

УДК [616.24-005.98:612.215.8]–092.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

Д. В. СУЛТАНОВ<sup>1</sup>, В. К. ХУГАЕВА<sup>1</sup>, А. В. АРДАСЕНОВ<sup>1</sup>,  
А. А. КОВАЛЕНКО<sup>1,2</sup>, А. М. ЗАСЕЕВА<sup>1</sup>

## Микроциркуляция легких при остром отеке легких

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: vhugaeva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.01.19; принята к печати 15.02.19

### Резюме

**Введение.** Актуальность работы определяется высокой смертностью при остром отеке легких (ООЛ), быстротой развития процесса, отсутствием эффективных способов лечения и комплексных исследований острого отека легких с использованием прижизненных методов исследования.

**Цель** – комплексное изучение патогенеза ООЛ в эксперименте в условиях биомикроскопии.

**Материал и методы.** Биомикроскопия легких крысы с помощью камеры, лазерная доплеровская флоуметрия легких, морфологическое и гистологическое изучение легких.

**Результаты.** С помощью прямых и косвенных методов изучена микроциркуляция легких в динамике развития ООЛ, показана определяющая роль лимфатических микрососудов в патогенезе ООЛ.

**Выводы.** Все изученные показатели дополняли друг друга и являлись следствием нарушения микроциркуляции в кровеносных и лимфатических микрососудах легких. У выживших животных с ООЛ имело место первоначальное восстановление лимфотока в легких. Восстановление венолярного тонуса, снижение отека в интерстиции легких и морфологические проявления возникали после восстановления лимфоциркуляции, что свидетельствует в пользу определяющей роли лимфатической системы в патогенезе ООЛ.

Необходимо создание фармакологических средств, обладающих лимфостимулирующей активностью.

**Ключевые слова:** легкие, острый отек, микроциркуляция, биомикроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, гистология

**Для цитирования:** Султанов Д. В., Хугаева В. К., Ардасенов А. В., Коваленко А. А., Засеева А. М. Микроциркуляция легких при остром отеке легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):96–103. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

UDC [616.24-005.98:612.215.8]–092.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

D. V. SULTANOV<sup>1</sup>, V. K. KHUGAEVA<sup>1</sup>, A. V. ARDASENOV<sup>1</sup>,  
A. A. KOVALENKO<sup>1,2</sup>, A. M. ZASEEVA<sup>1</sup>

## Microcirculation of the lungs in acute pulmonary edema

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russia, Moscow

125315, Russia, Moscow, Baltic street, 8

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow

119991, Russia, Moscow, Trubeckaya street, 8

e-mail: vhugaeva@mail.ru

Received 31.01.19; accepted 15.02.19

### Summary

**Introduction.** The relevance of the work is determined by the high mortality in acute pulmonary edema (APE), the speed of development of the process, the lack of effective methods of treatment and comprehensive studies of acute pulmonary edema used in vivo methods of research.

**The aim** of this work was to study the pathogenesis of APE in the experiment using biomicroscopy.

**Material and methods.** The microcirculation of lungs was studied in the dynamics of APE by direct and indirect methods: biomicroscopy of lungs using the chamber of the rat, laser Doppler flowmetry of the lungs, morphological and histological examination of lungs.

**Results.** The decisive role of lymphatic microvessels in the pathogenesis of APE was shown. All studied indicators complemented each other and were the result of impaired microcirculation in the blood and lymph microvasculature of the lungs. In the surviving animals with APE, there was an initial recovery of lymph flow in the lungs. Restoration of venular

tone, reduction of edema in the interstitium of the lungs and morphological manifestations occurred after restoration of lymphocirculation, which is in favor of the decisive role of the lymphatic system in the pathogenesis of APE. It is necessary to create pharmacological agents with lymph-stimulating activity.

**Keywords:** lungs, acute edema, microcirculation, biomicroscopy, laser Doppler flowmetry, histology

**For citation:** Sultanov D. V., Khugaeva V. K., Ardasenov A. V., Kovalenko A. A., Zaseeva A. M. Microcirculation of the lungs in acute pulmonary edema. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(1):96–103. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

## Введение

Актуальность проблемы терапии и профилактики острого отека легких (ООЛ) связана с быстротечностью процесса и высокими показателями смертности среди больных, достигающими 70 % [1, 2], а с учетом использования современных методов лечения – до 22–44 % [3, 4]. ООЛ является не только тяжелой патологией, но и часто встречающимся осложнением различных заболеваний [5, 6]. У пожилых людей, страдающих различными заболеваниями, непосредственной причиной смерти являются застойные явления в легких, переходящие в пневмонию и отек. В статистику смертности от отека легких вносит свой вклад частое развитие послеоперационных пневмоний.

При изучении патогенеза ООЛ основное внимание уделялось состоянию дыхательной функции легких, центрального кровообращения, значительно меньшее – регионарной гемодинамике. Исследования микроциркуляции (МЦ) легких в условиях биомикроскопии даже в экспериментах проводили с использованием преимущественно гистологического метода. Причина недостаточной изученности легких в прижизненных условиях объясняется методическими трудностями, поскольку требуется вскрытие грудной клетки, использование искусственного дыхания, и главная трудность – биомикроскопия непрерывно движущегося объекта. Обнаружено несколько методических работ по изучению МЦ легких, в которых даются общие представления о структуре и функционировании МЦ русла легких в норме, при лучевой болезни, гипоксической гипоксии и экспериментальной пневмонии [7–12]. Исследований по МЦ легких при ООЛ нами не обнаружено.

Лимфатическая система играет одну из основных ролей в регуляции водно-электролитного обмена организма, в частности, в легких [13, 14]. В то же время роль лимфатической системы и микролимфоциркуляции в процессе развития отека легких в условиях биомикроскопии изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования явилось комплексное прижизненное изучение микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах легких с использованием прямых и косвенных методов исследования МЦ, а также традиционных морфологических и гистологических методов для выявления патогенетических особенностей острого отека легких.

## Материал и методы исследования

Исследования проводились на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г (6 месяцев). Эксперименты проводились в соответствии с правилами работы с животными, указанными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Евро-

пейского союза по охране животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/EU, 2012).

Всех крыс, используемых в экспериментах, предварительно наркотизировали. В качестве наркоза использовали внутримышечное введение 8 % раствора хлоралгидрата (0,6 г/кг), разведенный в 0,9 % NaCl. С целью уменьшения числа экспериментальных животных одни и те же крысы использовались в нескольких исследованиях (биомикроскопия+гистология).

В работе был использован усовершенствованный метод изучения микроциркуляции легких в прижизненных условиях с помощью камеры, отличительной особенностью которого является отсутствие движения и смещения ткани легкого из-за более стабильной фиксации [15]. При таком усиленном закреплении ткани легкого появляется возможность манипуляций непосредственно на поверхности легких и наблюдения с использованием контактного объектива с увеличением  $\times 10$ , применять который позволяет специальная камера. При биомикроскопии проводилась регистрация диаметра широких капилляров.

В работе проводилась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с помощью прибора ЛАКК-02 (Россия, НПП «Лазма») с использованием программного обеспечения для обработки информации техники «ЛАКК», версия 3.0.2.384. Прибор ЛАКК-02 измеряет отраженный зондирующий сигнал от эритроцитов в микрососудах, находящихся не глубже 1 мм в ткани легкого. Показатель микроциркуляции, косвенно отражающий скорость капиллярного кровотока в легких, регистрировали в условных единицах. Регистрация показателя микроциркуляции в контрольной группе продолжалась в течение 15 мин. За среднюю величину принимали 100 %. Все дальнейшие значения рассчитывались в процентах относительно средней величины. Кардиогенный острый отек легких создавали с помощью внутрибрюшинного введения адреналина гидрохлорида (0,1 %-й раствор) в дозе 1 мл на 100 г массы крысы (10 мг/кг). Модель отличалась простотой исполнения и стандартностью воспроизведения острого отека легких.

Оценка тяжести острого отека легких у животных проводилась на основании морфологического исследования ткани легких. Количественная оценка проводилась путем определения легочного коэффициента (ЛК) (отношение массы легочного комплекса к массе животного) [16, 17]:

$$ЛК = \frac{\text{масса легких}(г) \cdot 1000}{\text{масса животного}(г)}$$
 и сухого остатка легких (СО), определяемого для оценки количества избыточной жидкости в легких:

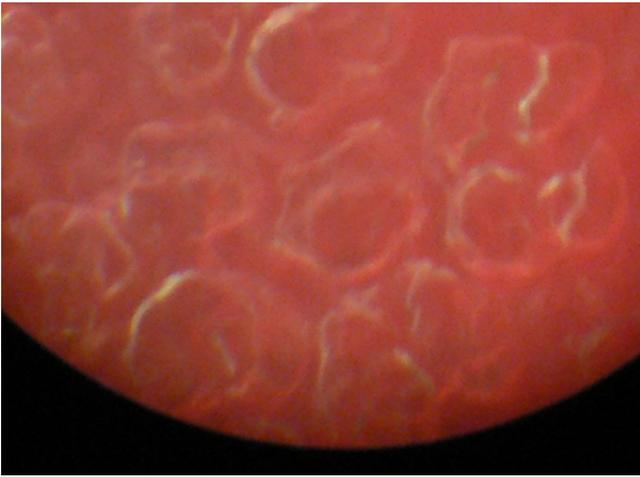


Рис. 1. Фрагмент микроциркуляторного русла легкого крысы. Биомикроскопия. Увеличение: об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$

Fig. 1. Fragment of the microvasculature of the rat lung. Biomicroscopy. Increase: about.  $\times 40$ , approx.  $\times 10$

СО (указывается в %) = масса высушенных легких / масса влажных легких.

После фиксации легочных комплексов в нейтральном 10 %-м растворе формалина, заливки парафином, изготовления срезов с помощью микротомы «Mісrom 340E» и окраски срезов гематоксилином и эозином проводилось гистологическое исследование легких.

В ходе экспериментальных работ проводилась фото- и видеосъемка микрососудов легких с использованием камеры DCM-310. Микроскопирование проводилось с использованием микроскопов ЛЮ-МАМ И-2 («ЛОМО», Россия) и МБИ-15 (увеличение от  $\times 20$  до  $\times 600$ ), окуляры с увеличением  $\times 7$ ,  $\times 8$ ,  $\times 10$ ,  $\times 15$  и объективы с увеличением  $\times 2$ ,  $\times 8$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ . Для биомикроскопии легких использовался контактный объектив «ЛОМО» с увеличением  $\times 10$ .

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «Statistica 6.0» и программы «Microsoft Office Excel 2003». Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

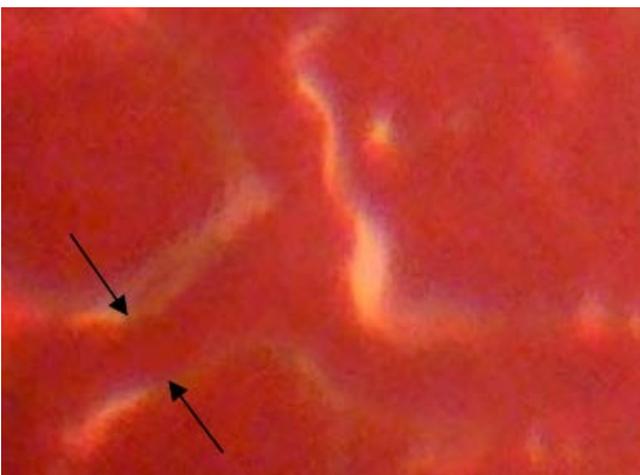
Экспериментальные животные в зависимости от выживаемости и продолжительности жизни при остром отеке легких, вызванном адреналином, были разделены на 3 группы: 1-я – погибшие в течение 10 мин после введения адреналина составили 71 % исследованных животных; 2-я – погибшие в течение 1-х суток после введения – 16,1 %; 3-я – выжившие крысы – 12,9 %. У 1-й группы животных кровоизлияния обнаруживаются на всей поверхности легких. Известно, что распространение отека легких начинается от корней легких, а затем в процесс вовлекаются дистальные отделы легких [13]. При этом у животных 1-й группы размеры легких во всех случаях имели нормальные размеры.

#### *Микроциркуляция легких по данным биомикроскопии*

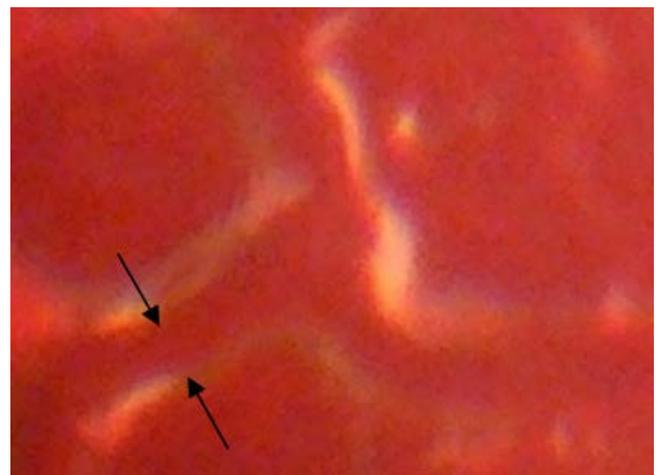
Микроциркуляторное русло легких имеет сетевидный тип строения, и в нем определяется два типа капилляров – широкие капилляры и узкие капилляры. Наше исследование было посвящено изучению состояния широких капилляров, в связи с тем, что их относят к капиллярам магистрального типа. Они имеют стабильную гемодинамику, и их реакция на введение исследуемых веществ будет наиболее наглядной.

Диаметр широких капилляров варьирует от 20 до 50 мкм. Они образуют ячейки, в каждой из которых располагается альвеола. Легочные капилляры с сетевидным типом строения (рис. 1) хорошо анастомозируют между собой, что в значительной мере способствует выполнению легкими своих основных функций. При биомикроскопии поверхности легких у животных во время вдоха и выдоха определяется изменение диаметра широких капилляров в такт дыханию (рис. 2). Поэтому все измерения производились только в одном положении – на выдохе.

Скорость кровотока в широких капиллярах высокая, что не позволяло визуализировать в ней отдельные форменные элементы. Движение крови в ши-



а



б

Рис. 2. Изменения диаметра широкого капилляра вслед за экскурсией легких: а – вдох (35,8 мкм); б – выдох (32,1 мкм). Биомикроскопия. Увеличение: об.  $\times 40$ , ок.  $\times 15$

Fig. 2. Changes in the diameter of the wide capillary following a tour of the lungs: а – a breath (35,8 microns); б – exhale (32.1 microns). Biomicroscopy. Increase: about.  $\times 40$ , approx.  $\times 15$

## Изменение диаметра широких капилляров легкого крыс в контроле и при введении адреналина в условиях биомикроскопии

Table 1

## The change in the diameter of the wide capillaries of the lung of rats in the control and at the introduction of adrenaline in terms of biomicroscopy

№ п/п	n	Воздействие	Диаметр широких капилляров, мкм			
			исходное состояние	1–10 мин	11–30 мин	30–60 мин
I	5	Интактное животное	35,8±0,7	35,8±1,1	36,0±1,0	35,6±1,0
II	5	0,9 % NaCl	35,6±1,3	36,2±1,1	35,8±0,9	36,0±0,8
III	10	Адреналин 0,1 %–1,0 мл/100 г	36,0±0,8	65,1±2,0*	62,2±1,8*	60,4±1,1*

Примечание: n – число животных; \* – достоверное отличие от контролей.

роких капиллярах непрерывное. Пульсирующего и маятникообразного движения крови визуально не наблюдалось. Направление тока крови в капиллярах во всех исследованиях оставалось неизменным.

При биомикроскопии субплевральной поверхности легочной ткани у интактных животных на протяжении всего времени исследования визуальные изменения не фиксировались. Определялась высокая скорость кровотока. Ток крови имел непрерывный и стабильный характер течения.

Среднее значение диаметра наблюдаемых микрососудов на всем протяжении биомикроскопии практически не изменялось и колебалось в диапазоне от 35 до 36 мкм (табл. 1).

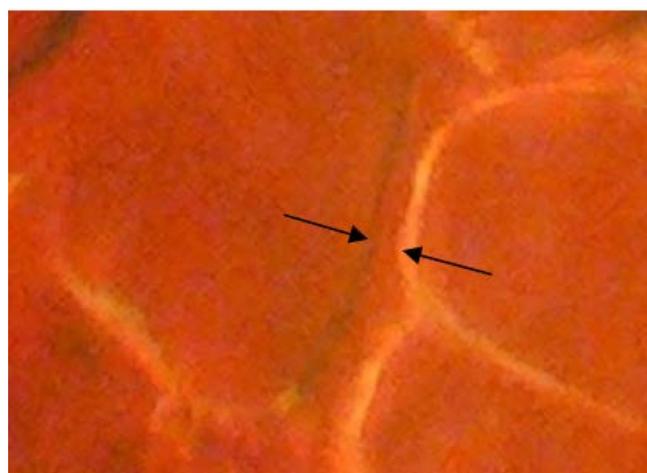
Из данных табл. 1 видно, что сходная картина наблюдалась в группе животных с внутрибрюшинным введением 0,9 % NaCl. Наблюдалась высокая скорость кровотока и его стабильный характер. На протяжении всего исследования диаметр микрососудов во всех группах достоверно не изменялся ( $p>0,05$ ).

Внутрибрюшинное введение адреналина (10 мг/кг) характеризовалось значительными нарушениями циркуляции крови по микрососудам легких. Спустя

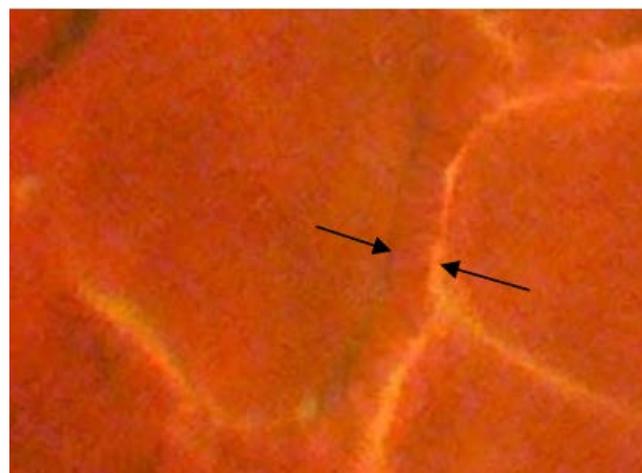
5–10 с после введения адреналина в 100 % исследованной скорости кровотока заметно падала. Появлялось маятникообразное и пульсирующее движение форменных элементов крови. В 70 % случаев в течение 10 мин происходила полная остановка кровотока. У 20 % подопытных животных маятникообразное движение форменных элементов крови наблюдалось в интервале времени до 60 мин, заканчивавшееся так же полной остановкой кровотока и смертью животного. Только у 10 % животных кровотоки не останавливались и со временем начинал восстанавливаться.

Восстановление продвижения форменных элементов крови начиналось с усиления маятникообразного движения. В дальнейшем происходило ускорение тока форменных элементов крови. Но до исходного состояния кровотоки не восстанавливались. Мы предполагаем, что возврат скорости кровотока к исходным значениям вероятен на протяжении длительного времени (сутки), однако его биомикроскопическое наблюдение является технически невозможным.

После внутрибрюшинного введения адреналина (табл. 1) просвет широких капилляров легких значительно увеличивался в первые 10 мин (рис. 3).



a



б

Рис. 3. Увеличение диаметра широкого капилляра легкого после внутрибрюшинного введения адреналина:

a – исходное состояние; б – введение адреналина. Биомикроскопия. Увеличение: об.  $\times 40$ , ок.  $\times 15$

Fig. 3. Increasing the diameter of the broad lung capillary after intraperitoneal the introduction of adrenaline:

a – the initial state; б – the introduction of adrenaline. Biomicroscopy. Increase: about.  $\times 40$ , approx.  $\times 15$

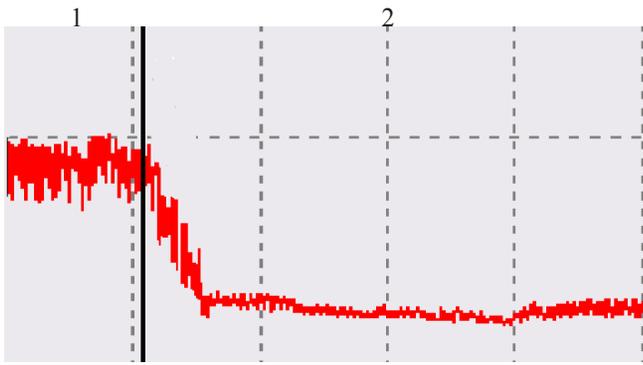


Рис. 4. Снижение ПМ в ответ на введение адреналина при ООЛ по данным ЛДФ. Сплошной линией обозначен момент внутривнутрибрюшинного введения адреналина (0,1 % – 1,0 мл/100 г массы животного). Интервал между пунктирными линиями соответствует 1 мин (по горизонтали) и 20 условным единицам, принимаемым за 100 % (по вертикали):

1 – исходное значение ПМ; 2 – значение ПМ после введения адреналина

Fig. 4. The decrease in PM in response to the introduction of adrenaline in APE according to LDF. The solid line represents the moment of intraperitoneal injection adrenaline (0.1 % – 1.0 ml/100 g animal mass). Interval between dotted lines corresponds to 1 minute (in horizontal) and 20 conditional unit corresponding 100 % (in vertical):

1 – the initial value of the PM; 2 – PM value after adrenaline administration

Диаметр широких капилляров становился достоверно больше в 1,8 раза по сравнению с диаметром широких капилляров в исходном состоянии ( $p < 0,05$ ). В течение 1 ч после введения адреналина происходило постепенное уменьшение диаметра капилляров. Однако при обработке данных значимых различий между диаметром капилляров в первые 10 мин и в последующий час не выявлено ( $p > 0,05$ ).

#### Микроциркуляция легких по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Для получения данных по микроциркуляции легких на основе ЛДФ применялся прибор ЛАКК-02. С его помощью оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) с поверхности легких крыс при воздействии исследуемых веществ.

Регистрация ПМ в контрольной группе продолжалась на протяжении 15 мин. За это время определялось несколько значений ПМ, с последующим вычислением средней величины. Средняя величина принималась за 100 %. Все дальнейшие значения рассчитывались в процентах относительно средней величины.

Данные, полученные с помощью прибора ЛАКК-02, отображены на рис. 4 и в табл. 2.

В начале исследования необходимо было проверить влияние физиологического раствора на микроциркуляцию легких. Установлено, что с течением времени после внутривнутрибрюшинного введения растворителя ПМ постепенно снижался. Если в течение первых 10 мин среднее значение ПМ опускалось на 2,8 %, то позже его среднее значение соответствовало 89,6 %. При сравнении с результатами, полученными при биомикроскопии кровеносных микрососудов легких, определяется несоответствие, так как во время биомикроскопии скорость кровотока после введения 1,0 мл 0,9 %-го изотонического раствора NaCl не уменьшалась. Это объясняется тем, что при введении физиологического раствора происходит гемодилюция, которая снижает значение гематокрита. Как известно, принцип работы прибора ЛАКК-02 заключается в регистрации отраженного от движущихся элементов (в нашем случае это эритроциты) зондирующего сигнала. ПМ зависит от числа эритроцитов в сосудах в единице объема. Поэтому прибор, оценив полученные данные, уменьшал значение показателя микроциркуляции, хотя скорость кровотока в микрососудах при этом не уменьшалась.

При внутривнутрибрюшинном введении адреналина, по данным прибора ЛАКК-02, происходило резкое снижение ПМ, практически сразу после введения (рис. 4). В первые 10 мин ПМ падал до 60,4 %. Максимальное снижение показателя микроциркуляции соответствовало 55,8 % и наблюдалось с 11-й минуты. Статистическая обработка данных свидетельствует о резком и стабильном снижении ПМ на протяжении всего периода наблюдения, что говорит о резком замедлении скорости кровотока.

#### Макроскопическое исследование легких

При исследовании легких животных, погибших в течение 10 мин, первое, что обращает на себя внимание, – это размер легких. Визуальный осмотр макропрепаратов позволил сделать вывод о значительном увеличении легких в группе животных с внутривнутрибрюшинным введением адреналина по сравнению с контрольными группами.

В области корней легких и по всей поверхности легких отмечались массивные кровоизлияния. В группе быстро погибающих животных (через 10 м) всегда имело место образование обширного отека. В ответ на введение адреналина легочный коэффициент (ЛК) увеличился на 180 % ((19,9±0,8) ед.) по сравнению с интактными животными ((7,1±0,3) ед.), сухой остаток

Таблица 2

Влияние 0,9 %-го изотонического раствора NaCl и адреналина на ПМ по данным ЛДФ

Table 2

Effect of 0.9 % isotonic NaCl solution, and adrenaline on PM according to LDF

№ п/п	n	Воздействие	Исходное значение ПМ		Динамика ПМ (в % к исходному значению = 100 %)	
			усл. ед.	%	1–10 мин	11–60 мин
I	5	0,9 % NaCl	20,8±1,2	100,0	97,2±2,3	89,6±3,4
II	10	Адреналин	21,1±0,7	100,0	60,4±1,7*	55,8±3,5*

\* – достоверность различия ( $P < 0,05$ ) с контролем.

(СО) уменьшился на 38 % (с  $21,3 \pm 0,46$  %) у интактных животных до  $13,2 \pm 0,26$  %).

В группе выживших животных после развития ООЛ наблюдалась иная закономерность. ЛК в группе с введением адреналина ( $12,2 \pm 0,8$  ед.) увеличился на 71,8 % по сравнению с интактными животными ( $7,1 \pm 0,3$  ед.) (в 2,5 раза меньше по сравнению с животными, погибшими в течение 10 мин). СО достоверно уменьшился на 19,7 % (в 2 раза меньше по сравнению с погибшими животными через 10 мин). Следовательно, показатели ЛК и СО отражали тяжесть патологии и величину отека, развивающегося при ООЛ. Снижение размера отека может способствовать увеличению выживаемости при ООЛ. Этот фактор является одним из важнейших элементов патогенеза, требующим особого внимания при терапии ООЛ.

#### *Микроскопическое исследование легких (гистологическое исследование)*

Важным показателем, отражающим нарушения микроциркуляции при ООЛ, является состояние венул легких. В контроле (физиологический раствор, интактные животные) диаметр венул составлял  $92,2 \pm 2,2$  мкм. Введение адреналина способствовало развитию застойных явлений в венулах, сохранявшееся на протяжении 3 суток. Максимальное значение диаметра венул ( $170,4 \pm 2,8$  мкм) имело место в первые 10 мин после введения адреналина. В течение 1-х суток появилась тенденция к снижению диаметра до  $163,3 \pm 3,7$  мкм. По прошествии более 1 суток диаметр равнялся  $100,1 \pm 1,4$  мкм. Такой просвет венул был у небольшой группы выживших животных.

Толщина межальвеолярных перегородок легких также отражает степень выраженности застойных явлений в легких. Толщина межальвеолярной перегородки в контроле была  $7,2 \pm 0,1$  мкм. Соответственно, через 10 мин, 1 сутки и более 1 суток после возникновения ООЛ размер увеличившейся по ширине перегородки начал снижаться: с  $17,6 \pm 0,5$  мкм к  $16,2 \pm 0,5$  мкм и  $10,0 \pm 0,4$  мкм при сроке более суток, что соответствовало аналогичной динамике других исследованных показателей.

Наиболее важным, с нашей точки зрения, в плане поиска эффективного способа лечения ООЛ, пневмонии и застойных явлений в легких, сопровождающихся гипергидратацией легких, является состояние лимфатической системы, особенно лимфатических микрососудов. Изучение состояния ЛМ легочной ткани показало значительное увеличение диаметра ЛМ в 2 раза по сравнению с контролем в первые 10 мин и на протяжении 1-х суток после введения адреналина и развития ООЛ. Исходный диаметр ЛМ интактных животных и животных, которым вводили 1 мл физиологического раствора, был  $22,3-22,5$  мкм. В первые 10 мин и до 1 суток диаметр ЛМ –  $41,7 \pm 1,0$  мкм и  $41,1 \pm 1,1$  мкм. Расширение ЛМ свидетельствует о наличии лимфостаза и атонии ЛМ. При сроке более суток, который являлся важным критерием выживаемости небольшой группы животных, ЛМ начали функционировать и через дополнительные пути от-

тока из легких через ЛМ выводить избыток жидкости, что отразилось на восстановлении диаметра ЛМ, которые начали сокращаться. Диаметр ЛМ в срок более суток составлял  $23,1 \pm 0,4$  мкм, т. е. восстановился исходный диаметр. Другие критерии, характеризующие ООЛ (диаметр венул, толщина межальвеолярной перегородки) показывали лишь положительную динамику, в то время как ЛМ восстановили свою функциональную активность, что позволило небольшой части животных выжить.

В работе представлены результаты комплексного изучения глобальной проблемы современности, вызывающей гибель каждого 3-го больного с острым отеком легких.

Быстрое развитие патологии, приводящей через 10 мин к летальному исходу, часто отсутствие возможности оказать быструю помощь, широкое распространение ООЛ в качестве осложнения множества других заболеваний, особенно у пожилых людей, отсутствие эффективных средств лечения делают эту проблему чрезвычайно актуальной.

Используя различные современные методы прижизненного (биомикроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия) и посмертного (морфологические, гистологические методы) исследования микрогемо- и микролимфоциркуляции, получены результаты, не противоречащие друг другу, а взаимно дополняющие, что позволяет с новых позиций оценить роль лимфатической системы в патогенезе ООЛ и ее влияние на кровеносную систему, особенно венозную. Спонтанное восстановление лимфотока при ООЛ (на это указывает восстановление диаметра ЛМ) способствует увеличению выживаемости небольшой группы животных, у которых позже устраняется отек в интерстициальном пространстве и в стенке межальвеолярных перегородок, восстанавливаются нарушенная структура легочной ткани и диаметр венул легких.

Одновременное исследование скорости кровотока в микрососудах легких прямым (биомикроскопия) и косвенным (ЛДФ) методами в ответ на введение изотонического раствора хлорида натрия в контрольных опытах показало несоответствие результатов: увеличение или неизменение при визуальном исследовании через вживленную в легкие камеру и снижение по данным ЛДФ. Подобное различие результатов связано с гемодилюцией в ответ на введение раствора. Эту особенность необходимо учитывать при использовании ЛДФ, которую необходимо дополнять прижизненной биомикроскопией для получения истинных результатов.

Роль лимфатической системы при кардиогенных отеках легких чрезвычайно важна, поскольку любые нарушения сердечной деятельности способствуют развитию застойных явлений в легких, и только активация лимфатических сосудов в качестве насоса способна быстро разгрузить миокард от повышенной нагрузки благодаря выведению избытка интерстициальной жидкости из легких не через левую перегруженную половину сердца, а наружу. Магистральные лимфатические сосуды впадают в правый венозный угол и далее в правое предсердие и правый желудо-

чек, что благоприятно влияет на снижение нагрузки на левую половину миокарда. К сожалению, в фармакопее пока не существует раздела «Лимфостимуляторы прямого действия», однако экспериментальные исследования уже показали высокую эффективность тирозинсодержащих опиоидных пептидов агонистов дельта-опиатных рецепторов и аналогов лейэнкефалина и даларгина при воспалении и ишемии [18, 19]. Ранее выполненные нами исследования позволяют рассматривать лимфатическую систему в качестве пока еще недостаточно используемого в клинике резерва нашего организма при экстремальных состояниях, к которым относится ООЛ.

Необходимо направить усилия на разработку препаратов, обладающих прямым лимфостимулирующим действием, поскольку использование различных растворов с целью стимуляции лимфообразования и увеличения скорости лимфотока способствует увеличению нагрузки на сердце и прогрессивному образованию отеков.

### Выводы

Все изученные показатели дополняли друг друга и являлись следствием нарушения микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах легких. У выживших животных с ООЛ имело место первоначальное восстановление лимфотока в легких. Восстановление веноулярного тонуса, снижение отека в интерстиции легких и морфологические проявления возникали после восстановления лимфоциркуляции, что свидетельствует в пользу определяющей роли лимфатической системы в патогенезе ООЛ.

Необходимо создание фармакологических средств, обладающих лимфостимулирующей активностью.

### Соответствие нормам этики

Разрешение этического комитета ФГБНУ «НИИОПП» на публикацию статьи от 15.03.19 г. Соответствие этическим принципам работы с экспериментальными животными: протоколы № 5 от 19.10.2015 г. (проект работы) и № 1 от 22.01.2019 г. (завершенное исследование).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Литература / References

- Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3):814–816. Doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.3.814>.
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. *JAMA.* 1995;273(4):306–309. Doi: <https://doi.org/10.1097/00132586-199510000-00011>.
- Erickson SE, Martin GS, Davis JL et al. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005. *Crit Care Med.* 2009; 37(5):1574–1579. Doi: <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819fefdf>.
- Laycock H, Rajah A. Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review Article *BJMP.* 2010;3(2):324. Doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2010.a047>.

- Михайлов В. П. Патогенез отека легких. – Ярославль: ЯГМА, 2002. – 44 с. [Mikhailov VP. Pathogenesis of pulmonary edema. Yaroslavl; YAGMA, 2002:44. (In Russ.)].

- Sedy J, Zicha J, Nedvidkova J et al. The role of sympathetic nervous system in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats. *J. Appl. Physiol.* 2012;112(1):1–8. Doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00574.2011>.

- Алейников С. О., Кулик А. М., Никулин В. Г. и др. Приспособительно-компенсаторные реакции микроциркуляторного русла легких при экспериментальной пневмонии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1990;(1):27–30. [Aleinikov SO, Kulik AM, Nikulin VG, Yakovleva EI, Snopova LB. Adaptive-compensatory reactions of the microvasculature of the lungs in experimental pneumonia. *Patol. fiziol. and experiment. therapy.* 1990;(1):27–30. (In Russ.)].

- Иванов К. П., Мельникова Н. Н., Потехина И. Л. Конструкция сети микрососудов легких и особенности кровообращения в них // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 368–370. [Ivanov KP, Melnikova NN, Potekhina IL. The design of the network of microvessels of the lungs and the features of blood circulation in them. *Bull Experiment Biol. and Med.*, 2011;151(4):368–370. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1338-4>.

- Красников В. Е., Колосов В. В. Методика прижизненной микроскопии легочной ткани у мелких лабораторных животных // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. 1978. – № 2. – С. 245–246. [Krasnikov VE, Kolosov VV. Methods of intravital pulmonary microscopy in small laboratory animals. *Bull Experiment Biol. and Med.* 1978;(2):245–246. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.1007/bf00800145>.

- Маруев Д. С. Микроциркуляция в легких при лучевой болезни // Микроциркуляция. – М., 1972. – С. 193–194. [Maruev DS. Microcirculation in the lungs with radiation sickness. *Microcirculation.* Moscow, 1972:193–194. (In Russ.)].

- Саноцкая Н. В., Мацевский Д. Д., Алейников С. О. Легочное и бронхиальное кровообращение, микроциркуляция легких при острой гипоксической гипоксии // Успехи физиол. наук. – 1994. – Т. 25, № 4. – С. 54–58. [Sanotskaya NV, Matsievsky DD, Aleinikov SO. Pulmonary and bronchial circulation, microcirculation of the lungs during acute hypoxic hypoxia. *Successes fiziol. sciences.* 1994;25(4):54–58. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.1007/bf00791145>.

- Tabuchi A, Mertens M, Pries A. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. *J. Appl. Physiol.* 2008;104:338–346. Doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00348.2007>.

- Чучалин А. Г. Отек легких. Физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких // Терапевт. арх. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 5–13. [Chuchalin AG. Pulmonary edema. Physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema. *Therapeutic archive.* 2006;78(3):5–13. (In Russ.)].

- Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Отек легких: различия патогенеза и лечения. – М.: Наука, 2012. – 80. [Yakovlev VN, Alekseev VG. Pulmonary edema: differences in pathogenesis and treatment. Moscow, Nauka, 2012:80. (In Russ.)].

- Султанов Д. В., Хугаева В. К. Метод прижизненного изучения микроциркуляции легких у крыс с помощью модифицированной камеры // Патолог. физиол. и экспер. терапия. – 2014. – Т. 58, № 4. – С. 102–104. [Sultanov DV, Khugaeva VK. The method of in vivo study of lung microcirculation in rats using a modified chamber. *Pathologist. fiziol. and experts. therapy.* 2014;58(4):102–104. (In Russ.)].

16. Торкунов П. А., Земляной А. В., Шабанов П. Д. Изучение противоотечного действия солей дифенилиодиния при экспериментальном токсическом отеке легких // *Эксперимент. и клин. фармакол.* – 2007. – Т. 70, № 6. – С. 36–40. [Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Shabanov PD. Study of the anti-edema effect of diphenyliodinium salts in experimental toxic pulmonary edema. *Experimental and clinical pharmacology.* 2007;70(6):36–40. (In Russ.)].

17. Терехов И. В., Дзюба М. А., Бондарь С. С. Оценка альвеолярно-капиллярных нарушений при развитии тяжелого гемодинамического отека легких у крыс и их коррекция с помощью СВЧ-излучения // *Саратов. науч.-мед. журн.* – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 389–392. [Terekhov IV, Dziuba MA, Bondar SS. Evaluation of alveolar-capillary disorders in the development of severe hemodynamic pulmonary edema in rats and their correction using microwave radiation. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2011;7(2):389–392. (In Russ.)].

18. Хугаева В. К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лей-энкефалина // *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* – 1991. – Т. 112, № 8. – С. 117–120. [Khugaeva VK. Disturbance of cerebral blood flow during ischemia and its correction with the help of leu-enkephalin. *Bul. exper. biol. and medicine.* 1991;112(8):117–120. (In Russ.)].

19. Ардасенов А. В., Хугаева В. К., Александров П. Н. Микроциркуляторное русло кожи в условиях воспаления и коррекции методом лимфостимуляции. – М.: *Научный мир*, 2004/– 148 с. [Ardasenov AV, Khugaeva VK, Aleksandrov PN. Microcirculatory bed of the skin in conditions of inflammation and correction method of lympho-stimulation. *Moscow, Scientific world*, 2004:148].

## Информация об авторах

**Султанов Делюс Вилевич** – канд. мед. наук, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: delsv2005@mail.ru.

**Хугаева Валентина Каргоевна** – д-р мед. наук, г. н. с., Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: vhugaeva@mail.ru.

**Ардасенов Алан Валерьевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: ardasenov@rambler.ru.

**Коваленко Алексей Анатольевич** – гл. врач санатория «Звенигород», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (ранее – научный сотрудник Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии), e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru.

**Засеева Алана Моисеевна** – младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: alzas moy@mail.ru.

## Author information

**Sultanov Delyus V.** – Ph. D., junior researcher, Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: delsv2005@mail.ru.

**Khugayeva Valentina K.** – MD, Ph. D., Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: vhugaeva@mail.ru.

**Ardasenov Alan V.** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: ardasenov@rambler.ru.

**Kovalenko Alexey A.** – Doctor of the sanatorium «Zvenigorod», First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov» (formerly N. S. Institute of General Pathology and Pathophysiology), e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru.

**Zaseeva Alana M.** – mns Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: alzas moy@mail.ru.