

6) Лучший лизирующий эффект получается при одновременном введении животному под кожу бактериофага и гомологичной культуры.

7) Один и тот же бактериофаг различно относится к различным штаммам соответствующего вида микроба — поэтому лучше применять поливалентный бактериофаг.

8) Пиофаг, в состав которого входит литический агент по отношению к нескольким видам микробов, обладает меньшей эффективностью, чем бактериофаг, приготовленный из нескольких гомологичных штаммов.

9) Бактериофаг, приготовленный на свежeweделенных штаммах микробов, обладает большей эффективностью.

10) Стафило- и стрептофаги, применяемые для фаготерапии и фагопрофилактики, должны иметь высокий титр, не ниже чем 10^{-8} — 10^{-12} . В наших опытах однократное применение сильного бактериофага предохраняло организм от гнойной инфекции, и однократное промывание открытых ран, с последующим прикладыванием фагового компресса (1—2 раза), или оставление раны открытой всегда давало хорошие результаты.

Получив обнадеживающие результаты фаготерапии в эксперименте, мы перешли к фаготерапии людей с гнойными процессами в послеоперационных случаях, но в виду незначительного количества наблюдений считаем пока преждевременным делать какие-либо выводы. Результаты их будут предметом следующего сообщения.

Литература: 1. Александрова, Живаго, Александрова и Зейтлечок, Журн. микр., эпид., имм. 1932. — 2. Анистратенко и Третьяк, Микр. ж., т. IV, № 1, 1937. — 3. Билейкин и Третьяк, там же, стр. 79—80. — 4. Д'Эрелль, Бактериофаг и иммунитет, 1934, Баку. — 5. Дубровский, Микр. ж., т. IV, № 1, 1937. — 6. Живаго и Никольский, Журн. м. и патол. и инф. болезней, т. VI, в. 2 (429), 1934. — 7. Они же, там же, X, в. 2—3, 1930. — 8. Казарновская, Бактериофагия, изд. Ак. Наук, 1933. — 9. Одюруа, Учение о бактериофаге Д'Эрелля. — 10. Ручко и Третьяк, Микр. ж., т. IV, № 1, 3—35, Киев, 1937. — 11. Сергиенко, Микр. ж., III, 1, 85—103, 1930. — 12. Andre Gratia — C. R. Soc. Biol. 1934. 116. 19 p. 376—378. — 13. Appelbaum и Pettersen — I. Inf. Dis. 1936. 58—2. — 14. Bronfenbrenner и Sulkin I. Bacter. 1936. 331. 1. — 15. D'Herelle — C. R. de l'Ac. desse 1917. 16. Hoder — Ztschr. f. imm. for. Bd. 84. 1934. — 17. Klieneberger — Zbl. f. Bact. Bd. 122. 1931. S. 168. 18. Mutsaer W. Ann. de l'Inst. Pasteur — 1934. III. 1.

Поступила в ред. 16. II. 1938.

Из кафедры патологической физиологии (завед. и. о. профессора О. С. Глозман)
Саратовского медицинского института.

Материалы к учению о гемато-энцефалическом барьере¹⁾.

И. о. проф. О. С. Глозман.

Учение о гемато-энцефалическом (г.-э.) барьере является относительно новой главой нормальной и патологической физиологии организма. Возникнув в результате сравнительного изу-

¹⁾ Аутореферат диссертации на степень доктора мед. наук, защищенной на заседании Совета 2-го Ленинград. мед. ин-та 26/VI 1937 г.

чения состава крови и ликвора, этот вначале небольшой раздел «ликворологии» в течение короткого отрезка времени превратился в стройное учение о барьерном механизме центральной нервной системы, функциональная роль которого сводится к регулированию состава cerebrospinalной жидкости и ограждению центральной нервной системы (ц. н. с.) от циркулирующих в крови вредных субстанций, возникающих в самом организме или проникающих в него извне.

Основная заслуга в создании этого учения, получившего признание в мировой науке, принадлежит советской физиологической школе в лице профессора Л. С. Штерн и ее сотрудников. Ее предшественниками были Эрлих, Кавацани, Сикар, Видадь, Левандовский, Ашар, Гольдман, Местреза и др., выяснившие ряд вопросов, связанных с условиями проникновения в район ц. н. с. различного рода веществ, циркулирующих в крови.

После первых работ Штерн (1921), четко формулировавших основные положения учения о новой физиологической системе, которая по предложению Штерн получила название „*barrière pé-mato-encéphalique*“, в научной литературе появились значительное количество работ, посвященных этой новой проблеме. Помимо большого числа экспериментальных исследований Штерн и ее сотрудников можно указать на труды Вальтера, Гауптмана, Флатау, Вихмана, Дителя, Краль, Стари и Винтернитца, Кулькова, Шамбурова, Шаровского и Мандельбойма, Могильницкого, Фридмана, Сперанского и многие другие.

Накопился огромный научный материал. Однако, как и во всякой проблеме, особенно новой, целый ряд вопросов вызывал горячие споры. Много неясностей, отсутствие более или менее четких закономерностей препятствовали тому, чтобы это новое учение, возникшее в клинике и разросшееся в большую теоретическую проблему, вернулось бы в клинику оплодотворенное этой теорией и способствовало бы успехам диагностики, прогностики и терапии разнообразных заболеваний.

Целью настоящей работы и была попытка хоть в какой-нибудь мере подойти ближе к закономерностям в деятельности г.-э. барьера. Уже при изучении литературы вопроса нам казалось, что подобные закономерности в той или иной мере вырисовываются, но только на этом не ставится нужного удара.

Как мы подошли к решению этого вопроса? Давно интересуясь проблемой кровопотерь, мы решили изучить состояние г.-э. барьера при острых кровопотерях, острых кровопотерях с последующим вливанием крови и при вливаниях крови без предшествующей кровопотери. Этот вопрос сам по себе не изучен, и уже с этой точки зрения он казался нам небезынтересным. Но в свете поставленной перед собою задачи мы смотрели на кровопотерю, как на определенный тип патологического процесса, при котором на протяжении небольшого отрезка времени происходят значительные сдвиги в организме, и следовательно, можно было ожидать соответствующих изменений и в состоянии г.-э. барьера.

Мы решили изучить регулирующую функцию г.-э. барьера в

отношении к сахару, хлору и кальцию и защитную функцию — по отношению к иодистому натру, трипанблау и иммунным агглютинином, этим наиболее часто применяемым индикаторам.

Нас не удовлетворяла обычная методика изучения г.-э. барьера, когда пробы крови и ликвора берутся в течение опыта 2—3 раза. Нам казалось, что при этом не уделяется достаточно внимания фактору времени. Поэтому мы решили изучать процесс динамически. На протяжении 5—8 часов мы производили субокципитальную пункцию и брали пробы крови через каждые 1—2 часа; таким образом в течение опыта мы в среднем проводили 5 наблюдений. Работали мы на собаках, не применяя общего наркоза. Предварительно рядом контрольных опытов мы убедились в возможности таких частых пункций на ненаркотизированных животных и в отсутствии какого-либо закономерного влияния этих пункций на функцию г.-э. барьера в отношении намеченных индикаторов.

Всего нами поставлено 180 опытов на 126 животных.

Что дали нам наши исследования? С определением сахара поставлено всего 42 опыта. При кровопотерях свыше $1\frac{1}{2}$ —2% по отношению к весу тела почти как правило наблюдается гипергликемия с весьма характерным ходом кривой сахара в крови. Одновременно можно наблюдать и гипергликемию, кривая которой с запозданием повторяет ход гликемической кривой.

Вследствие этого кривая коэффициента распределения $KP = \frac{\text{ликвор}}{\text{кровь}}$

после некоторого падения дает подъем к 3—5-му часу после кровопотери. С точки зрения учения о г.-э. барьере этот подъем расценивается как повышение проницаемости барьера к сахару. Этот ход кривой весьма типичен. Если производить небольшое кровопускание, то гипергликемия может быть очень невелика, но кривая KP все же дает повышение за счет большего подъема сахара в ликворе.

Если вслед за произведенным кровопусканием сделать переливание крови, то гипергликемический подъем может быть небольшим и непродолжительным, но кривая KP опять-таки повышается вследствие нарастания сахара в ликворе. Наконец, если производить только вливание крови без предшествующей кровопотери, то гипергликемия может быть незначительной, может быть даже небольшое снижение сахара крови, но в ликворе увеличение сахара по большей части наблюдается, и KP закономерно повышается.

Таким образом два прямо противоположных процесса, с точки зрения механического фактора — кровопускание и вливание крови — дают, в конце концов, одинаковый результат: сближение цифр сахара крови и ликвора и увеличение KP , что трактуется как повышение проницаемости г.-э. барьера к сахару.

Если с этой точки зрения изучить литературный материал, то оказывается следующее:

1) громадное большинство патологических процессов протекает с повышением KP для сахара, с тенденцией к выравниванию цифр сахара крови и ликвора. Можно, следовательно, полагать,

что это есть преобладающий тип изменений, своеобразная «стандартная» форма изменения функции барьера в отношении сахара.

2) Повидимому, всякий раз, когда в крови наблюдается острый гликемический подъем (алиментарный, адреналиновый, шоковый и др.), кривая гликорахии имеет типичный вид, повторяя с запаздыванием ход гликемической кривой, как и в наших случаях. Это дает нам право утверждать, что при всякой острой гипергликемии мы можем ожидать встретить гипергликорахическую кривую такого характера.

3) Такое же явление запаздывания кривой сахара ликвора наблюдается и при гипогликемии от введения инсулина с тенденцией сближения цифр сахара крови и ликвора.

4) В тех случаях, когда описывается понижение КР для сахара при остро протекающих гликемиях, не всегда учитывается фактор времени исследования. Это понижение КР при быстрых подъемах сахара в крови предшествует гликорахическому подъему, как это мы и наблюдали в наших случаях. Это снижение КР обуславливается более замедленным характером изменений в ликворе.

Ввиду того, что при анализе состояния барьера обычно принимается во внимание изменение свойств барьера только в сторону повышения или понижения проницаемости и недоучитывается фактор времени исследования, мы сочли удобным применить термин — «инертность» барьера, понимая под этим более медленный характер изменений состава ликвора по сравнению с составом крови. Нам кажется возможным эту «инертность» отнести за счет медленной циркуляции ликвора от мест образования до мозговой цистерны, откуда обычно берется ликвор для анализа. Явление «инертности» барьера, как можно судить на основании литературных данных, наблюдается также в отношении ряда других веществ, напр. молочной кислоты, мышьяковистых соединений, производных барбитуровой к-ты, алкоголя, салициловой к-ты, уранина, мочевины и, возможно, других веществ.

Эта «инертность» барьера в физиологических условиях является до известной степени удобным приспособительным фактором, ограждающим жидкую среду от постоянных небольших физиологических колебаний состава крови.

Однако в других условиях (патологических), эта «инертность», создавая на известный промежуток времени значительную диспропорцию в составе крови и ликвора, может явиться уже фактором патогенетического значения. Нам кажется, что физиологическая значимость барьера в нормальных условиях сводится к поддержанию постоянной пропорции в составе крови и ликвора. Это ярко бросается в глаза при изучении нормальных коэффициентов распределения веществ, всегда содержащихся в крови и ликворе. Поэтому всякое нарушение КР можно рассматривать, как явление нефизиологическое.

Это нарушение может являться следствием либо инертности барьера, как кратковременное явление, или же изменения витальных его свойств, которое может быть как скоропреходящим,

так и более длительным. Но если не касаться свойств самого барьера, то практически изменение КР во всяком случае всегда является показателем значительных, обычно патологических, сдвигов в организме, даже тогда, когда состав ликвора, если его рассматривать изолированно без изучения состава крови, лежит в пределах нормы. В наших опытах, например, мы это наблюдали при небольших кровопотерях или при вливаниях крови.

Перейдя к анализу данных, полученных при определении Са (таких опытов нами поставлено 22), мы можем отметить следующее:

При кровопотерях имеется в большинстве случаев снижение кальция в крови и тенденция к повышению Са в ликворе. Отсюда — подъем КР ко 2 — 5-му часу после кровопотери.

Вливание крови после предшествующей кровопотери может до известной степени уменьшить эти сдвиги в крови и ликворе. Вливание избытка крови без предшествующей кровопотери дает во всех опытах подъем КР за счет некоего подъема Са в ликворе, без ясных закономерных сдвигов Са в крови.

Таким образом в этих опытах мы снова сталкиваемся с фактом наличия повышения КР, т. е. сближения цифр Са крови и ликвора в результате прямо противоположных воздействий на организм. Литературные данные подтверждают, что в ряде экспериментов, где наблюдались сдвиги в Са-обмене как в сторону повышения Са в крови (напр. при шоке), так и в сторону понижения Са (напр., при тетании) — в большинстве случаев отмечено повышение КР, что опять-таки должно трактоваться, как повышение проницаемости барьера к кальцию.

Что касается хлора (нами поставлено 37 опытов), то после острой кровопотери в подавляющем большинстве случаев наблюдается повышение содержания хлора в крови при отсутствии отчетливых закономерностей в движении хлора в ликворе. Несмотря на это в большинстве опытов КР, который в норме больше единицы, имеет тенденцию к снижению. Примерно такие же изменения наблюдаются и при вливании избытка крови. При вливании крови после предшествующей кровопотери, несмотря на компенсирующее действие вливания, КР все же в большинстве опытов также снижается.

Следовательно и эта группа экспериментов указывает на то, что преобладающей тенденцией является сближение цифр хлора в крови и в ликворе.

Литературные данные по поводу хлора довольно разноречивы. Однако, если учесть, что изменения хлора в ликворе находятся в тесной связи с появлением белка в ликворе, который знаменует обычно явления менингеального раздражения и повышенной проницаемости барьера, можно полагать, что понижение КР для хлора при различных патологических процессах является преобладающей, типовой реакцией, знаменующей, с точки зрения учения о г.-э. барьере, повышение проницаемости барьера к хлору.

Таковы данные, которые мы получили при изучении регулирующей функции г.-э. барьера.

Что касается защитной функции, то мы не могли отметить заметного изменения проницаемости барьера к трипанблау и иммунным агглютинином при процессах, нами изучавшихся. Это согласуется с литературными данными о том, что проникновение коллоидных субстанций в ликвор связано с явлениями тяжелой альтерации барьерной мембраны.

В отношении иодистого натра мы могли подметить следующее:

1) В нормальных условиях при обычно применяемой дозировке (5 см³ 60% иодистого натра на 1 кг.) иод проникает в ликвор у большинства собак. При уменьшении дозы иодистого натра вдвое иод проходит в ликвор только в небольшом проценте случаев.

Таким образом можно говорить об известном «пороге проницаемости» барьера, который также следует принять за показатель состояния барьера.

2) Большое значение и здесь имеет фактор времени. Проникновение иода в ликвор отмечается обычно не раньше 1—2 ч. после введения иодистого натра, нередко нарастая в количестве в дальнейшие часы.

Указания в ряде экспериментальных работ о том, что иод не проходит в ликвор у собак, в значительной степени обусловлены недоучетом временного фактора.

3) При изучавшихся нами процессах у животных с лабильным по отношению к иоду барьером в известном числе случаев можно отметить некоторое повышение проницаемости барьера к иоду без ускорения по сравнению с нормой прохождения иода в ликвор. У других животных при этих же условиях отношение барьера к иоду не меняется.

Выводы. 1. Острая кровопотеря без последующего вливания крови, острая кровопотеря с последующим компенсирующим вливанием и вливание крови без предшествующей кровопотери вызывают ряд изменений в распределении сахара, кальция и хлора между кровью и ликвором.

2. С точки зрения учения о гемато-энцефалическом барьере эти изменения надо трактовать, как нарушение регулирующей функции барьера по отношению к этим веществам. Эта функция в физиологических условиях направлена на сохранение нормальных, константных соотношений в составе крови и ликвора.

3. Нарушение защитной функции барьера при этих процессах, как непостоянное явление по отношению к кристаллоиду типа иодистого натра, также имеет место. Проницаемость барьера к коллоиду-трипанблау и иммунным агглютинином не меняется.

4. Отмеченные по отношению ко всем указанным веществам изменения наиболее отчетливы при кровопотерях, но наблюдаются и при вливаниях крови. Максимум этих изменений падает на период в 3—5 часов после соответствующего вмешательства. Этот отрезок времени после кровопотери или вливания является периодом наибольших сдвигов в организме.

5. Изменения в распределении сахара, кальция и хлора между кровью и ликвором при всех этих процессах весьма сходны, а

именно: повышается коэффициент распределения сахара и кальция и понижается коэффициент распределения хлора, т. е. происходит процесс выравнивания в содержании этих веществ в крови и ликворе.

6. Сопоставление этого экспериментального материала с литературными данными заставляет предположить, что подобный характер изменения коэффициентов распределения этих трех веществ является «стандартной» формой при различных общих патологических процессах, при которых могут иметь место более или менее значительные сдвиги в интермедиарном обмене этих веществ.

7. Основным типом нарушения функции гемато-энцефалического барьера при различных общих патологических процессах надо считать явление повышенной проницаемости. Понижение проницаемости представляет явление более редкое, менее закономерное и требующее еще дополнительного изучения.

8. Гемато-энцефалический барьер в нормальном состоянии обладает «инертностью» по отношению к ряду веществ. Это явление, будучи в условиях физиологических весьма полезным свойством, ограждающим центральную нервную систему от постоянных колебаний состава крови, при более сильных сдвигах в организме, как физиологических, так и патологических может явиться патогенетическим фактором, обуславливающим резкую диспропорцию состава жидких сред организма.

Поступила в ред. 14.IV 1938.
