

УДК 611.12/013+612.23+616.45

Сердечно-легочная микроциркуляция и состояние газообмена при воздействии адреналина

**А.Б. Семерджян¹, Н.Ф. Красников¹, А.Э. Мисакян¹,
А.Р. Давтян²**

*ЕГМУ им. М. Гераци, ¹кафедра медицинской биологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*²Клиническая лаборатория поликлиники N16
0033, Ереван, ул. Дро, 17*

Ключевые слова: адреналин, повреждение сердца и легких, микроциркуляция, газообмен легких

Как известно, интраорганный капиллярный обмен обеспечивает метаболизм и газообмен между клетками ткани и кровью. Следовательно, изменения в микроциркуляторном русле приводят к нарушению функций клеток и органа в целом.

Стрессорные воздействия стимулируют гиперсекрецию катехоламинов (КА), которые вызывают тахикардию, коронарный вазоспазм, нарушение микроциркуляции, гипоксию перегрузки, диффузное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ) и желудочковую фибрилляцию [3]. Активация фосфолипаз, образование цитотоксичных радикалов вследствие окисления КА и перекисного окисления липидов, а также повышение внутриклеточного кальция повреждают мембраны как сократительных, так и нервных кардиоцитов [6]. Как показано некоторыми авторами, гиперкатехоламинемия, например при феохромоцитоме [22] и при экспериментальном введении КА крысам [17], приводит также к повышению резистентности и проницаемости легочных капилляров, воспалению и отеку легких, развитию общей гипоксии, вызывая острое повреждение легких (ОПЛ). В условиях нарушенного газообмена легких, при развитии общей гипоксии, ОПЛ в свою очередь приводит также к некоронарогенному повреждению миокарда.

Целью данного эксперимента является исследование адреналин-индуцированных микроциркуляторных изменений миокарда и легких, а также газового состава крови у крыс.

Материал и методы

Опыты проводились на белых беспородных крысах-самцах (150-180 г) двух групп: контрольной (интактной, $n=11$) и экспериментальной ($n=12$; в/в введение 0,09 мг/кг адреналина (Адр) в условиях общей анестезии нембуталом). Животные декапитировались через 20 мин после инъекции Адр.

Срезы легких и сердца животных окрашивались гематоксилин-эозином.

Микроциркуляция легких и сердца изучалась модифицированным методом Гомори-Сисакяна, основанным на выявлении кислой фосфатазы в эндотелиоцитах микрососудов [21], а также Ca^{2+} -АТФ-ным методом Чилингаряна [2].

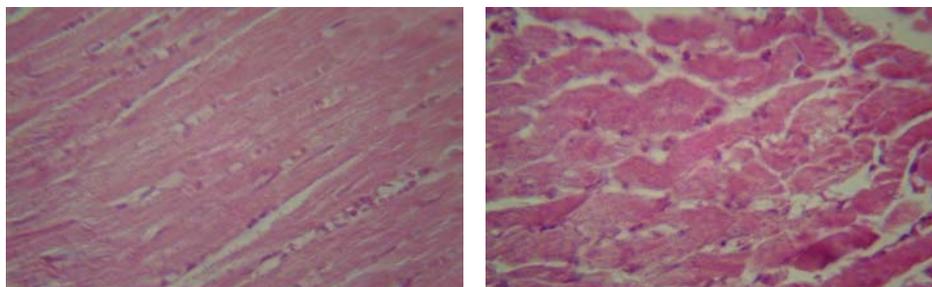
Парциальные давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), а также pH артериальной крови (сонная артерия) определялись с помощью газового анализатора Roche Cobas 121b (Roche, Germany).

Статистическая обработка данных производилась при помощи *t*-теста Стьюдента в программе Excel 2007. Все данные представлены как среднее \pm SD.

Результаты и обсуждение

Морфологические исследования показали, что в отличие от контроля (рис. 1а) Адр вызывал контрактурные изменения КМЦ (рис. 1б), которые большей частью принимали волнистый вид, при большем увеличении отчетливо выявлялись разрывы вставочных пластинок с дискомплексацией КМЦ, межклеточные капилляры часто были анемичны, а в строме миокарда выявлялись скопления нейтрофилов (рис. 1б). В легочной ткани по сравнению с контролем (рис. 2а) в Адр группе выявлялся отек с интраальвеолярным и интерстициальным компонентами, в просвете бронхов и альвеол наблюдалась эозинофильная жидкость, а также утолщение межальвеолярной перегородки за счет полнокровия, эритродиапедеза и диффузного воспалительного инфильтрата в основном нейтрофильными лейкоцитами (рис. 2б).

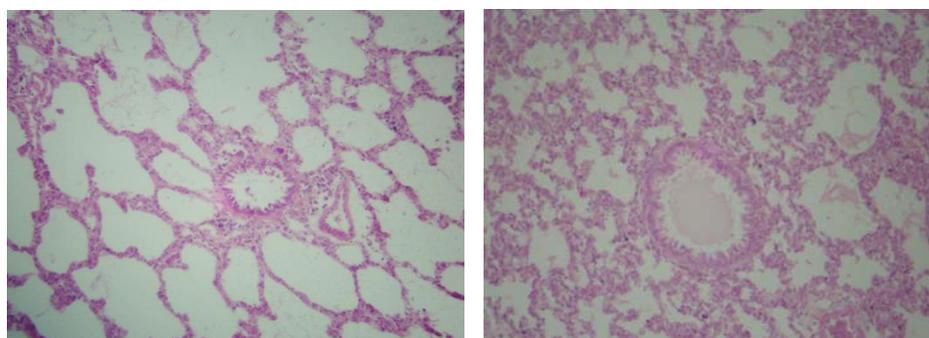
Ca -АТФ-ным методом во всех отделах миокарда выявляется непрерывная микроциркуляторная сеть; в продольных срезах миокарда капилляры расположены параллельно друг к другу (рис. 3 а), их средний диаметр составляет $6,35 \pm 0,4$ мкм; отчетливо выявляются также микрососуды более крупного калибра (артериолы, вены 30-50 мкм), которые образуют веерообразные разветвления. В стенке артериол можно отличить циркулярно проявляющуюся поперечную исчерченность гладких мышечных волокон (рис. 3 б).



а

б

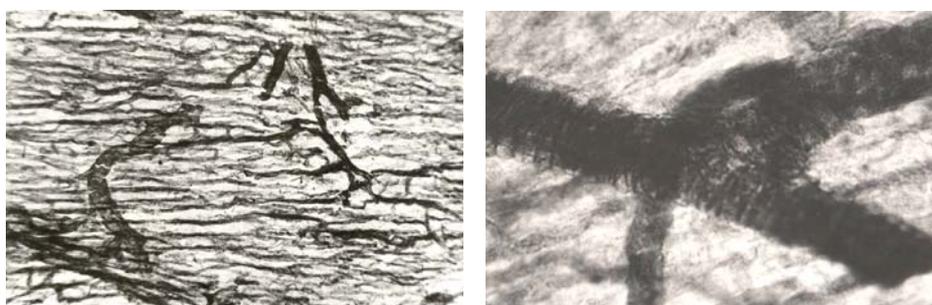
Рис. 1. Срезы миокарда (гематоксилин-эозин, 10x40): а – контроль, б – Адр



а

б

Рис. 2. Срезы легких (гематоксилин-эозин, 10x10): а – контроль, б – Адр

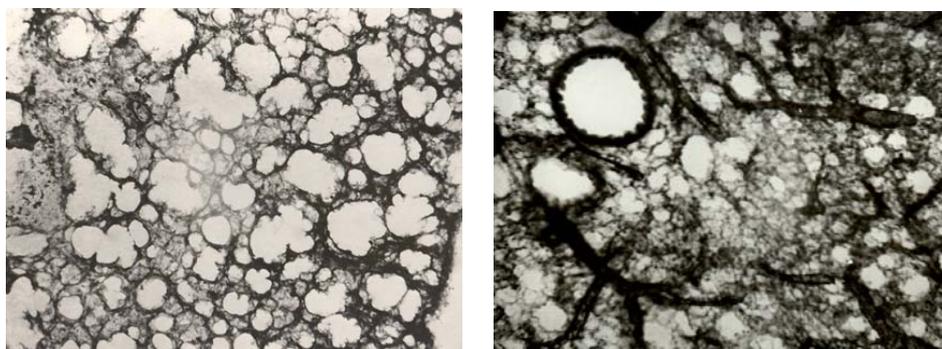


а

б

Рис. 3. Миокард intactных крыс; окраска микроциркуляции Са-АТФ-ным методом: а – параллельно расположенные капилляры, веерообразно ветвящиеся артериолы, 7x10; б – поперечная исчерченность в стенке артериол, 10x10

Методом выявления кислой фосфатазы, по Сисакяну, в легочной ткани окрашиваются внутриацинарные и бронхиолярные капилляры (рис. 4 а, б). В отличие от миокардиальных капилляров, альвеолярные капилляры более короткие и расположены циркулярно, по периметру стенок альвеол, выявляются также разветвляющиеся артериолы (рис. 4 б).



а

б

Рис. 4. Легкие интактных крыс; окраска микроциркуляторного русла методом Сисакяна, 10x4: а – капилляры, циркулярно расположенные по периметру альвеолярных стенок; б – капилляры в бронхиальных стенках; древообразное ветвление артериол

Окраска микропрепаратов сердца по методу Сисакяна показала, что Адр вызывает негомогенное, слабое окрашивание стенок капилляров и их деструктивные изменения, некоторые капилляры имеют неровные контуры, а выявление бескапиллярных зон может быть следствием отсутствия окраски (рис. 5). При введении Адр повышается сосудистая проницаемость, что способствует выходу эритроцитов (эритродиapedез) из капиллярного русла. Средний диаметр капилляров увеличивается незначительным образом (на 5,5%), что свидетельствует также о функциональных гемодинамических сдвигах, развивающихся вместе с гистоморфологическими изменениями.

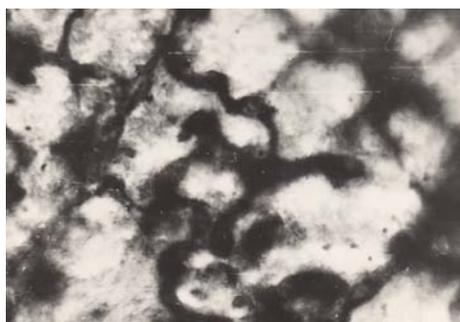


Рис. 5. Миокард крысы после воздействия адреналином. Расширенные капилляры с неровными контурами, окраска методом Сисакяна, 7x40

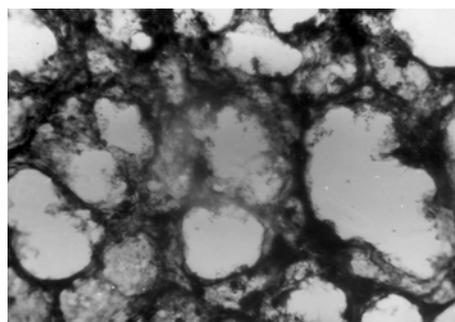


Рис. 6. Легкие крысы после воздействия адреналином. Деструкция стенок альвеолярных капилляров, окраска методом Сисакяна, 10x40

Исследования легочной ткани животных экспериментальной группы окраской по Сисакяну выявили адреналин-индуцированные изменения в

микрососудах альвеолярных стенок: капилляры окрашивались менее интенсивно, чем у контрольных животных и имели прерывистый характер вследствие деструктивных изменений эндотелиоцитов (рис. 6).

Изменения газового состава крови проявлялись гипоксемией (понижение pO_2 в 2,53 раза, $P<0,001$) и более чем трехкратным (3,1 раза, $P<0,001$) повышением pCO_2 в группе Адр (таблица). Кислотность артериальной крови резко повышалась после введения адреналина.

Таблица

Данные газового состава и pH крови ($M\pm SD$)

Параметр	Контроль	Адр
pO_2 (мм рт. ст.)	67.37±4.2	26.6±3.6*
pCO_2 (мм рт. ст.)	38.44±2.65	118.12±12.22*
pH (мм рт. ст.)	7.36±0.05	7.08±0.19

* $P<0,001$, достоверность разницы между группами Адр и контрольной

В данном исследовании были изучены морфологическая картина и микроциркуляция миокарда и легких, а также показатели газообмена при адреналин-индуцированном остром повреждении миокарда и легких крыс.

Развитие ишемической болезни сердца происходит вследствие обструкции коронарных артерий (атеросклероз, спазм), но часто это происходит на фоне интактных артериальных сосудов и во многом зависит от метаболических нарушений, реализующихся капиллярами сердца [10, 14]. Гистоморфологические методы изучения роли микроциркуляторной системы в этиологии развития ишемии и повреждения миокарда в экспериментальных условиях создают предпосылки для разработки и широкого использования в клинической практике эффективных методов диагностики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 15].

Наши исследования выявили параллельность капилляров миокарда друг к другу и КМЦ. Такое расположение является оптимальным, так как во время систолы предотвращается сжатие мелких сосудов, а также увеличивается обменная площадь капилляров и КМЦ [9]. За счет наличия функциональных капилляров [24] миокард может частично адаптироваться к условиям нагрузки, а различные некоронарогенные (например, высокие дозы Адр) воздействия вызывают гетерогенную картину повреждения миокарда.

Согласно докладу Matute-Bello et al. об ОПЛ у животных, экспериментальная модель синдрома должна включать по меньшей мере одну из четырех характеристик ОПЛ у людей: быстрое развитие, наличие признаков нарушения физиологической функции легких (например, газообмена), морфологические доказательства повреждения паренхимы легких (воспалительная реакция) и повышенная проницаемость альвеолокапил-

лярной мембраны [12]. Результаты наших экспериментов выявили некоторые из характеристик ОПЛ, включающие морфологические изменения и воспалительную реакцию в легких (экстравазация нейтрофилов и эритроцитов, интерстициальный и внутриальвеолярный отек и диффузное повреждение альвеол), а также наличие нарушенного газообмена. Вместе с тем считаем важным отметить, что согласно новой классификации, учитывая более точные обоснования, определение *острое повреждение легких* заменено на *острый респираторный дистресс синдром*, несмотря на то, что в основании нового определения лежат прежние патогенетические подходы [16]. Исходя из последнего, в наших экспериментальных исследованиях мы применили предшествующую терминологию.

В своих исследованиях Rassler показал, что инфузия КА (норадреналин, фенилефрин, изопротеренол) в течение 72ч может вызвать ремоделирование легких (фиброз, сосудистая гипертрофия) крыс, причем, объяснялось это в основном альфа- и, в меньшей степени, бета-адренергическим эффектом [17]. Кроме того, на фоне трехдневной инфузии КА развивалась также гипертрофия сердца, которая была опосредована главным образом бета-адренергической стимуляцией. В наших экспериментах, в отличие от исследования Rassler, примененным КА являлся Адр, который в высоких дозах вводился одномоментно.

Fries et al. показали, что бета-адренергический эффект (инотропный, хронотропный) Адр увеличивает сердечный кровоток, но при применении высоких доз может привести к катастрофическим последствиям не только из-за дисбаланса в потреблении кислорода и развитием желудочковых аритмий, но и вторично развившейся гипоксемии вследствие развития легочной вазоконстрикции и последующего внутрилегочного артериовенозного шунтирования с нарушением легочной микроциркуляции [7].

Обеспечение организма кислородом и развитие гипоксемии главным образом зависят от состояния легочной ткани и, в частности, от структурно-функционального состояния альвеолярных капилляров. В отличие от капилляров в других тканях, морфология и распределение этих микрососудов в легких максимально адаптированы к диффузионной функции по обеспечению газообмена [8, 23], например, альвеолярные капилляры образуют корзинообразные сплетения вокруг альвеол и покрывают около 75% их поверхности [20]. За счет этого обеспечивается более низкое кровяное давление в легких, необходимое для их эффективного функционирования [18].

Результаты данных нарушенного легочного газообмена и острого дыхательного дистресс синдрома в наших исследованиях вполне ожидаемы, так как развитие воспаления, отека и кровоизлияний в легких происходит из-за структурных нарушений эндотелия капилляров, которые определяют гематолегочный барьер [11, 13], а скопление экссудата в альвеолах замедляет газообмен и препятствует расправлению легких [19].

Показано, что при гиперкатехоламинемии увеличивается легочное артериальное давление, а также давление заклинивания легочных капилляров [4, 5], что сопровождается резким повышением проницаемости этих микрососудов, экстравазацией высокомолекулярных белков и клеток крови (лейкоциты, эритроциты) [17].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что высокие дозы адреналина вызывают развитие острого повреждения миокарда и легких, что сопровождается нейтрофильной инфильтрацией, нарушением микроциркуляции, повышением капиллярной проницаемости, кровоизлияниями и отеком легких. Вместе с морфогистологическими и микроциркуляторными изменениями, адреналин вызывает также нарушения легочного газообмена, что может усугубить дальнейшее развитие сердечно-легочных патологических процессов.

Поступила 16.09.14

**Միրտ-թոքային միկրոցիրկուլյացիան և
գազափոխանակությունը ադրենալինային ախտահարման
պայմաններում**

**Ա.Բ. Սեմերջյան, Ն.Ֆ. Կրասնիկով, Ա.Է. Միսակյան,
Ա.Ռ. Դավթյան**

Ուսումնասիրվել են առնետների սրտամկանի ու թոքերի միկրոցիրկուլյացիայի և թոքային գազափոխանակության տեղաշարժերը ադրենալինային ախտահարման պայմաններում:

Հետազոտությունները կատարվել են սպիտակ արու առնետների վրա՝ ինտակտ խումբ և կենդանիներ, որոնց նեմբութալային անզգայացման պայմաններում ն/ե ներմուծվել է ադրենալինի բարձր դեղաչափ (0,09 մգ/կգ): Սրտամկանի և թոքերի պարաֆինային կտրվածքները ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզինով: Ներօրգանային միկրոցիրկուլյատոր հունը ուսումնասիրվել է Գոմորի-Միսակյանի և Ca^{2+} -ԱԵՖ-ային մեթոդներով: Ջարկերակային արյան O_2 -ի և CO_2 -ի պարցիալ ճնշումները, pH-ը հետազոտվել են գազային անալիզատորով:

Արդյունքները ցույց են տվել, որ ադրենալինն առաջացնում է կարդիոմիոցիտների կոնտրակտուրաներ, տարածուն բորբոքային ինֆիլտրատներ և արյունազեղումներ թոքերում: Սրտամկանի և թոքերի մազանոթները ներկվում են անհամասեռ և ավելի թույլ ինտակտի համեմատ, ունեն ընդհատվող ընթացք, և հաճախ հայտնաբերվում են էնդոթելիոցիտների դեստրուկտիվ փոփոխություններ: Արյան գազային կազմի տեղաշարժերն ադրենալինի ներարկումից հետո

արտահայտվում են հիպօքսիայով և հիպերկապնիայով, որոնց զուգընթաց զարգանում է նաև ացիդոզ:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ ադրենալինի բարձր դեղաչափերն առաջացնում են սրտամկանի և թոքերի սուր ախտահարում, որն արտահայտվում է բորբոքային ռեակցիայով և արյան միկրոշրջանառության ու գազափոխանակության խանգարմամբ, որը կարող է վատթարացնել սիրտ-թոքային ախտաբանական գործընթացները:

Adrenaline-induced alterations in cardiopulmonary microcirculation and gas exchange

A.B. Semerjyan, N.F. Krasnikov, A.E. Misakyan, A.R. Davtyan

Adrenaline-induced myocardial and pulmonary microcirculation, and pulmonary gas exchange changes have been studied in rats.

Experiments were performed on Albino male rats divided into 2 groups: control (intact) animals and animals treated with high-dose of adrenaline (0,09 mg/kg) i.v. under nembutal anesthesia. Paraffin-embedded myocardial and lung tissues were stained by hematoxylin-eosin. Myocardial and pulmonary microcirculation was studied by Gomori-Sisakian's and Ca^{2+} -ATP methods. Partial pressures of arterial blood O_2 , CO_2 and pH were measured by gas analyzer.

Histological studies have shown that adrenaline induces contraction band necrosis of cardiomyocytes, diffuse pulmonary infiltrations, hemorrhages. Myocardial and lung microcirculation studies have revealed inhomogeneous and less intensive staining, tortuous course of capillary walls along with their destructive changes. Blood gas analysis data have indicated to hypoxemia and hypercapnia developing with acidosis following adrenaline injection.

In conclusion, high-dose adrenaline induces acute myocardial and lung injuries, manifested by inflammatory and microcirculatory alterations, disorders of pulmonary gas exchange that may aggravate further development of cardiopulmonary pathology.

Литература

1. Сапин М.Р., Милюков В.Е., Долгов Е.Н., Жарикова Т.С. Коронарные сосуды и гемомикроциркуляторное русло миокарда в норме и при ишемической болезни сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2013, 1(45), с.5-10.
2. Чилингарян А.М. Кальций аденозинтрифосфатный метод выявления микроциркуляторного русла. Эксперимент. и клин. медицина, 1977, 5, с.19-28.
3. Adameova A., Abdellatif Y., Dhalla N.S. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. Can. J. Physiol. Pharmacol., 2009;87(7):493-514.

4. *Bahloul M., Chaari A. N., Kallel H. et al.*, Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *American Journal of Critical Care*, 2006, Vol. 15, 5, p. 462–470.
5. *Davison D. L., Terek M., and Chawla L. S.* Neurogenic pulmonary edema. *Critical Care*, 2012, Vol. 16, 2, Article ID, p.212.
6. *Dhalla N.S., Adameova A., Kaur M.* Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2010;24(5):539-46.
7. *Fries M., Tang W., Chang Y.T., Wang J., Castillo C., and Weil M.H.* Microvascular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation*, 2006;71(2):248-53.
8. *Gil J.* Microcirculation of the lung: functional and anatomic aspects. In: *Textbook of Pulmonary Vascular Disease*. Springer, 2011;13-24.
9. *Hossler F.E., Douglas J.E., Douglas L.E.* Anatomy and morphometry of myocardial capillaries studied with vascular corrosion casting and scanning electron microscopy: a method for rat heart. *Scan. Electron. Microsc.*, 1986;(Pt 4):1469-75.
10. *Karaca U., Schram M.T., Houben A.J., Muris D.M., Stehouwer C.D.* Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014;103(3): 382-387.
11. *Maniatis N.A., Orfanos S.E.* The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care*, 2008;14:22–30.
12. *Matute-Bello G., Downey G., Moore B.B. et al.* On behalf of the Acute Lung Injury in Animals Study Group. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Features and Measurements of Experimental Acute Lung Injury in Animals. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011;44:725-738.
13. *Orfanos S.E., Mavrommati I., Korovesi I., Roussos C.* Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med.*, 2004;30(9):1702-14.
14. *Østergaard L., Kristiansen S.B., Angleys H., Frøkiær J., Hasenkam J.M., Sune Nørhøj Jespersen S.N. and Bøtker H.E.* The role of capillary transit time heterogeneity in myocardial oxygenation and ischemic heart disease. *Basic Res. Cardiol.*, 2014;109(3):409.
15. *Pries A.R., Habazettl H., Ambrosio G. et al.* A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc. Res.*, 2008;80(2):165-74.
16. *Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al.* ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012;307:2526-2533.
17. *Rassler B., Marx G., Schierle K., Zimmer H.G.* Catecholamines can induce pulmonary remodeling in rats. *Cell Physiol. Biochem.*, 2012;30(5):1134-47.
18. *Schraufnagel D.E.* Lung Vasculature: Functional Inferences From Microstructure. In: *Physiologic Basis of Respiratory Disease*. BC Decker Inc. USA, 2005;155-164.
19. *Schraufnagel D.E., Agaram N.P., Faruqui A. et al.* Pulmonary lymphatics and edema accumulation after brief lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2003;284:L891-7.
20. *Schraufnagel D.E., Schmid A.* Capillary structure in elastase induced emphysema. *Am. J. Pathol.*, 1988;130:126-35.
21. *Sisakyan S.A.* Investigations of capillary network in the myocardium, skeletal muscles and other organs by modified Gomori's method for determination of acid phosphatase activity. *Cor. Vasa*, 1977;19(4-5):363-69.
22. *Sukoh N., Hizawa N., Yamamoto H., Suzuki A.* Increased Neutrophils in Bronchoalveolar Lavage Fluids from a Patient with Pulmonary Edema Associated with Pheochromocytoma. *Internal Medicine*, 2004;43(12):1194-1197.
23. *Townsley M.I.* Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries and veins. *Compr. Physiol.*, 2012;2:675-709.
24. *Weiss H.R., Conway R.S.* Morphometric study of the total and perfused arteriolar and capillary network of the rabbit left ventricle. *Cardiovasc. Res.*, 1985;19(6):343-54.