

Ило СИБУЛЬ

УДК 612.184

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ — КРОВОСНАБЖЕНИЯ ОРГАНОВ

Посвящается моему учителю А. Флейшу (1892—1973), знаменитому исследователю регуляции периферического кровообращения

Сложные и глубоко интегрированные функции кровообращения имеют первостепенное значение для жизнедеятельности каждого целостного и работоспособного организма. Именно эта физиологическая система обеспечивает обмен веществ между организмом и окружающей средой и транспорт веществ внутри него, что в свою очередь является основой постоянного и никогда не прекращающегося обмена веществ клеток. Актуальность изучения физиологии и патологии кровообращения сама по себе понятна, тем более что в настоящее время во всех развитых странах в структуре заболеваемости населения болезни сердечно-сосудистой системы занимают первое место (Сибуль, 1965).

Физиология регионарного кровообращения — один из важных разделов в изучении деятельности сердечно-сосудистой системы, занимающихся исследованием регулирования притока крови к органам из магистральных артерий (артериального депо!) в соответствии с потребностями отдельных регионов. Приток крови к органам осуществляется путем изменения сопротивления в резистивных участках артериальной системы. При увеличении притока крови к органам, как правило, повышается и минутный объем сердца, т. е. увеличивается общий круговорот крови. Последнее происходит в результате увеличенного притока крови к сердцу с венозной стороны кровообращения в связи с повышением тонуса объемистых вен, в которых в состоянии покоя находится около 75% всей крови. При этом значительная часть крови из венозного депо перемещается в артериальную сторону, и в частности в капиллярную сеть интенсивно работающих органов. После снятия нагрузки исходное состояние кровообращения восстанавливается и основная масса крови вновь возвращается на венозную сторону в соответствии с понижением минутного объема сердца. Разумеется, увеличение минутного объема сердца, сопровождающее повышение уровня кровоснабжения органов, является второй ступенью в процессе регулирования кровоснабжения, которое осуществляется в основном центральной регуляцией с участием различных системных рефлексов, не имеющих прямого отношения к регуляции кровотока к отдельным органам и регионам. Поэтому в данной статье мы ограничимся анализом только вопросов механизма регуляции кровоснабжения органов из артериального депо.

Наряду с понятием регионарное кровообращение, в настоящее время широко используется и понятие микроциркуляции как основного звена периферического кровообращения* (Куприянов, Козлов, 1971; Куприянов и др., 1976). В это понятие помимо микрососудистой гемодинамики входят происходящий в ней обмен крови во внесосудистом тканевом пространстве, регуляция уровня проницаемости стенок капилляров, фильтрация и транспорт веществ в интерстиции, образование лимфы и циркуляция ее в лимфатических сосудах и т. п. При этом микроциркуляция как конечное звено периферического кровообращения неотделимо связана с уровнем объемного кровотока к микроциркуляционному участку. Функции объемного кровотока определяются уровнем оттока венозной крови, т. е. деятельностью венозного резистивного участка и регуляторностью лимфотока.

В настоящей статье рассмотрим результаты наших исследований по метаболическому (химическому!), или нутритивному, регулированию регионарного кровообращения, о сущности которого молодые физиологи еще мало осведомлены. На кафедре физиологии Тартуского университета уже в тридцатые годы проводились исследования эффективности и характера действия многих метаболитов и биохимических продуктов при прохождении их с кровью через определенный участок системы кровеносных сосудов на функциональное состояние регионарного кровоснабжения в задних конечностях кошек, а также испытания их биохимической активности на изолированных переживающих отрезках артерий *in vitro* (Fleisch и др., 1932; Fleisch, Sibul, 1933; Sibul, 1934; Sibul,

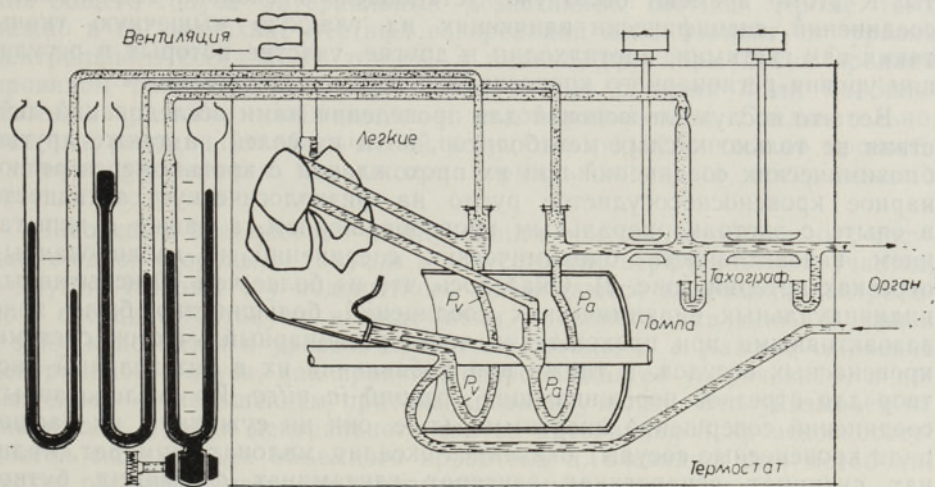


Рис. 1. Схема аппарата А. Флейша для изучения экстракорпорального кровообращения органов подопытного животного при постоянном кровяном давлении и с артериализованной с помощью изолированных легких другого животного кровью. Центральная часть аппарата — это перистальтическая помпа, автоматически включающаяся при снижении кровяного давления ниже определенного уровня и выключающаяся при повышении давления выше этого уровня, что обеспечивает легко пульсирующее постоянное кровяное давление для перфузии органа, независимое от уровня объемного кровотока. Уровень объемного кровотока регистрирует специальный тахограф с дифференциальной капсулой оптически на фотокимографе в виде кривой (см. рис. 3, 4).

* Первая Всесоюзная конференция по проблемам микроциркуляции состоялась в Москве в 1972 году.

1938a; Sibul, 1935; Sibul, 1939b). При исследовании экстракорпорального кровообращения использовалась созданная в Тарту первая модель аппарата А. Флейша (Fleisch, 1935a) искусственного перфузирования органов при постоянном давлении крови, артериализованной изолированными легкими другого животного в этом же аппарате (рис. 1). Этот аппарат с применением дифференциальных капсул давления позволял оптически регистрировать на фотокимографе скорости притока и оттока крови в органе, а с помощью эластического манометра — уровень артериального давления в общем кровообращении. Результаты этих работ вошли в основной фонд исследований механизмов регуляции периферического кровообращения, так как они впервые экспериментально доказали правомерность концепции о метаболической, или нутритивной, местной регуляции кровоснабжения органов, выдвинутой еще во второй половине прошлого столетия (Gaskell, 1880 и др.). Сущность ее состояла в том, что при повышении функционального состояния органа в нем повышается количество метаболитов и одновременно появляются некоторые специфические соединения, которые увеличивают приток крови к органу.

Первые исследования влияния метаболитов на функциональное состояние кровеносных сосудов дали противоречивые результаты и поставили под сомнение верность метаболической концепции. Лишь в двадцатые годы подробные исследования А. Флейша (Fleisch, 1921) показали, что небольшие сдвиги рН в кислую сторону в перфузионном питательном солевом растворе приводят к расширению кровеносных сосудов, а большие, наоборот, вызывают вазоконстрикторные эффекты. К этому времени было уже установлено несколько эффективных соединений, специфически влияющих на гладкую мышечную ткань, таких как гистамин, ацетилхолин и другие, участие которых в регуляции уровня регионарного кровоснабжения было несомненным.

Все это послужило основой для проведения нами исследований действия не только кислых метаболитов, но и их солей, а также других биохимических соединений при их прохождении с кровью через регионарное кровеноснососудистое русло на физиологическую активность в опыте с экстракорпоральным кровообращением, а также с испытанием вазоактивности биохимических соединений на изолированных отрезках артерий (рис. 2). Оказалось, что из более чем 70 испытанных индивидуальных биохимических соединений большинство было явно вазоактивными при прохождении через регионарный участок системы кровеносных сосудов, а также при добавлении их в питательный раствор для отрезков переживающих артерий *in vitro*. Из исследованных соединений совершенно инертными (т. е. они ни суживали, ни расширяли кровеносные сосуды) оказались оксалат, малонат, фумарат, малинат, сукцинат, аспарагинат, глутарат, глутаминат, формамид, бутирамид, формиат, глицерин, лактат, соль глиоксиловой кислоты, бензоат натрия, мочевины, креатин, креатинин, таурин, глюкоза и натриевая соль сахарной кислоты.

К группе вазоактивных соединений как *in situ*, так и *in vitro* были отнесены многочисленные индивидуальные вещества различной природы — органические кислоты и их соли, метаболиты, амины, некоторые амиды и имидазы, соли желчных кислот и ряд сильнодействующих соединений, таких как ацетилхолин, гистамин, аденозинтри-, аденозинди- и аденозинмонофосфаты, калликренн и др. Все эти химически очень разнородные вещества *in situ* без исключения оказались сосудорасширяющими, т. е. увеличивающими приток свежей крови до тех пор, пока они находились в данном участке кровеноснососудистого русла.

На наш взгляд, это было ярким свидетельством того, что в местной химической регуляции уровня кровоснабжения органов участвуют многочисленные метаболиты и индивидуальные биохимические соединения, сочетание которых, очевидно, определяет уровень и характер сосудорасширяющих эффектов. Основой для такого вывода послужило наблюдение, что при совместном одновременном введении с кровью в артерию смеси ряда соединений отмечалось явное аддитивное суммирование эффектов их действия (Fleisch, Sibul, 1933).

Для иллюстрации действия отдельных вазоактивных соединений на уровень регионарного кровоснабжения при их прохождении с кровью через изучаемый участок кровообращения приведем пример реакции кровеноснососудистого русла на введение в перфузируемую артерию пировиноградно-кислого натрия в концентрации м/120 (рис. 3). Наблюдается почти двукратное увеличение притока крови в данный участок, причем после прекращения введения препарата отмечается вторичное повышение, затем восстанавливается исходный уровень. На наш взгляд, это свидетельствует о том, что пировиноградная кислота вызывает изменения притока крови как в ходе, так и после введения ее в артерию.

Следует, однако, отметить, что во время описанных реакций притока крови к участку кровообращения при применении вазоактивных соединений артериальное кровяное давление у подопытного, как правило, не изменялось. Это значит, что вызванные вазоактивными соединениями изменения тонуса артериального русла имели строго местный характер и не обуславливали у подопытного ни снижения, ни повышения общего тонуса артериальных резистивных сосудов. Кроме того, важно и то, что охват местных вазореакций явно зависит от уровня центрального сосудистого тонуса; а именно, при нормальном среднем кровяном давлении регионарные сосудистые реакции были наибольшими, а при явно пониженном — маловыраженными. Следовательно, местные реакции метаболической регуляции периферического кровообращения эффективны только при нормальном тонусе артериального сосудистого русла.

Наконец, о взаимосвязи между общим тонусом артериальных сосудов, с одной стороны, и тонусом в искусственно перфузируемом участке, с другой. На рис. 4 у подопытного наблюдаются колебания центрального сосудистого тонуса в виде волн кровяного давления. В связи с этим колеблется и уровень кровотока органа, т. е. каждое снижение центрального тонуса, как правило, сопровождается увеличением, а повышение — уменьшением притока крови к участку. Это указывает на значимость уровня центрального тонуса артериальной кровеноснососудистой системы для объемного кровотока и, очевидно, для метаболической регуляции местного кровоснабжения органов.

При анализе эффектов действия вазоактивных соединений на объемный кровоток в сосудах *in vivo* и на изолированные артерии *in vitro* (рис. 5, слева) бросается в глаза, что пороговые концентрации этих соединений однородны в обеих сериях опытов. Между тем, совершенно инертные соединения в опытах *in vivo* оказались инертными и в опытах *in vitro*. Основная разница между ними состояла в том, что большинство вазоактивных соединений *in vitro* действовало не сосудорасширяюще, а сосудосуживающе. Этой разнице мы, однако, особого значения не придавали (Sibul, 1934), так как условия опытов были совершенно различными (переживающие отрезки препарированных артерий в искусственной солевой среде). Однако существенным, на наш взгляд, оказалось то, что пороговый уровень биохимической реактивности арте-

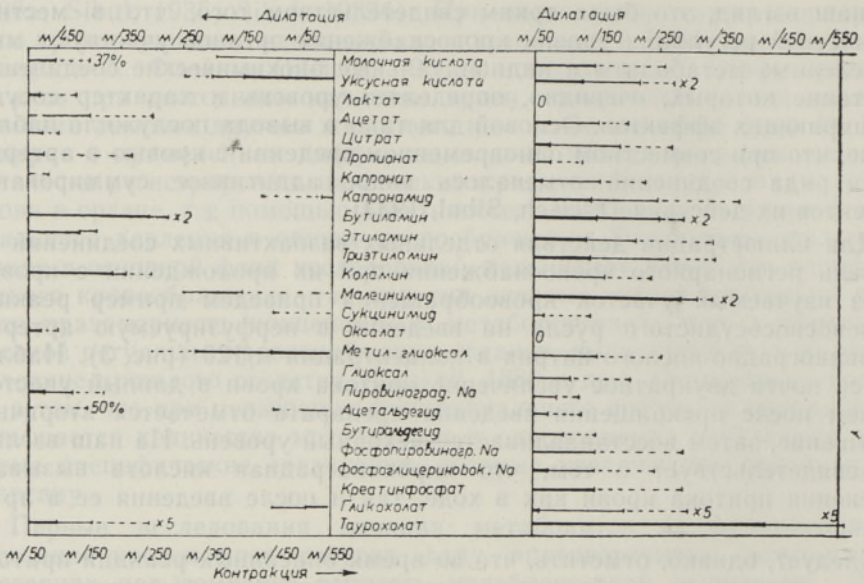


Рис. 2. Эффекты действия многих испытанных vasoактивных соединений *in vivo* и *in vitro* (слева). На оси абсцисс — концентрации соединений при испытании как в перфузируемой крови, так и в физиологическом солевом растворе для переживающего отрезка артерии *in vitro*. Горизонтальные линии показывают, что концентрации соединений оказались vasoактивными, т. е. увеличивающими объемный кровоток в перфузируемый участок: пунктир — увеличение кровотока на 20—50%, тонкая линия — на 50—100% и жирная — больше чем на 100%. Для тех соединений, которым абсцисса явно не подходила, эффекты действия обозначались в пяти- или двукратном уменьшении (т. е. для них м/200 было м/400 или м/1000 и т. д.).

рий на исследуемые соединения был приблизительно таким же, каким и в опытах *in vivo*. Это показывает, что сосудистый аппарат сам по себе чувствителен к изучаемым соединениям и что установленные сосудорасширяющие эффекты *in vivo* вызваны биохимической реактивностью кровенососудистого аппарата. Сказанное не означает, однако, что эти биохимические соединения действуют таким же образом и со стороны тканевого внесосудистого пространства. Правомочность этой точки зрения доказал А. Флейш (Fleisch, 19356) путем апплицирования vasoактивных соединений через внутренности тонкого кишечника, при этом он установил сосудорасширяющие рефлексы в кровепроводящей артерии, как и при аппликации этих соединений в артерию.

Далее, на животных с экстракорпоральным кровообращением и с использованием для артериализации крови искусственно вентилируемых изолированных легких другого животного было установлено, что при увеличении концентрации углекислоты во вдыхаемом изолированными легкими воздухе в большинстве случаев наблюдается также увеличение объемного кровотока данного регионарного участка (Fleisch и др., 1932). Аппликация же богатого углекислотой воздуха подопытному животному вызывала повышение артериального кровяного давления, т. е. увеличение сопротивления в резистивных сосудах. Углекислота, таким образом, обладает местным расширяющим и центральным сосудосуживающим действием (Sibul, 19386). Для испытания действия кислородной недостаточности на уровень объемного кровотока в отдельном регионарном участке использовали понижение концентрации кислорода во вдыхаемом изолированными легкими воздухе в течение 5 мин и

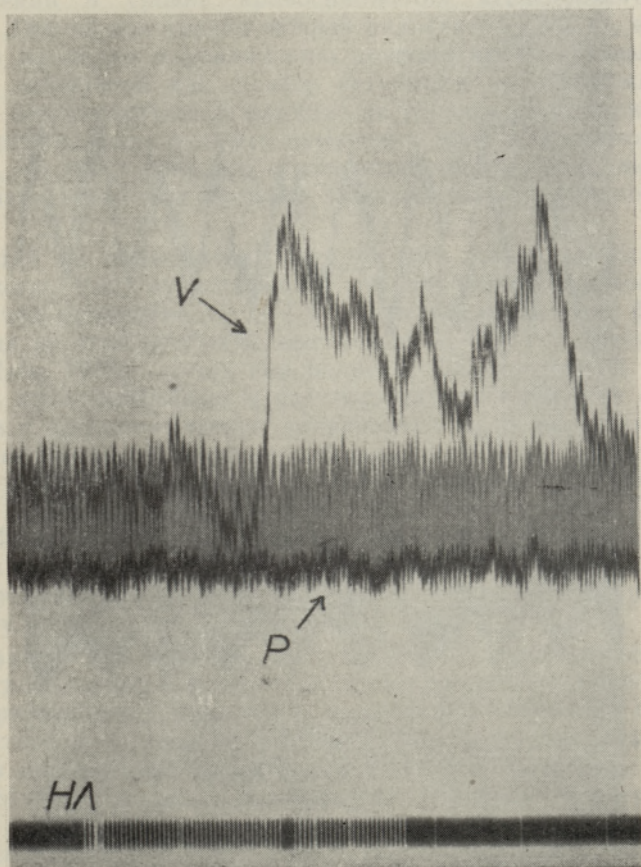


Рис. 3. Фотокимограмма уровня объемного кровотока в кровеноснососудистом русле задних конечностей подопытной кошки при искусственной перфузии с помощью аппарата А. Флейша. *НЛ* — нулевая линия, *P* — артериальное давление подопытного, *V* — скорость объемного кровотока в сосудистом русле конечностей. Прерывистая нулевая линия — добавление в кровь соли пировиноградной кислоты в концентрации м/120, которая вызывает повышение уровня притока крови в 2 раза без влияния на артериальное давление животного.

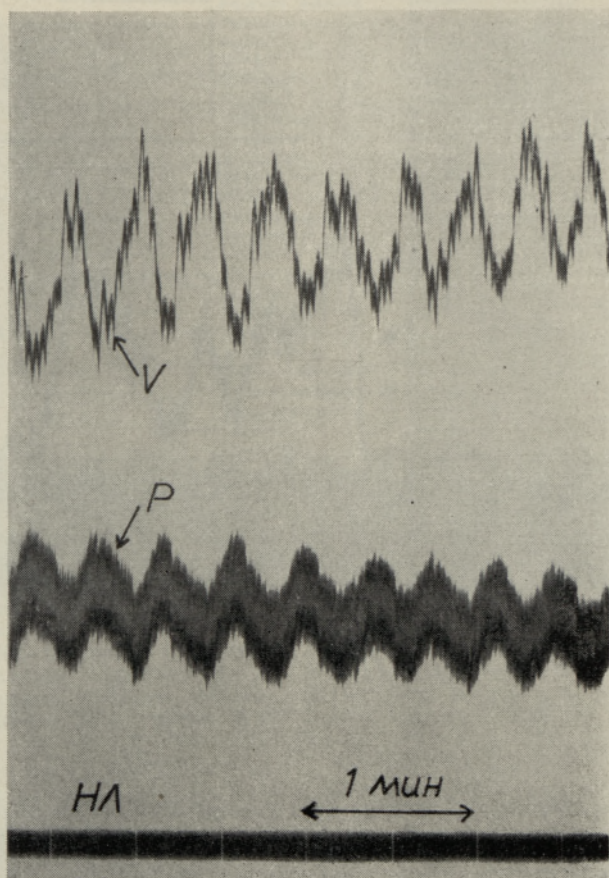


Рис. 4. Фотокимограмма уровня объемного кровотока в кровеноснососудистом русле задних конечностей кошки отражает четкие волны кровяного давления, обусловленные центральными колебаниями сосудистого тонуса. В соответствии с последними в искусственно перфузируемом участке сосудистого русла отмечаются выраженные колебания скорости объемного кровотока, вызванные изменениями тонуса сосудов.

следили за изменением уровня кровотока в задних конечностях подопытного животного. Оказалось, что умеренное снижение кислорода в крови изменений в уровне кровоснабжения исследуемого участка не вызывает. Только его крайне острый недостаток (3% O₂ во вдыхаемом воздухе) приводил к увеличению притока крови. Таким образом, кислородный недостаток как фактор регуляции кровоснабжения вряд ли оказывает непосредственное влияние на уровень регионарного кровоснабжения органа. Если в опыте изменения уровня кровотока все же наблюдались, то они, очевидно, были вторичными, т. е. вызванными сдвигами обмена веществ в условиях выраженной кислородной недостаточности.

Вытекающий из приведенных экспериментальных данных принцип метаболического, или нутритивного, регулирования кровоснабжения органов получил признание на XVI Международном съезде физиологов в Цюрихе, где по этой проблеме выступили А. Флейш (Fleisch, 1938в) и Г. Рейн (Rein, 1938). С тех пор вопросы биохимической регуляции регионарного кровоснабжения, в частности кровоснабжения определенных регионов и физиологические механизмы его, не перестают привлекать внимания ученых. Многие исследователи проблем регуляции периферического кровообращения (Rein, 1941; Блинова, Серебряник, 1948; Hilton, 1962; Конради, 1963; Хаютин, 1964; Левтов, 1967; Гедеванишвили, 1967; Фолков, Нил, 1976; Bauereisen, 1971; Stainsby, 1973 и др.) обсуждают и принцип местной биохимической регуляции кровоснабжения и при этом определенное место отводят работам, проведенным нами в Тарту.

Вышесказанное не означает, что проблема метаболического регулирования кровоснабжения изучена. А именно, если метаболическая регуляция признана как принцип и механизм обеспечения биохимического гомеостаза в органах и тканях, то ее отдельные детали все же нуждаются в дальнейшем углубленном анализе. Сложность этой проблемы определяется тем, что принцип метаболического регулирования находится в тесной интеграции с другими принципами регулирования кровообращения. Существует тесная взаимосвязь между центральной регуляцией тонуса кровеноснососудистого аппарата, т. е. деятельностью вазоконстрикторов и вазодилататоров, и функциями артериального кровяного русла, которые во многом зависят от миогенной авторегуляции сосудистого тонуса. Взаимосвязи между отдельными механизмами регуляции периферического кровообращения по схеме, приведенной ранее (Bauereisen, 1971), показаны на рис. 5, который позволяет понять многообразие высказываний по этому поводу. В то же время механизм сосудорасширяющего действия гуморальных агентов на уровень регионарного кровотока выяснен не полностью.

А. Флейш и И. Сибуль (Fleisch, Sibul, 1933) предполагали, что обнаруженные ими вазоактивные соединения влияют рефлекторно сосудорасширяюще в результате нутритивной хеморецепторной чувствительности тканей (на такую возможность указывал и В. П. Гесс (Hess, 1930)). Этой точки зрения придерживался А. Флейш (Fleisch, 1935б) и позже. Он доказал существование нутритивных рефлексов, восходящих по стенке артерии, и обнаружил возможность предотвращения сосудорасширяющей реакции новокаиновой блокадой искусственно перфузируемого участка кровообращения (Fleisch, Weger, 1938). В то же время И. Сибуль (Sibul, 1934) показал, что установленные вазоактивные соединения примерно в тех же пороговых концентрациях влияют и на переживающие отрезки изолированных артерий в физиологическом солевом растворе, вызывая у них в основном вазоконстрик-

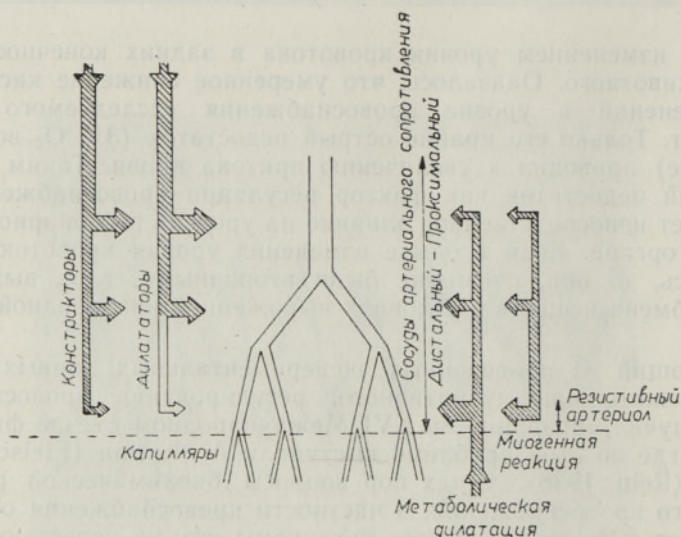


Рис. 5. Схематическое изображение различных мест приложения механизмов действия некоторых факторов на кровеносные сосуды мышц.

цию. Таким образом, артерии обладают высокой биохимической реактивностью, т. е. имеют хеморецепторы как органы восприятия химического раздражения. Этот факт, однако, не исключает возможности того, что вазоактивные соединения *in vivo* не вызывают рефлекторно сосудорасширяющего эффекта с раздражающим влиянием на хеморецепторы внесосудистого тканевого пространства.

Проблема участия тканевых хеморецепторов в регуляции регионарного кровообращения органов вызвала большой интерес среди ученых-физиологов. Существенный вклад в изучение ее внесли В. Черниговский (1940, 1960) и Т. Григорьева (1954). Т. Григорьева описала множество форм рецепторов как в самих кровеносных сосудах, так и в тканевом внесосудистом пространстве. Между тем представляет интерес многообразие подходов к решению этой сложной проблемы. Следует привести вывод Г. Конради (1973) о том, что химические раздражители стимулируют непосредственно деятельность гладкой мускулатуры сосуда. В то же время он не возражает против принципа рефлекторного регулирования кровоснабжения как высшей формы, но считает имеющиеся доказательства и соображения еще недостаточно аргументированными. Он, как и мы, подчеркивает, что разные предположения друг друга не исключают, и в физиологии имеется немало примеров того, что одинаковые или сходные конечные результаты достигаются по-разному.

А. Флейш (Fleisch, 1962) в одной из своих последних работ, как и ранее, считал основным механизмом метаболитического регулирования рефлекторную регуляцию на основе нутритивной хеморецепции. С. Хилтон (Hilton, 1962), Б. Фолков и Э. Нил (1976) и другие ученые придерживаются точки зрения, что метаболиты влияют на базальный миогенный тонус гладких мышц резистивных сосудов расслабляюще и приводят к расширению последних. С. Хилтон в результате измерений скорости волны восходящего расширения сосуда пришел к выводу, что она слишком мала для того, чтобы иметь рефлекторный характер, и выдвинул гипотезу об обычном распространении возбуждения от клетки к клетке, совершенно не зависящем от неврогенных влияний. Б. Фолков и

Э. Нил на основе данных работ последних лет склонны признать, что среди прессорных и соматических депрессорных афферентных волокон в мышечной ткани имеются и более специфические волокна истинной хеморецепторной природы. В. Стейнсби (Stainsby, 1973) приходит к выводу, что естественный механизм регуляции регионарного местного кровообращения вообще еще не выяснен, но несмотря на это все же полностью признает существование метаболического дилататорного эффекта, который проявляется в относительной доступности для кровяных сосудов ответить расширением на действие ряда тканевых метаболитов.

Далее следует отметить, что взгляды ученых на значения индивидуальных сильнодействующих вазоактивных соединений в связи с их сосудорасширяющими свойствами часто во многом расходятся. В первую очередь это касается таких соединений, как ацетилхолин, гистамин, аденозинтрифосфат, и некоторых других. Например, роль ацетилхолина как фактора регуляции регионарного кровообращения часто ставится под сомнение по той причине, что в местной циркулирующей крови или в физиологическом солевом растворе при рабочей гиперемии органа его установить не удается, а если удается, то лишь изредка в предсмертном состоянии подопытного животного (Frael, 1935; Fleisch и др., 1936; Blum, 1938; Sibul, 1938в). Ацетилхолин обнаружен в циркулирующей крови непосредственно после внутривенного введения адреналина подопытным животным, а именно, во время резкого понижения кровяного давления после первого его повышения (Sibul, 1938в, 1939а). В других шоковых состояниях ацетилхолин в циркулирующей крови выявить не удалось. Стало быть, это эффективное сосудорасширяющее соединение участвует в первую очередь в регуляции тонуса целой кровенососудистой системы, а не в реакциях отдельных ее участков и регионов.

Сомнения высказывались и по поводу такого сосудорасширяющего соединения, как аденозинтрифосфат (АТФ). Так, С. Хилтон (Hilton, 1962) отрицает вазоактивную роль этого соединения ввиду того, что как энергетически важный внутриклеточный компонент он в сосудистом русле не находится и тем самым не в состоянии вызвать гиперемическую реакцию. Этот довод, однако, не вполне убедителен, так как АТФ в низких концентрациях обнаружен и в плазме крови (Fog-gerster, Lind, 1969), а кроме того, в стенках капилляров, которые содержат значительное количество АТФазы (Шахламов, 1971). Небезынтересно отметить, что и кровяные клетки — эритроциты, лейкоциты и тромбоциты — очень богаты АТФ и АТФазой, позволяющими им участвовать в обмене адениловых соединений. Таким образом, вопрос об участии адениловых нуклеотидов в регуляции кровоснабжения органа требует дальнейшего целенаправленного изучения.

Роль гистамина, брадикинина и каллидина как местно эффективных сосудорасширяющих веществ в регуляции кровоснабжения при интенсивной деятельности органов, сомнений не вызывает. Однако вполне понятно, что действие этих соединений также требует более детального анализа.

В настоящее время актуальным стало изучение участия простагландинов в регуляции периферического кровообращения при функциональных сдвигах деятельности органов. У некоторых соединений этой группы физиологически активных и широкого спектра действия веществ выявились и сосудорасширяющий и увеличивающий объемный кровоток эффекты — даже при очень незначительных концентрациях (10^{-9} — 10^{-10} М) (Kadowitz и др., 1972). По данным П. Кадовича, эти соединения местно способствуют снижению адренергического сосудистого тонуса, обуславливающего повышение кровоснабжения органа. Конкрет-

ный механизм сосудорасширяющего действия простагландинов окончательно не выяснен. Как гормоны местного действия простагландины находятся в тесной взаимосвязи с гормонами эндокринных желез и влияют также на образование циклической 3,5-АМФ (Юдаев, Гончарова, 1976), причем они могут служить контролерами действия гормонов. Таким образом, вопрос участия простагландинов как эффективного метаболического фактора в регуляции кровоснабжения органа — один из наиболее актуальных и интересных, требующих дальнейшего изучения.

В заключение следует подчеркнуть особо важное значение дальнейшей углубленной разработки принципа регулирования кровоснабжения на уровне современной техники и возможностей, который должен изучаться и расцениваться не только с точки зрения регулирования гемодинамики, но и с точки зрения обеспечения обмена веществ между кровью и внесосудистым тканевым пространством, т. е. с учетом функций системы капилляров — их проницаемости, фильтрации и активного транспорта веществ через стенки капилляров, лимфообразования и т. п. Это объясняется тем, что метаболическое регулирование кровоснабжения органа тесно связано с функциями микроциркуляции, которая в настоящее время привлекает особое внимание ученых. Таким образом, отрегулированное кровоснабжение органов является основной предпосылкой нормальной микроциркуляции.

ЛИТЕРАТУРА

- Блинова А. М., Серебряник К. Е. О механизме центрального и периферического действия углекислоты на сосудистую систему. — В кн.: К регуляции дыхания, кровообращения и газообмена. М., 1948, с. 42—46.
- Гедеванишвили И. Д. Периферическое кровообращение и особенности его регуляции. М., 1967.
- Григорьева Т. А. Иннервация кровеносных сосудов. М., 1954.
- Конради Г. П. Периферические механизмы поддержания сосудистого тонуса. — В кн.: Вопросы регуляции кровообращения. М., 1963, с. 5—63.
- Конради Г. П. Регуляция сосудистого тонуса. Л., 1976.
- Куприянов В. В., Козлов В. И. Организация микроциркуляции сосудистого русла. — Вестн. АМН СССР, 1971, т. 11, с. 58—67.
- Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. Микроциркуляторное русло. М., 1975.
- Лебедева В. А. Механизмы хеморецепции. М., 1965.
- Левтов В. А. Химическая регуляция местного кровообращения. Л., 1967.
- Сибуль И. К. Значение физической культуры и спорта для здоровья населения Эстонской ССР. Проблемы спортивной медицины. — Мат. XIV Всесоюз. конференции. М., 1965, с. 145—146.
- Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., 1976.
- Хаютин В. М. Сосудодвигательные рефлексы. М., 1964.
- Черниговский В. Н. Исследование рецепторов некоторых внутренних органов. — Физиол. журн. СССР, 1940, т. 29, № 1—2, с. 3—13.
- Черниговский В. Н. Интерорецепторы. М., 1960.
- Шахламов В. А. Капилляры. М., 1971.
- Юдаев Н. А., Гончарова В. Н. Простагландины. — В кн.: Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976.
- Bauereisen, E. Physiologie des Kreislaufes. Berlin, 1971, Bd. 1.
- Blum, J. D. Contribution à l'étude de l'acétylcholine dans le sang. — Arch. intern. physiol., 1938, t. 46, N 1, p. 86—96.
- Fleisch, A. Die Wasserstoffionenkonzentration als peripherregulatorische Agents der Blutversorgung des Organs. — Z. allg. Physiol., 1921, Bd. 19, N 3, S. 269—334.
- Fleisch, A., Sibul, I., Ponomarev, V. Über nutritive Kreislaufregulierung. I. Kohlendioxid und Sauerstoffmangel als auslösende Reize. — Pflügers Arch., 1932, Bd. 230, S. 814—834.
- Fleisch, A., Sibul, I. Über die nutritive Kreislaufregulierung. II. Die Wirkung von

- pH, intermediären Stoffwechselprodukten und anderen biochemischen Verbindungen. — Pflügers Arch., 1933, Bd. 231, N 4, S. 787—804.
- Fleisch, A. Ein automatisch regulierender Durchblutungsapparat mit fortlaufender Registrierung der Durchblutungsgeschwindigkeit. — Handb. biol. Arbeitsmethoden, 1935a, Abt. V, Bd. 8, S. 1007—1026.
- Fleisch, A. Les réflexes nutritifs ascendants producteurs dilatation artérielle. — Arch. intern. physiol., 1935b, t. 41, p. 141—167.
- Fleisch, A., Sibul, I., Kaelin, M. De l'apparition de l'acétylcholine dans le sang. — Arch. intern. physiol., 1936, t. 44, N 1, p. 21—34.
- Fleisch, A., Weger, P. Die nutritive Gewebesensibilität als Grundlage der Arbeitshyperaemie. — Pflügers Arch., 1938, Bd. 240, N 5, S. 553—560.
- Fleisch, A. Verknüpfung von lokalem Stoffwechsel mit der Kreislaufregulierung. — Kongressbericht I des XVI. Internationalen Physiologen-Kongresses, Zürich, 1938, S. 9—11.
- Fleisch, A. Die Regulierung des peripheren Kreislaufes. — Münch. med. Wschr., 1962, Bd. 17, S. 757—761.
- Forrester, T., Lind, A. R. Identification of adenosine triphosphate in human plasma and the concentration in the venous effluent of forearm muscles before, during, and after sustained contractions. — J. Physiol., 1969, v. 204, p. 347—364.
- Franel, L. L'acétylcholine dans le sang chez l'animale l'état de repos et de travail musculaire. — Arch. intern. physiol., 1935, t. 41, N 2, p. 256—280.
- Gaskell, W. H. On the tonicity of the heart and blood vessels. — J. Physiol., 1880, v. 3, p. 48—75.
- Hess, W. R. Die Regulierung des Blutkreislaufes. Leipzig, 1930.
- Hilton, S. Local mechanisms regulating peripheral blood flow. — Physiol. Rev., 1962, v. 42, Suppl. 5, p. 265—282.
- Kadowitz, P. I., Sweet, C. S., Brody, M. I. Effect of prostaglandins on adrenergic neurotransmission to vascular smooth muscle. Prostaglandins in cellular biology. New York, 1972, p. 479—509.
- Rein, H. Die Verknüpfung von lokalem Stoffwechsel und Kreislaufregulierung. — Kongressbericht I des XVI. Internationalen Physiologen-Kongresses, Zürich, 1938, S. 6—9.
- Rein, H. Kreislauf und Stoffwechsel. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. XIV. Tagung, 1941, S. 9—39.
- Sibul, I. Wirkung von intermediären Stoffwechselprodukten und anderen biochemischen Verbindungen auf überlebende Arterien. — Pflügers Arch., 1934, Bd. 234, N 2, S. 164—175.
- Sibul, I. Über das Verhalten von Histamin in der Lunge. — Pflügers Arch., 1935, Bd. 235, N 6, S. 742—755.
- Sibul, I. Einfluss der Atmung auf die Durchblutungsgrösse der isolierten Lungen. — Pflügers Arch., 1938a, Bd. 240, N 4, S. 491—497.
- Sibul, I. Süsihappe füsioloogilisi aloseid. — Eesti Arst, 1938b, nr. 11, lk. 409—415.
- Sibul, I. Über das Auftreten von Acetylcholine im strömenden Blute. — Acta et Commentationes Universitatis Tartuensis A, 1938b, Bd. XXXIV, S. 1—24.
- Sibul, I. Ueber das Auftreten von Acetylcholin im Blutkreislauf nach intravenösen Adrenalineinspritzungen. — Verhandlungen des Vereins Schweizer Physiologen, 1939a, S. 9—10.
- Sibul, I. Kohaliku verevarustuse kemoregulatsioon. — Eesti Arst, 1939b, nr. 12, lk. 793—801.
- Stainsby, W. Local control of regional blood flow. — Annual Rev. Physiol., 1973, v. 35, p. 151—168.

Институт экспериментальной биологии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
31/I 1978

Ито SIBUL

PERIFEESE VERERINGE (ORGANITE VEREVARUSTUSE) REGULEERIMISE MEHHAANISMID

Resüme

Juba 1930. aastail tõestasid Tartu Ulikooli füsioloogiakateedri professor A. Fleisch ja käesoleva artikli autor, tolleaegne assistent, katseliselt organite verevarustuse metaboolse (nutritiivse) regulatsiooni kontseptsiooni tõepärasuse, näidates, et paljud veresooni laiendavad intermediaarse ainevahetuse produktid ja teised biokeemilised ühendid võimaldavad

verevarustusel kohaneda organi antud hetke funktsionaalse seisundiga. A. Fleischi konstrueeritud organite tehisliku voolutamise aparaadil tõestati, et paljud ainevahetuse vaheproduktid ja biokeemilised ühendid, mis läbivad koos verega ekstrakorporaalset vereringet, mõjustavad oluliselt ja reguleerivad verevarustuse taset, avaldamata seejuures mõju katselooma vereringe üldseisundile. Kuigi organite verevarustuse metaboolne (nutritiivne) printsiip on tänapäeval üldtuntud, on selle tõeline mehhanism alles selgitamata. Osa uurijaid on arvamusel, et eespool nimetatud ühendid toimivad otseselt veresooni laiendavalt, teised on seevastu seisukohal, et tegemist on reflektorse, kudekemoretseptorsel tundlikkusel põhineva mehhanismiga. Artiklis rõhutatakse vajadust seda probleemi edasi uurida, lähtudes eeskätt vereringe mikrotsirkulatoorsete funktsioonide väga mitmesugustest aspektidest.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalbioloogia Instituut*

Toimetusse saabunud
31. I 1978

Ilo SIBUL

DIE REGULIERUNGSMECHANIENEN DES PERIPHEREN KREISLAUFES — DER BLUTVERSORGUNG JEDES ORGANS

Zusammenfassung

Es wird gezeigt, daß in der Universität Tartu bereits in den dreißiger Jahren A. Fleisch und I. Sibul die experimentalen Beweise erbrachten, die es berechtigten, die Konzeption einer metabolischen oder nutritiven Regulierung der Blutversorgung jedes Organs durch dilatatorisch wirkende intermediäre Stoffwechselprodukte und biochemische Verbindungen anzunehmen, der momentanen Arbeitsleistung entsprechend. Dazu wurde ein von A. Fleisch ebenfalls in Tartu konstruierter Apparat für künstliche Durchblutung von Organen verwendet und gezeigt, daß die Mehrzahl der Stoffwechselprodukte und biochemischen Verbindungen beim Passieren des regionalen Kreislaufbezirkes imstande sind, die Durchblutungsgröße zu bestimmen und zu regulieren ohne auf den allgemeinen Kreislaufzustand einzuwirken. Ferner wird auf Grund von Literaturangaben nachgewiesen, daß obwohl das Prinzip der metabolischen oder nutritiven Blutversorgung allgemein anerkannt ist, ihr Mechanismus noch ungeklärt bleibt. Einerseits wird angenommen, daß vasoaktive Verbindungen eine direkte dilatierende Wirkung auf die Blutgefäße ausüben, andererseits wird aber ein reflektorischer Mechanismus auf Grund einer Chemorezeption angenommen, der aber vielfach bestritten wird. Zum Schluß wird die Notwendigkeit hervorgehoben, das Problem durch weitere Untersuchungen im Lichte der vielfältigen neuen Aspekte der mikrozirkulatorischen Aufgaben des Kreislaufes zu überprüfen.

*Institut für Experimentalbiologie
der Akademie der Wissenschaften der
Estonischen SSR*

Eingegangen
am 31. Jan. 1978