

Клиническая и теоретическая медицина.

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ И РОЛЬ ГИСТО-ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА.

Заслуженный деятель науки проф. Л. С. Штерн.

(Окончание).

Оценка результатов, полученных при изучении действия спинно-мозговой жидкости на различные физиологические системы, осложняется тем, что состав спинно-мозговой жидкости зависит в значительной степени и от состояния гемато-энцефалического барьера, и таким образом отражает собой не только определенное физиологическое состояние центральной нервной системы. Нет сомнения, что продукты обмена мозга, выделяемые в спинно-мозговую жидкость, оказывают свое действие не только на деятельность различных участков мозга и на координирование их функций, но, благодаря быстрому переходу этих веществ из спинно-мозговой жидкости в общую циркуляцию, влияют также в качестве гуморального фактора на функции других физиологических систем,—как это выявилось в ряде опытов, проведенных в последние годы в наших лабораториях. Так, например, оказалось, что при разных воздействиях (непосредственное раздражение центральной нервной системы при экспериментальной эпилепсии, раздражение чувствительных нервов, связанное с сильными болевыми ощущениями, травматический шок, токсемический или химический шок, а также голодание, длительная бессонница и т. д.)—в спинно-мозговой жидкости появляются вещества, влияющие на состояние и на деятельность сердечно-сосудистой системы, на тонус гладкой мускулатуры, на возбудимость центральной нервной системы и т. д. Таковы результаты работ наших сотрудников: Цейтлина, Вейс, Хволеса, Воскресенского, Громаковской, Базаровой, Гоцман, Комаровой и др. Работы в этом направлении продолжаются и в настоящее время.

Тот факт, что в некоторых случаях появление соответствующих биологически активных веществ в спинно-мозговой жидкости предшествует их появлению в крови, говорит за то, что в этих случаях источником этих биологически активных веществ в спинно-мозговой жидкости является в первую очередь омываемый этой жидкостью головной и спинной мозг. Не исключается, конечно, возможность, что, помимо самой мозговой ткани, в образовании этих веществ принимают участие и определенные органы, заложенные в мозгу или в черепной коробке. К таким орга-

нам относится в первую очередь гипофиз, в частности его задняя доля, которая, как известно, в значительной части выделяет продукты своей внутренней секреции непосредственно в спинно-мозговую канал. Как уже указано рядом авторов (Тренделенбург, Диксон и др.), спинно-мозговая жидкость содержит вещества, оказывающие характерное для гипофиза действие на матку, зрачок, меланофоры кожи лягушки и на лактацию. Не исключена возможность, что и некоторые другие внутричерепные органы, которым приписывается внутрисекреторная функция, как, например, эпифиз, субкомиссуральный орган и железа тригона и, наконец, сосудистые сплетения, которым Монаков приписывает особую роль в образовании спинно-мозговой жидкости и в питании мозга, выделяют в спинно-мозговую жидкость биологически активные вещества.

На наличие в спинно-мозговой жидкости веществ, идентичных с продуктами секреции передней доли гипофиза, указывается и в работе Пэпадато и его сотрудников.

В настоящее время в наших лабораториях ведется работа по изучению роли этих органов, в частности гипофиза, в изменении биологических свойств спинно-мозговой жидкости при различных воздействиях на центральную нервную систему.

Резюмируя все вышесказанное можно сказать, что функциональное состояние, равно как и деятельность отдельных органов и тканей, находятся под влиянием собственных метаболитов и метаболитов, выделяемых другими органами в общую циркуляцию. Гуморальная связь, устанавливающаяся между отдельными органами, осуществляет координацию функций организма, основанную на взаимодействии всех органов и физиологических систем, в том числе и нервной системы (анимальной и вегетативной, центральной и периферической). Работами последних лет, в том числе и нашими работами установлено, что нервная система регулирует функциональное состояние (трофику) и деятельность различных органов и физиологических систем не только своими импульсами, но и выделением в общую циркуляцию определенных химических веществ (метаболиты). С другой стороны, сам характер метаболитов отдельных органов, отражающий состояние (возбуждение или торможение), соответствующего органа, зависит не в последнюю очередь от его нервных элементов. Как нам удалось выявить на ряде органов (мышца, желудочно-кишечный тракт, печень, мозг и др.), метаболиты, полученные в разные стадии активности или покоя, возбуждения или торможения, оказывают различное влияние, обладают различными физиологическими свойствами¹⁾.

Поэтому, изучая роль метаболитов, нельзя упускать из виду ту громадную роль, которую играет нервная система не только своим непосредственным влиянием на деятельность отдельных органов, но и на образование и на свойства самих метаболитов. Та-

¹⁾ Таковы работы Герчиковой с метаболитами мозга, Рапопорт с метаболитами желудочно-кишечного тракта, Селяниновой и Полякова с метаболитами поперечно-полосатой мышцы и т. д.

ким образом нельзя отделить гуморальный или химический фактор от нервного фактора в регуляции функций организма. Появившийся в последние годы термин «нейрогуморализм» отражает эту тесную неразрывную связь нервного и гуморального факторов в регуляции и в координации функций организма. Однако, одними этими двумя факторами (нервным и гуморальным) полностью не определяется весьма сложный механизм регуляции и координации функций организма, как не определяется ими полностью и функциональное состояние (трофика) отдельных органов и тканей.

Нет сомнения, что немаловажную роль тут играет тот механизм, который регулирует состав и физико-химические и биологические свойства непосредственной питательной среды (т. е. межтканевой жидкости) отдельных органов и тканей. Роль и значение этого фактора до сих пор совсем не учитывались. На самом деле упускалось из виду, что сама возможность действия гуморальных или гормональных веществ на любой орган, на любую физиологическую систему в первую очередь зависит от возможности контакта этих веществ с данным органом, т. е. от проникания этих веществ в его непосредственную питательную среду. Не учитывалось, что гуморальная связь между органами возможна лишь при условии возможности проникания метаболитов одного органа в питательную среду других органов. Не учитывалось также, что функциональное состояние и деятельность данного органа, как и его реакция на определенные вещества — находятся в тесной связи с характером непосредственно окружающей его жидкой среды.

Мы неоднократно указывали на значение непосредственной питательной среды для функционального состояния соответствующих органов и тканей. Неоднократно указывали и на то, что состав и биологические свойства этой среды и ее относительное постоянство, зависят от деятельности так называемых гисто-гематических барьеров, которые определяют функциональное состояние соответствующих органов и тканей, как и взаимодействие между отдельными органами, между отдельными физиологическими системами. На самом деле, гисто-гематические барьеры, контролируя, с одной стороны, переход метаболитов разных органов из общей циркуляции в непосредственную питательную среду данного органа и, с другой стороны, — переход метаболитов данного органа из его непосредственной среды в общую циркуляцию, осуществляют гуморальную связь между отдельными органами и физиологическими системами.

Нашими работами над ролью и значением гемато-энцефалического барьера для жизни и деятельности центральной нервной системы, выявлена тесная связь между функциональным состоянием этого барьера и функциональным состоянием центральной нервной системы. Этими работами установлено, что нарушение как защитной, так и регулирующей функций гемато-энцефалического барьера сопровождается соответствующими изменениями нормальной реактивности и возбудимости нервных центров. Установлено также, что патологические изменения деятельности и функ-

ционального состояния центральной нервной системы сопровождаются определенными изменениями гемато-энцефалического барьера, в результате чего изменяется нормальный состав спинно-мозговой жидкости переходом в нее веществ, которые в нормальных условиях через гемато-энцефалический барьер не проникают.

Изучено и установлено влияние разных физиологических и патологических агентов на проницаемость или на сопротивляемость гемато-энцефалического барьера в отношении отдельных веществ, употребляемых нами в качестве индикаторов состояния гемато-энцефалического барьера. При этом одновременно была изучена связь между действием этих факторов на гемато-энцефалический барьер и их действием на химический состав и биологические свойства спинно-мозговой жидкости и их действием на функциональное состояние центральной нервной системы.

Изменения функционального состояния нервных центров (увеличение или понижение их нормальной реактивности и возбудимости), представляют большую аналогию с теми изменениями, которые вызываются непосредственным введением в спинно-мозговую жидкость тех самых веществ, концентрация которых сильно возрастает в спинно-мозговой жидкости при определенных нарушениях нормальной проницаемости барьера. Так, например, состояние сонливости (при длительном бодрствовании), обычно сопровождающееся уменьшением концентрации K в спинно-мозговой жидкости и увеличением K/Ca , может быть экспериментально вызвано искусственным понижением коэффициента K/Ca (непосредственным введением Ca в спинно-мозговую жидкость). С другой стороны, повышение реактивности и возбудимости нервных центров, обычно сопровождающееся увеличением концентрации K , может быть вызвано также непосредственным введением K в спинно-мозговую жидкость.

Этими работами установлено таким образом значение изменений нормального состава непосредственной питательной среды нервных центров (т. е. спинно-мозговой жидкости) для жизни и деятельности центральной нервной системы.

Можно полагать, что и наличие в спинно-мозговой жидкости разных метаболитов, устанавливающих гуморальную связь между нервными центрами и соответствующими органами, зависит в значительной степени от функционального состояния гемато-энцефалического барьера. Увеличение, как и уменьшение проницаемости гемато-энцефалического барьера для тех или других метаболитов должно привести к соответствующим изменениям функционального состояния и деятельности нервных центров.

Так, необходимым условием непосредственного действия данного вещества на тот или другой орган, на ту или другую физиологическую систему является возможность непосредственного контакта этого вещества с данным органом, т. е. в первую очередь — проникновение этого вещества из общей циркуляции в непосредственную питательную среду соответствующего органа, т. е. межтканевую жидкость. Вряд ли приходится сомневаться в том, что одного наличия того или другого активного вещества в циркули-

рующей крови недостаточно для соответствующего действия на определенный орган.

Экспериментальная проверка этих предпосылок показала их правильность в отношении непосредственной питательной среды центральной нервной системы (спинно-мозговой жидкости). В отношении же других органов и соответствующих межтканевых жидкостей, непосредственная экспериментальная проверка этих предпосылок представляет значительные трудности. По всем имеющимся данным принципиального различия в этом отношении между центральной нервной системой и другими органами не существует.

Мы уже неоднократно указывали на то, что при невозможности получить в чистом виде и в достаточном количестве межтканевую жидкость того или другого органа, очень трудно определить ее химический состав и изменения этого состава под влиянием разных условий. Отсюда и трудность выявить непосредственную связь изменений состава межтканевой жидкости с изменениями функционального состояния соответствующих гисто-гематических барьеров, за исключением гемато-энцефалического барьера. Для изучения гисто-гематических барьеров приходится в большинстве случаев ограничиваться введением в общую циркуляцию определенных красящих веществ, переход которых из крови в тот или другой орган, вернее в непосредственную питательную среду данного органа, может быть выявлен окрашиванием соответствующего органа.

Применение метода витальной микроскопии позволило установить, что переход красящих веществ из крови через гисто-гематический барьер совершается в различных частях организма с различной быстротой и с различной интенсивностью. Так, например, в отношении трипановой синьки установлено очень быстрое прохождение этого вещества через гисто-гематический барьер кишечника, между тем как гисто-гематический барьер желудка пропускает это вещество весьма медленно и слабо, а гемато-энцефалический барьер этого вещества совсем не пропускает.

Под влиянием облучения инфракрасным, равно как и ультрафиолетовым участком спектра значительно увеличивается проницаемость гисто-гематических барьеров кожи, мышц, желудка и т. д., для трипановой синьки и др. веществ (опыты, проведенные нашими сотрудниками Гольдфельд и Шимановской).

Подобные же изменения проницаемости гисто-гематических барьеров отмечены под влиянием ультра-коротких волн и под влиянием ряда патологических агентов, в частности под влиянием различных видов аллергии.

Нарушение проницаемости гисто-гематических барьеров отмечено при введении в общую циркуляцию некоторых ядовитых веществ. В частности установлено (опыты Фонвиллера), что введенная в общую циркуляцию трипановая синька, которая нормально, как указано, не выходит или очень медленно выходит из капилляров желудка, после введения уретана или алкоголя окрашивает желудок очень быстро и интенсивно.

Есть все основания думать, что и в отношении патогенных, в частности инфекционных, агентов (вирусы, микроорганизмы и их токсины), гисто-гематические барьеры ведут себя аналогично. Непроницаемость или сопротивление со стороны барьеров одних органов, и проницаемость или отсутствие сопротивления со стороны других объясняют локализацию инфекции и развитие патологических процессов в одних органах, так же как и рефрактерность других органов к этим заболеваниям. Подтверждением этого положения могут служить результаты, полученные при нарушении гисто-гематических барьеров. Так, например, бельгийским авторам Lefèvre, d'Arrie и Millet удавалось путем нарушения гемато-энцефалического барьера вызывать энцефалит у кроликов, зараженных герпетическим вирусом, который, как известно, в нормальных условиях никаких нарушений в мозгу не вызывает.

Дальнейшим подтверждением роли барьеров в патологических процессах являются опыты Рапопорт, показавшие, что нарушением гисто-гематических барьеров (физическими и химическими агентами и аллергией) можно вызвать локализацию инфекции в соответствующих органах. После нарушения соответствующих гисто-гематических барьеров удалось введением патогенного агента туберкулеза в общую циркуляцию вызвать туберкулезный процесс в мозговых оболочках (экспериментальный туберкулезный менингит, экспериментальный туберкулез кожи, суставов, яйца и т. д.

Необходимо отметить и влияние, которое оказывает нарушение гисто-гематических барьеров на картину анафилаксии, а именно, появление ряда воспалительных процессов в различных органах после нарушения соответствующих гисто-гематических барьеров повышением осмотического давления крови, диатермией и др.

Можно считать вполне установленным, что существует тесная связь между состоянием гисто-гематических барьеров и локализацией патологического процесса в отдельных органах и тканях и что рефрактерность отдельных органов к определенным заболеваниям, их нечувствительность к определенным патогенным агентам обуславливается в первую очередь защитной способностью соответствующего гисто-гематического барьера. Достаточно нарушить нормальную сопротивляемость этого барьера для того, чтобы уничтожить рефрактерность данного органа к определенному заболеванию.

Все вышесказанное в отношении патогенных агентов может быть отнесено в полной мере и к физиологическим агентам, в частности к метаболитам. Есть все основания думать, что и в отношении метаболитов (гормонов как специфических, так и неспецифических, сопровождающих их веществ) гисто-гематические барьеры отдельных органов отличаются друг от друга и ведут себя по-разному, обладая различной проницаемостью для них. Регулируя таким образом метаболитный состав (качественно и количественно) межтканевой жидкости отдельных органов, гисто-гематические барьеры определяют и регулируют действие данного метаболита на тот или другой орган. Селективной и регулирующей способностью гисто-гематических барьеров объясняется в значи-

тельной части и то явление, что введенное в общую циркуляцию гормональное вещество—симпатикотропное или ваготропное (как и другие вещества) — не действует одновременно и одинаково на все соответствующие органы и физиологические системы. Изменение нормальной проницаемости того или другого гисто-гематического барьера должно оказать влияние как на возможность, так и на интенсивность действия циркулирующих в крови метаболитов или введенных в нее гормонов на соответствующие органы.

Экспериментальная проверка этого последнего положения является объектом намеченных нами на ближайшее время работ.

Роль гисто-гематических барьеров как в отношении установления взаимосвязи и взаимодействия между органами, так и в отношении функционального состояния и деятельности отдельных органов — не ограничивается регулированием одного лишь **перехода разных метаболитов из крови в непосредственную среду того или другого органа**. Не меньшее значение имеют гисто-гематические барьеры для регулирования **перехода метаболитов отдельных органов из соответствующей межтканевой жидкости в общую циркуляцию**. Замедление этого перехода должно вести к накоплению метаболитов данного органа в соответствующей межтканевой жидкости, что не может не влиять на его функциональное состояние, на динамику протекающих в нем процессов. Одновременно такое замедление выделения метаболитов из межтканевой жидкости в общую циркуляцию должно замедлить и уменьшить влияние соответствующего органа на функции других органов и систем. По той же причине ускоренный переход метаболитов данного органа из соответствующей межтканевой жидкости в общую циркуляцию должен ускорить и усилить его влияние на другие органы и физиологические системы. Кроме того, ускорение перехода веществ из межтканевой жидкости, способствуя обновлению непосредственной питательной среды данного органа, должно содействовать таким образом сохранению ее относительного постоянства, что, как мы неоднократно подчеркивали, является необходимой предпосылкой нормального функционирования данного органа.

Из всего вышесказанного следует, что в отношении установления взаимосвязи между органами и между физиологическими системами, как и в отношении функционального состояния отдельных органов, зависящего теснейшим образом от химического состава и физико-химических и биологических свойств соответствующей непосредственной питательной среды и от сохранения ее относительного постоянства, — гисто-гематические барьеры играют двоякую роль:

1) роль регулятора перехода циркулирующих в крови метаболитов разных органов в межтканевую жидкость, который устанавливает таким образом и возможность непосредственного действия данных метаболитов на функции соответствующего органа;

2) роль регулятора перехода из соответствующей межтканевой жидкости в общую циркуляцию выделяемых данным органом ме-

таболитов, который определяет влияние данного органа на деятельность и на функциональное состояние других органов и систем и таким образом устанавливает гуморальную связь между различными органами.

Не подлежит сомнению, что всякие изменения гисто-гематических барьеров, как, например, увеличение или уменьшение их нормальной проницаемости для того или другого вещества, должны вызвать: 1) соответствующие изменения состава непосредственной питательной среды соответствующих органов и вследствие этого и изменения их функционального состояния и их деятельности; 2) нарушение регуляции перехода выделяемых данным органом веществ (метаболиты) из межтканевой жидкости в общую циркуляцию и вследствие этого нарушения гуморальной связи между данным органом и всеми остальными органами и физиологическими системами организма.

Значение этого регулирующего и определяющего состав и свойства питательной среды фактора для координации функций организма и для функционального состояния отдельных органов должно быть учтено наряду с нервным и гуморальным факторами.

Это относится, конечно, и к метаболитам разных органов. На самом деле, гисто-гематические барьеры, как мы неоднократно подчеркивали, обладая различной проницаемостью для отдельных метаболитов, регулируют метаболитный состав межтканевой жидкости отдельных органов и таким образом одновременно определяют и возможность действия данного метаболита на тот или другой орган. Из этого следует, что изменения нормальной проницаемости гисто-гематических барьеров должны оказывать влияние как на возможность, так и на интенсивность действия циркулирующих в крови, равно как и введенных в нее гормонов (или метаболитов) на соответствующие органы.

Необходимо отметить, что на состояние самих гисто-гематических барьеров в свою очередь влияет состав жидкой среды как по ту, так и по другую их сторону (т. е. крови и межтканевой жидкости). Большое влияние на функциональное состояние гисто-гематических барьеров оказывает и нервная система (центральная, как и периферическая). Все это указывает на тесную связь между нервным, гуморальным и барьерным агентами в регуляции функций организма. Понятно поэтому, что изменение любого из этих факторов должно влиять на остальные. Следовательно, действуя на любой из этих агентов, можно влиять на функциональное состояние отдельных органов и на координацию функций организма.

Не всегда легко решать в каждом отдельном случае вопрос, какой именно из этих агентов является первоначальной причиной тех или других изменений, отмечаемых как в функциональном состоянии определенного органа, так и во взаимосвязях между отдельными органами. Как пример можно привести центральную нервную систему, в отношении которой нами установлено:

1) Изменения гемато-энцефалического барьера приводят к из-

менению состава спинно-мозговой жидкости (питательной среды центральной нервной системы) и одновременно приводят к изменению функционального состояния центральной нервной системы и, вследствие этого, к изменению ее координирующей и направляющей деятельности в отношении периферических органов и тканей.

2) Само изменение гемато-энцефалического барьера со всеми вышеуказанными вытекающими отсюда последствиями может быть вызвано изменением жидкой среды как по ту, так и по другую сторону барьера (кровь и спинно-мозговая жидкость).

3) В свою очередь первичное изменение питательной среды непосредственным введением в нее определенного вещества, может одновременно влиять и на функциональное состояние центральной нервной системы и на деятельность гемато-энцефалического барьера.

4) Наконец, первичное изменение функционального состояния нервной системы (центральной и периферической) может влиять и на деятельность гемато-энцефалического барьера.

Все сказанное в отношении гемато-энцефалического барьера и центральной нервной системы можно без большой натяжки перенести и на другие физиологические системы и органы.

Не подлежит сомнению, что всякое воздействие на нервные элементы (раздражение или торможение) может привести к изменению функционального состояния соответствующего органа и одновременно, как и вследствие этого, к изменению функционального состояния соответствующего гисто-гематического барьера и, в связи с этим, к изменению химического состава и физико-химических и биологических свойств непосредственной питательной среды данного органа.

Само собой понятно, что к аналогичным последствиям должно привести **первоначальное нарушение состава питательной среды** данного органа введением в эту среду определенных веществ. Ясно также, что изменения функционального состояния данного органа могут быть вызваны **первоначальным нарушением соответствующих гисто-гематических барьеров** посредством воздействия самых разнообразных агентов.

При анализе физиологического, равно как и патологического процесса не всегда легко выявить **первоначальную** причину, определяющую функциональное состояние изучаемого органа (как и его трофику), не всегда легко установить, какой из вышеуказанных нами факторов является в данном случае решающим, ведущим, т. к. каждый из этих факторов, **смотря по условиям, может** оказаться в отношении к другому фактору **и причиной и следствием**.

Установить **незыблемый во всех условиях примат одного из этих факторов над другим** нам кажется **невозможным**. Конечно, в связи с поставленным вопросом, как и с поставленной задачей целесообразно центрировать свое внимание на одном или другом из этих факторов для более глубокого его анализа, но при этом нельзя забывать, что ни один из них не действует изолированно,

что они одновременно связаны между собой причинно-следственными связями, постепенно меняющимися местами: причина становится следствием, а следствие, в свою очередь, становится причиной.

Позволено говорить о нервной регуляции функций и о нервной трофике с таким же успехом, как и о гуморальной регуляции функций организма и о гуморальной трофике, и, наконец, о барьерной регуляции функций и о барьерной трофике, но не забывая при этом, что каждая из них является только одной из сторон, одним из агентов той сложной триады, в которую входят и нервный, и гуморальный, и гисто-гематический факторы.

Резюмируя, можем сказать следующее: при определении механизма регуляции и координации функций отдельных органов и их функционального состояния, как и при определении взаимодействия между отдельными органами или физиологическими системами (координация функций организма) необходимо отвести не последнюю роль гисто-гематическим барьерам. Этим устанавливается триада неразрывно связанных между собой, обуславливающих друг друга факторов: нервного, гуморального и барьерного (гисто-гематического), которые участвуют во всяком физиологическом и патологическом процессе сложного животного организма, определяя и готовность к реакции и самую реакцию на тот или другой возбудитель.

Целый ряд явлений физиологических, как и патологических, которые до сих пор приписывались одними авторами исключительно гуморальным, другими—исключительно нервным факторам, очень легко объясняются именно участием третьего фактора—гисто-гематических барьеров.
