

DOI: 10.7868/S0869813918100064

**АЛЬФА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
КОНСТРИКТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ  
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

© В. И. Евлахов, И. З. Поясов

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

В острых опытах на 30 кроликах изучали изменения легочной гемодинамики при моделировании тромбоэмболии легочной артерии в условиях двухканальной перфузии изолированных легких постоянным объемом, а также целостного кровообращения в контроле и на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином. Тромбоэмболия легочной артерии при перфузии легких приводила к повышению давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и прекапиллярного сопротивления. У животных также отмечено возрастание среднего капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации и посткапиллярного (венозного) сопротивления. При тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов давление в легочной артерии, капиллярное гидростатическое давление, легочное сосудистое сопротивление, прекапиллярное и посткапиллярное сопротивления возрастали меньше, чем в контроле, а коэффициент капиллярной фильтрации повышался в большей степени. В случае тромбоэмболии легочной артерии в условиях целостного кровообращения в контроле сердечный выброс уменьшался более выраженно, чем легочный кровоток; кровоток по краниальной полой вене снижался меньше, чем по каудальной. При тромбоэмболии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов указанные показатели снижались примерно на одинаковую величину. Полученные данные свидетельствуют об участии  $\alpha$ -адренергических механизмов в констрикторных реакциях не только артериальных, но и венозных сосудов легких в условиях тромбоэмболии легочной артерии.

*Ключевые слова:* тромбоэмболия легочной артерии, легочная гемодинамика, изолированные легкие, коэффициент капиллярной фильтрации, легочные вены,  $\alpha$ -адренорецепторы.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 10. С. 1190—1201. 2018

*V. I. Evlakhov, I. Z. Poyassov.* ALFA-ADRENERGIC MECHANISMS OF THE PULMONARY VEINS CONSTRICTOR REACTIONS IN THE EXPERIMENTAL PULMONARY THROMBOEMBOLISM MODEL. Institute of Experimental Medicine; St. Petersburg, Russia; E-mail: viespbu@mail.ru.

The pulmonary hemodynamics changes in the experimental pulmonary embolism model were studied in acute experiments on 30 anesthetized rabbits with isolated dual channels lungs perfu-

sion and intact circulation in control and after the blockade of  $\alpha$ -adrenoceptors with phentolamine. Pulmonary thromboembolism in the isolated perfused lungs 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 (venous) resistance. After the blockade of  $\alpha$ -adrenoceptors pulmonary thromboembolism caused less increasing of the pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, pre- and postcapillary resistance, than in control, however, the capillary filtration coefficient was elevated more, then in the last case. After the acute pulmonary embolism in animals with intact circulation the cardiac output decreased more than the pulmonary artery flow; the superior vena cava flow decreased less than the inferior vena cava flow. After the blockade of the  $\alpha$ -adrenoceptors pulmonary thromboembolism caused no any disbalances between the decreasing of the cardiac output and pulmonary flow as well as between the decreasing of superior and inferior venae cavae flows. Thus we concluded, that  $\alpha$ -adrenergic mechanisms are involved in the constrictor reactions both pulmonary arterial and venous vessels after the acute pulmonary thromboembolism.

*Key words:* pulmonary embolism, pulmonary hemodynamics, isolated lung, capillary filtration coefficient, pulmonary veins,  $\alpha$ -adrenoceptors.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 10. P. 1190—1201. 2018

В клинической и физиологической литературе широко распространено мнение о том, что легочная гипертензия, развивающаяся в условиях острой тромбоземболии легочной артерии, относится к «прекапиллярному» типу и развивается преимущественно за счет вазоконстрикции легочных артериальных сосудов [1, 5, 10]. Можно, однако, полагать, что высвобождающиеся из эндотелия и тромбов биологически активные вещества оказывают констрикторные влияния не только на легочные артериальные, но и венозные сосуды. В ранее проведенных исследованиях [3] нами было показано, что при тромбоземболии легочной артерии в условиях перфузии изолированных легких на фоне повышения давления в легочной артерии и прекапиллярного сопротивления возрастает также и посткапиллярное (венозное) сопротивление. Следовательно, в указанных условиях проявляются констрикторные реакции не только артериальных, но и венозных сосудов легких [3].

Известно, что как в артериальных, так и легочных венозных сосудах имеются  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -постсинаптические адренергические рецепторы, активация которых вызывает вазоконстрикцию [11, 12, 16, 18, 22]. В работе [17] показана роль катехоламинов в развитии отека легких. Кроме того, катехоламины также усиливают агрегацию тромбоцитов, что наряду с сужением легочных сосудов способствует дальнейшему возрастанию их сопротивления [18, 23]. Более того, в исследовании [21] установлено, что в условиях ишемии эндотелий сосудов может синтезировать катехоламины. В ряде работ также имеются сведения о ведущей роли  $\alpha_1$ -адренергических механизмов в патогенезе идиопатической легочной гипертензии [16, 19, 22] и легочной гипоксической вазоконстрикции [15, 22]. Однако вопрос о роли адренергических механизмов в патогенезе легочной гипертензии в условиях острой тромбоземболии легочной артерии в литературе освещен недостаточно. В ранее проведенных исследованиях нами было показано, что в условиях тромбоземболии легочной артерии активация  $\alpha$ -адренергических механизмов способствует повышению легочного сосудистого сопротивления [2]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют работы, касающиеся изучения роли  $\alpha$ -адренергических механизмов в констрикторных реакциях легочных вен в условиях тромбоземболии легочной артерии. Кроме того, в литературе нет ответа на вопрос о том, каким образом участие этих механизмов проявляется при тромбоземболии легочной артерии у животных в условиях целостного кровообращения и каковы будут соотношения сдвигов легочной и системной гемодинамики. Поэтому целью исследова-

ния явилось изучение характера и величины изменений легочной макро- и микрогемодинамики, а также системного кровообращения при экспериментальной микротромбоэмболии легочной артерии в контроле и в условиях блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином.

## МЕТОДИКА 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 30 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 см<sup>3</sup>/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  $94.5 \pm 4.2$  и  $37.2 \pm 2.4$  мм рт. ст., а pH —  $7.36 \pm 0.02$  и оставались практически неизменными в течение опыта.

Проведено четыре серии экспериментов. В первой из них (7 кроликов) тромбоэмболия легочной артерии проводилась в условиях перфузии изолированных легких *in situ* по модифицированной методике двухканальным насосом постоянного расхода производства ФГБНУ «ИЭМ» [3]. Вначале у кроликов забирали кровь в катетер длиной 15 см, внутренним диаметром 0.8 мм и 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 [2, 3, 7]. 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 [3]. В опытах определяли величину среднего капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации, а также рассчитывали прекапиллярное и посткапиллярное сопротивление перфузируемых легких. Кроме того, рассчитывали отношение прекапиллярного сопротивления к посткапиллярному (Ra/Rv) [3]. 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 неселективный блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламин в дозе 1.5—2.0 мг/кг, а затем моделировали тромбоэмболию легочной артерии, как и в первой серии опытов.

В третьей серии экспериментов (7 кроликов) тромбоэмболию легочной артерии моделировали в условиях целостного кровообращения путем введения животным в левую яремную вену эмболов болусно в 2 мл физиологического раствора. В четвертой серии опытов (8 животных) в условиях целостного кровообращения кроликам вначале внутривенно вводили неселективный блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламин в дозе 1.5—2 мг/кг [2] и через

15—20 мин после его применения моделировали тромбоэмболию легочной артерии, как и в третьей серии опытов.

В этих экспериментах артериальное давление у кроликов измеряли в левой сонной артерии тензодатчиком MLT0380/D (AD Instruments, Австралия), а давление в легочной артерии — датчиком такого же типа при помощи катетера диаметром 1.5 мм, проведенного в указанную артерию через переднюю стенку правого желудочка [2, 3]. Давление в левом предсердии у животных измеряли тензодатчиком MLT00699 («AD Instruments», Австралия) при введении катетера в предсердие через его ушко. Частоту сердечных сокращений у кроликов определяли кардиотаксометром по интервалу R-R электрокардиограммы, регистрируемой во 2-м стандартном отведении. Измерение кровотоков в легочной артерии и по полым венам, а также сердечного выброса (в восходящей аорте) осуществляли манжеточными датчиками ультразвукового расходомера T-206 (Transonic, США). Легочное сосудистое сопротивление рассчитывали по формуле Пуазейля [2, 3], а венозный возврат крови к сердцу — по сумме кровотоков в полых венах [2, 3].

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.) программ на компьютере IBM PC Pentium.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные значения исследуемых показателей легочной гемодинамики у животных первой и второй серии экспериментов с перфузией изолированных легких представлены в табл. 1. Различия были статистически недостоверны. Из данных этой таблицы следует, что при тромбоэмболии легочной артерии у кроликов возрастали давление в легочной артерии, капиллярное гидростатическое давление, легочное сосудистое сопротивление, прекапиллярное и посткапиллярное сопротивления. Однако последнее возрастало в меньшей степени, чем прекапиллярное, и при этом увеличивались отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению ( $R_a/R_v$ ), а также коэффициент капиллярной фильтрации. Отмеченное в опытах некоторое снижение давления в левом предсердии было статистически недостоверным (табл. 1). Следовательно, в условиях острой тромбоэмболии легочной артерии проявляются констрикторные реакции не только артериальных, но и венозных сосудов легких, влияющие на процессы фильтрационно-абсорбционного равновесия.

С целью проверки гипотезы участия адренергических механизмов в констрикторных реакциях легочных артериальных и венозных сосудов при тромбоэмболии легочной артерии были проведены опыты, в которых указанная патология моделировалась в условиях блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином.

Применение этого препарата приводило у животных к снижению давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления, прекапиллярного сопротивления и давления в левом предсердии (табл. 1). Уменьшение

Таблица 1

Характер и величина изменений показателей легочной макро- и микрогемодинамики при тромбэмболии легочной артерии у кроликов с перфузией легких в контроле и на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов

Показатель	Исходное значение, размерность		Изменение показателя при тромбэмболии легочной артерии	Изменение показателя после приёма фенголамина
	II серия опытов			
	I серия опытов	в контроле		
Перфузионное давление в легочной артерии	30 ± 4 мм рт. ст.	24 ± 3 мм рт. ст.	90 ± 22**	42 ± 14*
Давление в левом предсердии	5.6 ± 0.3 мм рт. ст.	5.4 ± 0.5 мм рт. ст.	-4 ± 2	6 ± 3
Кровоток в легочной артерии	136 мл/мин	136 мл/мин	0	0
Капиллярное гидростатическое давление (Pc)	8.9 ± 0.4 мм рт. ст.	9.1 ± 0.4 мм рт. ст.	17 ± 4**	7 ± 3
Легочное сосудистое сопротивление	239 ± 8 дин · с · см <sup>-5</sup>	182 ± 13 дин · с · см <sup>-5</sup>	111 ± 31**	50 ± 17*
Прекапиллярное сопротивление (Ra)	207 ± 7 дин · с · см <sup>-5</sup>	146 ± 15 дин · с · см <sup>-5</sup>	120 ± 26**	62 ± 18*
Посткапиллярное сопротивление (Rv)	32 ± 4 дин · с · см <sup>-5</sup>	36 ± 3 дин · с · см <sup>-5</sup>	53 ± 11**	13 ± 4*
Отношение Ra/Rv	6.5 ± 0.5	4.1 ± 0.8	43 ± 9**	44 ± 10**
Коэффициент капиллярной фильтрации, CFC	0.04 ± 0.01 мл/мин/100 г/мм рт. ст.	0.04 ± 0.01 мл/мин/100 г/мм рт. ст.	25 ± 7**	50 ± 12*

Примечание (здесь и в табл. 2). Изменения показателей представлены в процентах к исходному уровню в виде М ± m, где М — средняя арифметическая изменений показателей, m — средняя ошибка средней. Цифры со знаком (-) — снижение показателя. \* p < 0.05; \*\* p < 0.01. Отсутствие звездочки — недостоверные изменения показателя.

последнего может косвенно свидетельствовать и о снижении сопротивления легочных венозных сосудов, хотя расчетный показатель посткапиллярного сопротивления достоверно не изменялся. При этом также не отмечено достоверных сдвигов капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации (табл. 1).

Тромбоэмболия легочной артерии у кроликов на фоне блокады  $\alpha$ -адрено-рецепторов приводила к меньшему, чем в контроле, повышению давления в легочной артерии, капиллярного гидростатического давления, легочного сосудистого сопротивления, а также прекапиллярного и посткапиллярного сопротивлений (табл. 1). При этом отношение прекапиллярного к посткапиллярному сопротивлению ( $R_a/R_v$ ) было таким же, как и у животных в контроле, а сдвиги давления в левом предсердии не были статистически 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. 1).

Таким образом, результаты экспериментов на изолированных легких показали, что при тромбоэмболии легочной артерии адренергические механизмы участвуют в констрикторных реакциях не только артериальных, но и венозных сосудов легких.

В этом плане, естественно, возник вопрос, каким образом участие этих механизмов проявляется при моделировании тромбоэмболии легочной артерии у животных в условиях целостного кровообращения. Исходные значения исследуемых показателей легочной гемодинамики у кроликов третьей и четвертой серии опытов представлены в табл. 2. Различия были статистически недостоверны.

Применение эмболов у животных в контроле на фоне снижения артериального давления вызывало повышение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, тогда как легочный кровоток и давление в левом предсердии уменьшались (табл. 2). В указанных условиях сердечный выброс снижался в большей степени, чем легочный кровоток, что может свидетельствовать о депонировании крови в легких. Обратил также на себя внимание факт, что при тромбоэмболии легочной артерии кровоток по краниальной полой вене снижался меньше, чем по каудальной (табл. 2), что было отмечено и в предыдущих исследованиях [2, 3]. Эти различия косвенно свидетельствуют о возрастании шунтирующего бронхиального кровотока. Следовательно, дисбаланс величин сердечного выброса и легочного кровотока, равно как и кровотоков по полым венам, мог быть обусловлен возрастанием посткапиллярного сопротивления, т. е. констрикторными реакциями венозных сосудов легких.

При тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов давление в легочной артерии возрастало, а кровоток уменьшался практически в такой же степени, как и у животных в контроле. Различия же величин легочного сосудистого сопротивления в обоих случаях были статистически недостоверными, хотя при тромбоэмболии легочной артерии в условиях применения фентоламина оно повышалось меньше, чем у кроликов в контроле (табл. 2). Вместе с тем в ответ на легочную тромбоэмболию в условиях блокады  $\alpha$ -адренорецепторов сердечный выброс и кровоток в легочной артерии снижались практически в равной степени, т. е. дисбаланс между величинами этих показателей, отмеченный у животных в контроле, отсутствовал. Кровотоки по полым венам в указанных условиях также уменьшались практически одинаково, тогда как у животных в контроле при тромбоэмболии легочной артерии кровоток по краниальной полой вене снижался меньше, чем по кау-

Таблица 2

Направленность и величина изменений показателей гемодинамики в легких при тромбозмболии легочной артерии у кроликов с целостным кровообращением в контроле и на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов

Показатель	Исходное значение, размерность		Изменение показателя при тромбозмболии легочной артерии		Изменение показателя после применения фентоламина
	IV серия опытов		на фоне блокады $\alpha$ -адренорецепторов		
	III серия опытов	IV серия опытов	в контроле	на фоне блокады $\alpha$ -адренорецепторов	
Давление в легочной артерии	26 ± 4 мм рт. ст.	21 ± 3 мм рт. ст.	23 ± 9*	22 ± 5**	-18 ± 6*
Кровоток в легочной артерии	212 ± 23 мл/мин	196 ± 18 мл/мин	-31 ± 8**	-32 ± 7**	-19 ± 4**
Давление в левом предсердии	4.6 ± 0.2 мм рт. ст.	4.4 ± 0.1 мм рт. ст.	-17 ± 4**	-6 ± 2*	-16 ± 4**
Легочное сосудистое сопротивление	134 ± 18 дин · с · см <sup>-5</sup>	112 ± 24 дин · с · см <sup>-5</sup>	92 ± 24**	83 ± 18**	2 ± 2
Артериальное давление	82 ± 6 мм рт. ст.	78 ± 7 мм рт. ст.	-21 ± 8*	-15 ± 6*	-54 ± 11**
Сердечный выброс	216 ± 20 мл/мин	198 ± 24 мл/мин	-43 ± 10**	-29 ± 6**	-7 ± 2**
Кровоток по краниальной поллой вене	26 ± 8 мл/мин	28 ± 7 мл/мин	-27 ± 6**	-31 ± 8**	-33 ± 7**
Кровоток по каудальной поллой вене	188 ± 19 мл/мин	165 ± 18 мл/мин	-45 ± 12**	-34 ± 8**	-11 ± 3**
Венозный возврат	214 ± 23 мл/мин	193 ± 22 мл/мин	-43 ± 9**	-33 ± 7**	-15 ± 4**
Частота сердечных сокращений	246 ± 15 уд/мин	258 ± 12 уд/мин	-8 ± 2**	-3 ± 2	2 ± 1

дальной (табл. 2). Следовательно, изменения резистивной и емкостной функции легочных венозных сосудов в ответ на активацию адренергических механизмов при тромбоэмболии легочной артерии в условиях целостной системы кровообращения проявляются, главным образом, в сдвигах потоковых, т. е. ее динамических характеристик.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании с целью проверки гипотезы участия адренергических механизмов в констрикторных реакциях венозных сосудов легких изучали характер и величину изменений легочной макро- и микрогемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии у кроликов в контроле и в условиях блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином.

В литературе имеются сведения о том, что в условиях хронической легочной тромбоэмболической гипертензии происходит ремоделирование не только артериальных, но и венозных сосудов легких [4, 6]. В клиническом исследовании [14] при гистологическом анализе ткани легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией была выявлена венопатия, т. е. склеротические повреждения, фибротическое утолщение интимы венозных сосудов, а также пролиферация гладкомышечных клеток.

В обзорной статье [9] показано, что сопротивление легочных венозных сосудов, определяемое при морфометрическом измерении длины и диаметра сосудов легких кошек, может достигать до 49 % величины суммарного легочного сосудистого сопротивления. Следовательно, в малом круге кровообращения сопротивление вен может вносить больший вклад в величину легочного сосудистого сопротивления по сравнению с вкладом венозных сосудов в сосудистое сопротивление большого круга кровообращения. По-видимому, это обусловлено более выраженными, чем в большом круге, разветвлениями легочных венозных сосудов и зависимостью сопротивления венозных сосудов легких от трансмурального давления [9].

Кроме того, в литературе имеются сведения о наличии активных механизмов регуляции тонуса легочных вен, являющихся результатом изменения функции их гладкомышечных клеток [11, 12, 18, 22]. Так, в работах [11, 12], выполненных на изолированных колечках легочных вен, показано наличие в них  $\alpha_{1B}$ -,  $\alpha_{1D}$ - и  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов, активация которых вызывает их констрикцию. Причем констрикторные реакции легочных вен в ответ на активацию  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов усиливаются на фоне повышенного тонуса легочных венозных сосудов. Авторы поэтому полагают, что одним из направлений лечения легочной гипертензии могло бы быть использование селективных антагонистов  $\alpha_{2C}$ -адренорецепторов [11].

Вместе с тем сведения о характере и величине изменений сопротивления венозных сосудов легких, равно как и о сдвигах показателей легочной микрогемодинамики в условиях острой тромбоэмболии легочной артерии, в литературе практически не представлены. Так, в работе [20], выполненной на изолированных легких кошки, показано, что при эмболизации легочных артериальных сосудов стеклянными микробусинками отмечены констрикторные реакции не только легочных артерий, но и вен. Причем сужение последних было менее выраженным, чем артериальных сосудов легких. Вместе с тем авторы не объясняют механизмов венозной констрикции, равно как и сдвигов легочной микроциркуляции.



Слабое освещение этого вопроса в литературе, по-видимому, обусловлено тем, что измерение капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации, пре- и посткапиллярного сопротивления представляется собой методически и технически весьма сложную и дорогостоящую задачу даже в стационарных условиях легочного кровообращения [3].

Для изучения указанных параметров зарубежные авторы, как правило, используют гравиметрический метод, предусматривающий непрерывную регистрацию массы изолированных перфузируемых легких [8, 13, 15]. Так, в работе [15] в условиях перфузии изолированных легких показано, что при активации  $\alpha$ -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 и величины изменений легочной макро- и микрогемодинамики в условиях острой тромбоэмболии легочной артерии, а также с целью выяснения роли адренергических механизмов в констрикторных реакциях легочных венозных сосудов нами был применен метод волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови [3].

Результаты проведенных экспериментов на изолированных легких показали, что при тромбоэмболии легочной артерии адренергические механизмы участвуют в констрикторных реакциях не только артериальных, но и венозных сосудов малого круга.

Применение  $\alpha$ -блокатора фентоламина не вызывало достоверных сдвигов посткапиллярного сопротивления в легких, тогда как прекапиллярное сопротивление уменьшалось на  $24 \pm 5\%$  ( $p < 0.01$ ), а коэффициент капиллярной фильтрации не изменялся. Однако при тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов приросты прекапиллярного и посткапиллярного сопротивлений были меньше, чем в контроле (табл. 1). Следовательно, в указанных условиях блокируются адренергические механизмы констрикторных реакций не только легочных артериальных, но и венозных сосудов. Обратил на себя внимание факт, что коэффициент капиллярной фильтрации при тромбоэмболии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов возрастал практически в два раза больше, чем в контроле (табл. 1). Поскольку 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  $\alpha$ -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  $\beta$ -адренорецепторов эндотелия легочных сосудов, которая усиливалась на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов. В работе [25] представлены сведения о роли  $\beta$ -адренорецепторов эндотелия в регуляции проницаемости микрососудов легких.

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 [24]. Можно поэтому полагать, что в проведенных опытах сдвиги проницаемости капилляров для белков были слабовыраженными и не оказывали существенного влияния на сдвиги легочной микроциркуляции.

Опыты на кроликах с целостным кровообращением позволили установить, что при тромбоэмболии легочной артерии в контроле и на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов отмечены достоверные различия сдвигов величин легочного кровотока и сердечного выброса, а также кровотоков по полым венам, т. е. потоковых характеристик. Вместе с тем различия величин сдвигов давления и кровотока в легочной артерии, а также сопротивления сосудов легких в обоих случаях были статистически недостоверными, хотя при тромбоэмболии легочной артерии в условиях применения фентоламина оно повышалось меньше, чем в контроле (табл. 2). Эти данные еще раз свидетельствуют о недостаточной информативности расчетного показателя легочного сосудистого сопротивления, определяемого по формуле Пуазейля, для оценки реакций легочных сосудов при тромбоэмболии легочной артерии в условиях целостного кровообращения.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов показали, что тромбоэмболия легочной артерии в условиях перфузии легких, приводя у животных к повышению давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и прекапиллярного сопротивления, вызывала также повышение среднего капиллярного гидростатического давления, коэффициента капиллярной фильтрации и посткапиллярного (венозного) сопротивления. На фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов в ответ на тромбоэмболию в указанных условиях давление в легочной артерии, капиллярное гидростатическое давление, легочное сосудистое сопротивление, прекапиллярное и посткапиллярное сопротивления возрастали меньше, чем у кроликов, в контроле, а коэффициент капиллярной фильтрации повышался, напротив, в большей степени. При тромбоэмболии легочной артерии в условиях целостного кровообращения у кроликов в контроле сердечный выброс уменьшался более выраженно, чем легочный кровоток; кровоток по краниальной полой вене снижался меньше, чем по каудальной. При тромбоэмболии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов указанные показатели снижались примерно на одинаковую величину. В обоих случаях различия прироста легочного сосудистого сопротивления не были статистически достоверны. Следовательно, при тромбоэмболии легочной артерии адренергические механизмы участвуют в констрикторных реакциях не только артериальных, но и венозных сосудов легких, что проявляется различиями потоковых характеристик системного и легочного кровообращения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Авдеев С. Н. Легочная гипертензия и легочная артериальная гипертензия: что нового? Практическая пульмонология. (2): 5—11. 2011.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] *Флебология*: Руководство для врачей / Под ред. В. С. Савельева. М. Медицина. 2001.

[6] Чернявский А. М., Новикова Н. В., Едемский А. Г., Чернявский М. А., Таркова А. П. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения. Медицинский алфавит. 2 (10): 5—9. 2015.

[7] 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.

[8] Dull R. O., Cluff M., Kingston J., Hill D., Chen H., Hoehne S., Malleske D. T., Kaur R. Lung heparin sulfates modulate K (fc) during increased vascular pressure: evidence for glycocalyx-mediated mechanotransduction. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.)*. 302 (9): L816—L828. 2012.

[9] Gao Y., Raj J. U. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.)*. 288 (2): L213—L226. 2005.

[10] Goldhaber S. Z., Elliott C. G. Acute pulmonary embolism: part I. Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation*. 108 (2): 2726—2729. 2003.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Guth S., Prüfer D., Kramm T., Mayer E. Length of pressure-controlled reperfusion is critical for reducing ischaemia-reperfusion injury in an isolated rabbit lung model. *J. Cardiothorac. Surg.* 54 (2): 233—243. 2007.

[14] Jujo T., Sakao S., Ishibashi-Ueda H., Ishida K., Naito A., Sugiura T., Shigeta A., Tanabe N., Masuda M., Tatsumi K. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: The impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS One*. 10 (8): 1—17. 2015.

[15] Ketabchi F., Karimi Z., Shid-Moosavi S. M. Sustained Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Perfused Rat Lung: Effect of  $\alpha_1$ -adrenergic Receptor Agonist. *Iran. J. Med. Sci.* 39 (3): 275—281. 2014.

[16] Oriowo M. A., Chandrasekhar B., Kadavil E. A. Alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating noradrenaline-induced contraction of pulmonary artery from pulmonary hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 482 (1—3): 255—263. 2003.

[17] Rassler B. Role of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic mechanisms in the pathogenesis of pulmonary injuries characterized by edema, inflammation and fibrosis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 13 (3): 197—207. 2013.

[18] 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.

[19] Salvi S. S. Alpha-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest*. 115 (6): 1708—1719. 1999.

[20] Shirai M., Sada K., Ninomiya I. Diameter and flow velocity changes in small pulmonary vessels due to microembolization. *J. Appl. Physiol.* (1985). 65 (1): 288—296. 1988.

[21] 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—136. 2012.

[22] 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.

[23] Yu Z., Saito H., Otsuka H., Shikama Y., Funayama H., Sakai M., Nakamura M., Yokochi T., Takada H., Sugawara S., Endo Y. Pulmonary platelet accumulation induced by catecholamines: its involvement in lipopolysaccharide-induced anaphylaxis-like shock. *Int. Immunopharmacol.* 43 (1): 40—52. 2017.

[24] Yamagishi H., Yamashita C., Okada M. Preventive influence of inhaled nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury. *Surg. Today.* 29 (9): 897—901. 1999.

[25] Yang J., Sun H., Zhang J., Hu M., Wang J., Wu G., Wang G. Regulation of  $\beta$ -adrenergic receptor trafficking and lung microvascular endothelial cell permeability by Rab5 GTPase. *Int. J. Biol. Sci.* 11 (8): 868—878. 2015.

Поступила 6 II 2018  
После доработки 31 VIII 2018