

Kohaliku verevarustuse kemoregulatsioon¹⁾.

Ilo Sibul.

Teatavasti varustab organism kõiki kudesid pidevalt verega. Seejuures vere juurdevoolu suurus üksikuile organeile, kudedele on otseses sõltuvuses nende tegevuse intensiivsusega. Kõige väiksem või minimaalne on verevarustus vastava organi või koe soikeseisundi puhul. Tegevuse suurenemisega aga kudede verevarustus tõuseb mitmekordseks ning võib intensiivse tegevuse korral suurenedagi 6 kuni 8 ja isegi enam võrra. Selline vere juurdevoolu reguleerimine üksikuile organeile või organismi osadele toimub vastavate verdoovate arterite ja arterioolide toonuse, s. o. lihtsalt nende läbimõõdu muutuste kaudu. Küsimuse kohta, kuidas või mis põhjusel tegevusse asuvate organite veresoonte toonuse muutused leiavad aset, on püsinud senini meditsiinilises kui ka füsioloogilises erikirjanduses isesuguseid seisukohti.

Üheks arvatavaks võimaluseks on, et tsentraalselt koos tegevuse impulssidega toimub assotsiatiivselt vasodilataatorite kaudu ka veresoonte laienemine vastavas vereringeosas. Selle tulemusena üheaegselt vastava organi intensiivsema tegevusega toimub siis ka suurem verevoolus vastavasse organi. Sellist verevarustuse regulatsiooni keskeerkkonnast neurogeensel alusel on tavaliselt nimetatud kaasinnervatsiooniks, kuna selle oletatava mehhanismi juures eeldatakse, et ühes tegevuse impulssidega tsentraalselt väljub ka vastav innervatsioon veresoontele.

Teiseks mõeldavaks mehhanismiks kohaliku verevarustuse regulatsioonis oleks see, et kohalikkude verdoovate arterite toonus reguleeritakse perifeersete impulsside najal,

1) Prooviloeng *venia legendi* saamiseks Arstiteaduskonnakogues 16. V 38.

mis tekivad kudede või organite endi tegevuse tagajärjel ning millede tugevus oleks sõltuv viimaste tegevuse intensiivsusest. Kuna selle nõndanimetatud kohaliku regulatsiooni-mehhanismi juures eeldatakse, et adekvaatseiks ärritusiks on mitmesugused kudedes intensiivsema tegevusega suuremal hulgal vabanevad keemilised ühendid ja ainevahetuse vahetui lõpp-produktid, siis seda viimast regulatsioonimooduse võimalust tuntakse üldiselt lokaalse verevarustuse kemoregulatsiooni nimetuse all. Peaaegu täielikult katavad seda verevarustuse kemoregulatiivset mõistet ka mitmesugused teised nimetused, nagu nutritiivne regulatsioon ja mõningad teised.

Kohaliku verevarustuse regulatsioonis arvestatakse sageli nende mõlema ülalmainitud regulatsioonimehhanismidega. Peab aga nentima, et viimaste aastakümnete katseliste uurimustulemuste alusel osutus tõestatavaks ainult kemoregulatiivne mehhanism. Seevastu kaasinnervatsiooni kui sellise olemasolu kohaliku verevarustuse regulatsiooni juures ei ole olnud katseliselt kunagi põhjendatud ning ka kontrollivad katsetused (Fleisch) selles suunas pole andnud tõendusi. Loomulikult tõendavate katsetulemuste puudumine üksi ei eita täielikult veel kaasinnervatsiooni võimalikku mõeldavat kaasmõju verevarustuse lokaalses regulatsioonimehhanismis. Nende mainitud asjaolude tõttu tuleb pidada täiesti loomulikuks, et meie kohaliku verevarustuse regulatsioonimehhanismis näeme juhtival kohal kemoregulatiivseid tegureid. Käesoleval korral huvitab meid kõigepealt, millised asjaolud ja kaalutlused moodustavad verevarustuse lokaalse kemoregulatiivse mehhanismi tagapõhja.

Esimeseks ja olulisemaks aluseks verevarustuse lokaalkeemilise regulatsiooniteooriale kujunesid täheldused sellest, et väga mitmed kehaomased ained evisid nimetamisväärsed vasoaktiivseid omadusi. Selliseile teadmusele jõuti seeläbi, et uuriti pea kõigi kudede ekstraktide kui ka nende üksikute fraktsioonide vasoaktiivseid omadusi. Seejuures avastatud toimed hiljem omistati üksikuile vastavaile isoleeritud ühendidele. Täiendavalt sääraseile uurimusele aitasid vasoaktiivsete ainete rida veelgi suurendada otsesed uurimused tuntud

biokeemiliste ühendite toime üle perifeerses vereringes (näit. Fleisch ja Sibul). Üldarvus ulatub praegu tuntud ja enam-vähem silmapaistvate vasoaktiivsete omadusiga kehaomaste ainete üldhulk kaugelt üle mitmekümne. Esimeses järjekorras kuuluvad nende hulka sellised üldtuntud vasoaktiivsed ained nagu adrenaliin, vasopressiin, atsetüülkoliin, histamiin, adenosiinühendid, kallikrein, Euler'i ja Gadum'i „Substanz P.“ jt. Neid ühendeid on nimetatud sageli ka spetsiifiliseks vereringehormoonideks oma silmapaistvate vasoaktiivsete omaduste poolest. Järgnevalt tuleb vasoaktiivsete ainete hulka arvata ka mitmesuguseid ainevahetuse vahe- kui ka lõpp-produkte ja mõningaid teisi organismis esinevaid biokeemilisi ühendeid (Fleisch ja Sibul). Säärased vasoaktiivsete omadusiga üendid oleksid: süsihape, piimhape, äädikhape, ainevahetuse intermediaarseist produktidest metüülglüoksaal, piruuvhappe Na, atsetaldehüüd jt. Rasvahapete sooladest on mõjuvad atsetaat ja kapronaat, kuna ülejäänud on mõjuta või väga nõrga toimega. Amiinid on enamikus kõik tugeva toimega, amiididest kaproonhappeamiid ja veel eriti mõjukas maleinimiid. Tugeva vasoaktiivsete omadusiga on ka sapihapped, eriti taurokolaat.

Kõigist siin mainitud vasoaktiivseist ühendeist on ainult kaks, adrenaliin ja vasopressiin, veresoonte toonust suurendavad ehk ahendavad. Kõik ülejäänud põhjustavad toonuse vähenemist ning seega lokaalse verevarustuse suurenemist. On huvitav märkida, et nende kahe ühendi erinevuse juures toimesuunalt nad ka teiste hulgas erandina on sisesekretsiooninäärmete produktid. Viimased väljastamisel näärmeist satuvad otseselt üldisse vereringesse ja avaldavad seega vereringele arvatavasti ainult üldist mõju. Neil kaalutlusil näib, et adrenaliini kui vasopressiini otsene osavõtt kohaliku verevarustuse regulatsioonist on vaevalt mõeldav, kuna nad põhjustavad üldist veresoonte toonuse suurenemist.

Lokaalse verevarustuse regulatsioonis tuleb meil arvestada esmajoones ülalmainitud veresoonte toonust vähendavate ehk dilatatoorselt mõjuvate aineiga. Mõeldavasti need ained avaldavad toimet kudedes esmajoones oma tekkepiirkonna

kõige lähemas ümbruses. Satub neid aga suuremal hulgal üldisse vereringesse, siis avaldavad nad mõju ka vereringe üldfunktsioonidele. Näiteks histamiin, atsetüülkoliin, adenosiinühendid jt. avaldavad üldist depressoorset toimet, kuna jälle teised, nagu süsihape ning mõningad teised happelised produktid, tsentraalselt üldist vereringet omakorda veel ergutavad intensiivsemale tegevusele. Nende ainete selline toime vereringe üldtalituses on aga jälle iseseisev, omaette küsimus, mis käesoleva probleemi puhul on kõrvaltähtsusega.

Nagu me eelnevast nägime, tulevad verevarustuse lokaalkeemilise regulatsioonimehhanismi otseste tegureina arvesse hüpotensiivsed ehk veresoonte toonust-ahandavad ained. Nende arv on võrdlemisi suur, mispärast selguse mõttes on vajaline neid omavahel rühmitada mõningate tunnuste järele. Esimese rühma võiksid moodustada sellised ühendid nagu atsetüülkoliin, histamiin, adenosiinühendid. Neid aineid võib vaadelda kui spetsiifilisi vereringehormoone laiemas mõttes, kuna need ka veel üsna väikesis annuseis on tugeva toimega. Nõnda avaldab enamik neist tugevat vasoaktiivset mõju ka sääraseis suurtes lahjenduses nagu $1:10^6$ ja isegi veel enam.

Teise omaette rühma moodustaksid mitmesugused happelised produktid, nagu süsihape, piimhape, äädikhape. Kõik need toimivad esijoones oma happeliste omaduste tõttu.

Kolmanda ja kõige laiemana tuleks vaadelda väga mitmesuguseid ainevahetuse vaheprodukte kui ka muidu organismis esinevaid ühendeid. Siia kuuluksid esijoones rida intermediaarseid ühendeid, nagu metüülglüoksaal, glüoksaal, piruuvhappe-Na, atsetaldehyüd, atsetäädikhappe-Na, siis mitmesugused rasvhapete soolad jne. Kohalikku verevarustust suurendavalt toimivad need ained, nagu see selgus uurimuste järgi siinses füsioloogia-instituudis küll ainult tugevamate kontsentratsioonide juures, umbes mol/200 ümber. Seejuures oli võimalik nende aineiga saavutada kuni 100%-list verevarustuse tõusu, mis moodustab eneses umbes kuni 50%-lise osa üldse võimalikust verevoolu suurendamisest kudedes keemiliste ainete toimel. Seega võiks neil nõrgema

toimega aineil olla küllaltki tähtis osa teiste kemoregulatiivsete tegurite seas. Eraldi osas selles kolmandast rühmast võib vaadelda veel mitmesuguseid amiine, kaproonhappeimiidi, maleinimiidi ja sapihappeid. Nad kõik erinevad teistest oma intensiivsema toime poolest, kusjuures nende seast osutub eriti mõjukaks taurokolaat, künniskontsentratsiooniga mol/3500 juures. Hilisemate uuringute varal on mitmesuguste vähem vasoaktiivsete ainete arv veelgi suurenenud (Fleisch ja Weger).

Järgmiseks tähtsaks lüliks lokaalkeemilise verevarustusprobleemi arengul osutub küsimus, kas mainitud ainete või ühendite osavõttu on võimalik ette kujutada resp. tõestada ka tegelikus, s. o. füsioloogiliselt toimivas verevarustuse regulatsioonis. Jaatav vastus sellele küsimusele tähendaks seda, et need ained oleksid kindlakstehtavad veres või kudedes asetleidnud vere läbivoolu suurenemise korral.

Erilist raskust ei valmista see nõue siin mainitud ainevahetuse lõpp- kui ka vaheproduktide, nagu näiteks süsihappe, piimhappe jne. suhtes. Viimaste füsioloogiliselt kudedes esinevad kontsentratsioonid, eriti intensiivse töö puhul, on sellised, mis võivad olla põhjuseks vasodilatatsioonile. Küsitavam on olukord mitmesuguste teiste ülalmainitud intermediaarsete vaheproduktide suhtes. Raskuseks on seejuures asjaolu, et meil puuduvad üldse andmed selle kohta, milliseis kontsentratsioonides neist üks kui teine kudedes võiks esineda intensiivse ainevahetuse korral. Kahtlemata säärased kontsentratsioonid, nagu mol/100 kuni mol/200, milliste lahjendusiga meil õnnestus katseliselt tekitada tähelepandavaid vasodilatatsioone, tunduvad iga aine kohta üksikult kindlasti veidi kõrgeina. Kuid siinses Tartu Füsioloogia-instituudis õnnestus meil veel näidata, et esijoonel intermediaarsed produktid, kogusummas umbes samases mol-kontsentratsioonid, s. o. mol/200 juures, kuid iga aine üksikult hoopis väiksemas, toimisid aditiivselt või isegi hüperaditiivselt. Viimase olukorra tõttu näib olevat üldse võimatu kahelda arvamuses, et intermediaarsed ainevahetusproduktid kogusummas, kuid võib-olla ka veel koos mõningate teiste ühendeiga,

on adekvaatseks ärrituseks verevarustuse lokaalses regulatsioonis.

Eriti rohkesti vaidlusi on olnud spetsiifiliste vereringet eriti mõjustavate ühendite — atsetüülkoliini, histamiini ja adensiinühendite kohta. Et neid aineid hüperemia puhul veres või kudedes üsna vähesel määral võib esineda, siis on arusaadavalt nende kindlakstegemine seotud suurte raskusega. Viimase aja uurimustulemuste kui ka mitmesuguste kaalutluste alusel võib siin kinnitada, et kõigi nende ainete kemoregulatiivset mõju tuleb pidada väga tõenäoliseks ja osalt isegi tõestatuks. Nii näitasid Anrep ja Barsoum 1936, et venoosne veri muskulatuurist on histamiini poolest rikkam kui arteriaalne ja et töö korral viimase hulk venoosses veres veelgi tõuseb. Mainitud autorid võisid esmakordselt nende katseiga näidata, et suurenevat histamiini esiletulekut venoosses veres võib täheldada füsioloogilise hüperemia korral. See asjaolu lubab arvata, et histamiin kindlasti on üks verevarustuse kemoregulatiivseist tegureist.

Iseäranis rohkesti uuringuid on toimetatud atsetüülkoliini esiletuleku kohta venoosses veres, eriti tööhüperemia puhul. Suur osa neist katsetulemusist näitab, et atsetüülkoliini vasodilatatsiooni puhul vastavas veres pole võimalik leida, või kui, siis sedavõrd minimaalsel hulgal, et seda ei saa arvata põhjuseks toimunud tugevale verevarustuse suurenemisele. Eriti inglise õpetlane Dale väidab säärase katsete üldtulemusena, et atsetüülkoliinil vasoregulatiivse tegurina üldse mitte või ainult väga väike tähtsus võiks olla. Näib aga, et atsetüülkoliini leid või mitteleid veres ei saa olla mõõduandev selle küsimuse üle otsustamisel. Meie võisime näiteks pisut enam kui aasta tagasi konstateerida, et atsetüülkoliini leiud venoosses veres musklitöö puhul või järel võivad olla üsna sagedased puuduliku vereringetegevuse korral (Fleisch, Sibul, Kaelin). Seega alles teatavil tingimusil on võimalik teha atsetüülkoliini leide veres. Olukord näib olevat nõnda, et nõrk keskkonna hapenemine nagu see näiteks esineb puuduliku verevarustuse puhul, võimaldab atsetüülkoliini difundeerimist verre, kuna leelises keskkonnas

viimane aga üldse ei difundeeru (H a n d o v s k y ja F a r b e r). Seejärel tuleks arvata, et atsetüülkoliin normaalselt ei satu üldse verre. Oma toimet veresoontele võib ta seejuures avaldada aga väga hästi ka kudedest nõndanimetatud nutriitiivse tundlikkuse kaudu (F l e i s c h). Seega ei ole mingeid takistusi selleks, et arvata ka atsetüülkoliini kohaliku verevarustuse kemoregulatiivsete tegurite sekka.

Mis adenosiin-ühenditesse puutub, siis ei ole nende esiletuleku kohta kudedes ainevahetuse protsessides mingit kahtlust. Adenosiinide kui ka adenosiinühendite suureneva hulga otsene kindlakstegemine hüperemia puhul kas veres või koes on seotud aga suurte raskusiga. Mitmed kaudsed täheldused kui ka kaalutlused lubavad aga kõnelda adenosiin-derivaatide kaasmõjust täiel määral. Eriti tugeva toimega neist on adenosiin-trifosforhape, mistõttu just viimasele osutatakse erilist tähtsust verevarustuse regulatsioonis. Olgu ka veel mainitud, et adenosiin-fosfaadid süsihüdraatide intermediaar-ses ainevahetuses kui co-fermendid etendavad erilist osa.

Lõpuks mõningate veel lähemalt defineerimata ainete, nagu Kallikrein'i, samuti ka Euler'i ja Gaddum'i „Substanz P“ jt. kohta olgu mainitud, et meie teadmused nende ainete vasoregulatiivsete ülesannete kohta on alles üsna puudulikud.

Seejärele, kui me siin kogu rea ainete dilateerivast või hüperemiseerivast toimest oleme kõnelenud, tekib paratamatult järgmine küsimus, — kuidas kulgeb nende ainete lähem toimemehhanism. Ka sellesse probleemi on toonud viimase aja uurimused teatavat selgust. Seepeale kui 1932 olime kogunud hulga andmeid rea biokeemiliste ainete dilateeriva toime tugevuse kui ka künniskontsentratsioonide kohta *in vivo*, uuriti järgneval aastal peaaegu kõigi samade ainete toimet järelelavaisse arterite preparaatesse, s. o. arterite ribakesile *in vitro*. Sellest võrdlevast katsetusest selgus, et aktiivseiks *in vitro* osutusid kõik samad ühendid, mis olid aktiivsed ka *in vivo*. Seejuures üksikute ainete künniskontsentratsioonid ühest kui teisest katsetereast olid ilmselt ühtelangevad. Kõigest sellest võisime järeldada, et tõenäoliselt kõik need meie poolt uuritud vasodilatatoorsed ühendid oma toimet avaldasid

veresoontesse otsesel kokkupuutel nendega. Säärane seletus võimaldas mõista ainult vähemate veresoonte toonuse regulatsiooni. Suuremate verdtoovate arterite toonuse mõjustamine jäi aga lahtiseks küsimuseks. Sellele küsimusele andsid peaaegu üheaegselt varsti vastuse F l e i s c h kui S c h r e t z e n m a y r. Nad näitasid, et perifeerselt vasodilatatsioon põhjustavad ained distaalselt tõusvate nutritiivsete reflekside kaudu laiendavad ka suuremaid verdtoovaid artereid. Need nutritiivsed tõusvad vasorefleksid liiguvad veresoontel endil ja on kindlaks tehtud suurema osa ülalmainitud kemoregulatiivsete ainete kohta. Selliste reflekside liikumist arterite seintel näidati seega, et peale seda, kui ettevaatlikult preparaeritud arteri seina juhtivust rikuti fenooli lahusega viimast niisutades, puudusid mainitud veresoonte laienemised proksiimaalselt fenoliseeritud paigast, kuna aga distaalselt olid samuti kui ennegi nad täheldatavad. Iseenesest see teadumus, kuidas mõningad kudede tegevusel vabanevad ühendid reguleerivad kohapealset vereringet, muutes vähemate veresoonte toonust otsesel kokkupuutel ning suuremate verdtoovate arterite toonust mainitud nutritiivsete reflekside varal, annab eneses tähtsa lisandi lokaalkeemiliste verevarustuse regulatsioonimehhanismi mõistmiseks.

Vaatamata aga kõigele sellele, et on olemas rohkesti materjali, mis kõneleb selle poolt, et kohalikus verevarustuses kemoregulatsioon on põhilise tähtsusega, näib meile siiski, et osa neist reguleerivaist tegureist on alles tundmata. Olulisem fakt, mis meid sellisele arvamusele juhib, on see, et meie katseliselt biokeemiliste ühendeiga võime tekitada kudede verevarustuse suurenemist 100 kuni 200%, maksimaalselt aga kuni 300%. Seevastu aga teame, et füsioloogilise regulatsiooni korras verevarustuse suurenemine võib olla kuue kuni kaheksa kordne ja seda ilma, et seejuures arteriaalne vererõhk oluliselt oleks muutunud. Need andmed näitavad selgesti, et üheltpoolt kunsttehisliku kemoregulatiivse ja teiselt poolt füsioloogilise hüperemia vahel on olemas vägagi tunduv kvantitatiivne erinevus. On see vahe tingitud sellest, et füsioloogilises regulatsioonimehhanismis esineb veel teisi

tundmatuid kõrvaltegureid, kas mõnede tundmata vereringet mõjustavate ühendite kujul, kas alles selgitamata tingimuste või olukordade näol, jääb kahtlemata veel lahendust ootavaks probleemiks.

Võimalik, et töötavais kudedes veresoonte reaktsioonid keemilisile ärritusile kulgevad hoopis tugevamalt või teisiti kui organi tegevuseta olekus. Selle mõtteavalduse suunas näivad kõnelevat eriti tuntud füsioloogi Rein'i täheldused adrenaliini toime suhtes. Nimelt adrenaliin, mis teatavasti põhjustab üldist veresoonte toniseerumist-ahendumist, kaotab töötava muskulatuuri piirkonnas oma säärase toime või toimib isegi vastupidiselt, s. o. dilateerivalt. Analoogiliselt mainitud nähule võib ka veel teiste vasoaktiivsete ainete toime suhtes intensiivse töö ja tegevuseta oleku juures esineda teatavaid vahesid.

Lõpuks, kõigi mainitud asjaolude järelalusena, võime konstateerida, et kemoregulatiivsed ärritused kohalikus verevarustuses on olulisema ja põhjaneva tähtsusega. Teiste arvatavate võimalikkude mehhanismide seas tuleb kemoregulatiivset mehhanismi pidada ikkagi ainukeseks teaduslikult põhjendatud reaalseks mehhanismiks. See asjaolu, et meie tänapäeva teadmused veel ei võimalda näha kõiki üksikasju füsioloogilise hüperemia tekkimises, ei suuda aga sugugi vähendada lokaalse kemoregulatsiooni osatähtsust. Tulevikus sel alal teostatavad uurimused aga kahtlemata selgitavad kõiki füsioloogilise hüperemiaprobleemi üksikasju.
