

А. А. РОЗОВ

**ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА  
ДЛЯ  $\text{Ca}^{45}$**

(Представлено академиком В. В. Париным 4 VII 1969)

Исследованиями Л. С. Штерн и ее школы (3-5, 7-9) установлено, что при непосредственном действии на вегетативные центры ряда биогенных физиологически активных веществ развивается противоположная реакция организма по сравнению с той, которую эти вещества вызывают при введении в общую циркуляцию. Рядом исследователей (10, 12, 13) было установлено, что развитие противоположных реакций находится в зависимости от проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для этих веществ. Наличие данной противоположной реакции является существенным фактором ауторегуляции физиологических процессов.

Мы поставили перед собой задачу исследовать, как изменяется проницаемость ГЭБ для кальция при измененном состоянии вегетативной нервной системы и какое это может иметь значение для ауторегуляции физиологических процессов. Кальций был избран нами в связи с его симпатомиметическим действием. Опыты проводились на белых беспородных крысах весом 180—200 г. Всего под опытом было 96 крыс. Для возбуждения симпатической нервной системы животным внутривенно вводили адреналин в количестве 10  $\mu\text{g}$  в объеме 0,5 мл из расчета на крысу весом 200 г. Возбуждения парасимпатической нервной системы достигали путем внутривенного введения карбохолина в количестве 10  $\mu\text{g}$  в объеме 0,5 мл.

Индикатором проницаемости ГЭБ служил радиоактивный изотоп кальция  $\text{Ca}^{45}$  в виде соединения  $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ . Изотоп, активность 10  $\mu\text{C}$  в объеме 0,5 мл, вводили внутривенно через 30 сек. после введения адреналина или карбохолина. Животных забивали декапитацией через 2; 5 и 15 мин. после введения изотопа. Мозг извлекали, тщательно очищали от поверхностных сосудов и отмывали от крови. Были исследованы следующие отделы головного мозга: кора, хвостатое ядро, таламус, гипоталамус, продолговатый мозг, мозжечок и гипофиз. Счет радиоактивности производили на установке «Волна» в свинцовом домике счетчиком Т-БФЛ-25. Функциональное состояние ГЭБ определяли по коэффициенту проницаемости, т. е. по отношению активности ткани мозга в импульсах на 1 г сырого веса к активности 1 мл одновременно взятой крови.

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с установленным достоверности по Стьюденту.

Влияние внутривенного введения адреналина на проницаемость ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$  представлено в табл. 1.

При анализе проницаемости ГЭБ у интактных, контрольных, животных оказывается, что если расположить отделы мозга по возрастанию проницаемости ГЭБ, то получится следующий ряд: кора < хвостатое ядро < таламус < продолговатый мозг < мозжечок < гипоталамус < гипофиз, т. е. максимальная резистентность (наименьшая проницаемость) ГЭБ присуща коре головного мозга. Это зависит, по-видимому, от характера функций коры, которая должна иметь особенно стойкий механизм, регу-

лирующий и защищающий относительное постоянство состава и свойств ее внутренней среды. Наряду с этим высокая проницаемость гипоталамуса и гипофиза, по-видимому, безусловно находится в зависимости от необходимости реализовать возможно быструю реакцию организма на изменение ряда гуморальных факторов под воздействием внешней среды (2).

Возбуждение симпатической нервной системы адреналином вызывает уже через 2 мин. увеличение проницаемости ГЭБ гипоталамуса, таламуса, гипофиза и мозжечка. Хотя эти данные статистически и не достоверны, но во всех опытах реакция направлена в сторону увеличения проницаемости ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$ . Наряду с этим проницаемость ГЭБ в коре и продолговатом

Таблица 1

Изменение проницаемости ГЭБ под влиянием адреналина для  $\text{Ca}^{45}$

Отдел мозга	Контроль	Опыт	P
Через 2 мин. после введения изотопа			
Кора	$0,094 \pm 0,0049$	$0,07 \pm 0,0265$	$> 0,2$
Хвостатое ядро	$0,068 \pm 0,0049$	$0,070 \pm 0,053$	$> 0,5$
Таламус	$0,088 \pm 0,005$	$0,101 \pm 0,095$	$> 0,5$
Гипоталамус	$0,188 \pm 0,014$	$0,217 \pm 0,0076$	$> 0,1$
Гипофиз	$0,694 \pm 0,053$	$0,770 \pm 0,049$	$> 0,2$
Продолговатый мозг	$0,149 \pm 0,0057$	$0,102 \pm 0,016$	$< 0,05$
Мозжечок	$0,17 \pm 0,080$	$0,202 \pm 0,01$	$> 0,5$
Через 5 мин. после введения изотопа			
Кора	$0,077 \pm 0,0049$	$0,168 \pm 0,0101$	$< 0,001$
Хвостатое ядро	$0,098 \pm 0,006$	$0,140 \pm 0,014$	$< 0,001$
Таламус	$0,077 \pm 0,0102$	$0,162 \pm 0,0049$	$< 0,001$
Гипоталамус	$0,126 \pm 0,0106$	$0,196 \pm 0,0106$	$< 0,001$
Гипофиз	$0,680 \pm 0,049$	$1,34 \pm 0,077$	$< 0,001$
Продолговатый мозг	$0,129 \pm 0,0085$	$0,139 \pm 0,0119$	$> 0,5$
Мозжечок	$0,161 \pm 0,0125$	$0,324 \pm 0,0175$	$< 0,001$
Через 15 мин. после введения изотопа			
Кора	$0,106 \pm 0,0066$	$0,101 \pm 0,0040$	$> 0,5$
Хвостатое ядро	$0,172 \pm 0,0069$	$0,165 \pm 0,013$	$> 0,5$
Таламус	$0,159 \pm 0,072$	$0,22 \pm 0,008$	$< 0,5$
Гипоталамус	$0,272 \pm 0,002$	$0,312 \pm 0,0194$	$< 0,01$
Гипофиз	$1,34 \pm 0,022$	$1,54 \pm 0,095$	$< 0,1$
Продолговатый мозг	$0,250 \pm 0,0113$	$0,152 \pm 0,094$	$< 0,002$
Мозжечок	$0,241 \pm 0,011$	$0,325 \pm 0,094$	$< 0,2$

мозге по сравнению с контролем понижена; в хвостатом же ядре она не изменяется, и только на 5-й мин. наблюдается отчетливое увеличение проницаемости ГЭБ во всех исследуемых отделах мозга.

На 15-й мин. после введения изотопа проницаемость ГЭБ в коре и в хвостатом ядре снижается, возвращаясь к исходным величинам. В большинстве остальных исследованных отделах мозга хотя (по сравнению с контролем) проницаемость ГЭБ все еще повышена, наблюдается уже ясно выраженная тенденция к приближению коэффициента проницаемости к исходным величинам. Только проницаемость ГЭБ продолговатого мозга оказывается сниженной по сравнению с контролем.

Таким образом, при возбуждении симпатической нервной системы адреналином уже на 5-й мин. проницаемость ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$  повышена, что, безусловно, имеет значение для понимания одного из механизмов ауторегуляции.

Возбуждение парасимпатической нервной системы при внутривенном введении карбохолина вызывает следующие изменения проницаемости ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$ . Из табл. 2 видно, что уже через 2 мин. после введения изотопа

проницаемость ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$  во всех отделах мозга снижается, за исключением гипофиза, где коэффициент проницаемости не отличается от контрольных цифр. На 5-й и на 15-й мин. в коре, хвостатом ядре, гипоталамусе, таламусе, мозжечке проницаемость ГЭБ остается несколько сниженной, но эти данные уже статистически недостоверны.

Следует отметить своеобразную реакцию хвостатого ядра и продолговатого мозга в ответ на введение карбохолина. Проницаемость ГЭБ хвостатого ядра достоверно снижается лишь на 5-й мин., тогда как в других отделах мозга наибольшее изменение коэффициента проницаемости наблюдается уже на 2-й мин. В продолговатом мозге, наоборот, коэффициент проницаемости ГЭБ снижен на 2-й и на 15-й мин., а на 5-й мин. после

Таблица 2

Изменение проницаемости ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$  под влиянием карбохолина

Отдел мозга	Контроль	Опыт	P
Через 2 мин. после введения изотопа			
Кора	$0,091 \pm 0,0038$	$0,058 \pm 0,035$	$< 0,001$
Хвостатое ядро	$0,102 \pm 0,067$	$0,067 \pm 0,0075$	$> 0,5$
Таламус	$0,228 \pm 0,015$	$0,137 \pm 0,0075$	$< 0,001$
Гипоталамус	$0,313 \pm 0,0033$	$0,165 \pm 0,023$	$< 0,001$
Гипофиз	$0,705 \pm 0,042$	$0,670 \pm 0,042$	$> 0,5$
Продолговатый мозг	$0,133 \pm 0,0095$	$0,092 \pm 0,0138$	$< 0,05$
Мозжечок	$0,153 \pm 0,014$	$0,091 \pm 0,01$	$< 0,01$
Через 5 мин. после введения изотопа			
Кора	$0,081 \pm 0,070$	$0,061 \pm 0,018$	$< 0,5$
Хвостатое ядро	$0,123 \pm 0,0108$	$0,098 \pm 0,006$	$< 0,05$
Таламус	$0,135 \pm 0,0132$	$0,142 \pm 0,025$	$> 0,5$
Гипоталамус	$0,165 \pm 0,019$	$0,109 \pm 0,07$	$< 0,02$
Гипофиз	$0,94 \pm 0,092$	$1,005 \pm 0,063$	$< 0,5$
Продолговатый мозг	$0,152 \pm 0,014$	$0,154 \pm 0,033$	$> 0,5$
Мозжечок	$0,133 \pm 0,0132$	$0,116 \pm 0,0103$	$< 0,2$
Через 15 мин. после введения изотопа			
Кора	$0,139 \pm 0,02$	$0,127 \pm 0,02$	$< 0,5$
Хвостатое ядро	$0,172 \pm 0,016$	$0,155 \pm 0,038$	$> 0,5$
Таламус	$0,332 \pm 0,053$	$0,264 \pm 0,031$	$< 0,2$
Гипоталамус	$0,504 \pm 0,092$	$0,301 \pm 0,036$	$< 0,1$
Гипофиз	$1,856 \pm 0,28$	$1,8 \pm 0,34$	$> 0,5$
Продолговатый мозг	$0,25 \pm 0,0235$	$0,16 \pm 0,022$	$< 0,02$
Мозжечок	$0,25 \pm 0,012$	$0,21 \pm 0,042$	$< 0,2$

введения изотопа проницаемость близка к контрольным цифрам. Интересно, что в ответ на введение карбохолина проницаемость ГЭБ гипофиза для  $\text{Ca}^{45}$  не изменяется.

На основании проведенных исследований следует считать, что возбуждение симпатической нервной системы адреналином ведет к увеличению проницаемости ГЭБ для  $\text{Ca}^{45}$  в подавляющем большинстве исследованных отделов мозга. При возбуждении же парасимпатической нервной системы под влиянием карбохолина проницаемость для  $\text{Ca}^{45}$  в коре, хвостатом ядре, таламусе, гипоталамусе, мозжечке снижается. При этом максимум реакции развивается уже на 2-й мин., с ее угасанием на 5-й или 15-й мин.

Таким образом, следует считать, что при возбуждении симпатической нервной системы циркулирующие в крови симпатомиметики (в наших опытах ионы кальция) переходят через ГЭБ и при прямом действии на вегетативные центры возбуждают не симпатическую, а парасимпатическую нервную систему (<sup>1, 5, 11</sup>). При возбуждении же парасимпатической нервной системы переход симпатомиметиков (в наших опытах кальций)

снижается, что способствует возбуждению симпатических центров.

Эти исследования показывают, что и при внутривенном (а не только при субокципитальном) введении адреналина и карбохолина выявляется их антагонистическое влияние на проницаемость ГЭБ для  $Ca^{45}$ . Они вскрывают один из механизмов ауторегуляции и показывают, что в физиологических условиях проницаемость ГЭБ для  $Ca^{45}$  находится в определенной зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы. Наличие противоположной реакции центральных и периферических компонентов вегетативной нервной системы является в норме одним из существенных факторов ауторегуляции физиологических процессов.

Институт высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии  
Академии наук СССР  
Москва

Поступило  
2 VII 1969

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> М. Г. Амрагова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 21, 4, 53 (1946). <sup>2</sup> Н. И. Гращенков, Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии, М., 1964. <sup>3</sup> Г. Н. Кассиль, Бюлл. эксп. биол. и мед., 27, № 2, 108 (1949). <sup>4</sup> Г. Н. Кассиль, Гемато-энцефалический барьер, М., 1963. <sup>5</sup> Я. А. Росин, М. Г. Тихая, Бюлл. эксп. биол. и мед., 27, № 2, 104 (1949). <sup>6</sup> Я. А. Росин, Нейро-гуморальная регуляция и гемато-энцефалический барьер, М., 1961. <sup>7</sup> Г. Я. Хволес, Тез. IV Всесоюз. съезда физиологов, Харьков, 1930, стр. 249. <sup>8</sup> Л. С. Штерн, Тр. Инст. физиол., 4, 7 (1947). <sup>9</sup> Л. С. Штерн, Непосредственная питательная среда органов и тканей, М., 1960. <sup>10</sup> W. Feldberg, S. Sherwood, J. Physiol., 123, 148 (1954). <sup>11</sup> W. Feldberg, S. Sherwood, J. Physiol., 139, 3, 408 (1957). <sup>12</sup> T. Haley, W. McCornick, Brit. J. Pharmacol., 12, 1, 12 (1957). <sup>13</sup> A. Leimdorfer, J. Pharmacol., 98, 1, 62 (1950).