik MG. Pulmonary edema: etiology and treatment. Semin Perinatol. 1997;21(4):298–306. Doi: 10.1016/s0146-0005(97)80072-9.

46. Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. Ann Transl Med. 2018;6(2):32. Doi: 10.21037/atm.2017.12.18.

47. Miserocchi G, Passi A, Negrini D, Del Fabbro M, De Luca G. Pulmonary interstitial pressure and tissue matrix structure in acute hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;280:L881–L887. Doi: 10.1152/ajplung.2001.280.5.L881.

48. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. News Physiol Sci. 2001;16:66–71. Doi: 10.1152/physiologyonline.2001.16.2.66.

49. Miserocchi G, Negrini D, Del Fabbro M, and D. Venturoli. Pulmonary interstitial pressure in the intact in-situ lung: transition to interstitial edema. J Appl Physiol. 1993;74: 1171–1177. Doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.1171.

50. Negrini D, Passi A, Moriondo A. The role of proteoglycans in pulmonary edema development. Intensive Care Med. 2008;34(4):61061–6108. Doi: 10.1007/s00134-007-0962-y.

Информация об авторе

Лобов Геннадий Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией физиологии сердечно-сосудистолй и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, e-mail: LobovGI@infran.ru.

Author information

Lobov Gennadii I. – PhD, Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Laboratory of Cardiovascular Physiology and Lymphatic Systems of the Pavlov Institute of Physiology of RAS, e-mail: LobovGI@infran.ru.