

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 612.13:612.42(075.8)
ББК 28.707.3я73
М59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 15.03.2017 г., протокол № 7

А в т о р ы: Д. А. Александров, А. И. Кубарко, Н. А. Башаркевич, В. А. Переверзев,
Л. М. Лобанок, В. А. Касап, А. А. Семенович, А. Н. Харламова, М. Л. Колесникова,
Т. Г. Северина, И. В. Сысоева, Ю. В. Гайкович, О. С. Никитина, А. Г. Чабан, А. А. Ани-
симов, М. И. Гаптарь, Т. П. Голодок, О. А. Ермакова, Т. А. Пупа, В. Н. Фоменко

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., чл.-корр. Национальной академии наук Бе-
ларуси Ф. И. Висмонт; канд. мед. наук, доц. М. А. Савченко

Микроциркуляция в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / Д. А. Александр-
М59 ров [и др.]. – Минск : БГМУ, 2017. – 52 с.

ISBN 978-985-567-698-1.

Рассматриваются основные вопросы физиологии микроциркуляции и лимфатической системы. Составлено в виде вопросов и ответов, что позволит сконцентрировать внимание студентов на ключевых положениях изучаемого материала. Перечень вопросов соответствует утвержденной типовой программе по нормальной физиологии.

Предназначено для студентов 2-го курса медицинского факультета иностранных учащихся и для студентов всех факультативов в качестве дополнительного материала для подготовки к текущим и итоговым занятиям, экзамену.

УДК 612.13:612.42(075.8)
ББК 28.707.3я73

ISBN 978-985-567-698-1

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление

АД_{срд} — среднее гемодинамическое давление крови

АД_{сист} — систолическое артериальное давление

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КУК — коэффициент утилизации кислорода

мм рт. ст. — миллиметры ртутного столба

МОК — минутный объем кровотока

МЦР — микроциркуляторное русло

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

СО₂ — углекислый газ

FGF — фактор роста фибробластов

HIF-1 — индуцируемый гипоксией фактор-1

О₂ — кислород

P_{гнж} — гидростатическое давление интерстициальной жидкости

P_{гк} — гидростатическое давление крови в капиллярах

P_{оиж} — онкотическое давление интерстициальной жидкости

P_{ок} — онкотическое давление крови

pCO₂ — напряжение углекислого газа

pO₂ — напряжение кислорода

TNF- α — фактор некроза опухолей- α

VEGF — эндотелиальный фактор роста сосудов

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия. На изучение данной темы отводится 4 ч.

Снабжение клеток и тканей кислородом и питательными веществами, удаление продуктов обмена определяются процессами, происходящими на уровне сосудов микроциркуляторного русла. Нарушение процессов тока крови в капиллярах, диффузии или утилизации кислорода, нутриентов могут иметь катастрофические последствия при различных патологических состояниях, нередко даже напрямую не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, например, такое грозное патологическое состояние, как шок, характеризуется тяжелыми нарушениями микроциркуляции и клеточного метаболизма, что приводит к глубоким изменениям функций многих органов и тканей. Таким образом, понимание процессов, протекающих на уровне микроциркуляторного русла в различных физиологических и патологических состояниях, механизмов их регуляции, региональных особенностей кровотока принципиально важно для будущего врача. Знание физиологии микроциркуляции позволит будущим врачам сформировать ясное понимание процессов, обеспечивающих оптимальную доставку питательных веществ и кислорода к тканям у здорового человека, и заложить основу понимания патологических процессов, протекающих в сердечно-сосудистой системе, принципов их диагностики и коррекции у больного.

Цель занятия: изучить структурно-функциональную организацию микроциркуляторного русла, особенности кровотока, механизмы транскапиллярного обмена в микроциркуляторном русле, механизмы образования и оттока лимфы, региональные особенности кровотока и их регуляцию.

Задачи занятия:

- сформировать представление о микроциркуляторном русле и его функциях;
 - изучить особенности кровотока в сосудах микроциркуляторного русла;
 - изучить механизмы транскапиллярного обмена;
 - изучить механизмы образования и оттока лимфы;
 - сформировать представление о региональных особенностях кровотока в различных органах и системах органов;
 - изучить механизмы регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла в различных сосудистых областях.
1. После изучения темы студент должен знать:
 - строение микроциркуляторного русла;
 - особенности кровотока в сосудах микроциркуляторного русла;
 - механизмы транскапиллярного обмена в сосудах микроциркуляторного русла;
 - факторы, влияющие на скорость транскапиллярного обмена, уравнение Старлинга;

- механизмы образования и оттока лимфы;
- состав и свойства лимфы;
- региональные особенности кровотока в различных органах и системах органов;
- механизмы регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла в различных сосудистых областях.

2. Уметь:

- охарактеризовать строение микроциркуляторного русла, механизмы транскапиллярного обмена различных веществ в нем;
- рассчитать фильтрационное и реабсорбционное давление на артериальном и венозном концах капилляра;
- использовать полученные теоретические знания для оценки влияния различных факторов на соотношение фильтрация/реабсорбция в сосудах микроциркуляторного русла и формирование тканевых отеков;
- охарактеризовать особенности кровотока в различных органах и системах органов и основные механизмы его регуляции.

3. Владеть:

- методикой расчета величины фильтрационного/реабсорбционного давления и объема фильтрующейся/реабсорбирующейся жидкости в сосудах микроциркуляторного русла.

Требования к исходному уровню знания. Для успешного усвоения темы студент должен знать материал из следующих разделов:

- анатомии человека: сердечно-сосудистую систему (сердце, артерии, сосуды микроциркуляторного русла, вены);
- гистологии, цитологии и эмбриологии.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Развитие сердечно-сосудистой системы. Кровообращение плода.
2. Взаимосвязь между строением кровеносного русла, строением и функцией органа.
3. Структура и проницаемость стенки сосудов в различных отделах сосудистого русла.
4. Анастомозы кровеносных сосудов. Межсистемные и внутрисистемные анастомозы. Пути окольного (коллатерального) тока крови.
5. Сосуды малого и большого кругов кровообращения.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Структурно-функциональная характеристика основных компонентов микроциркуляторного русла. Особенности кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Механизмы транскапиллярного обмена жидкости и различных веществ между кровью и тканями.
2. Уравнение Старлинга. Фильтрация и реабсорбция жидкости в капиллярах. Факторы, влияющие на транскапиллярный обмен.

3. Строение и функции лимфатической системы. Лимфообразование и лимфоотток, механизмы их регуляции. Факторы, влияющие на степень гидратации тканей.

4. Кровоток в коронарных, церебральных, легочных, почечных, чревных и кожных сосудах.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

1. В чем отличия системного, органного и местного кровотока?

Системный кровоток — движение крови в последовательно соединенных сосудах, обеспечивающее ее кругооборот в кругах кровообращения. Обычно, говоря о системном кровотоке, подразумевают кровоток в большом круге кровообращения.

Органый или региональный кровоток — это движение крови в сосудах определенного органа или системы органов. Например, это может быть кровоток в сосудах нижних конечностей, легких, почек, сердца, органов желудочно-кишечного тракта, кожи и т.д.

Местный кровоток — это движение крови в определенном участке судистого русла. Он зависит в первую очередь от функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла.

2. Дайте определение понятию «микроциркуляция».

Микроциркуляция — совокупность взаимосвязанных процессов, включающих кровоток в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) и неразрывно связанные с ним обмен различными веществами крови и тканей и образование лимфы.

Структурной и функциональной единицей микроциркуляции является *сосудистый модуль* — относительно автономный в гемодинамическом отношении комплекс микрососудов, снабжающих кровью определенную клеточную территорию.

3. Перечислите основные структурные элементы микроциркуляторного русла.

К структурным элементам МЦР относятся терминальные артериолы, метартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, вены, артериоло-венулярные анастомозы (рис. 1). Их рассматривают как *общую функциональную единицу*, представленную сосудами, имеющими минимальную толщину сосудистой стенки, благодаря чему в них возможен обмен веществами между кровью и тканями.

Сосудам МЦР в естественных условиях присущи три сопряженные функции регионарных сосудов: резистивная, емкостная и обменная.

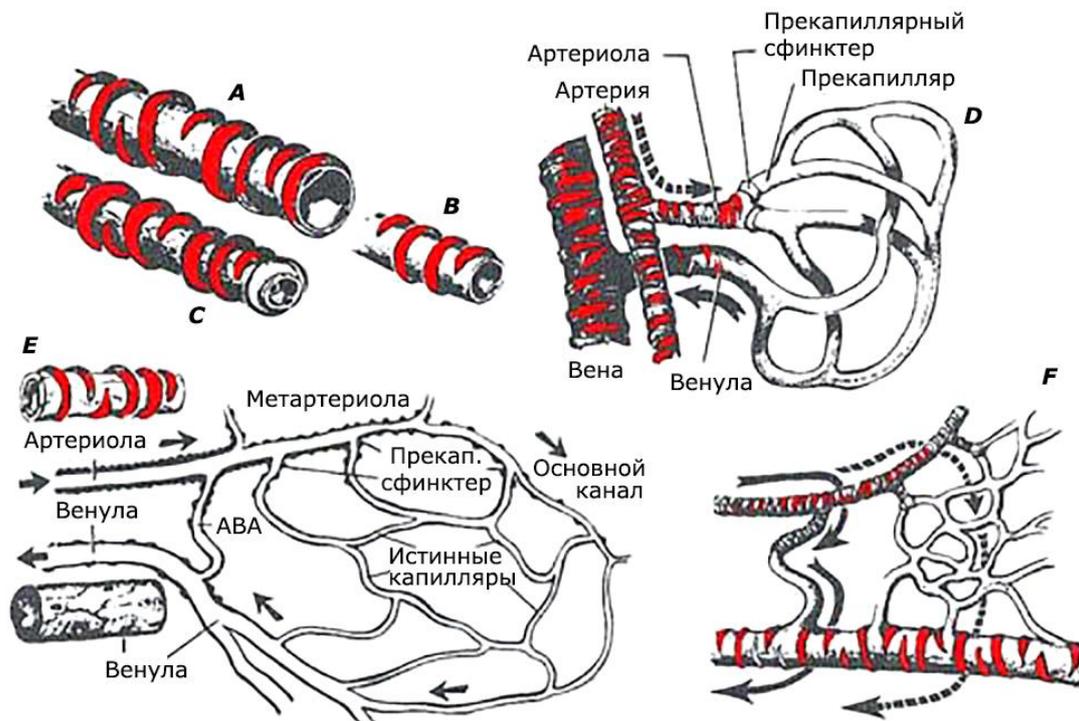


Рис. 1. Структурные элементы микроциркуляторного русла. Красным цветом выделены гладкомышечные клетки в стенке сосуда. АВА — артериоло-венулярный анастомоз

4. В каких сосудах МЦР создаются наиболее благоприятные условия для обмена между кровью и межклеточной жидкостью? Почему?

Наиболее благоприятные условия для транскапиллярного обмена создаются в капиллярах. Этому способствуют: (1) высокая проницаемость стенки капилляров для воды и растворенных в плазме веществ; (2) большая обменная поверхность капилляров; (3) относительно высокое гидростатическое давление крови и низкое — межклеточной жидкости; (4) низкая линейная скорость кровотока.

5. Какие структурно-функциональные особенности капилляров Вы знаете?

Стенки истинных капилляров не содержат гладкомышечных элементов, они образованы однослойным эпителием. Толщина стенки капилляра составляет 0,7–1,5 мкм. Несмотря на небольшую толщину стенки, растяжимость капилляров мала, поскольку они находятся в жестком соединительно-тканном каркасе ткани.

В среднем диаметр капилляров составляет около 6 мкм, длина — 750 мкм. На 100 г ткани приходится 1,5 м², а в организме в целом — 1000 м² общей эффективной обменной поверхности. При этом плотность капилляров значительно отличается в различных органах. Наибольшая плотность капилляров в миокарде, головном мозге, печени и почках — 2000–3000 на мм³ ткани, в скелетных мышцах их плотность меньше — 300–2000 на мм³, наименьшая она в костной, жировой, соединительной тканях.

Гидростатическое давление крови на артериальном конце «усредненного» капилляра, расположенного на уровне сердца, равно примерно 30 мм рт. ст., на венозном — около 15 мм рт. ст. Этот показатель отличается в различных органах и тканях и зависит от соотношения пре- и посткапиллярного сопротивления кровотоку, которое и определяет его величину. Так, в капиллярах почек оно может достигать 70 мм рт. ст., а в легких — только 6–8 мм рт. ст.

6. Какие выделяют типы капилляров?

В зависимости от ультраструктуры стенок выделяют три типа капилляров: соматический, висцеральный (фенестрированный), синусоидный (перфорированный) (рис. 2).

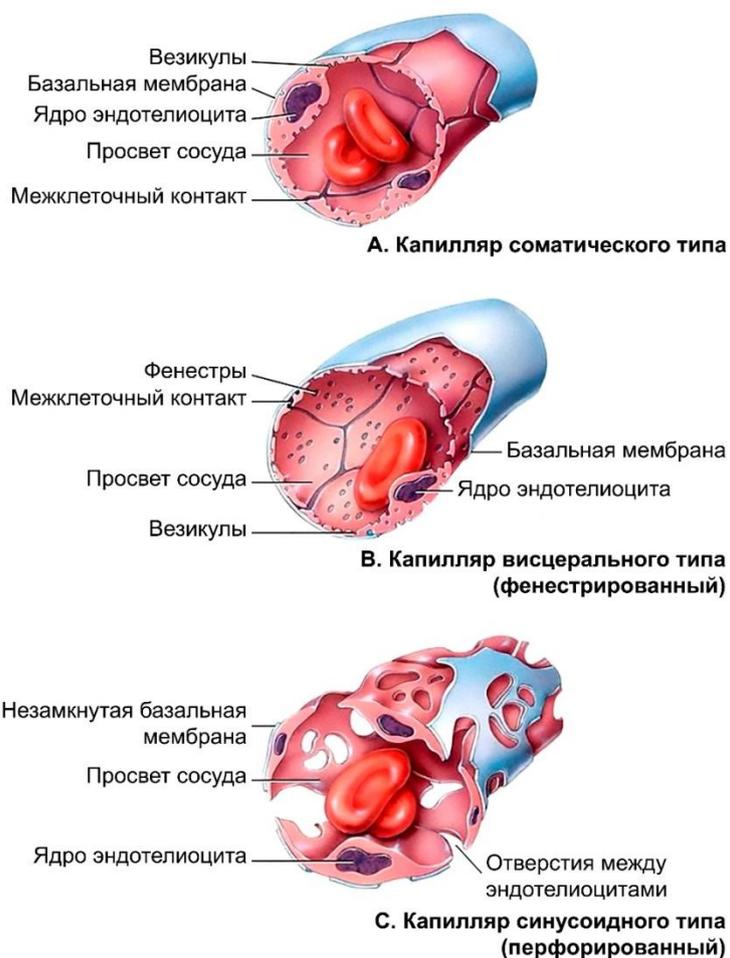


Рис. 2. Типы капилляров

В стенке капилляров *соматического* типа эндотелиальные клетки расположены сплошным слоем, в их мембране имеется большое количество мельчайших пор диаметром 4–5 нм. Этот тип капилляров характерен для кожи, скелетных и гладких мышц, миокарда, легких. Стенка капилляров соматического типа легко пропускает воду и растворенные в ней ионы, но мало проницаема для белков.

В эндотелиальных клетках капилляров *висцерального* типа цитоплазма пронизана фенестрами диаметром 40–60 нм. Нередко фенестры прикрыты тончайшей мембраной. Такой тип капилляров встречается в почках, кишечнике, эндокринных железах, т. е. органах, в которых фильтруется большое количество воды с растворенными в ней высокомолекулярными соединениями.

Капилляры *синусоидного* типа имеют прерывистую стенку с большими просветами. Эндотелиальные клетки отделены друг от друга щелями, в области которых отсутствует базальная мембрана. Такой тип капилляров обеспечивает высокую проницаемость не только для жидкости, но и для белков и форменных элементов крови. Они встречаются в селезенке, печени, костном мозге.

7. Все ли капилляры функционируют в органе, находящемся в состоянии относительного покоя?

В покоящемся органе обычно открыто 25–30 % капилляров. Их количество в функционально активном органе может увеличиваться в несколько раз — до 60–70 %. В нефункционирующих капиллярах при этом, как правило, сохраняется небольшой просвет, благодаря чему по ним продолжает циркулировать плазма.

Число функционирующих (открытых) капилляров зависит от тонуса гладких миоцитов артериол и состояния перицитов.

При увеличении числа функционирующих капилляров улучшается кровоснабжение ткани, возрастает величина обменной поверхности, уменьшается диффузионное расстояние между кровью и клетками.

8. Какова роль пре- и посткапиллярного сопротивления в регуляции местного кровотока?

Приспособление местного кровотока к функциональным потребностям тканей осуществляется главным образом путем изменения сопротивления току крови, т. е. путем регуляции гидродинамического сопротивления. Это связано с тем, что сопротивление обратно пропорционально радиусу сосудов в четвертой степени. Поэтому изменение их просвета в значительно большей степени влияет на величину кровотока в органе, чем изменение перфузионного¹ давления или градиента давления крови.

Прекапиллярное сопротивление создается прекапиллярными сфинктерами (перицитами). При увеличении их тонуса прекапиллярное сопротивление растет, а количество функционирующих капилляров и кровотоков в них уменьшаются.

В целом же кровоток через все сосуды МЦР органа или ткани регулируется изменением тонуса артериол.

¹ Перфузионное давление — это давление, обеспечивающее движение крови по сосудам определенного органа или ткани. Как правило, оно определяется разницей между величиной среднего гемодинамического давления крови и давлением, оказываемого на сосуд окружающими тканями.

Посткапиллярное сопротивление создается гладкомышечными волокнами венул и в покое его величина примерно в четыре раза меньше, чем прекапиллярного. Повышение посткапиллярного сопротивления затрудняет отток крови из капилляров, повышает гидростатическое давление на их венозном конце, способствует депонированию крови в сосудах МЦР и фильтрации жидкости в ткани.

9. Какова роль артериоло-венулярных анастомозов?

Артериоло-венулярные анастомозы выполняют роль шунтов, т. е. более короткого и легкого пути для тока крови. Они обеспечивают быстрое перемещение крови из артериол в венулы минуя закрытые капилляры. Их стенки богаты гладкомышечными волокнами. Сброс крови через артериоло-венулярные анастомозы является одним из механизмов централизации кровотока (уменьшения кровотока через периферические сосуды), что наблюдается, например, в сосудах кожи на холоде или при кровопотере, лихорадке, стрессе.

10. Какова линейная скорость кровотока в капиллярах?

В покое линейная скорость кровотока в капиллярах мала — 0,03–0,1 см/с. Благодаря этому эритроцит находится в капилляре около 1–2 с, что обеспечивает достаточно длительный контакт крови с обменной поверхностью и создает оптимальные условия для газообмена и обмена другими веществами.

Низкая линейная скорость кровотока в сосудах МЦР обусловлена большой суммарной площадью их поперечного сечения.

11. Какие особенности кровотока в сосудах МЦР вы знаете?

При биомикроскопическом исследовании видно, что эритроциты и другие форменные элементы крови движутся в капилляре в один ряд (рис. 3) с низкой скоростью, благодаря чему обеспечиваются оптимальные условия для газообмена.



Рис. 3. Движение крови по сосудам микроциркуляторного русла (по К.Т. Patton, G.A. Thibodeau, 2010)

Проходя через сосуды МЦР малого диаметра эритроциты деформируются, располагаются ближе к оси сосуда, тогда как пристеночный слой представлен плазмой. В результате гематокрит уменьшается примерно вдвое по сравнению с крупными кровеносными сосудами, вязкость крови уменьшает-

ся почти до вязкости плазмы, гидродинамическое сопротивление снижается и создаются оптимальные условия для кровотока в органе.

Наблюдается периодическая замена одних функционирующих капилляров другими. Просвет мелких артериол и тонус прекапиллярных сфинктеров меняется, что приводит к периодическим спонтанным изменениям кровотока («вазомоции»). Форменные элементы, особенно лейкоциты, проходя через мелкие капилляры, могут закупоривать их и временно прекращать поступление в них крови. Чаще это наблюдается в капиллярах, отходящих от основного канала под прямым углом. Кровоток в капиллярах может менять направление, быть маятникообразным. *Объемный кровоток в микрососудах различных органов неодинаков и зависит, как правило, от уровня метаболизма: чем выше уровень метаболизма, тем больше кровоток.*

12. Что понимают под терминами «критическая толщина тканевого слоя» и «тканевой цилиндр»?

Плотность капиллярной сети в различных органах и тканях отличается. Она зависит от метаболической активности ткани. В связи с этим было введено понятие «критическая толщина тканевого слоя» — наибольшее расстояние между двумя капиллярами, которое обеспечивает для определенной ткани оптимальный транспорт кислорода и удаление продуктов метаболизма. В большинстве паренхиматозных органов величина этого показателя составляет всего 10–30 мкм, а в органах с замедленными процессами обмена (например, в костной ткани) она возрастает до 1000 мкм. При увеличении скорости метаболизма критическая толщина тканевого слоя уменьшается.

В связи с уменьшением содержания кислорода в крови по мере прохождения эритроцита по капилляру, величина критической толщины тканевого слоя уменьшается от артериального к венозному концу капилляра, формируя так называемый «тканевой цилиндр» (см. рис. 4).

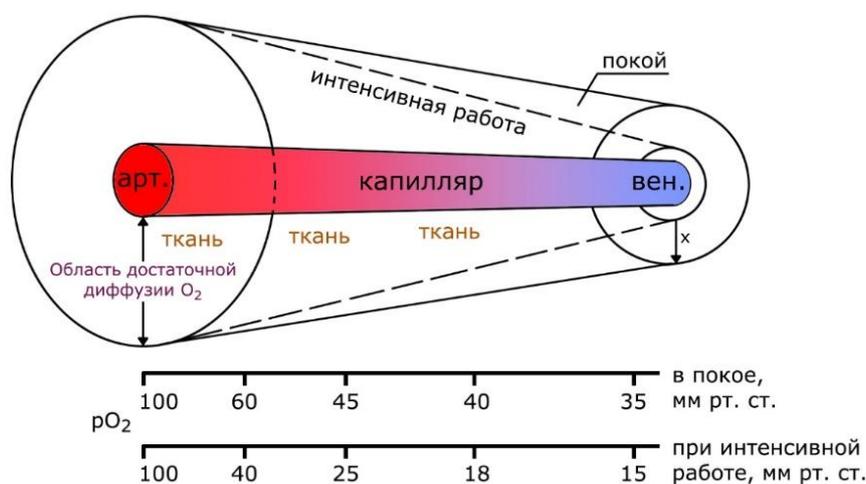


Рис. 4. Схематическое представление «тканевого цилиндра» и распределения напряжения кислорода в артериальном и венозном концах капилляра в покое и при выполнении интенсивной работы (по А. И. Кубарко и др., 2014, с изменениями)

13. Перечислите виды транспорта веществ через гистогематические барьеры на уровне МЦР.

Основными видами транспорта веществ между кровью и межклеточной жидкостью тканей на уровне МЦР являются *диффузия, фильтрация (реабсорбция) и везикулярный транспорт.*

14. Охарактеризуйте механизмы диффузии. Перечислите факторы, определяющие скорость диффузии веществ на уровне МЦР.

Диффузия — движение вещества по градиенту его концентрации без затрат энергии. Скорость диффузии настолько велика, что при прохождении крови через капилляр плазма успевает 40 раз полностью обменяться водой с межклеточным пространством. Скорость диффузии через суммарную обменную поверхность организма составляет примерно 60 л/мин.

Факторы, влияющие на скорость **простой диффузии**, описываются уравнением Фика:

$$dM/dt = \frac{kS(C_1 - C_2)}{x},$$

где dM/dt — количество вещества, диффундирующего через стенки капилляра за единицу времени; k — коэффициент проницаемости тканевого барьера для данного вещества; S — площадь поверхности диффузии; $(C_1 - C_2)$ — градиент концентрации вещества; x — расстояние диффузии.

Коэффициент проницаемости k неодинаков для разных веществ. Его величина зависит от молекулярной массы вещества, его гидро- или липофильности, свойств мембраны (рис. 5).

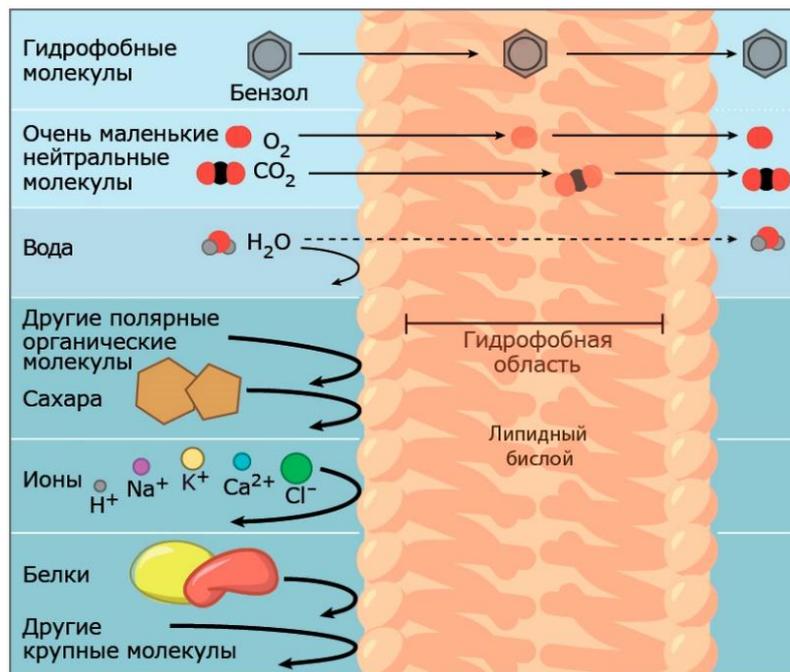


Рис. 5. Проницаемость цитоплазматической мембраны для основных биологически важных молекул и ионов (по G. Plopper et al., 2013)

Липофильные и небольшие нейтральные молекулы (спирты, липиды, стероидные и тиреоидные гормоны, оксид азота, мочеви́на, O_2 , CO_2) диффундируют благодаря растворению в липидах мембраны, *очень быстро проходя через эндотелиоциты*.

Гидрофильные вещества (Na^+ , K^+ , Cl^- , другие ионы, глюкоза и другие полярные органические молекулы) диффундируют *значительно медленнее* через *заполненные водой поры, каналы, щели между эндотелиальными клетками* (рис. 6). При этом избирательность ионных каналов определяется величиной и формой их поры, наличием воротных механизмов, заряженных участков в формирующих каналы белковых молекулах, размером и зарядом растворенного вещества. Более мелкие молекулы, как правило, диффундируют быстрее.

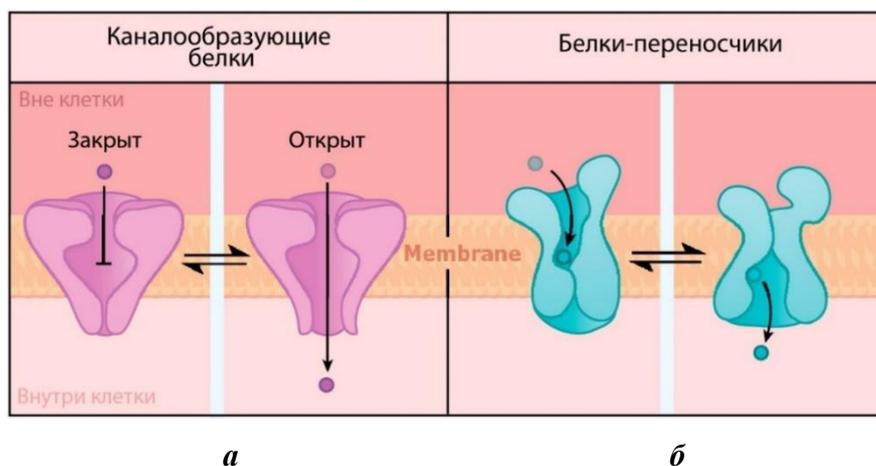


Рис. 6. Простая и облегченная диффузия (по G. Plopper et al., 2013, с изменениями):
а — простая диффузия через ионный канал; *б* — облегченная диффузия при помощи белка-переносчика

Крупные полярные молекулы или ионы переносятся через клеточную мембрану не только через каналообразующие белки, но и с использованием белков-переносчиков, путем **облегченной диффузии** (например, в эндотелиоцитах барьерных тканей глюкоза транспортируется через клеточную мембрану с помощью специальных белков-переносчиков GLUT).

Одним из вариантов диффузии является **осмос** — движение растворителя (воды) через полупроницаемую мембрану из области его высокой концентрации в область высокой концентрации растворенного вещества (низкой концентрации растворителя).

15. Что такое аквапорины? Какова их роль?

Аквапорины¹ представляют собой семейство интегральных белков, селективно проницаемых для воды и непроницаемых для заряженных частиц.

¹ В 2003 г. за открытие специальных «водных каналов» аквапоринов американский молекулярный биолог, доктор медицины Питер Агре был удостоен Нобелевской премии по химии.

Благодаря этому *аквапорины обеспечивают быстрое движение воды через клеточную мембрану, не влияя на величину ее заряда.*

Аквапорины широко распространены в организме человека. Аквапорин-1 обнаруживается в эндотелиоцитах сосудов МЦР легких и дыхательных путей, хориоидальных сплетений головного мозга и других сосудов, в т.ч. лимфатических. На роль аквапоринов в транспорте воды указывает тот факт, что объем воды, проходящий через мембрану эритроцита за одну секунду в обоих направлениях, примерно в сто раз превышает объем самой клетки. Достичь подобной скорости транспорта воды при помощи простой диффузии было бы невозможно.

В семействе аквапоринов выделяют также акваглицеропорины, проницаемые кроме воды и для некоторых неполярных молекул — глицерина, мочевины, аммиака.

16. Чем различаются простая диффузия и активный транспорт?

Активный транспорт веществ, в отличие от диффузии, осуществляется с обязательным участием **белка-переносчика и затратой энергии** макроэргических связей АТФ. Обычно он протекает **против градиента концентрации** вещества. Примером активного транспорта может быть транспорт Na^+ и K^+ , осуществляемый Na^+/K^+ -АТФазой мембран клеток.

17. Опишите везикулярный транспорт веществ?

Везикулярный транспорт обеспечивает перенос через тканевые барьеры высокомолекулярных веществ, которые не могут свободно перемещаться через них. При этом транспортируемые макромолекулы (белки, полипептиды, гликопротеины и др.) попадают в инвагинацию клеточной мембраны, формирующую везикулу, которая отшнуровывается от клеточной мембраны и перемещается через цитоплазму клетки. Транспорт везикул осуществляется обычно вдоль микротрубочек цитоскелета с помощью транспортных белков-АТФаз (*динеина* — от цитоплазматической мембраны к клеточному центру и *кинезина* — в противоположном направлении). Контактывая с внутренней поверхностью мембраны, везикулы сливаются с ней и происходит экзоцитоз их содержимого за пределы клетки.

18. Дайте определение процессам фильтрации и реабсорбции в микроциркуляторном русле.

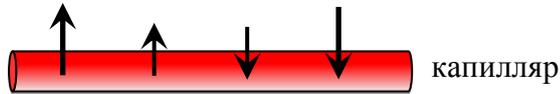
Фильтрация — это движение жидкостей или газов сквозь пористую среду. В физиологии кровообращения под фильтрацией понимают перемещение воды и некоторых растворенных в ней веществ через стенку сосудов МЦР из крови в интерстициальное пространство, происходящее под действием сил положительного фильтрационного давления. При этом часть крупномолекулярных веществ, форменные элементы крови остаются в сосудистом русле.

Реабсорбция — обратное перемещение воды и растворенных в ней веществ в кровеносное русло из внесосудистых пространств и полостей тела, происходящее под действием сил отрицательного фильтрационного давления.

19. Как рассчитать фильтрационное давление в сосудах МЦР?

Величина **эффективного фильтрационного давления** зависит от нескольких основных факторов, представленных ниже:

$$P_{\text{фильтр}} = P_{\text{гк}} + P_{\text{оиж}} - P_{\text{гиж}} - P_{\text{ок}} = (P_{\text{гк}} + P_{\text{оиж}}) - (P_{\text{гиж}} + P_{\text{ок}})$$



Стрелками показано направление перемещения воды: \uparrow — из капилляра, \downarrow — в капилляр

Этими факторами являются величины:

1. гидростатического давления крови в капиллярах ($P_{\text{гк}}$);
2. онкотического давления интерстициальной жидкости ($P_{\text{оиж}}$);
3. гидростатического давления интерстициальной жидкости ($P_{\text{гиж}}$);
4. онкотического давления крови ($P_{\text{ок}}$).

При этом $P_{\text{гк}}$ и $P_{\text{оиж}}$ способствуют фильтрации жидкости из сосудов в межклеточный матрикс и записываются со знаком «+», тогда как реабсорбцию жидкости обратно в сосудистое русло обеспечивают $P_{\text{гиж}}$ и $P_{\text{ок}}$, которые записываются в уравнении со знаком «-».

Если итоговое значение фильтрационного давления положительно, то происходит фильтрация воды, а если отрицательно — реабсорбция.

20. Как можно оценить объем жидкости, фильтрующейся или реабсорбирующейся в сосудах МЦР?

Согласно теории Старлинга, между объемами жидкости, фильтрующейся на артериальном конце капилляра и реабсорбирующейся на его венозном конце (с учетом удаляемой лимфатическими сосудами) существует динамическое равновесие.

Оценить объемную скорость фильтрации или реабсорбции в сосудах МЦР позволяет **уравнение Старлинга**:

$$V_{\text{фильтр}} = K \times (P_{\text{гк}} + P_{\text{оиж}} - P_{\text{гиж}} - P_{\text{ок}}) = K \times ((P_{\text{гк}} + P_{\text{оиж}}) - (P_{\text{гиж}} + P_{\text{ок}}))$$

Оно учитывает не только величину эффективного фильтрационного давления, но и проницаемость сосудистой стенки для изотонических растворов, выражаемую коэффициентом фильтрации (K). Размерностью коэффициента фильтрации K является объем жидкости в мл, фильтрующейся под действием фильтрационного давления 1 мм рт. ст. за 1 мин в 100 г ткани при 37 °С.

21. Как изменяются факторы, определяющие величину эффективного фильтрационного давления, на артериальном и венозном концах капилляра?

На артериальном конце капилляра гидростатическое давление крови $P_{гк}$ на уровне сердца составляет около 30–35 мм рт. ст., в то время как на венозном конце капилляра оно равно 15–20 мм рт. ст.

Гидростатическое давление интерстициальной жидкости $P_{гиж}$ равно 2–4 мм рт. ст. Оно сохраняется постоянным по всей длине капилляра благодаря существованию у здорового человека динамического равновесия между притоком и оттоком жидкости в межклеточном пространстве.

Онкотическое давление крови $P_{ок}$ составляет 25–30 мм рт. ст на всем протяжении капилляра. Величина онкотического давления в капилляре сохраняется на относительно постоянном уровне на всем его протяжении, несмотря на некоторую концентрацию крови в связи с превышением объема фильтрующейся над объемом реабсорбирующейся жидкости. Это обусловлено повышением проницаемости сосудистой стенки для белка (в первую очередь низкомолекулярного *альбумина*) на венозном конце капилляра, где увеличивается площадь поверхности капилляра и количество крупных пор, через которые альбумин выходит в интерстиций.

Онкотическое давление интерстициальной жидкости $P_{оиж}$ составляет 2–4 мм рт. ст и также относительно постоянно. Это происходит благодаря тому, что белок, вышедший в межклеточное пространство, через лимфатическую систему возвращается в сосудистое русло.

Величины эффективного фильтрационного давления на артериальном и на венозном конце капилляра отражены на рис. 7.

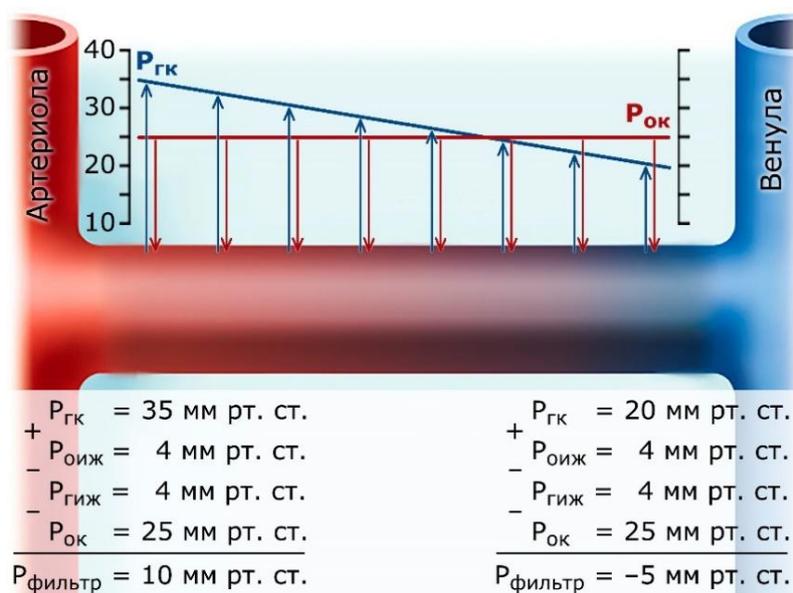


Рис. 7. Фильтрация и реабсорбция на артериальном и венозном конце капилляра (величины давлений зависят от условий в конкретной ткани)

Как видно из рисунка 6, гидростатическое $P_{гиж}$ и онкотическое $P_{оиж}$ давления интерстициальной жидкости практически уравнивают друг друга, поэтому *объемная скорость фильтрации или реабсорбции зависит в*

первую очередь от соотношения гидростатического $P_{гк}$ и онкотического $P_{ок}$ давлений крови, а также от степени проницаемости сосудистой стенки сосудов МЦР. На артериальном конце капилляра формируется положительное фильтрационное давление и происходит фильтрация жидкости; на венозном конце капилляра в этих условиях формируется отрицательное фильтрационное давление и идут процессы реабсорбции.

С учетом коэффициента фильтрации K , составляющего в среднем около 3 мл/мин/мм рт. ст., **средняя объемная скорость фильтрации** на артериальном конце всех капилляров организма составляет примерно **20 л/сут**, а **скорость реабсорбции** на венозном конце — **18 л/сут**.

22. Перечислите основные факторы, которые могут привести к изменению соотношения фильтрация/реабсорбция и формированию интерстициального отека.

Объем реабсорбирующейся жидкости составляет около 90 % от фильтрующейся в сосудах МЦР, в среднем 18 л/сут. **Оставшиеся 2 литра всасываются в лимфатические капилляры** (см. рис. 8) и возвращаются через грудной и правый лимфатический протоки обратно в кровь.

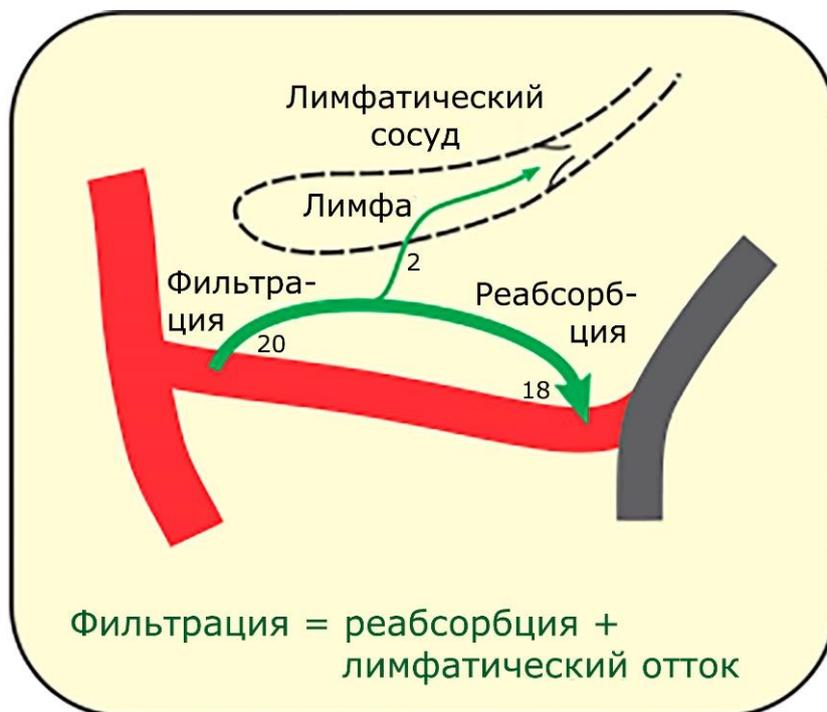
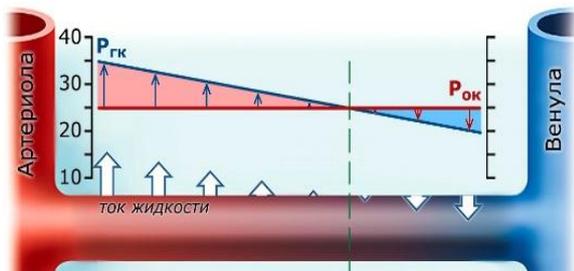
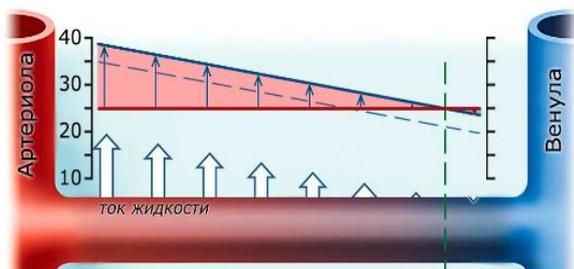


Рис. 8. Объем интерстициальной жидкости (очерченная область) зависит от соотношения фильтрации, реабсорбции и лимфатического оттока (по R. E. Klabunde, 2011, с изменениями)

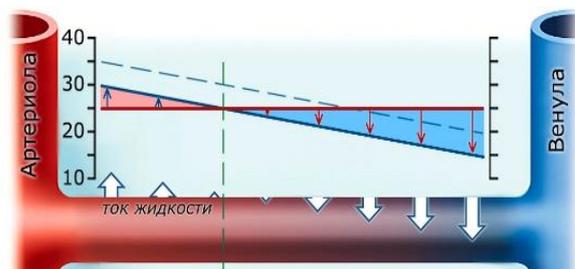
При изменении величины любого из факторов, влияющих на фильтрационно-реабсорбционное равновесие, оно обязательно нарушается (см. рис. 9).



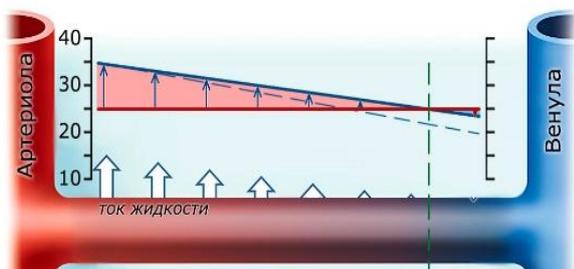
А. Норма



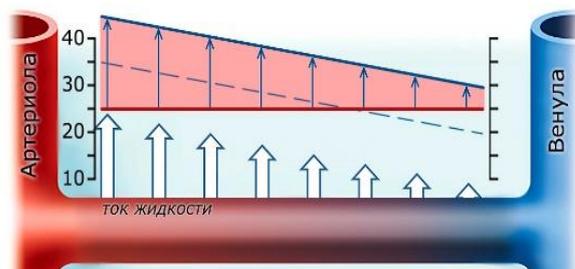
Б. Снижение прекапиллярного сопротивления (вазодилатация)



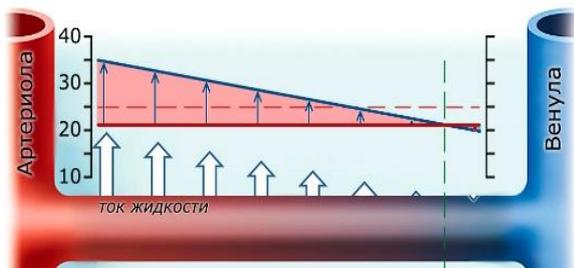
В. Повышение прекапиллярного сопротивления (вазоконстрикция)



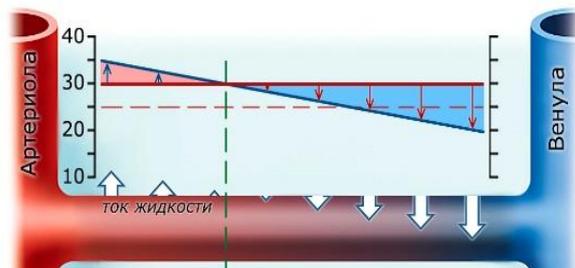
Г. Повышение венозного давления



Д. Повышение гидростатического давления



Е. Гипопротеинемия



Ж. Гиперпротеинемия (концентрирование белка при дегидратации)

Рис. 9. Схема фильтрации и реабсорбции в капиллярах в различных физиологических и патологических состояниях

К увеличению объема тканевой жидкости и развитию интерстициального отека могут привести:

1. **повышение гидростатического давления крови $P_{гк}$** — в случае повышения АД крови, снижения прекапиллярного или увеличения посткапиллярного сопротивления, увеличения ОЦК (после инфузии кровезамещающих растворов, избыточного употребления жидкости), роста венозного

давления (уменьшение оттока венозной крови, нарушение венозного возврата, длительное вертикальное положение тела);

2. **снижение онкотического давления крови $P_{ок}$** — при нарушении синтеза белка (печеночная недостаточность), недостаточном поступлении белка с пищей (алиментарная гипопротеинемия), в случае потери белка с мочой (заболевания почек) или с интерстициальной жидкостью (после обширных ожогов, некоторых тяжелых аллергических реакций);

3. **повышение проницаемости сосудистой стенки** — при воспалении, повреждении тканей токсичными веществами. Обычно в этом случае формируются местные отеки;

4. **нарушение дренажной функции лимфатической системы** (механическое препятствие оттоку лимфы, например, гельминтами, или облитерация лимфатических сосудов после травм, хирургических вмешательств — рис. 10). При этом наблюдается также увеличение онкотического давления интерстициальной жидкости $P_{оиж}$ вследствие нарушения возврата белков в кровь и повышения их концентрации в тканевой жидкости.



Рис. 10. Отек правой ноги мужчины, обусловленный нарушением лимфатического дренажа (из E. Poage et al., 2008)

23. Почему отеки ног возникают не сразу, а после длительного нахождения в вертикальном положении?

Повышение фильтрационного давления на венозном конце капилляра развивается достаточно медленно, поскольку вены обладают большой растяжимостью и могут депонировать значительный объем крови (до 400–600 мл) без увеличения $P_{гк}$ на венозном конце капилляра. Кроме того, депонированию большого объема крови и росту венозного давления препятствует наличие клапанов в венах и работа мышечного насоса (рис. 11).

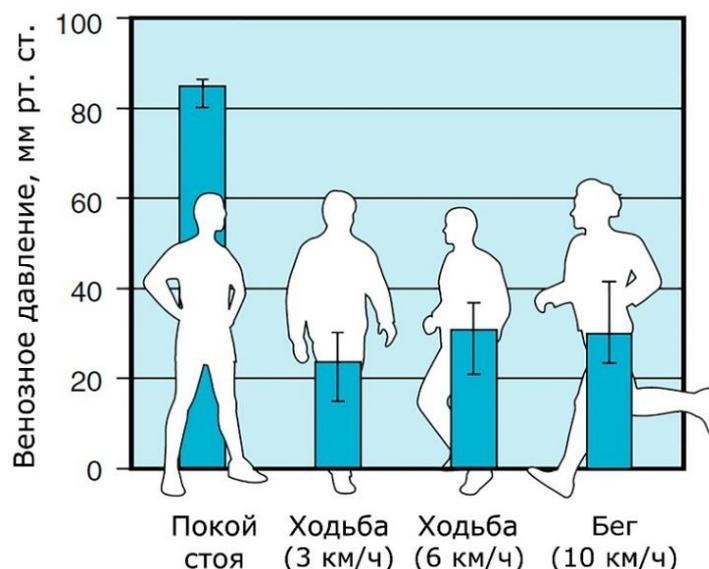


Рис. 11. Среднее давление крови ($\pm 95\%$ доверительный интервал) в венах нижних конечностей в положении стоя, во время ходьбы и бега (из М. N. Levy, A. J. Rappano, 2013)

Еще одним механизмом, препятствующим быстрому образованию отеков, является усиление тока лимфы и удаления из интерстициального пространства белков при увеличении объема тканевой жидкости, что приводит к снижению онкотического давления интерстициальной жидкости $P_{\text{оиж}}$ и уменьшению фильтрации крови из сосудов. Ток лимфы также ускоряется при сокращении скелетных мышц (до 15 и более раз по сравнению с покоем).

24. Какими способами, исходя из механизмов образования отеков, можно уменьшить отечность ткани?

Для уменьшения отечности тканей необходимо сместить соотношение фильтрация/реабсорбция в сторону реабсорбции (см. рис. 9). С учетом механизмов развития отеков, этого можно добиться следующим образом:

а) **снизить гидростатическое давление крови $P_{\text{гк}}$** — путем уменьшения ОЦК (стимуляция мочеобразования, уменьшение потребления жидкости), снижения венозного давления (стимуляция механизмов венозного возврата: венострикция, возвышенное положение конечностей, увеличение силы сердечных сокращений и присасывающего действия сердца);

б) **повысить онкотическое давление крови $P_{\text{ок}}$** — рациональное питание, внутривенное введение растворов осмоактивных веществ (растворы белков, декстрана и других коллоидов);

в) **снизить онкотическое давление интерстициальной жидкости $P_{\text{оиж}}$** — стимуляция лимфатического оттока, возвышенное положение конечностей;

г) **уменьшить проницаемость сосудистой стенки** — блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, глюкокортикостероиды.

25. Что такое лимфа? Опишите ее состав и свойства.

Лимфа является жидкостью, текущей по лимфатическим сосудам.

Лимфа состоит из лимфоцитозы, лейкоцитов, остатков разрушенных клеток, органических и неорганических веществ. Удельный вес лимфы составляет 1010–1023 г/кг. Актуальная реакция умеренно щелочная (рН 8,4–9,2). Осмотическое давление лимфы близко плазме крови, поскольку по своему минеральному составу она практически не отличается от состава межклеточной жидкости той ткани, в которой она образовалась. Онкотическое — существенно ниже из-за меньшей концентрации в ней белков. Соответственно, меньше и вязкость лимфы.

В лимфе содержатся органические вещества — белки (до 60 г/л), жиры (до 40 г/л) и жирорастворимые вещества, углеводы (до 1,3 г/л). Состав лимфы в значительной степени зависит от свойств ткани, от которой она оттекает.

Наибольшая концентрация белков (в основном альбумина) и аминокислот отмечается в лимфе, оттекающей от печени (до 60 г/л) и тонкого кишечника (30–40 г/л). Лимфа, оттекающая от кишечника, кроме белка содержит также и большое количество хиломикронов и липопротеинов, придающих ей опалесцирующий желтовато-белый цвет.

Кроме альбумина в лимфе содержатся фибриноген, протромбин и другие белки свертывающей системы, благодаря чему лимфа способна свертываться, образуя сгусток. Имеются в ней и иммунные гамма-глобулины.

Клеточный состав лимфы представлен лейкоцитами. Их содержание в периферической лимфе варьирует в течение суток в широких пределах ($(2-25) \times 10^9$ /л), в лимфе лимфатических протоков — около 8×10^9 /л, а их объем составляет лишь 1 % от объема лимфы (лимфокрит).

Основными клеточными элементами лимфы являются *лимфоциты*. Лейкоцитарная формулы лимфы выглядит следующим образом:

лимфоцитов — 90 %;

моноцитов — 5 %;

сегментоядерных нейтрофилов — 1 %;

эозинофилов — 2 %;

других лейкоцитов — 2 %.

Эритроциты в лимфе здорового человека отсутствуют.

26. Перечислите основные функции лимфатической системы.

1. **Дренажная** — удаление избытка межклеточной жидкости. При ее нарушении возникают лимфатические отеки (см. рис. 10).

2. **Гомеостатическая** — поддержание нормального онкотического давления плазмы крови путем возврата в кровеносную систему профильтрованного в капиллярах белка, в первую очередь альбумина, особенно из тканей с высокопроницаемыми гистогематическими барьерами (печень, желудочно-кишечный тракт). За сутки с лимфой в кровь возвращается более 100 г белка.

3. **Транспортная** — обеспечивает транспорт в кровь избытка жидкости; профильтрованного в капиллярах белка; хиломикронов, липопротеи-

нов и других жирорастворимых веществ, всосавшихся в кишечнике; продуктов метаболизма или разрушения клеток; инородных частиц.

4. **Защитная** — фильтрация и фагоцитоз микроорганизмов, инородных частиц, чужеродных клеток или их фрагментов лейкоцитами в лимфатических узлах. Удаление из тканей попавших туда в результате травмы сосудов форменных элементов крови.

5. **Иммунная** — в лимфатических узлах завершается антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов. Лимфатическая система также осуществляет транспорт антигенов и антител, переносит из лимфоидных органов плазматические клетки, иммунные лимфоциты и макрофаги.

Таким образом лимфатическая система играет ключевую роль в контроле (1) концентрации белков и липидов в межклеточной жидкости, (2) объема межклеточной жидкости и (3) давления в ней.

27. Каковы особенности строения лимфатической системы?

Лимфатические сосуды имеются во всех органах и тканях, за исключением ЦНС, костной ткани и поверхностных слоев кожи. Лимфа поступает из межклеточной жидкости в *замкнутые лимфатические капилляры*, представленные одним слоем эндотелиоцитов, крепящихся при помощи якорных (стропных) филаментов к структурам окружающих тканей (см. рис. 12).

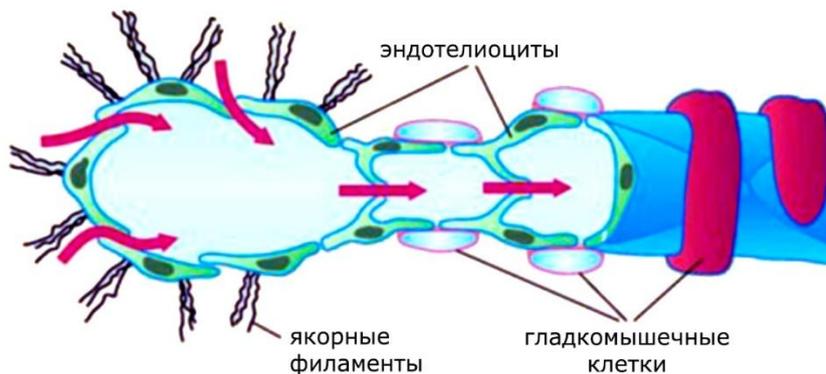


Рис. 12. Схематическое строение лимфатического капилляра. Стрелками показано направление тока лимфы (по R. F. Schmidt, F. Lang, M. Neckmann, 2010)

Между эндотелиальными клетками имеются щелевидные пространства, размер которых в зависимости от состояния окружающих тканей может изменяться в широких пределах: от замкнутого состояния до широких щелей, достаточных для прохождения форменных элементов крови и других клеток, например, опухолевых. Причем расположение эндотелиоцитов таково, что их края наслаиваются друг на друга, формируя своеобразные клапаны, пропускающие жидкость внутрь лимфатического капилляра и не дающие ей выходить наружу.

Лимфатические сосуды, подобно венам, имеют систему клапанов, препятствующих обратному току лимфы. Снаружи лимфатические капилляры окружены циркулярно расположенными гладкомышечными клетками, чье

сокращение также способствует продвижению лимфы в проксимальном направлении.

Лимфатические сосуды собираются в конечном итоге в грудной лимфатический проток и правый лимфатический проток, через которые лимфа попадает в левую и правую подключичные вены, соответственно. Правый лимфатический проток собирает лимфу от правой половины грудной клетки, правой руки, головы и шеи справа; грудной лимфатический проток — от всех остальных частей тела. По ходу лимфатических сосудов располагаются лимфатические узлы. В них впадает несколько афферентных лимфатических сосудов и выходит один эфферентный. В лимфатических узлах ток лимфы замедлен, происходит фагоцитоз и обезвреживание инородных частиц, микроорганизмов, идут процессы антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов.

К сожалению, фагоцитоз в лимфатических узлах не всегда бывает достаточно эффективным, поэтому опухолевые клетки зачастую метастазируют именно лимфогенным путем, особенно в условиях ускоренного лимфотока (физические нагрузки, физиотерапия, массаж и т.п.). Аналогичным образом могут распространяться и микроорганизмы.

28. Опишите механизмы лимфообразования и лимфооттока и механизмы их регуляции.

В течение суток образуется 2–3 л лимфы, что составляет 10 % от всей профильтрованной в капиллярах жидкости. Две третьих всего объема лимфы образуется в печени и других органах желудочно-кишечного тракта. В них располагается около 50 % всех лимфатических сосудов.

Образование лимфы зависит от соотношения сил гидростатического и онкотического давлений крови и межклеточной жидкости. Отток лимфы из межклеточных пространств происходит ритмически. Накопление жидкости в интерстиции в результате ее фильтрации из капилляров и набухание структур межклеточного пространства повышает гидростатическое давление в нем, продвигая жидкость в лимфатические капилляры. При этом повышенное в результате набухания окружающих тканей давление может «схлопнуть» капилляры в этой сосудистой области, прекратив приток крови к ней. В результате свободная водная фаза интерстиция уменьшается, давление падает и скорость лимфообразования в данном участке МЦР замедляется.

Лимфообразованию также способствует формирование отрицательного давления в просвете лимфатического капилляра, возникающего при перемещении лимфы в сторону лимфатического протока. Кроме того, белковые молекулы, попавшие в лимфатический капилляр, создают в нем повышенное онкотическое давление, также способствующее перемещению жидкости в просвет лимфатического капилляра.

Наоборот, замедлению лимфообразования способствует закрытие прекапиллярных сфинктеров и прекращение кровотока в определенном регионе.

Регуляция процесса лимфообразования направлена на увеличение или уменьшение фильтрации воды и других элементов плазмы крови (солей,

белков и др.). Она осуществляется автономной нервной системой и вазоактивными веществами, меняющими давление крови в артериолах, венах и капиллярах, а также проницаемость стенок сосудов. Местная регуляция осуществляется метаболитами тканей и биологически активными веществами, выделяемыми клетками, в том числе, эндотелием кровеносных сосудов.

Лимфооттоку способствуют механизмы продвижения лимфы по лимфатическим сосудам:

1) наличие градиента давления между лимфатическими капиллярами (2–5 мм рт. ст.) и лимфатическим протоком (около 0 мм рт. ст.);

2) сократительная деятельность гладких миоцитов стенок лимфатических сосудов;

3) наличие клапанного аппарата в стенках лимфатических сосудов;

4) пульсация крови в рядом расположенных артериях;

5) работа скелетных мышц;

6) отрицательное давление в грудной клетке;

7) сдавление тканей внешними силами (массаж, бинтование и т. п.).

В покое скорость тока лимфы очень низка — менее 1 мм/мин, но может ускоряться при мышечной работе в 10–15 раз. Ускорению лимфооттока до максимума также способствует повышение давления в окружающих тканях до величины, на 1–2 мм превышающей атмосферное давление, в результате чего увеличивается градиент давления между периферическими и центральными лимфатическими сосудами, но не происходит их передавливания.

29. Какие основные механизмы регуляции местного кровотока Вы знаете? Опишите метаболическую регуляцию тонуса сосудов.

Приспособление местного кровотока к функциональным потребностям органов осуществляется главным образом путем изменения сопротивления току крови в резистивных сосудах и в меньшей степени — путем изменения перфузионного давления.

Величина просвета сосудов зависит от тонуса гладкомышечных клеток их стенок. Просвет сосудов регулируется локальными механизмами, а также нервными и гуморальными факторами. Среди наиболее важных локальных механизмов можно выделить метаболический, миогенный механизмы и влияние факторов, секретируемых эндотелием.

На степень сокращения гладкой мускулатуры сосудов оказывают прямое влияние некоторые вещества, необходимые для клеточного метаболизма (например, кислород), либо вырабатываемые в процессе метаболизма. В совокупности все они осуществляют метаболическую ауторегуляцию периферического кровообращения, *важнейшее значение которой состоит в том, что она приспособливает местный кровоток к функциональной активности органа. При этом преобладают сосудорасширяющие влияния, доминирующие над нервными сосудосуживающими эффектами.*

Расширение сосудов наступает при **местном** снижении напряжения O_2 , повышении напряжения CO_2 и (или) концентрации ионов водорода, а также

накоплении молочной, пировиноградной кислоты, АДФ, АМФ и аденозина, повышении внеклеточной концентрации ионов K^+ или Mg^{2+} в органе или ткани.

С другой стороны возможности вазодилатации и увеличения локального кровотока ограничены величиной тканевого давления, зависящего от характеристик ткани и объема ультрафильтрата плазмы крови. В связи с этим отек ткани значительно нарушает микроциркуляцию и обеспечение метаболических потребностей клеток.

Другие механизмы местной регуляции, а также механизмы нервной и гуморальной регуляции тонуса сосудов подробно рассматриваются в разделе «Регуляция кровообращения» [7].

30. Каким образом можно сравнить величину кровотока и скорость протекания метаболических процессов в разных органах или тканях?

Различные органы и ткани кровоснабжаются неодинаково, что зависит от их анатомо-функциональных особенностей. Для того, чтобы исключить разницу в массе органов и корректно сравнить кровотоки в них, обычно рассчитывают величину кровотока на 100 г ткани в 1 минуту (рис. 13).

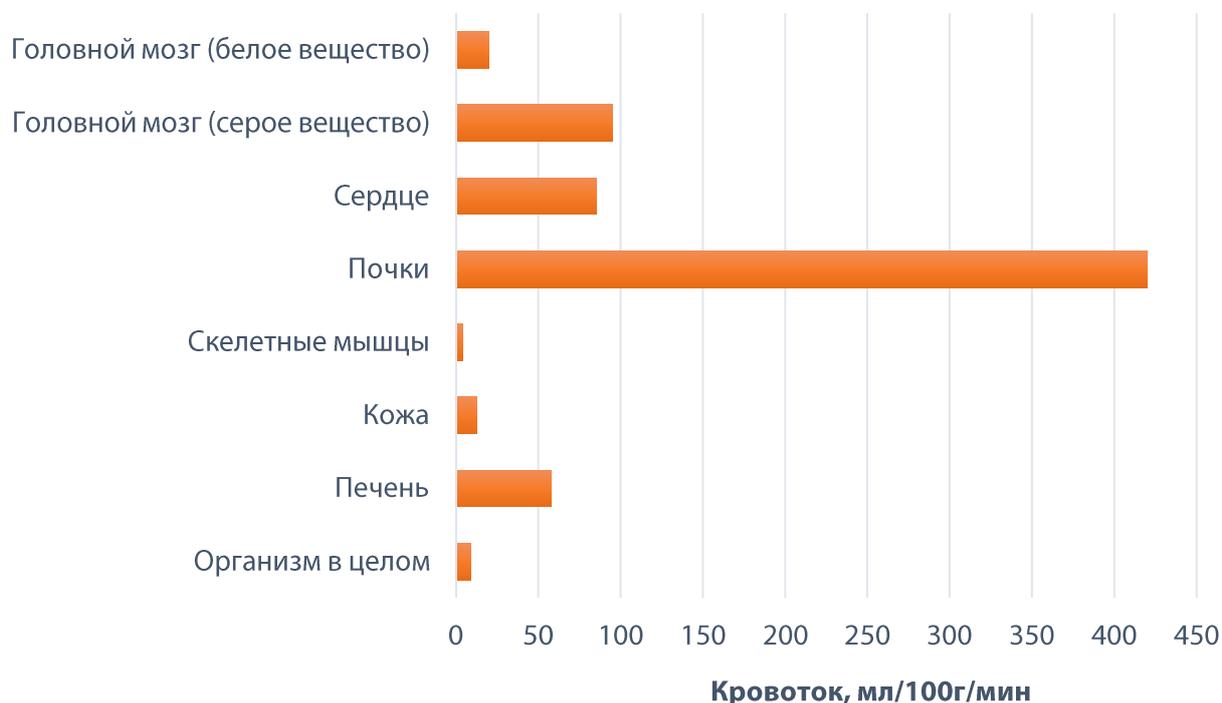


Рис. 13. Кровоток в различных органах взрослого мужчины массой 63 кг в покое (данные по P. Bard et al., 1961, с изменениями)

Сравнить скорость протекания в органах и тканях метаболических процессов помогает знание уровня потребления ими O_2 из расчета на 100 г ткани в мин (рис. 14).

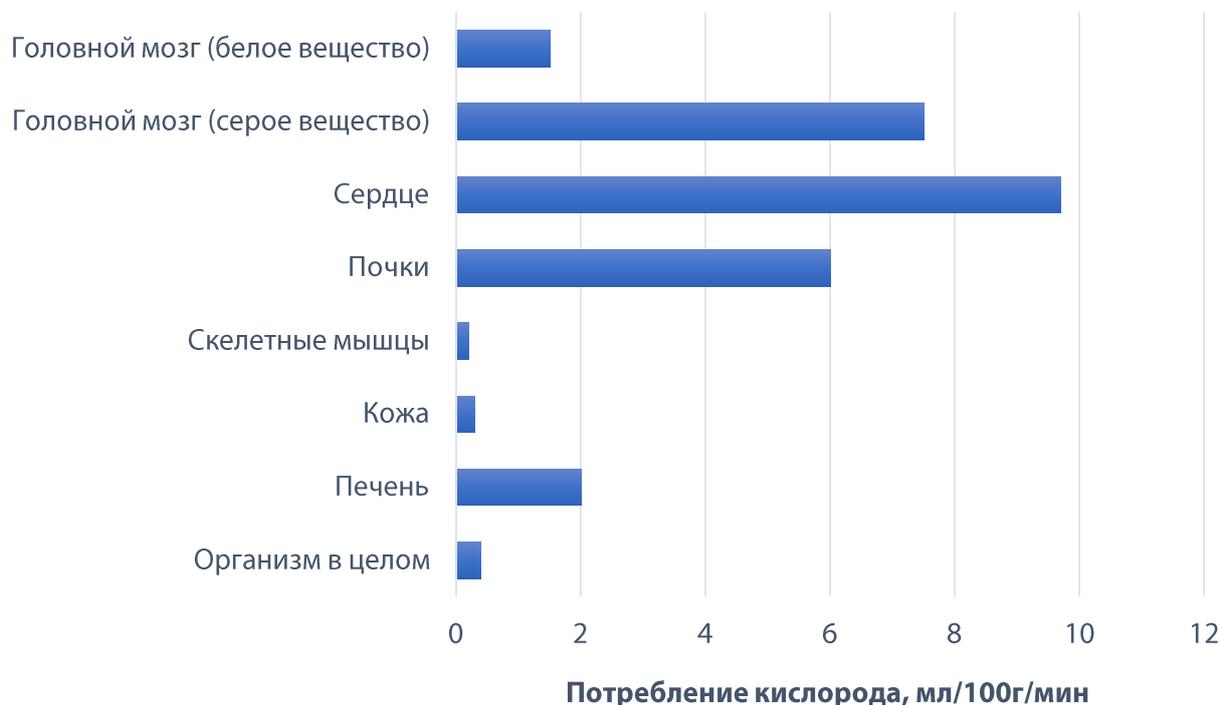


Рис. 14. Потребление O_2 тканями различного взрослого мужчины массой 63 кг в покое (данные по Р. Bard et al., 1961, с изменениями)

31. Опишите особенности кровоснабжения головного мозга.

Средняя объемная скорость мозгового кровотока составляет примерно 13 % общего сердечного выброса, из них около 90 % идет на кровоснабжение серого вещества (табл. 1). При этом в покое тканями мозга, чья масса составляет лишь около 2 % от массы тела, потребляется 20–25 % получаемого при дыхании кислорода.

Таблица 1

Основные характеристики кровоснабжения головного мозга в покое

| Область | Масса, г | Кровоток, | | Потребление O_2 , | | КУК, % | % от МОК |
|----------------|----------|-----------|-------------|-------------------------|-------------|--------|----------|
| | | мл/мин | мл/100г/мин | % от общего потребления | мл/100г/мин | | |
| Мозг в целом | 1400 | 750 | 50–60 | 20–25 | 3,5–4,5 | 35–40 | 13–15 |
| Серое вещество | 600 | 590 | 80–110 | 18–23 | 5–10 | 35–45 | – |
| Белое вещество | 800 | 160 | 15–25 | 1–2 | 1–2 | 30–35 | – |

Мозговой кровоток у ребенка на 20 % выше, а у пожилого человека — на 20 % ниже, чем у взрослого.

Нейроны ЦНС чрезвычайно зависимы от условий кровоснабжения. Для нормального функционирования нервных клеток необходимо обеспечить доставку кислорода и глюкозы в точном соответствии с их текущими

метаболическим потребностям¹. Это обусловлено (1) *очень низкими запасами питательных веществ* в нейронах, (2) использованием *глюкозы* в качестве практически единственного источника энергии и (3) *недостаточной эффективностью анаэробного гликолиза* в качестве альтернативного пути ее получения.

В нейронах имеется небольшой запас кислорода, связанного с нейроглобином — белком, подобным миоглобину мышц. Он обеспечивает кратковременную защиту нейронов в случае гипоксии, снижая уровень повреждения. Несмотря на это, нарушение кровоснабжения мозга всего на 10 с приводит к потере сознания, а уже через 5–6 мин начинается необратимая гибель нейронов.

Сонные и позвоночные артерии, кровоснабжающие головной мозг, сильно извиты, что позволяет *сгладить пульсовые колебания кровотока*. В полости черепа их ветви анастомозируют, формируя виллизиев круг, обеспечивающий перераспределение крови и нормализацию кровотока при его нарушении. *Наличие развитых анастомозов характерно и для других крупных ветвей* указанных артерий, включая расположенные на поверхности мозга пиальные артерии. Степень развития анастомозов индивидуальна.

В отличие от крупных сосудов, в микроциркуляторном русле серого и белого вещества *практически полностью отсутствуют анастомозы*, поэтому тромбоз или стойкий спазм микрососудов, как правило, не компенсируется полностью и сопровождается нарушением тех функций организма, которые регулировались поврежденным нервным центром. Также в связи с отсутствием анастомозов локальный кровоток увеличивается *в строго определенных областях головного мозга при повышении их активности*, однако в целом кровоснабжение мозга при этом изменяется незначительно. Это позволяет адекватно удовлетворять возросшие метаболические потребности активно функционирующих участков серого вещества без риска развития угрожающего жизни отека головного мозга, находящегося в замкнутом пространстве черепной коробки.

Стенки венозных синусов мозга, в отличие от других вен, ригидны, поэтому синусы не выполняют ёмкостную функцию. Давление в них ниже атмосферного, вследствие чего при ранении вен головы и шеи высока опасность воздушной эмболии.

Объемная скорость кровотока в сосудах спинного мозга в условиях покоя ниже, чем в головном мозге — 30–32 мл на 100 г ткани в минуту. Наибольший кровоток наблю-

¹ Разные структуры мозга неодинаково чувствительны к гипоксии. Так, ствольные ядра, отвечающие за регуляцию вегетативных функций, более устойчивы к ней, чем кора головного мозга. Помимо коры, к гипоксии очень чувствительны базальные ядра, таламус и холмики четверохолмия. Поэтому после длительной выраженной гипоксии, вызванной, например, остановкой сердца, у пациента нередко восстанавливаются автономные функции, но остаются тяжелые стойкие интеллектуальные нарушения или симптомы поражения базальных ядер и других чувствительных структур (болезнь Паркинсона, окулоmotorный нистагм и др.).

дается в шейном и поясничном отделах, наименьший — в грудном отделе. Кровоснабжение серого вещества больше, чем белого.

Ткань мозга отделена от крови гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Он защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, а также выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в мозг поступают питательные и биоактивные вещества. Вместе с тем, наличие ГЭБ затрудняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он непроницаем для ряда лекарственных средств.

32. Каковы основные особенности регуляции кровотока в церебральных сосудах?

Величина просвета мелких церебральных сосудов зависит преимущественно от метаболических факторов, в первую очередь **от напряжения CO_2** в капиллярах и тканях. *Увеличение напряжения CO_2 сопровождается выраженным расширением сосудов.* Действие CO_2 опосредовано ионами H^+ , поэтому другие вещества, при накоплении которых увеличивается концентрация ионов H^+ (молочная кислота и другие продукты обмена), также усиливают мозговой кровоток.

Неврологические проявления гипервентиляционного синдрома (головокружение, спутанность сознания, судороги и т.п.) обусловлены, напротив, вазоконстрикцией и снижением мозгового кровотока в результате гипокапнии.

Изменения напряжения O_2 оказывают значительно меньшее влияние на тонус сосудов. Вазодилатация начинается лишь при снижении напряжения кислорода ниже 30 мм рт. ст. (норма в артериальной крови — 100 мм рт. ст.), а вазоконстрикция — при увеличении напряжения O_2 более 300 мм рт. ст. (при гипербарической оксигенации или дыхании чистым кислородом).

Несмотря на то, что практически все артерии и вены мозга имеют хорошо выраженную двойную симпатическую и парасимпатическую иннервацию, внутримозговые сосуды обладают меньшей чувствительностью к системным нейрогенным влияниям, чем сосуды других областей большого круга кровообращения. В результате *церебральные сосуды почти не вовлекаются в системные адаптивные реакции перераспределения кровотока.* Рефлекторные механизмы обеспечивают в первую очередь локальное расширение близлежащих пиальных артерий при увеличении кровотока в сосудах МЦР.

В сосудах мозга *хорошо выражена миогенная ауторегуляция*, поэтому при изменениях гидростатического давления в связи с переменной положения головы или при изменениях $AD_{сгд}$ в пределах 80–180 мм рт. ст. мозговой кровоток остается постоянным.

Значительную роль в регуляции локального кровотока в ткани мозга играют нейроглия, в первую очередь астроциты, и близлежащие нейроны.

Таким образом, *кровоснабжение головного мозга регулируется преимущественно местными метаболическими, миогенными и гуморальными механизмами.* Влияние вегетативных нервов на мозговые сосуды имеет второстепенное значение.

33. Опишите особенности кровоснабжения сердца.

Масса сердца составляет 0,5 % от массы тела, при этом объемный коронарный кровоток в покое составляет 4–5 % от минутного объема крови (табл. 2).

Таблица 2

Основные характеристики кровоснабжения сердца в покое

| Орган | Масса, г | Кровоток, | | Потребление O ₂ , | | КУК, % | % от МОК |
|--------|----------|-----------|-------------|------------------------------|-------------|--------|----------|
| | | мл/мин | мл/100г/мин | % от общего потребления | мл/100г/мин | | |
| Сердце | 300 | 250 | 80–90 | 10–15 | 8–10 | 65–70 | 4–5 |

При интенсивной мышечной работе величина минутного объема коронарного кровотока может возрасти в 4–5 раз.

Коронарный кровоток, в отличие от кровотока в других органах, носит пульсирующий характер. Во время систолы кровотока в бассейне левой коронарной артерии полностью прекращается, в бассейне правой — изменяется в меньшей степени, но также снижается. Венозный и лимфатический отток при этом увеличиваются.

Особенностью сосудов МЦР сердца является практически полное отсутствие анастомозов между ветвями правой и левой коронарных артерий, а также отсутствие прекапиллярных сфинктеров и артериоло-венулярных анастомозов, вследствие чего в сердце невозможно шунтирование крови в обход капилляров.

Более подробно особенности коронарного кровотока обсуждаются в разделе «Физиологические свойства и особенности миокарда» [6].

34. Каковы основные особенности регуляции коронарного кровотока?

Повышенная потребность миокарда в кислороде удовлетворяется за счет увеличения коронарного кровотока при расширении коронарных сосудов. Общеизвестно, что наиболее мощным стимулом для расширения коронарных сосудов на начальных этапах вазомоторной реакции служит накопление аденозина при недостатке кислорода: дилатация коронарных сосудов наступает уже при снижении содержания кислорода на 1 мл в 100 мл крови. Влияние гипоксии на коронарный кровоток подтверждено в пробе с задержкой дыхания: при этом происходит существенное увеличение кровоснабжения сердечной мышцы.

На тонус коронарных артерий оказывают влияние и другие продукты метаболизма, циркулирующие в крови и секретируемые эндотелием биоактивные вещества, волокна интракардиальной нервной системы. Их взаимоотношения в коронарных артериях достаточно сложны и подробно рассматриваются в разделе «Регуляция кровообращения» [6]. Нередки ситуации, когда вазодилатирующее влияние, наблюдаемое в сосудах с интактным эндотелием, сменяется на вазоконстрикторное при повреждении эндотелия и появлении прямого доступа гуморальных факторов к рецепторам ГМК сосудов.

Прямое влияние вегетативных нервов на коронарные сосуды трудно оценить, т.к. эти нервы одновременно влияют и на другие параметры дея-

тельности сердца. Различные исследователи высказывают противоположные мнения по данному вопросу.

35. Опишите особенности кровотока легких.

Легкие имеют две системы кровотока:

1) *функциональную*, доставляющую венозную кровь в капилляры легочных альвеол для газообмена (представлена сосудами малого круга кровообращения),

2) *питающую*, доставляющую артериальную кровь для питания ткани легких (представлена бронхиальными артериями и венами большого круга кровообращения).

Между питающей и функциональной системами имеются вено-венозные анастомозы, по которым *часть венозной крови из бронхиальных вен большого круга постоянно поступает в пульмональные вены малого круга, несущие артериальную кровь*. Поэтому артериальная кровь в левом предсердии насыщена кислородом не на 100 %, а на 96–98 %.

Артерио-артериальные анастомозы, в отличие от вено-венозных, открываются в условиях гипоксии при прекращении вентиляции участка легкого. Благодаря этому богатая кислородом кровь из бронхиальной артерии течет по капиллярам малого круга и защищает ткань легкого от повреждения.

Сосуды МЦР оплетают поверхность альвеол густой сетью и создают большую газообменную поверхность с альвеолярным воздухом (рис. 15).

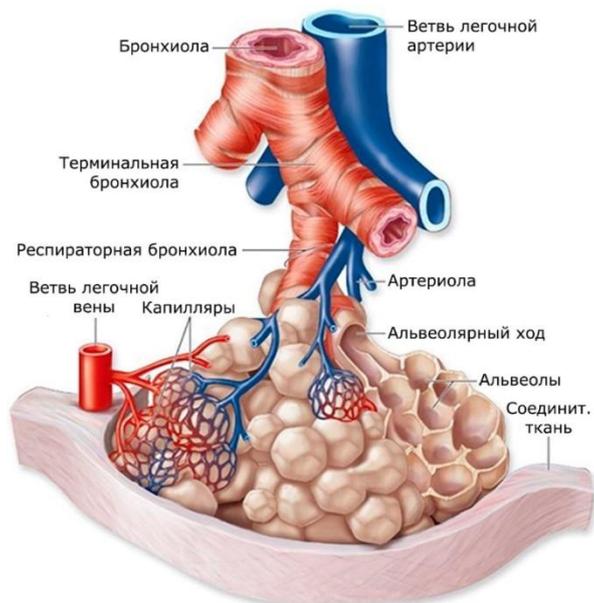


Рис. 15. Схематическое изображение альвеол и сети капилляров газообменной поверхности легких (по А. L. Mescher, 2013)

Объем крови, проходящий через сосудистую систему малого круга кровообращения за единицу времени, равен величине минутного объема кровотока в большом круге кровообращения. При этом сопротивление кровотоку сосудов малого круга в 8–10 раз ниже, чем сосудов большого круга. Поэтому для обеспечения кровотока в малом круге достаточно величины

среднего гемодинамического давления в легочной артерии всего лишь около 9–18 мм рт. ст.¹, что позволяет работать правому желудочку сердца с относительно небольшой нагрузкой.

Низкое периферическое сопротивление сосудов в малом круге кровообращения обусловлено особенностями строения его сосудов: артерии и вены здесь значительно короче, а диаметр их, как правило, значительно больше по сравнению с сосудами большого круга кровообращения. Стенки крупных артерий легких относительно тонкие, мелкие же артерии обладают толстыми стенками с развитым мышечным слоем. Диаметр легочных капилляров составляет от 6–11 до 20–40 мкм, артериол — до 80 мкм (для сравнения, диаметр капилляров и артериол большого круга кровообращения составляет соответственно 4–8 и 15–60 мкм). Ширина прекапилляров и посткапилляров составляет 40–50 мкм.

При возрастании давления крови в легочных артериях просвет легочных капилляров увеличивается. При этом открываются также капилляры, ранее находившиеся в спавшемся состоянии (явление вовлечения), и суммарное сопротивление кровотоку в малом круге падает.

Сопротивление в легочных сосудах зависит также от фазы дыхания. Суммарное сопротивление сосудов малого круга при умеренной глубине вдоха снижается, а при достижении растяжения легких до 50 % от общей емкости легких начинает увеличиваться соответственно возрастанию глубины вдоха. Происходит это потому, что при вдохе сосуды микроциркуляторного русла сначала выпрямляются, их поперечный просвет может увеличиваться из-за растягивающего действия эластичной легочной паренхимы, сопротивление снижается, а затем сосуды растягиваются по длине — их диаметр уменьшается и сопротивление возрастает.

Благодаря большой растяжимости, сосуды легких формируют *быстромобилизуемое депо крови*. В состоянии покоя в сосудах легких содержится 500–600 мл крови, т. е. около десятой части от общего объема крови в организме, из них лишь около 20 % находится в легочных капиллярах. Главным резервуаром органа являются легочные вены. При переходе человека в горизонтальное положение кровотока в легких становится более равномерным, при этом кровенаполнение легких возрастает на 20–25 % из-за увеличения возврата крови из вен нижней части тела.

36. Как гравитация влияет на кровоток в сосудах легких?

Для нормального газообмена важным является соотношение величин легочной вентиляции и легочного кровотока (перфузии), называемое вентиляционно-перфузионным отношением. В норме оно близко к единице (минутный объем дыхания 4–6 л/мин и минутный объем кровотока 5–6 л/мин). Однако, в разных участках легких это отношение не одинаково.

В связи с тем, что давление в легочных артериях низкое, на легочной кровотоке сильно влияет положение участка легкого относительно уровня сердца. Если человек находится в вертикальном положении, то верхушки

¹ В легочной артерии систолическое давление в норме колеблется в пределах 15–28 мм рт. ст., диастолическое – 4–12 мм рт. ст., давление в легочных капиллярах составляет около 6,5 мм рт. ст.

легких располагаются на 15–25 см выше уровня желудочков и бó льшая часть создаваемого правым желудочком сердца давления расходуется на подъем крови. Поэтому в капиллярах верхушек легких давление крови во время диастолы может стать близким к нулю и кровоток в них понижен. Вентиляция альвеол в верхних участках легких превышает объемный кровоток в 2–3 раза. В нижних долях легких соотношение обратное. Сила тяжести способствует притоку крови к этим долям и кровоток в них в 2–3 раза превышает вентиляцию¹. В среднем же в легких соотношение между вентиляцией и перфузией составляет в покое 0,8–1.

Для характеристики условий кровотока в разных долях легких используют «зоны Веста», выделенные на основе соотношения величин давления крови в артериолах (P_a), венулах (P_v) и давление воздуха в альвеолах (P_A) — см. рис. 16.

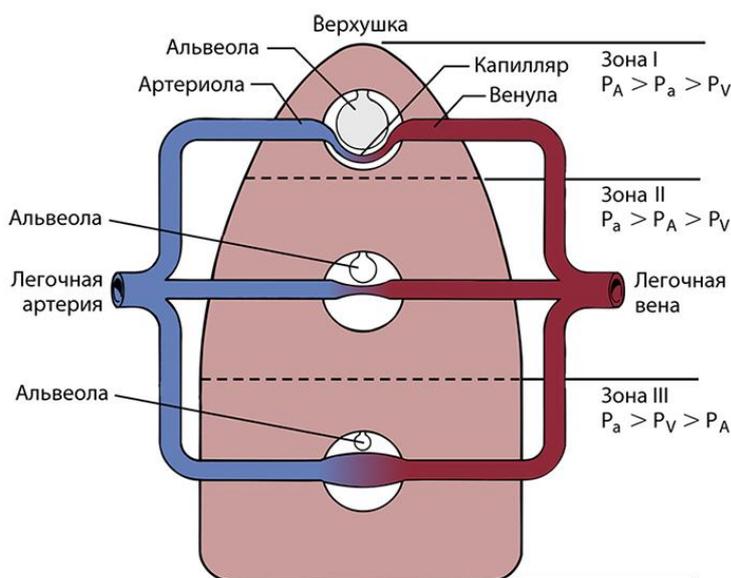


Рис. 16. Соотношение вентиляции и кровотока в легких — зоны Веста (по S. E. Huether, 2012): P_A — давление воздуха в альвеолах; P_a — давление крови в артериолах; P_v — давление крови в венулах

Из рисунка 16 видно, что в положении стоя в верхних отделах легких давление на артериальном и венозном концах капилляра меньше, чем давление воздуха в альвеолах, вследствие чего капилляры сжимаются и кровоток в них затруднен. В средних отделах легких венозное давление все еще более низкое, чем давление в альвеолах, однако артериальное давление в систолу уже начинает преобладать над давлением в альвеолах, в связи с чем условия для кровотока в средних отделах легких улучшаются, хотя он и носит пульсирующий характер. В нижних отделах легких давление в капиллярах выше, чем давление воздуха в альвеолах, благодаря чему в них наблюдается непрерывный ток крови.

¹ При этом вентиляция легких также возрастает от верхушки к основанию, но медленнее, чем кровоток

Учет влияния гравитации на кровоток имеет значение во врачебной практике. В частности, при повышении гидростатического давления в сосудах малого круга кровообращения фильтрация плазмы крови в просвет альвеол (отек легких) начинается в первую очередь в нижних отделах легких. Также, у взрослых людей при одностороннем воспалении легкого оксигенация крови улучшается при таком положении больного, когда здоровое легкое находится ниже воспаленного.

37. Каковы основные особенности регуляции кровотока в сосудах легких?

В артериальных сосудах легких практически *отсутствует миогенная саморегуляция тонуса*. Поэтому изменение давления крови в легочном стволе оказывает сильное влияние на кровоток в микроциркуляторном русле.

Особенностью легочного кровотока является также то, что в отличие от сосудов других органов **при снижении в них напряжения кислорода мелкие артериальные сосуды легких суживаются и кровоток в них уменьшается** (*гипоксическая вазоконстрикция* — рефлекс Эйлера-Лилюстранда). Благодаря этому механизму происходит подстройка величины легочного кровотока к вентиляции альвеол: в участках легких с лучшей вентиляцией (и большим pO_2) кровоток усиливается, а в плохо вентилируемых — ослабляется. Это создает условия для эффективного насыщения крови кислородом.

Сужение сосудов малого круга происходит также под влиянием **увеличения напряжения CO_2** и при снижении рН крови.¹

Кровоток в легочных сосудах находится также под постоянным тоническим влиянием симпатической нервной системы и ряда сигнальных молекул. При повышении тонуса симпатической нервной системы наблюдается констрикция как артериальных, так и венозных сосудов малого круга.

Ангиотензин II, норадреналин, серотонин, простагландины группы F и гистамин также вызывают сужение легочных сосудов, а ацетилхолин и простагландин I — их расширение. Реакция сосудов легких на действие гуморальных факторов менее выражена, чем в других отделах сосудистого русла.

38. Опишите особенности почечного кровотока.

Почечный кровоток составляет около 20 % от минутного объема кровотока — с учетом их массы, это один из самых высоких уровней кровотока в организме (см. табл. 3). При этом до 90 % всего почечного кровотока приходится на кровоток в корковом веществе почки, участвующий в процессе фильтрации первичной мочи. Оставшаяся часть крови направляется в мозговое вещество.

¹ Одновременно на увеличение напряжения CO_2 сокращением реагируют гладкие мышцы бронхиол, проходимость бронхиол для воздуха снижается. В случае прекращения вентиляции значительных объемов легочной ткани (например, при пневмонии) возникает спазм множества сосудов, питающих пораженный участок. Это может привести к резкому повышению сопротивления сосудов малого круга и, как следствие, к развитию правожелудочковой недостаточности, особенно у маленьких детей.

Основные характеристики кровоснабжения почек в покое

| Орган | Масса, г | Кровоток, | | Потребление O ₂ , | | КУК, % | % от МОК |
|-------|-------------|-------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------|-------------|
| | | мл/мин | мл/100г/ мин | % от общего потребления | мл/100г/ мин | | |
| Почки | 300 | 1200 | 400 | 7 | 6 | 7–8 | 20 |

Особенность кровоснабжения почек заключается в наличии «чудесной сети» — двух последовательных капиллярных сетей (рис. 17).

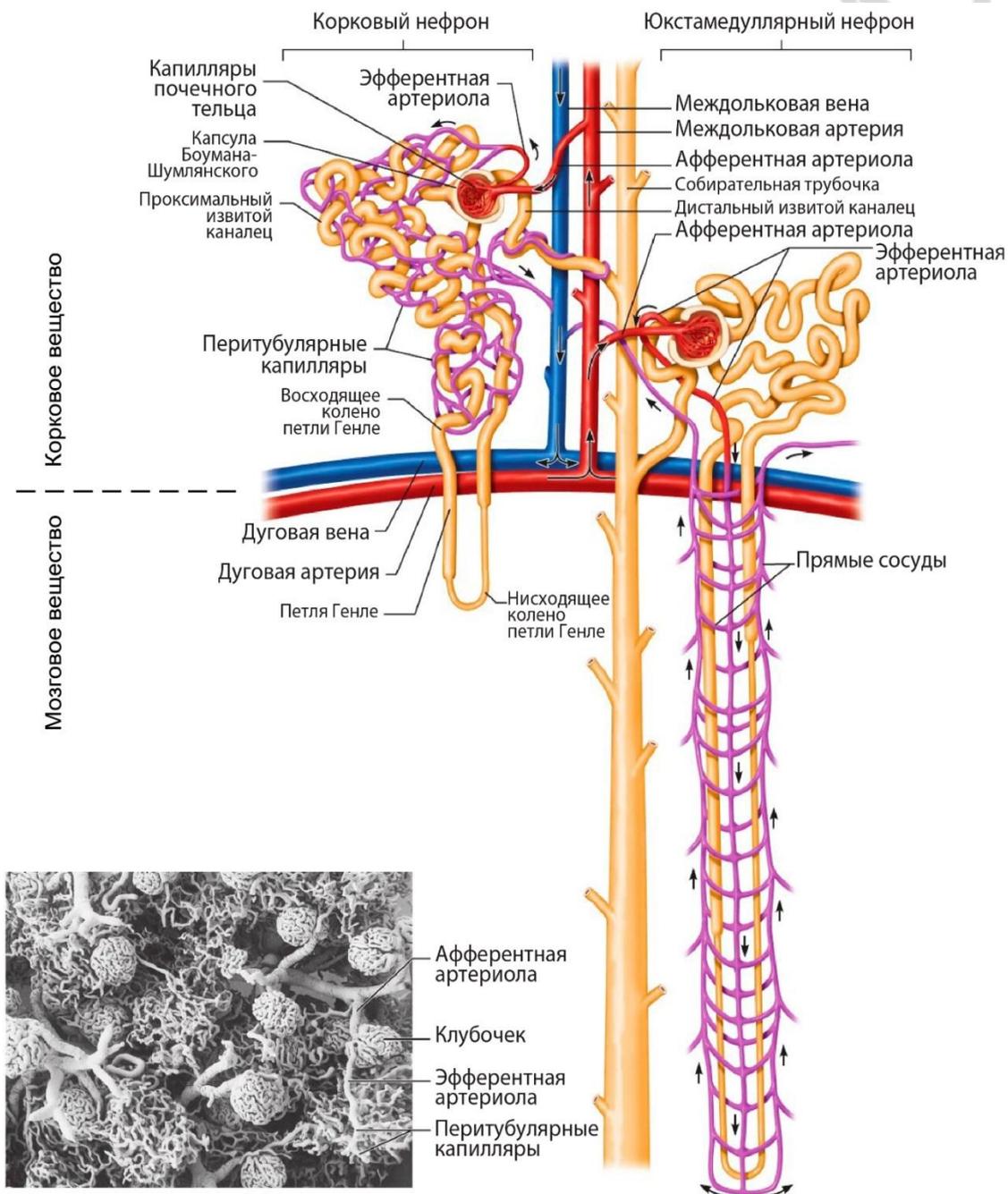


Рис. 17. Кровоснабжение нефронов, схема (по Е. N. Marieb, 2009, с изменениями)
На вставке сканирующая электронная микрофотография сосудов нефрона (×60)

Приносящие артериальную кровь (афферентные) артериолы распадаются на клубочковые капилляры, которые вновь собираются в эфферентные артериолы, отделяющие их от околоканальцевых капилляров. Эфферентные артериолы *корковых нефронов* характеризуются более высоким гидродинамическим сопротивлением, чем афферентные, так как их диаметр примерно на 1/3 меньше диаметра афферентных. Поэтому давление в клубочковых капиллярах довольно высокое (порядка 60–70 мм рт. ст.), а в перитубулярных относительно низкое (менее 15 мм рт. ст.). В результате в почечных тельцах активно идут процессы фильтрации, а в области канальцев — реабсорбции. Эти нефроны активно участвуют в мочеобразовании.

Кровоснабжение *юкстамедуллярных нефронов* отличается. Диаметр их эфферентных артериол такой же или больший, чем афферентных. По этой причине давление в клубочковых капиллярах этих нефронов ниже, чем в капиллярах клубочка корковых нефронов. Эфферентная артериола распадается здесь на прямые сосуды, поворачивающиеся в мозговом веществе обратно и образующие петли, формируя противоточную систему сосудов.

Эти нефроны слабо участвуют в мочеобразовании. В то же время юкстамедуллярное кровообращение играет роль шунта, по которому проходит часть крови через почки в условиях сильного кровенаполнения, например, при выполнении человеком тяжелой физической работы или повышения артериального давления.

39. Каковы основные особенности регуляции кровотока в почках?

Для сосудов почек характерен *хорошо развитый миогенный механизм ауторегуляции*, благодаря чему кровоток и капиллярное давление в почках поддерживается на относительно постоянном уровне при колебаниях артериального давления в пределах 80–180 мм рт. ст. (АД_{срд}).

Почечные сосуды иннервируются симпатическими нервами, тонус которых в покое невелик. При переходе человека в вертикальное положение почечные сосуды участвуют в общей вазоконстрикторной реакции, обеспечивающей поддержание кровоснабжения головного мозга и сердца. Почечный кровоток снижается также при физической нагрузке и в условиях высокой температуры окружающей среды. Это обеспечивает компенсацию снижения артериального давления, связанного с расширением мышечных и кожных сосудов.¹

Характерной особенностью сосудов почек является их низкая способность к расширению, в связи с чем при снижении гидродинамического сопротивления достигается лишь небольшое увеличение почечного кровотока. Поэтому в случае снижения кровоснабжения почек запускаются механизмы, направленные на увеличение перфузионного давления, в частности, усиливается выработка ренина. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой

¹ При этом почечный кровоток в расчете на 100 г ткани практически не изменяется. Происходит уменьшение почечного кровотока относительно минутного объема кровотока в целом. Поэтому многие исследователи считают, что почка не участвует в системных реакциях перераспределения кровотока.

системы, приводящая к подъему системного кровяного давления, в какой-то мере увеличивает и почечный кровоток.

40. Опишите особенности кровотока в кишечных сосудах.

Кровоток в органах желудочно-кишечного тракта значительно отличается в зависимости от органа и его функционального состояния. В слизистую оболочку желудка и кишечника направляется около 80 % крови, в мышечную оболочку — 20 %. Суммарный кровоток желудка в покое составляет 20–40 мл/100 г/мин, кишечника — 7–10 мл/100 г/мин. При пищеварении он возрастает в 3–8 раз, также преимущественно в слизистой оболочке. Кровоток тонкого кишечника более интенсивен, чем толстого.

Эндотелиоциты капилляров кишечника представлены клетками висцерального типа, что обеспечивает прохождение через них довольно крупных молекул. Направление кровотока в капиллярах и венолах ворсинок противоположно направлению кровотока в артериолах, формируя систему противоточного обмена (см. рис. 18). Такой противоточный обмен позволяет также диффундировать кислороду из артериол в венолы. При низких скоростях кровотока значительная часть кислорода может переходить из артериол в венолы у основания ворсинки. Это может приводить к обширному повреждению верхушек ворсинок кишечника при чрезмерном замедлении кровотока.

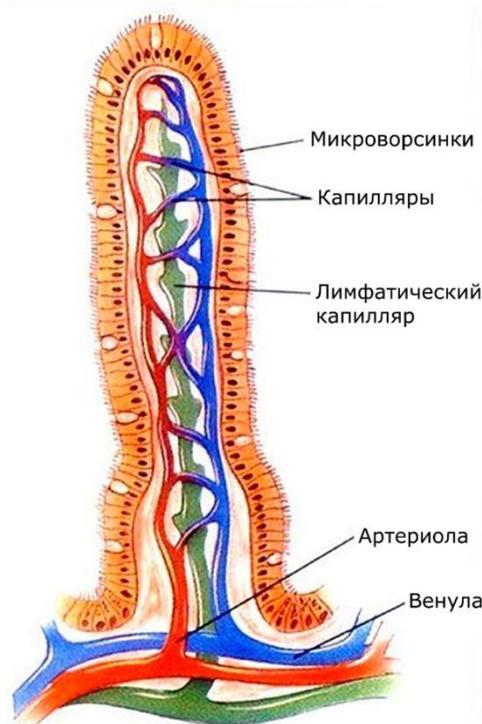


Рис. 18. Кровоснабжение ворсинок кишечника

41. Каковы особенности кровоснабжения печени?

Кровь, прошедшая по ветвям чревной и брыжеечных артерий через сосуды МЦР кишечника, поджелудочной железы и селезенки, собирается в воротную вену и доставляется в печень.

Печеночный кровоток достаточно велик. Он составляет около 1400 мл/мин — это примерно 25 % минутного объема кровотока (табл. 4). При максимальной вазодилатации кровоток в печени может достигать 5000 мл/мин.

Таблица 4

Основные характеристики кровоснабжения печени в покое

| Орган | Масса, г | Кровоток, | | Потребление O ₂ , | | КУК, % | % от МОК |
|--------|----------|-----------|-------------|------------------------------|-------------|--------|----------|
| | | мл/мин | мл/100г/мин | % от общего потребления | мл/100г/мин | | |
| Печень | 2600 | 1400 | 55 | 20 | 2 | 18-20 | 25 |

Кровоснабжение печени осуществляется из двух источников: воротной вены и печеночной артерии. Воротная вена обычно дает $\frac{3}{4}$ кровотока, однако доставка кислорода для обеспечения метаболизма печени на $\frac{3}{4}$ осуществляется печеночной артерией.

Мелкие ветви воротной вены и печеночной артерии дают начало терминальным печеночным венулам и артериолам, проходящим по центру печеночного ацинуса (рис. 19).

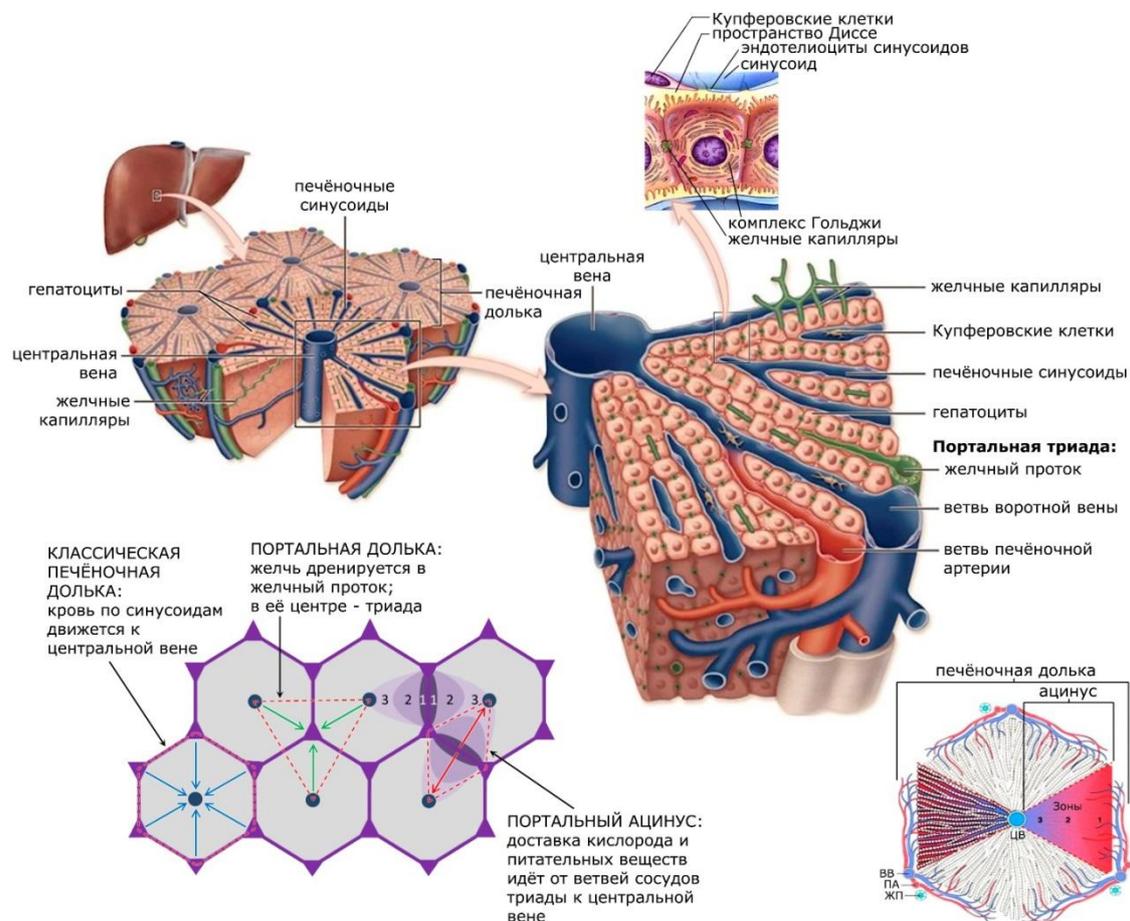


Рис. 19. Кровоснабжение печени

Давление в ветвях печеночной артерии составляет, как и в других магистральных артериях, около 100 мм рт. ст., в ветвях воротной вены — всего 10 мм рт. ст., синусоидов — 3–5 мм рт. ст., а в центральных и печеночных

венах — 2–3 мм рт. ст. Ток крови в синусоидах печени при таком малом градиенте давления возможен благодаря очень низкому гидродинамическому сопротивлению в них.

Проходя по синусоидам печеночной дольки, артериальная и венозная кровь смешиваются, происходит обезвреживание растворенных в плазме токсичных и лекарственных веществ, попавших в нее при прохождении через кишечник и другие ткани организма, идут процессы белкового, углеводного и липидного обмена. При этом в результате работы гепатоцитов образуется желчь, оттекающая по расположенным между гепатоцитами желчным капиллярам. Большая поверхность соприкосновения крови с гепатоцитами и медленный кровоток в синусоидных капиллярах создают оптимальные условия для обменных и синтетических процессов.

Поскольку артериальная кровь оттекает в ацинусе по направлению от триады и терминальных сосудов к центральной вене, содержание питательных веществ и кислорода в нем также снижается по направлению к центральной вене. В связи с этим при нарушении печеночного кровотока или токсических повреждениях некроз гепатоцитов начинается с третьей зоны, расположенной вокруг центральной вены. Кровь от центральных вен оттекает в печеночную вену, впадающую в нижнюю полую вену.

Печень является одним из органов, выполняющих функцию депо крови в организме, содержащим в покое около 700 мл крови и способным быстро выбросить до половины этого объема в сосудистое русло.

42. Опишите основные особенности кровотока в селезенке.

Селезенка — важный кроветворный и защитный орган, сильно варьирующий в объеме и массе в зависимости от количества депонированной в ней крови и активности процессов кроветворения. Селезенка принимает участие в антигензависимой дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, элиминации отживающих или поврежденных эритроцитов и нейтрализации экзо- и эндогенных антигенов, которые не были задержаны лимфатическими узлами и проникли в кровоток.

Сосудистая система селезенки благодаря своеобразной структуре играет существенную роль в выполнении ею своих функций. Особенность кровообращения в селезенке обусловлена нетипичным строением ее капилляров. Концевые ветви капилляров имеют кисточки, заканчивающиеся слепыми расширениями с отверстиями. Через эти отверстия кровь переходит в пульпу, а оттуда в тонкостенные синусы, имеющие отверстия в стенках.

В местах впадения и выхода сосудов из синусов имеются специальные сфинктеры, изменение тонуса которых регулирует ток крови через синусы. При сокращении сфинктеров отток затрудняется, происходит заполнение синусов, растяжение их стенок и увеличение объема селезенки. Сфинктеры закрыты не полностью, так что через них просачивается плазма крови и задерживаются форменные элементы. В результате в синусах скапливается более густая кровь, содержащая больше эритроцитов и на 15% больше гемо-

глобина, нежели кровь, циркулирующая в сосудах, поэтому выход крови из селезенки способствует улучшению транспорта кислорода. Этому процессу способствует сокращение гладких мышц селезенки и ее трабекул. В то же время депонирующая функция селезенки выражена у человека значительно слабее, чем у других млекопитающих, таких как собака, овца или лошадь.

43. Опишите основные особенности кровотока в крупных пищеварительных железах.

Кровоток в слюнных и поджелудочной железах зависит от функциональной активности желудочно-кишечного тракта. Сосуды МЦР пищеварительных желез характеризуются большим количеством артериоло-венулярных анастомозов. Кровь, проходящая по анастомозам, не участвует в процессе образования секрета.

При активации слюнные железы за 2 мин вырабатывают количество слюны, равное по массе самим железам. В это время артериолы и прекапиллярные сфинктеры расслабляются, а проницаемость капилляров возрастает, что создает благоприятные условия для транспорта веществ в железистые клетки. При активной работе желез имеющиеся в них артериоло-венулярные анастомозы не функционируют и вся кровь проходит через капилляры.

В поджелудочной железе кровоснабжение эндокринных и экзокринных тканей железы осуществляется через одни и те же сосуды.

44. Каковы основные особенности регуляции кровотока в чревных сосудах и в железах пищеварительной системы?

Чревные сосуды иннервируются *симпатическими сосудосуживающими волокнами*. При сужении этих сосудов из чревной области в другие отделы кровеносного русла выбрасывается большой объем крови. Напротив, расширение чревных сосудов сопровождается существенным снижением периферического сопротивления и увеличением сосудистой емкости, что приводит к депонированию значительного количества крови.

Кровоток в слизистой и подслизистой оболочках кишечника возрастает при усилении активности расположенных здесь желез. Полагают, что увеличение кровотока обусловлено выделением *брадикинина*, хотя не исключено участие и других факторов. Повышение кровотока в мышечной оболочке при усилении моторики кишечника наступает под действием метаболических факторов.

В резистивных сосудах кишечника и печени *хорошо развита ауторегуляция*, и при длительной стимуляции сосудосуживающих нервов ауторегуляторные влияния начинают преобладать над нервными.

Повышение давления крови в воротной вене и венах печени ведет к сужению печеночных артериол путем ретроградного (через капилляры) усиления миогенных ауторегуляторных реакций, в результате приток крови к печени снижается. Также артериальный и венозный приток к печени уменьшают норадреналин и ангиотензин II.

Увеличение притока артериальной крови к печени (сужение воротных венул и расширение печеночных артериол) вызывают метаболиты и некоторые гормоны — CO₂, аденозин, адреналин, гистамин, простагландины, ацетилхолин. Это приводит к увеличению артериального притока, давления в воротной вене и увеличению объема крови в печени. Многие стороны регуляции печеночного кровоснабжения еще не ясны из-за большой сложности строения сосудистого русла печени.

В крупных пищеварительных железах функциональная гиперемия и повышение проницаемости сосудов развиваются под влиянием *парасимпатических сосудорасширяющих волокон*, способствующих выработке брадикинина, а также под действием метаболитов и некоторых гормонов (АТФ, АДФ, холецистокинин и др.).

45. Опишите особенности кровотока в скелетных мышцах.

Кровоток в скелетных мышцах в покое относительно мал, также как и потребление ими кислорода (табл. 5), однако поскольку общая масса мышц у здорового молодого человека равна примерно 30 кг, то в целом мышечный кровоток составляет около 15–20 % общего сердечного выброса (МОК). При максимальной физической нагрузке мышечный кровоток может увеличиваться с 1 до 20–22 л/мин, достигая 80–90 % МОК. У тренированных спортсменов эта величина может быть даже больше.

Таблица 5

Основные характеристики кровоснабжения скелетных мышц в покое

| Орган | Масса, г | Кровоток, | | Потребление O ₂ , | | КУК, % | % от МОК |
|-------|----------|-----------|-------------|------------------------------|-------------|--------|----------|
| | | мл/мин | мл/100г/мин | % от общего потребления | мл/100г/мин | | |
| Мышцы | 30 000 | 900–1200 | 3–4 | 20 | 0,2 | 25–30 | 15–20 |

46. Каковы основные особенности регуляции кровотока в сосудах скелетных мышц?

Сосуды скелетных мышц иннервируются *симпатическими сосудосуживающими и сосудорасширяющими волокнами*. Из окончаний симпатических вазоконстрикторных волокон выделяется норадреналин, в окончаниях вазодилаторных — ацетилхолин, поэтому симпатические сосудорасширяющие волокна в скелетных мышцах относят к холинергическим волокнам. На роль вазодилаторных нервов указывает тот факт, что у человека, готовящегося к мышечной деятельности, повышение симпатического тонуса может привести к четырехкратному увеличению кровотока в мышцах.

При мышечной работе местные метаболические регуляторные влияния на сосуды значительно преобладают над нервными. Вместе с тем на величину кровотока влияет также механическое сдавление сосудов сокращающимися мышцами. Ритмические мышечные сокращения сопровождаются колебаниями кровотока: уменьшением его во время сокращения и повышением (реактивная гиперемия) — в фазе расслабления. При этом средняя линейная скорость кровотока всегда больше, чем в покое. Таким образом, при динамиче-

ской мышечной работе, когда сокращения и расслабления постоянно чередуются, мышцы утомляются меньше, чем при статической нагрузке.

47. Опишите особенности кровотока в коже.

Даже в условиях нейтральной температуры окружающей среды (около 20°C для легко одетого человека) кровоток в различных участках кожи в покое значительно различается. В целом кожный кровоток составляет 2–10 % от величины минутного объема кровотока (табл. 6).

Таблица 6

Основные характеристики кровоснабжения кожи в покое

| Орган | Масса, г | Кровоток, | | Потребление O ₂ , | | КУК, % | % от МОК |
|-------|----------|-----------|-------------|------------------------------|-------------|--------|----------|
| | | мл/мин | мл/100г/мин | % от общего потребления | мл/100г/мин | | |
| Кожа | 3 600 | 100–450 | 3–12 | 4–5 | 0,25 | 10–20 | 2–10 |

Кожа является одним из депо крови благодаря большой емкости подсосочкового венозного сплетения (около 1500 мл).

Еще одной важной функцией кровотока кожи является участие в механизмах терморегуляции. При повышении температуры тела в условиях высокой температуры внешней среды (тепловом стрессе) величина общего кровотока в коже может возрасти до 3 л/мин.

В разных участках кожи это увеличение кровотока значительно варьирует. Наибольшие колебания кровотока наблюдаются в коже дистальных отделов конечностей. Так, если палец руки переместить из холодной среды в горячую, то кровоток в нем может увеличиться в 100 раз и более. Реакция сосудов кожи проксимальных участков конечностей и туловища на аналогичное воздействие значительно слабее.

Увеличение кожного кровотока в условиях высокой внешней температуры связано с закрытием множества артериоло-веноулярных анастомозов, по которым часть крови оттекает в вены, минуя капилляры. При этом увеличивается скорость тока крови в капиллярах и большее количество тепла достигает поверхностных слоев кожи (рис. 20). Благодаря высокой теплопроводности кожи этот механизм служит чрезвычайно эффективным способом отдачи тепла.

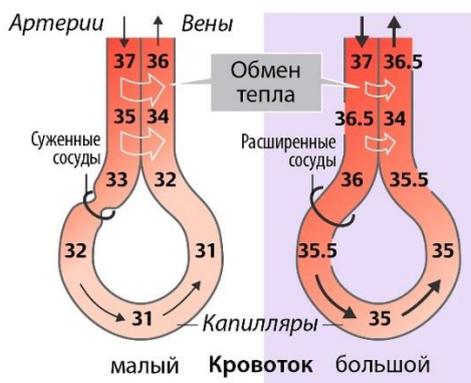


Рис. 20. Схематическое представление организации кровотока в сосудах кожи и его роли в процессах теплоотдачи. Числа на схеме отражают температуру крови в °C (по S Silbernagl, A. Despopoulos, 2009)

48. Каковы основные особенности регуляции кровотока в коже?

В регуляции кожного кровотока участвуют два основных механизма, роль которых в различных участках кожи различна. Сосуды кожи акральных участков (кисти рук, стопы, мочки ушей) богато иннервированы симпатическими адренергическими сосудосуживающими волокнами, обладающими относительно высоким тонусом в покое и при нейтральной температуре внешней среды. Расширение этих сосудов связано с центральным торможением тонуса нейронов, формирующих сосудосуживающие нервы. Расширение же сосудов кожи проксимальных участков конечностей и туловища происходит преимущественно непрямым путем: оно опосредовано образованием брадикинина при возбуждении симпатических холинергических потоотделительных волокон.

Сужение всех кожных сосудов обусловлено повышением тонуса нейронов, образующих симпатические адренергические волокна.

49. Опишите кровообращение плода и его изменения после рождения.

Кровообращение плода значительно отличается от такового у взрослого человека, что обусловлено особенностями системы доставки кислорода и значительно более низкими энергозатратами плода. Единственным источником кислорода и питательных веществ для плода является плацентарная кровь матери. В обратном направлении через плаценту в кровь матери удаляются CO_2 и продукты метаболизма плода. При этом система кровообращения плода является замкнутой — его кровь не смешивается с материнской (рис. 21).



Рис. 21. Кровоток в плаценте

Оксигенированная артериальная кровь оттекает от плаценты к плоду по пупочной вене, частично проходит через печень, смешивается с венозной кровью и по нижней полой вене попадает в правое предсердие (рис. 22).

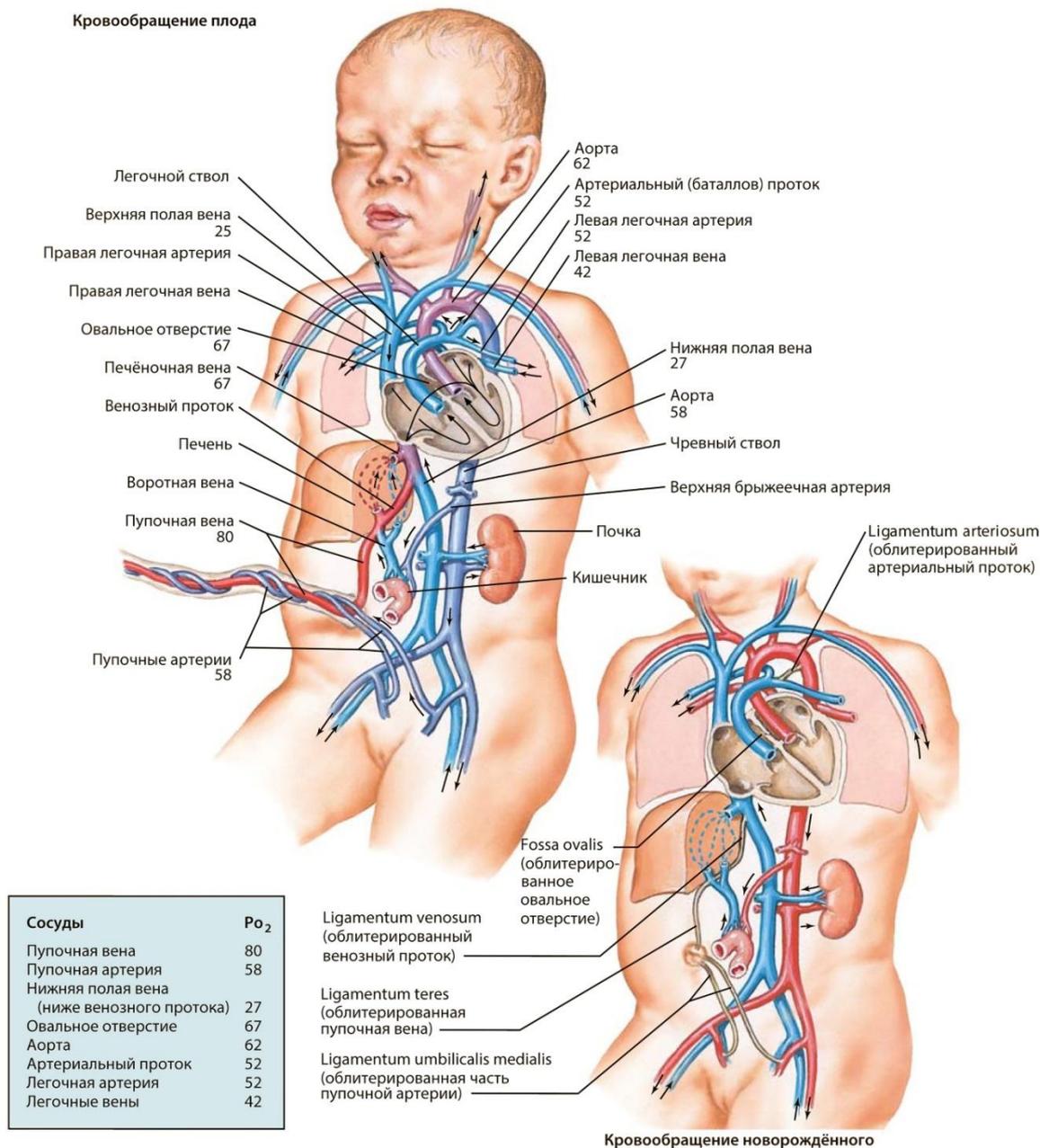


Рис. 22. Кровообращение плода и новорожденного. Цифрами указана величина p_{O_2} , мм рт. ст. (по S. Mulroney, A Myers, 2015, с изменениями)

Поскольку легкие плода находятся в спавшемся состоянии и не принимают участия в газообмене, в сосудах малого круга кровообращения развивается гипоксическая вазоконстрикция. В результате гидродинамическое сопротивление в них очень высокое и кровоток в малом круге кровообращения у плода примерно в десять раз меньший, чем у новорожденного, а основная масса крови шунтируется из малого в большой круг кровообращения (из правого в левое предсердие через овальное окно и из легочной артерии в

аорту через баталлов проток). Как следствие более оксигенированная кровь попадает в сосуды, питающие верхнюю часть тела, менее оксигенированная — нижнюю (см. рис. 22).

Возврат венозной крови к плаценте происходит по парным пупочным артериям.

После рождения ребенок пупочная вена и артерии запусевают и превращаются в соединительнотканые тяжи. В результате нарастающей гипоксии и других факторов активизируется дыхательный центр новорожденного и ребенок начинает самостоятельно дышать, тонус сосудов МЦР легких снижается, давление в них уменьшается. Снижается приток крови в правое предсердие от пупочной артерии и повышается давление в левом предсердии (в результате увеличения притока крови по легочным венам, а также спадения пупочных артерий и возрастания сопротивления в большом круге кровообращения). Как следствие давление крови в левом предсердии становится бóльшим, чем в правом, овальное окно закрывается и в течение нескольких дней зарастает.

Ток крови в артериальном (баталловом) протоке в течение нескольких минут изменяет свое направление из аорты в легочной ствол. В ответ на увеличение напряжения O_2 и снижение концентрации вазодилатирующих простагландинов баталлов проток начинает постепенно закрываться. Возникающая при этом турбулентность тока крови создает специфический шум у новорожденного. Полная функциональная облитерация баталлова протока в норме завершается в течение 1–2 дней после рождения. Процесс анатомического закрытия и превращения протока в артериальную связку занимает несколько месяцев.

Иногда овальное окно или баталлов проток не закрываются или закрываются не полностью, что приводит к сбросу крови по градиенту давления слева направо (из большого в малый круг кровообращения). Для стимуляции закрытия баталлового протока могут применяться ингибиторы циклооксигеназы, подавляющие образование простагландинов, а в случае их неэффективности как правило требуется хирургическое вмешательство.

50. Каково значение ангиогенеза у ребенка и взрослого? Опишите его механизмы.

Во время роста организма для обеспечения метаболических потребностей ткани необходим адекватный параллельный рост сосудистого русла. Это особенно важно во внутриутробном периоде развития и для растущего организма ребенка. У взрослого человека ангиогенез и ремоделирование сосудов наблюдаются не только при регенерации тканей после повреждения, но и при формировании нового эндометрия после менструации, при формировании желтого тела после овуляции.

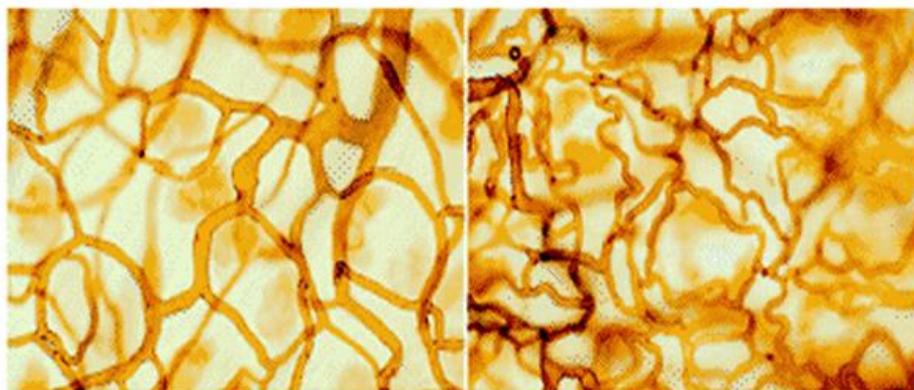
Нарушение ангиогенеза может затруднять регенерацию тканей (вызывая, например, язву желудка или трофические язвы кожи), а избыточный рост сосудов может не только приводить к формированию некоторых доброкачественных опухолей (гемангиомы), но и нарушать метаболизм снабжаемых тканей, приводя к их дисфункции. Так, отслойка сетчатки зачастую наблюдается на фоне избыточного роста сосудов в условиях ее

гипоксии. Сосуды при этом становятся извитыми, неравномерного диаметра, что резко затрудняет движение в них эритроцитов и усугубляет гипоксию. Значительно ускоряется рост сосудов также в растущих злокачественных опухолях. В последние годы исследователями уделяется большое внимание поиску методов контроля и регуляции ангиогенеза в различных условиях.

Во время эмбриогенеза сеть первичных капилляров формируется из ангиобласта. Этот процесс называется васкулогенезом. Дальнейшие процессы образования новых капилляров из уже существующих, присоединения гладкомышечных клеток называются ангиогенезом. Под ремоделированием сосудов понимают процесс увеличения их в размерах или других структурных изменений без образования новых сосудов.

Возникновение и созревание новых сосудов представляют собой комплекс крайне сложных и скоординированных процессов, требующих последовательной активации целого комплекса рецепторов, тонко отрегулированного баланса эффектов, вызываемых множеством сигнальных молекул, таких как фактор роста фибробластов (FGF), фактор некроза опухолей- α (TNF- α), индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) и другие. Ключевая роль среди них принадлежит **эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF)**. Эти факторы выделяются активированными тромбоцитами, фибробластами, тучными клетками, поврежденными эндотелиоцитами и другими клетками, стимулируя ангиогенез. Полагают, что основной функцией VEGF является регуляция васкулогенеза, тогда как ветвление сосудов первичной капиллярной сети находится под дополнительным контролем множества не до конца изученных факторов. Некоторые изоформы VEGF имеют большее значение для формирования лимфатических сосудов — лимфоангиогенеза.

Помимо стимуляторов ангиогенеза существуют и его ингибиторы. От баланса этих факторов зависит нормальное протекание ангиогенеза. Считается, что недостаток ингибиторов ангиогенеза служит одной из причин высокой васкуляризации злокачественной опухоли и ее быстрого роста (рис. 23).



a

б

Рис. 23. Сосуды МЦР мышцы дикого типа (*a*) и мышцы с гиперпродукцией VEGF (*б*)

51. Какие методы изучения органного кровотока Вы знаете?

Непосредственное изучение органного кровотока возможно методом канюлирования, а также методом прижизненной микроскопии на слизистых или серозных оболочках, коже экспериментальных животных, а иногда и у человека, например, методом капилляроскопии кожи ногтевого валика (рис. 24) или слизистой оболочки губы, офтальмоскопии сосудов склеры.



Рис. 24. Капилляроскопия кожи ногтевого валика

К функциональным методам исследования относят плетизмографию, фотоплетизмографию, реографию и др. Современным неинвазивным методом исследования линейной и объемной скорости кровотока в сосуде является метод Допплеровской флоуметрии. Его принцип заключается в том, что ультразвуковые волны посылаются под углом вдоль сосуда, где они отражаются от форменных элементов крови и возвращаются обратно к датчику. При этом частота отраженных волн изменяется пропорционально скорости движения крови в соответствии с эффектом Допплера.

Непрямым методом исследования кровотока в тканях является метод Фика, основанный на оценке изменения насыщения крови кислородом при прохождении через орган или ткань, а также метод разведения индикаторов и метод термодилуции, заключающиеся в оценке изменения концентрации индикатора или температуры крови после введения определенного объема жидкости заданной температуры. В качестве индикатора могут применяться рентгеноконтрастные вещества, красители, радиоактивные изотопы.

Оценить локальные изменения кровотока также позволяют методы функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), сцинтиграфии (рис. 25). Используя компьютерный анализ множества последовательных изображений органа, фМРТ позволяет выявить изменения кровенаполнения в отдельных его участках

(особенно часто применяется для изучения функций головного мозга), а ПЭТ — оценить накопление в метаболически активных тканях меченой короткоживущими радиоактивными изотопами (^{18}F , ^{11}O или ^{15}O) глюкозы или изотопов кислорода. Сцинтиграфия¹ позволяет зафиксировать распределение радиофармпрепарата в тканях органа в зависимости от особенностей его кровоснабжения.

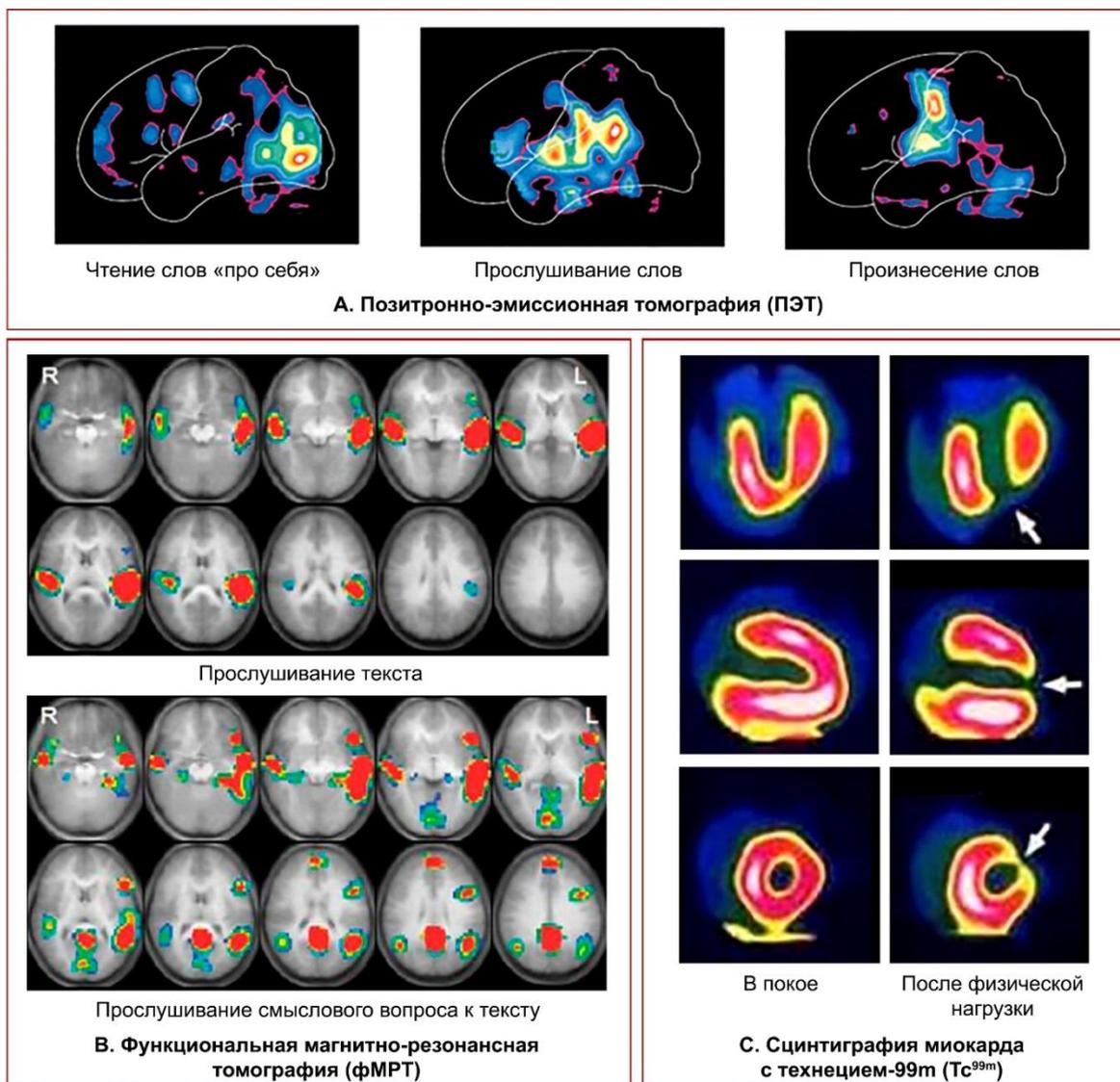


Рис. 25. Некоторые современные методы исследования органного кровотока. На сцинтиграммах стрелкой показан дефект перфузии миокарда, возникший после физической нагрузки

¹ Основное отличие ПЭТ от сцинтиграфии заключается в количестве снимков. ПЭТ формирует объемное 3D-изображение исследуемой области, а при сцинтиграфии гамма-камера формирует изображение только заданных проекций. Кроме того, ПЭТ лучше позволяет фиксировать накопление изотопов в клетках органа или ткани, давая представление о степени их функциональной активности и жизнеспособности. Таким образом ПЭТ дает более точную картину, тогда как оборудование для сцинтиграфии стоит значительно дешевле и проще в обслуживании.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

1. Установите соответствие между отделом сердечно-сосудистой системы и средней линейной скоростью кровотока:

- | | |
|---------------|---|
| А. Аорта. | 1. Примерно в 2 раза меньше, чем в артериях. |
| Б. Вены. | 2. Снижается значительно по сравнению с максимальной. |
| В. Капилляры. | 3. Максимально высокая. |
| Г. Артериолы. | 4. Самая низкая. |

2. Установите соответствие между отделом большого круга кровообращения и величиной давления крови:

- | | |
|----------------------------------|------------------------|
| А. Вены. | 1. Менее 15 мм рт. ст. |
| Б. Артериальный конец капилляра. | 2. Менее 10 мм рт. ст. |
| В. Вены. | 3. 30–35 мм рт. ст. |
| Г. Венозный конец капилляра. | 4. 15–20 мм рт. ст. |

3. Количество капилляров, открытых в покое в организме человека:

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. 10–15 %. | 3. 40–60 %. |
| 2. 25–30 %. | 4. 80–90 %. |

4. При увеличении прекапиллярного сопротивления в соответствующих капиллярах:

1. Затруднится отток крови.
2. Увеличится кровоток.
3. Уменьшится кровоток.
4. Облегчится отток крови.

5. Факторы, способствующие реабсорбции жидкости в сосудах микроциркуляторного русла:

- | | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 1. $P_{\text{гнж}}$. | 2. $P_{\text{оиж}}$. | 3. $P_{\text{гк}}$. | 4. $P_{\text{ок}}$. |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|

6. Факторы, которые могут привести к интерстициальному отеку:

1. Уменьшение $P_{\text{оиж}}$.
2. Уменьшение $P_{\text{гнж}}$.
3. Уменьшение $P_{\text{гк}}$.
4. Уменьшение $P_{\text{ок}}$.

7. Рассчитайте величину фильтрационного давления на артериальном конце капилляра, если $P_{\text{гк}} = 29$ мм рт. ст.; $P_{\text{ок}} = 25$ мм рт. ст.; $P_{\text{гнж}} = 4$ мм рт. ст.; $P_{\text{оиж}} = 2$ мм рт. ст.

8. Органный кровоток в покое пропорционален метаболическим потребностям в следующих органах:

1. Головной мозг.
2. Кожа.
3. Миокард.
4. Скелетные мышцы.
5. Почки.

9. Аденозин является наиболее сильным вазодилататором для сосудов:

1. Миокарда.
2. Печени.
3. Головного мозга.
4. Почек.
5. Скелетных мышц, кожи и слюнных желез.

10. Кровоток в невентилируемых альвеолах по сравнению с нормой:

1. Вначале повышается, затем нормализуется.
2. Не изменяется.
3. Значительно увеличивается.
4. Значительно снижается.

11. В реакциях перераспределения кровотока при внезапном резком повышении АД (до определенного предела) не участвуют сосуды:

1. Мозга и скелетных мышц.
2. Сердца и кишечника.
3. Мозга и сердца.
4. Мозга, скелетных мышц, почек.
5. Сердца, мозга, кишечника.

12. При изменении среднего гемодинамического давления крови со 130 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. кровоток в сосудах почек:

1. Уменьшится.
2. Не изменится.
3. Увеличится.

13. Причиной облитерации баталлова протока после рождения ребенка является:

1. Увеличение напряжения CO_2 .
2. Снижение концентрации вазодилиатирующих простагландинов.
3. Снижение АД в большом круге кровообращения.
4. Усиление гипоксической вазоконстрикции сосудов МЦР легких.
5. Увеличение напряжения O_2 .

14. Метод исследования, основанный на оценке изменения локального кровотока в покоящемся органе, помещенном в сильное магнитное поле, называется:

1. Позитронно-эмиссионная томография.
2. Плетизмография.
3. Допплеровская флоуметрия.
4. Функциональная магнитно-резонансная томография.
5. Магнитно-резонансная томография.

Ответы: 1 — А-3, Б-1, В-4, Г-2; 2 — А-1, Б-3, В-2, Г-4; 3 — 2; 4 — 3; 5 — 1, 4; 6 — 2, 4; 7 — +2 мм рт. ст.; 8 — 1, 3, 4; 9 — 1; 10 — 4; 11 — 3; 12 — 2; 13 — 2, 5; 14 — 4.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Нормальная физиология* : учеб. В 2 ч. Ч. 2 / под ред. А. И. Кубарко. Минск : Выш. шк., 2014. 604 с. С. 77–85, 119–132, 139–144.

Дополнительная

2. *Физиология человека* : учеб. пособие в 2 ч. / под ред. А. И. Кубарко. Минск : Выш. шк., 2011. Ч. 2. 623 с.

3. *Физиология человека* : учеб. / под ред. В. М. Смирнова. М. : Медицина, 2001. 608 с.

4. *Физиология человека* : учеб. / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 2003. 656 с.

5. *Кубарко, А. И.* Гемодинамика. Функциональные показатели кровообращения в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / А. И. Кубарко, Д. А. Александров, Н. А. Башаркевич. Минск : БГМУ, 2012. 26 с.

6. *Кубарко, А. И.* Физиологические свойства и особенности миокарда в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / А. И. Кубарко, Д. А. Александров, Н. А. Башаркевич. Минск : БГМУ, 2012. 32 с.

7. *Кубарко, А. И.* Регуляция кровообращения в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / А. И. Кубарко, Д. А. Александров, Н. А. Башаркевич. Минск : БГМУ, 2015. 80 с.

8. *Основы физиологии человека* : учеб. В 2-х томах. Т. 1 / под ред. Б. И. Ткаченко. СПб., 1994. 567 с.

9. *Физиология человека*. В 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М. : Мир, 1996. 313 с.

10. *Фармакологическая регуляция тонуса сосудов* / П. А. Галенко-Ярошевский и др. ; под ред. член.-корр. РАМН П. А. Галенко-Ярошевского. М. : Из-во РАМН, 1999. 608 с.

11. *Морман, Д.* Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. СПб. : Питер, 2000. 256 с.

12. *Зинчук, В. В.* Основы нормальной физиологии : учеб. пособие / В. В. Зинчук, О. А. Балбатун, Ю. М. Емельянчик ; под. ред. В. В. Зинчука. Минск : Новое знание, 2017. 253 с.

Интернет-ресурсы

Blood flowing in capillaries <https://www.youtube.com/watch?v=4yBMY9Wj7z0>

Capillary blood flow <https://www.youtube.com/watch?v=QuWhKN1bHLA>

Vasomotion <https://www.youtube.com/watch?v=n4tcvVqrXH0>

Vasomotion https://www.youtube.com/watch?v=6E_OLwVsf9w

Дата доступа: 12.02.2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Список сокращений | 4 |
| Мотивационная характеристика темы..... | 5 |
| Микроциркуляция..... | 7 |
| Задания для самостоятельной работы студента | 49 |
| Литература | 51 |

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

Александров Денис Александрович
Кубарко Алексей Иванович
Башаркевич Наталья Александровна и др.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. А. Переверзев
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 11.04.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 2,75. Тираж 80 экз. Заказ 223.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.