

**МАКРО- И МИКРОГЕМОДИНАМИКА ЛЕГКИХ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ АЛЬФА- И БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ**

© 2019 г. В. И. Евлахов^{1, 2, *}, И. З. Поясов^{1, 3}

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²1-й Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский Государственный университет аэрокосмического приборостроения,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: viespbu@mail.ru

Поступила в редакцию 07.11.2018 г.

После доработки 03.04.2019 г.

Принята к публикации 22.04.2019 г.

В острых опытах на кроликах изучали изменения микроциркуляции легких при моделировании тромбоэмболии легочной артерии в условиях двухканальной перфузии изолированных легких в контроле и на фоне блокады α -адренорецепторов фентоламином и β -адренорецепторов пропранололом. У животных в контроле эмболизация легочной артерии на фоне повышения давления в ней приводила к увеличению пре- и посткапиллярного сопротивлений, легочного сосудистого сопротивления, капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации. Применение фентоламина вызывало снижение давления в легочной артерии, прекапиллярного и легочного сосудистого сопротивления. В случае применения пропранолола сдвиги большинства исследуемых показателей были противоположными по знаку по сравнению с их изменениями в условиях блокады α -адренорецепторов. В ответ на тромбоэмболию легочной артерии на фоне блокады α -адренорецепторов показатели микроциркуляции легких повышались меньше, чем в контроле, а коэффициент капиллярной фильтрации увеличивался в два раза. При тромбоэмболии легочной артерии в условиях блокады β -адренорецепторов большинство гемодинамических показателей возрастало в большей степени, чем на фоне блокады α -адренорецепторов; повышение коэффициента капиллярной фильтрации в обоих случаях было примерно одинаковым. Величина его сдвигов обусловлена реципрокным взаимодействием α - и β -адренергических механизмов регуляции проницаемости эндотелия сосудов легких.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, изолированные легкие, коэффициент капиллярной фильтрации, легочные вены, α -адренорецепторы, β -адренорецепторы

DOI: 10.1134/S0869813919070033

Из литературы известно, что реакции артериальных и венозных сосудов легких в ответ на применение катехоламинов зависят от взаимодействия между α - и β -адренергическими механизмами [1, 2]. В случае возбуждения $\alpha_{1,2}$ -адренорецепторов гладкомышечных клеток легочных сосудов отмечена вазоконстрикция [1, 3–6], тогда как в ответ на активацию β_2 -адренорецепторов – дилатация [1–5, 7–10]. Дан-

ные современной литературы свидетельствуют также о том, что α - и β -адренорецепторы различных подтипов располагаются на поверхности эндотелиальных клеток [11–14], где их активация, с одной стороны, может влиять на процессы сокращения и расслабления гладкомышечных клеток сосудов легких [8], а с другой – на проницаемость эндотелия [13–15]. Более того, в исследовании [16] показано, что в условиях ишемии эндотелий сосудов может синтезировать катехоламины. В литературе имеются сведения о ведущей роли α_1 -адренергических механизмов в патогенезе идиопатической легочной гипертензии [17] и легочной гипоксической вазоконстрикции [18]. Также известно [6, 12, 19, 20], что первичные констрикторные реакции легочных сосудов в ответ на возбуждение α -адренорецепторов гладкомышечных клеток сменяются дилататорными при активации α -адренорецепторов эндотелия и выделении оксида азота. Усиление высвобождения последнего отмечено как при активации α_1 -адренорецепторов, так и α_2 -адренорецепторов эндотелиальных клеток [12, 19, 20]. Следовательно, суммарная реакция легочных сосудов в ответ на активацию адренергических рецепторов зависит от баланса между прямым констрикторным действием катехоламинов на гладкомышечные клетки и их косвенным вазодилатирующим влиянием при активации адренорецепторов эндотелия.

Вместе с тем, большинство современных работ, касающихся изучения механизмов регуляции тонуса легочных сосудов в норме и при патологических изменениях выполнено, как правило, на изолированных сосудистых колечках, легочных срезах или клеточных культурах [4, 5, 9, 10, 15, 17, 21]. Однако изучение реакций легочных сосудов в ответ на применение вазоактивных веществ в указанных методических условиях, естественно, не позволяет представить целостную картину легочной микроциркуляции и механизмов ее регуляции как в интактных легких, так и при моделировании гемодинамических нарушений.

В ранее проведенных исследованиях [22, 23] нами было показано, что при тромбоэмболии легочной артерии в условиях перфузии изолированных легких активация α -адренергических механизмов способствует повышению легочного сосудистого сопротивления, и при этом проявляются констрикторные реакции не только артериальных, но и легочных венозных сосудов. Однако сведения о характере взаимодействия α - и β -адренергических механизмов в реакциях легочных сосудов и сдвигах фильтрационно-абсорбционного равновесия в условиях тромбоэмболии легочной артерии в литературе не представлены. Поэтому целью исследования явилось проведение сравнительного анализа изменений легочной макро- и микрогемодинамики, а также коэффициента капиллярной фильтрации в условиях перфузии изолированных легких при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии в контроле и на фоне блокады α - и β -адренорецепторов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с соблюдением биоэтических норм обращения с экспериментальными животными в соответствии с “Правилами лабораторной практики в Российской Федерации” (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) на 23 кроликах массой 3.0–4.0 кг под наркозом (уретан + хлоралоза: 500 и 50 мг/кг, соответственно, внутривенно), при вскрытой грудной клетке и искусственной вентиляции легких, осуществляемой аппаратом “Фаза-9”. Параметры легочной вентиляции (частота дыхания 30–40 циклов/мин, дыхательный объем 15–20 см³/кг) подбирали таким образом, чтобы у животных не было гипоксии и нарушения кислотно-основного состояния, которое контролировали газоанализатором ABL-50 (“Radiometer”, Дания). Напряжение кислорода и углекислого газа в артериальной крови (в левой сонной артерии) составляли соответственно 94.5 ± 4.2 и 37.2 ± 2.4 мм рт. ст., а рН 7.36 ± 0.02 и оставались практически неизменными в течение опыта.

Проведено три серии экспериментов. В первой из них (7 кроликов, контроль) тромбоэмболия легочной артерии проводилась в условиях перфузии изолированных легких *in situ* по модифицированной методике двухканальным насосом постоянного расхода производства ФГБНУ “ИЭМ” [23]. Вначале у животных забирали кровь в катетер длиной 15 см, внутренним диаметром 0.8 мм, и в шприц объемом 1 мл из левой яремной вены. Из шприца и катетера удаляли сформировавшийся кровяной сгусток и путем его разрезания изготавливали эмболы цилиндрической формы диаметром 0.8 мм и длиной 1–1.5 мм, которую определяли при помощи стальной линейки [23, 24]. Затем животным внутривенно вводили гепарин и из левой сонной артерии через катетер полностью удаляли кровь в подогреваемую емкость. Для предотвращения ретроградного кровотока перевязывали аорту, а также краниальную и каудальную полые вены. После катетеризации легочной артерии и левого предсердия осуществляли двухканальную перфузию легких, как и в ранее проведенных экспериментах [23]. Эмболы вводили непосредственно в легочную артерию через T-образный тройник, соединенный с перфузионным насосом.

Во второй серии опытов (8 кроликов) в условиях перфузии изолированных легких *in situ* вначале применяли блокатор α_1 -, α_2 -адренорецепторов фентоламин (Россия) в дозе 1.5–2.0 мг/кг, а через 5–10 мин после его применения моделировали тромбоэмболию легочной артерии, как и в первой серии опытов. В третьей серии опытов (8 кроликов) в условиях перфузии изолированных легких *in situ* вначале применяли блокатор β_1 -, β_2 -адренорецепторов пропранолол (обзидан, ISIS Pharma, Германия) в дозе 2.0–2.5 мг/кг, а через 5–10 минут после его применения моделировали тромбоэмболию легочной артерии, как и во второй серии опытов. (Выбор доз указанных блокаторов, как и в работе [1], был произведен в предварительных сериях опытов таким образом, чтобы у животных не было сдвигов перфузионного давления в легочной артерии соответственно в ответ на применение α -миметика мезатона и β -миметика изопротеренола).

В экспериментах у животных определяли величину давления в легочной артерии и левом предсердии, среднего капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации, а также рассчитывали прекапиллярное и посткапиллярное сопротивления перфузируемых легких, отношение прекапиллярного сопротивления к посткапиллярному и легочное сосудистое сопротивление [23]. В конце экспериментов измеряли массу изолированных легких, которая составляла 28.3 ± 3.5 г.

Характер и величину изменений исследуемых гемодинамических показателей сравнивали у животных на 5-й минуте тромбоэмболии, когда были отмечены максимальные сдвиги давления в легочной артерии. Измеряемые показатели записывали на жесткий диск компьютера после аналого-цифрового преобразования платой L-Card L-783 с последующим определением расчетных гемодинамических параметров и анализом по программе АСТ (Россия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента (проверялась гипотеза отличий сдвигов исследуемых гемодинамических показателей от нуля), оригинальных и стандартных (Axum 5.0, Math Soft Inc.) компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные значения исследуемых показателей легочной микроциркуляции у кроликов первой, второй и третьей серий экспериментов представлены в табл. 1 и 2; различия между ними были статистически недостоверными.

После эмболизации легочной артерии у кроликов в контроле отмечено повышение перфузионного давления в легочной артерии, капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации и легочного сосудистого со-

Таблица 1. Характер и величина изменений показателей легочной микроциркуляции у кроликов с перфузией легких в условиях блокады альфа- и бета-адренорецепторов

Показатель	Исходное значение, размерность		Изменение показателя после применения фентоламина	Изменение показателя после применения обзидана
	II серия опытов	III серия опытов		
Перфузионное давление в легочной артерии	24 ± 3 мм рт. ст.	23 ± 3 мм рт. ст.	-21 ± 6**	30 ± 6**
Давление в левом предсердии	5.4 ± 0.5 мм рт. ст.	4.8 ± 0.3 мм рт. ст.	-20 ± 4**	6 ± 3
Кровоток в легочной артерии	136 мл/мин	136 мл/мин	0	0
Капиллярное гидростатическое давление (Pc)	9.1 ± 0.4 мм рт. ст.	7.5 ± 0.6 мм рт. ст.	-7 ± 4	16 ± 4**
Легочное сосудистое сопротивление	182 ± 13 дин с см ⁻⁵	181 ± 24 дин с см ⁻⁵	-17 ± 6*	34 ± 7**
Прекапиллярное сопротивление (Ra)	146 ± 15 дин с см ⁻⁵	154 ± 22 дин с см ⁻⁵	-24 ± 5**	34 ± 6**
Посткапиллярное сопротивление (Rv)	36 ± 3 дин с см ⁻⁵	27 ± 3 дин с см ⁻⁵	8 ± 5	30 ± 5**
Отношение Ra/Rv	4.1 ± 0.8	5.7 ± 0.8	-24 ± 6**	4 ± 3
Коэффициент капиллярной фильтрации, CFC	0.04 ± 0.01 мл/мин/100 г/мм рт. ст.	0.04 ± 0.008 мл/мин/100 г/мм рт. ст.	0 ± 2	25 ± 7**

Исходные значения показателей и их изменения в процентах к исходному уровню представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая изменений показателей, m – средняя ошибка средней. Цифры со знаком (-) – снижение показателя; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$. Отсутствие звездочки – недостоверные изменения показателя.

противления. При этом возрастало не только прекапиллярное, но и посткапиллярное (венозное) сопротивление, хотя прирост последнего был менее выражен. В результате увеличивалось отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению (Ra/Rv). Некоторое снижение давления в левом предсердии было статистически недостоверным (табл. 2). Следовательно, в условиях острой тромбоэмболии легочной артерии проявляются констрикторные реакции как артериальных, так и венозных сосудов легких, влияющие на процессы фильтрационно-абсорбционного равновесия.

Применение неселективного блокатора α-адренорецепторов фентоламина приводило у животных к снижению перфузионного давления в легочной артерии, давления в левом предсердии, легочного сосудистого сопротивления и прекапиллярного сопротивления. При этом, однако, не было отмечено достоверных сдвигов посткапиллярного сопротивления, тогда как отношение пре- к посткапиллярному сопротивлению (Ra/Rv) уменьшалось. В указанных условиях капиллярное гидростатическое давление и коэффициент капиллярной фильтрации достоверно не изменялись (табл. 1).

Таблица 2. Направленность и величина изменений показателей микрогемодинамики легких при тромбоэмболии легочной артерии у кроликов с перфузией легких в контроле и на фоне блокады адренорецепторов

Показатель	Исходное значение, размерность. I серия опытов (контроль)	Изменение показателя при тромбоэмболии легочной артерии		
		В контроле	На фоне блокады альфа-адренорецепторов	На фоне блокады бета-адренорецепторов
Перфузионное давление в легочной артерии	30 ± 4 мм рт. ст.	90 ± 22**	42 ± 14*	153 ± 12**
Давление в левом предсердии	5.6 ± 0.3 мм рт. ст.	-4 ± 2	6 ± 3	4 ± 3
Кровоток в легочной артерии	136 мл/мин	0	0	0
Капиллярное гидростатическое давление (Pc)	8.9 ± 0.4 мм рт. ст.	17 ± 4**	7 ± 3	22 ± 5**
Легочное сосудистое сопротивление	239 ± 8 дин с см ⁻⁵	111 ± 31**	50 ± 17*	186 ± 15**
Прекапиллярное сопротивление (Ra)	207 ± 7 дин с см ⁻⁵	120 ± 26**	62 ± 18**	209 ± 61*
Посткапиллярное сопротивление (Rv)	32 ± 4 дин с см ⁻⁵	53 ± 11**	13 ± 4*	51 ± 16*
Отношение Ra/Rv	6.5 ± 0.5	43 ± 9**	44 ± 10**	103 ± 32*
Коэффициент капиллярной фильтрации, CFC	0.04 ± 0.01 мл/мин/100 г/мм рт. ст.	25 ± 7**	50 ± 12**	60 ± 14**

Исходные значения показателей и их изменения в процентах к исходному уровню для животных в контроле или к фону после блокады α -, β -адренорецепторов представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая изменений показателей, m – средняя ошибка средней. Цифры со знаком (-) – снижение показателя; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$. Отсутствие звездочки – недостоверные изменения показателя.

В ответ на применение блокатора β_1 -, β_2 -адренорецепторов пропранолола у кроликов повышалось перфузионное давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, пре- и посткапиллярное сопротивления. При этом отношение пре- к посткапиллярному сопротивлению (Ra/Rv) достоверно не изменялось (табл. 1). В опытах отмечено также увеличение капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации. Следовательно, блокада β -адренорецепторов сосудов легких характеризовалась противоположными по знаку сдвигами практически всех исследуемых гемодинамических показателей по сравнению с их изменениями в случае блокады α -адренорецепторов.

Тромбоэмболия легочной артерии у кроликов на фоне блокады α -адренорецепторов приводила к меньшему, чем в контроле, повышению давления в легочной артерии, капиллярного гидростатического давления, легочного сосудистого сопротивления, а также прекапиллярного и посткапиллярного сопротивлений (табл. 2). При этом отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению (Ra/Rv) было таким же, как и у животных в контроле, а сдвиги давления в левом предсердии оказались статистически не достоверными. Обратил на себя внимание факт, что коэффициент капиллярной фильтрации в указанных условиях возрастал практически в два раза больше, чем при тромбоэмболии легочной артерии у кроликов в контроле (табл. 2).

В условиях же блокады β -адренорецепторов в ответ на тромбоэмболию легочной артерии величины прироста большинства исследуемых гемодинамических показателей были выражены в большей степени, чем на фоне блокады α -адренорецепторов, за исключением коэффициента капиллярной фильтрации, повышение которого в обоих случаях было примерно одинаковым. Увеличение же давления в левом предсердии оказалось статистически недостоверным (табл. 2). Таким образом, при тромбоэмболии легочной артерии в условиях блокады β -адренорецепторов отмечено усиление α -адренергических механизмов констрикторных реакций артериальных и венозных сосудов легких. Однако это усиление не вызывало большего повышения коэффициента капиллярной фильтрации по сравнению с его приростом при эмболизации легочной артерии на фоне блокады α -адренорецепторов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ сдвигов показателей легочной макро- и микрогемодинамики и фильтрационно-абсорбционного равновесия при моделировании тромбоэмболии легочной артерии у кроликов в контроле и на фоне блокады α - и β -адренорецепторов. Данная работа кардинально отличается от большинства современных исследований, касающихся изучения механизмов регуляции тонуса легочных сосудов в норме и при патологических изменениях, которые, как отмечено выше, выполнены на изолированных сосудистых колечках, легочных срезах или клеточных культурах [4, 5, 7, 8, 10, 15, 17, 21] и не позволяют представить целостную картину легочной микроциркуляции и механизмов ее изменений при моделировании гемодинамических нарушений.

Следует особо подчеркнуть, что измерение капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации, пре- и посткапиллярного сопротивления представляет собой методически и технически весьма сложную и дорогостоящую задачу даже в стационарных условиях легочного кровообращения [3]. Для изучения указанных выше гемодинамических параметров зарубежные авторы, как правило, используют гравиметрический метод, предусматривающий непрерывную регистрацию массы изолированных перфузируемых легких [18, 25]. Так, в работе [18] в условиях перфузии изолированных легких показано, что при активации α -адренорецепторов фенилэфрином констрикторные реакции легочных артериальных сосудов в ответ на острую гипоксическую гипоксию возрастают. Однако недостатком гравиметрического метода даже на интактных легких являются их дыхательные экскурсии, отражающиеся на записи массы и затрудняющие получение достоверной оценки ее изменений. Поэтому для изучения характера взаимодействия α - и β -адренергических механизмов при реакциях сосудов легких в ответ на легочную тромбоэмболию нами был применен метод волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови [23].

Результаты проведенных опытов на изолированных легких у кроликов в контроле показали, что при тромбоэмболии легочной артерии на фоне повышения давления в ней возрастали капиллярное гидростатическое давление, коэффициент капиллярной фильтрации и легочное сосудистое сопротивление. При этом увеличивались пре- и посткапиллярное (венозное) сопротивление, хотя прирост последнего был менее выражен. В результате увеличивались отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению (R_a/R_v). Можно поэтому полагать, что увеличение коэффициента капиллярной фильтрации в указанных условиях было обусловлено преимущественным повышением прекапиллярного сопротивления, соотношения R_a/R_v и капиллярного гидростатического давления. Следовательно, проявляющиеся в условиях острой тромбоэмболии легочной артерии констрикторные реакции как артериальных, так и венозных сосудов легких, влияют на процессы фильтрации

онно-абсорбционного равновесия. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных нами исследований [23].

В условиях блокады α -адренорецепторов фентоламином у животных отмечено уменьшение давления в легочной артерии, давления в левом предсердии, легочного сосудистого сопротивления и прекапиллярного сопротивления. При этом сдвиги посткапиллярного сопротивления были недостоверными, отношение пре- к посткапиллярному сопротивлению (R_a/R_v) уменьшалось, а капиллярное гидростатическое давление и коэффициент капиллярной фильтрации также достоверно не изменялись (табл. 1). В работе [25] также не было отмечено достоверных сдвигов коэффициента капиллярной фильтрации в ответ на применение фентоламина.

На фоне блокады β -адренорецепторов большинство исследуемых показателей легочной микроциркуляции возрастало, т.е. их сдвиги были противоположными по знаку по сравнению с таковыми в случае блокады α -адренорецепторов. Рост коэффициента капиллярной фильтрации в ответ на применение пропранолола можно объяснить увеличением посткапиллярного сопротивления, а также капиллярного гидростатического давления. Таким образом, результаты этих опытов свидетельствуют о наличии в условиях перфузии изолированных легких нейрогенного компонента тонуса легочных артериальных и венозных сосудов, обусловленного симпатическими адренергическими влияниями [2, 10, 18, 23].

При тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады α -адренорецепторов фентоламином давление в легочной артерии, капиллярное гидростатическое давление и легочное сосудистое сопротивление возрастали меньше, чем в контроле. При этом величины прироста прекапиллярного и посткапиллярного сопротивлений были меньше, чем в контроле, а отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению (R_a/R_v) в обоих случаях было практически одинаковым (табл. 2). Следовательно, в указанных условиях фентоламин блокировал адренергические механизмы констрикторных реакций как артериальных, так и венозных сосудов легких.

Вместе с тем, обратил на себя внимание тот факт, что коэффициент капиллярной фильтрации при легочной тромбоэмболии на фоне блокады α -адренорецепторов возрастал практически в два раза больше, чем в контроле (табл. 2). Поскольку, как отмечено выше, в обоих случаях отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению (R_a/R_v) было практически одинаковым, можно полагать, что возрастание коэффициента капиллярной фильтрации было обусловлено преимущественно повышением проницаемости стенки капилляров. Если бы прирост посткапиллярного сопротивления (R_v) был более выражен, чем в контроле, то тогда повышение коэффициента капиллярной фильтрации можно было объяснить сдвигами фильтрационно-абсорбционного равновесия. Но поскольку величина посткапиллярного сопротивления в условиях тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады α -адренорецепторов была меньше, чем в контроле, то высказанное предположение о роли повышения проницаемости стенки капилляров в росте коэффициента капиллярной фильтрации является более правомочным. Нельзя исключить, что повышение указанного показателя могло быть следствием активации катехоламинами β -адренорецепторов эндотелия легочных сосудов, которая усиливалась на фоне блокады α -адренорецепторов. В работах [15, 21] представлены сведения о роли β -адренорецепторов эндотелия в регуляции проницаемости микрососудов легких, в частности, для липополисахаридов. Показано [21], что активация β_2 -адренорецепторов оказывает протективное действие на эндотелиальные клетки легочных микрососудов.

Поэтому, естественно, возник вопрос, каковы будут изменения микроциркуляции легких при эмболии легочной артерии на фоне блокады β -адренорецепторов. Результаты опытов показали, что в ответ на тромбоэмболию легочной артерии в

условиях применения β -блокатора пропранолола большинство исследуемых гемодинамических показателей, в том числе капиллярное гидростатическое давление, пре- и посткапиллярное сопротивление, возрастали в большей степени, чем на фоне блокады α -адренорецепторов. Важно особо отметить, что прирост капиллярного гидростатического давления при эмболизации легочной артерии в условиях блокады β -адренорецепторов был практически в три раза больше такового на фоне применения α -блокатора фентоламина. Вместе с тем, повышение коэффициента капиллярной фильтрации в обоих случаях было примерно одинаковым (табл. 2). Таким образом, хотя при тромбоэмболии легочной артерии в условиях блокады β -адренорецепторов и отмечено усиление α -адренергических механизмов констрикторных реакций артериальных и венозных сосудов легких, но оно не вызывало большего повышения коэффициента капиллярной фильтрации по сравнению с его приростом при эмболизации легочной артерии на фоне блокады α -адренорецепторов. Следовательно, можно полагать, что сдвиги коэффициента капиллярной фильтрации в условиях тромбоэмболии легочной артерии обусловлены не только изменениями капиллярного гидростатического давления, соотношения пре- и посткапиллярного сопротивлений (R_a/R_v), но и проницаемостью эндотелия, которая зависит от активации его адренорецепторов.

Результаты проведенных опытов позволяют предположить, что активация катехоламинами β -адренорецепторов эндотелия сосудов способствует увеличению его проницаемости, что проявилось в опытах с применением α -блокатора фентоламина: в ответ на легочную тромбоэмболию коэффициент капиллярной фильтрации возрастал больше, чем в контроле (табл. 2). Напротив, активация α -адренорецепторов эндотелия легочных сосудов приводит к уменьшению его проницаемости: в условиях блокады β -адренорецепторов при тромбоэмболии легочной артерии на фоне выраженного увеличения капиллярного гидростатического давления, пре- и посткапиллярного сопротивлений и соотношения R_a/R_v , коэффициент капиллярной фильтрации возрастал практически на такую же величину, как и на фоне блокады α -адренорецепторов. При этом нельзя, однако, исключить то, что в условиях применения пропранолола, который является блокатором β_1 -, β_2 -адренорецепторов, при тромбоэмболии легочной артерии могли активироваться и β_3 -адренорецепторы, представленные как в эндотелиальных так и гладкомышечных клетках сосудов [7, 8, 11–13]. Однако это предположение нуждается в дополнительных исследованиях.

Таким образом, реципрокный характер взаимодействия между α - и β -адренергическими механизмами в условиях тромбоэмболии легочной артерии существует не только при регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток легочных сосудов, но и оказывает влияние на проницаемость эндотелия.

Вместе с тем, следует отметить, что в нашем исследовании не было проведено определения коэффициента осмотического отражения, показывающего проницаемость мембран капилляров для белков. Это обусловлено тем, что в опытах рассматривались сдвиги легочной микроциркуляции на 5-й минуте после тромбоэмболии. Изменения же коэффициента осмотического отражения происходят в более длительном временном интервале, спустя 1–2 ч после ишемии легочной ткани, и являются характерными при развитии реперфузионного отека легких [26]. Поэтому можно полагать, что в проведенных опытах сдвиги проницаемости капилляров для белков были слабовыраженными и не оказывали существенного влияния на сдвиги легочной микроциркуляции.

Таким образом, в проведенном исследовании впервые показано, что при тромбоэмболии легочной артерии у кроликов на фоне блокады α -адренорецепторов показатели микроциркуляции легких возрастали в меньшей степени, чем у животных в контроле, а коэффициент капиллярной фильтрации, напротив, увеличивался в

два раза больше. В ответ на легочную тромбоэмболию в условиях блокады β -адренорецепторов большинство исследуемых гемодинамических показателей возрастало в большей степени, чем на фоне блокады α -адренорецепторов. При этом отношение прекапиллярного сопротивления к посткапиллярному было также более выраженным, чем в условиях блокады α -адренорецепторов. Однако в обоих случаях коэффициент капиллярной фильтрации увеличивался примерно в равной степени. Можно поэтому полагать, что величина его сдвигов в условиях легочной тромбоэмболии обусловлена не только изменениями капиллярного гидростатического давления, соотношения пре- и посткапиллярного сопротивлений, но и реципрокным характером взаимодействия α - и β -адренергических механизмов регуляции проницаемости эндотелия сосудов легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физиология и патофизиология легочных сосудов. Пер. с англ. Ред. Е.К. Уэйр и Дж.Т. Ривс. М.: Медицина, 1995. [Pulmonary vascular physiology and pathophysiology. (translated). Edited by E. Kenneth Weir, John T. Reeves. Moscow: Medicina, 1995 (In Russ.)].
2. Vaillancourt M., Chia P., Sarji S., Nguyen J., Hoftman N., Ruffenach G., Eghbali M., Mahajan A., Umar S. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 18(1): 201–216. 2017.
3. Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И., Шайдаков Е.В. Легочная гемодинамика при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 103 (11): 1225–1240. 2017. [Evlakhov V.I., Poyassov I.Z., Ovsyannikov V.I., Shaidakov E.V. Pulmonary hemodynamics following chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ. J. Physiol.* 103 (11): 1225–1240. 2017. (In Russ.)]
4. Görnemann T., von Wenckstern H., Kleuser B., Villalón C.M., Centurión D., Jähnichen S., Pertz H.H. Characterization of the postjunctional alpha 2C-adrenoceptor mediating vasoconstriction to UK14304 in porcine pulmonary veins. *Br. J. Pharmacol.* 151(2): 186–194. 2007.
5. Görnemann T., Villalón C.M., Centurión D., Pertz H.H. Phenylephrine contracts porcine pulmonary veins via alpha(1B)-, alpha(1D)-, and alpha(2)-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 613 (1–3): 86–92. 2009.
6. Kaye A.D., Hoover J.M., Baber S.R., Ibrahim I.N., Fields A.M. Effects of norepinephrine on alpha-subtype receptors in the feline pulmonary vascular bed. *Crit. Care Med.* 32(11): 2300–2303. 2004.
7. Bronquard C., Maupoil V., Arbeille B., Fetissov F., Findlay I., Cosnay P., Freslon J.L. Contractile and relaxant properties of rat-isolated pulmonary veins related to localization and histology. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 21 (1): 55–65. 2007.
8. Davel A.P., Victorio J.A., Delbin M.A., Fukuda L.E., Rossoni L.V. Enhanced endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery following β -adrenergic overstimulation: involvement of the NO/cGMP/VASP pathway. *Life Sci.* 125 (1): 49–56. 2015.
9. Rassler B. Role of α - and β -adrenergic mechanisms in the pathogenesis of pulmonary injuries characterized by edema, inflammation and fibrosis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 13(3): 197–207. 2013.
10. Rieg A.D., Rossaint R., Uhlig S., Martin C. Cardiovascular agents affect the tone of pulmonary arteries and veins in precision-cut lung slices. *PLoS One.* 6(12): 296–298. 2011.
11. Dessy C., Moniotte S., Ghisdal P., Havaux X., Noirhomme P., Balligand J.L. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. *Circulation.* 110 (8): 948–954. 2004.
12. Guimarães S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 53 (2): 319–356. 2001.
13. Shiina S., Kanemura A., Suzuki C., Yamaki F., Obara K., Chino D., Tanaka Y. β -Adrenoceptor subtypes and cAMP role in adrenaline- and noradrenaline-induced relaxation in the rat thoracic aorta. *J. Smooth Muscle Res.* 54 (1): 1–12. 2018.
14. Vanhoutte P.M. Endothelial adrenoceptors. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 38 (5): 796–808. 2001.
15. Yang J., Sun H., Zhang J., Hu M., Wang J., Wu G., Wang G. Regulation of β -adrenergic receptor trafficking and lung microvascular endothelial cell permeability by Rab5 GTPase. *Int. J. Biol. Sci.* 11(8): 868–878. 2015.
16. Sorriento D., Santulli G., Del Giudice C., Anastasio A., Trimarco B., Iaccarino G. Endothelial cells are able to synthesize and release catecholamines both in vitro and in vivo. *Hypertension.* 60(1): 129–36. 2012.
17. Salvi S.S. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest.* 115(6): 1708 – 1719. 1999.

18. *Ketabchi F., Karimi Z., Shid-Moosavi S.M.* Sustained Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Perfused Rat Lung: Effect of α_1 -adrenergic Receptor Agonist. *Iran Journ. Med. Sci.* 39 (3): 275–81. 2014.
19. *Looft-Wilson R.C., Todd S.E., Araj C.A., Mutchler S.M., Goodell C.A.* Alpha(1)-adrenergic-mediated eNOS phosphorylation in intact arteries. *Vascul. Pharmacol.* 58(1): 112–117. 2013.
20. *Tuttle J.L., Falcone J.C.* Nitric oxide release during alpha 1-adrenoceptor-mediated constriction of arterioles. *Am. J. Physiol.(Heart Circ. Physiol.)*. 281(3): H873–881. 2001.
21. *Li Y., Wang G., Lin K., Yin H., Zhou C., Liu T., Wu G., Qian G.* Rab1 GTPase promotes expression of beta-adrenergic receptors in rat pulmonary microvascular endothelial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42 (7): 1201–1209. 2010.
22. *Евлахов В.И., Поясов И.З., Шайдаков Е.В.* Гемодинамика в легких при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады альфа-адренорецепторов. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 102 (7): 815–824. 2016. [*Evlakhov V.I., Poyassov I.Z., Shaidakov E.V.* The pulmonary hemodynamics following experimental pulmonary thromboembolism and after blockade of the alpha-adrenoceptors. *Russ. J. Physiol.* 102 (7): 815–824. 2016. (In Russ.)].
23. *Евлахов В.И., Поясов И.З., Шайдаков Е.В.* Роль реакций венозных сосудов легких в изменениях легочной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 103 (7): 778–788. 2017. [*Evlakhov V.I., Poyassov I.Z., Shaidakov E.V.* The role of pulmonary veins reactions in the pulmonary hemodynamic changes after experimental acute pulmonary embolism. *Russ. J. Physiol.* 103 (7): 778–788. 2017. (In Russ.)].
24. *Chen H.M., Duan Y.Y., Li J., Zhou N., Yuan L.J., Cao T.S., Hou W., Zhang H.X., Cao W., Yang Y.H.* A rabbit model with acute thrombo-embolic pulmonary hypertension created with echocardiography guidance. *Ultrasound Med. Biol.* 34(2): 221–227. 2008.
25. *Sakakibara H., Hashiba Y., Taki K., Kawanishi M., Shimada Y., Ishikawa N.* Effect of sympathetic nerve stimulation on lung vascular permeability in the rat. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 145 (3): 685–692. 1992.
26. *Yamagishi H., Yamashita C., Okada M.* Preventive influence of inhaled nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury. *Surg. Today.* 29(9): 897–901. 1999.

Pulmonary Macro- and Microhemodynamics after the Blockade of Alfa- and Beta-Adrenoceptors in the Experimental Pulmonary Thromboembolism Model

V. I. Evlakhov^{a, b, *}, I. Z. Poyassov^{a, c}

^a*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia*

^b*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

^c*Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: viespbu@mail.ru*

The pulmonary microhemodynamics changes in the experimental pulmonary thromboembolism model were studied in acute experiments on anesthetized rabbits with isolated dual channels lungs perfusion in control and after the blockade of α -adrenoceptors with phentolamine and β -adrenoceptors with propranolol. In control animals, pulmonary embolism caused the increasing of the pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, and precapillary resistance as well as elevating of the capillary filtration coefficient and postcapillary resistance. Phentolamine caused the decrease of the pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, and precapillary resistance. After the propranolol injection, the changes in most of the investigated parameters were opposite comparing with their shifts after the blockade of α -adrenoceptors. In the last case, pulmonary thromboembolism caused less increasing of the pulmonary microcirculatory parameters. However, the capillary filtration coefficient was elevated more, then in the control animals. In case of pulmonary thromboembolism after the blockade of the β -adrenoceptors, the most of the hemodynamic parameters increased more, than after the blockade of α -adrenoceptors; in both cases the capillary filtration coefficient increased to the same level. The value of its changes is determined of the reciprocal interaction of the α - and β -adrenergic mechanisms of the regulation of the permeability of the endothelium of the pulmonary vessels.

Keywords: pulmonary embolism, isolated lung, capillary filtration coefficient, pulmonary veins, α -adrenoceptors, β -adrenoceptors

ЦИТИРОВАТЬ:

Евлахов В.И., Поясов И.З. Макро- и микрогемодинамика легких при экспериментальной тромбоземболии легочной артерии в условиях блокады альфа- и бета-адренорецепторов. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(7): 902–912.

DOI: 10.1134/S0869813919070033

TO CITE THIS ARTICLE:

Evlakhov V.I., Poyassov I.Z. Pulmonary Macro- and Microhemodynamics after the Blockade of Alfa- and Beta-Adrenoceptors in the Experimental Pulmonary Thromboembolism Model. Russian Journal of Physiology. 105(7): 902–912.

DOI: 10.1134/S0869813919070033