

Про проникність сполучної тканини*

Є. О. Татаринов

Кафедра патологічної фізіології Київського медичного інституту
ім. акад. О. О. Богомольця

Найважливіше значення нормального стану сполучної тканини для життєдіяльності організму та її функції (крім давно відомої функції як опорної речовини) в основному були з'ясовані і показані працями наших вітчизняних вчених.

Завдяки блискучим дослідженням І. І. Мечникова, його учнів і послідовників було створене вчення про захисну функцію сполучної тканини. Чудово розроблені біологічні теорії імунітету і запалення, запропоновані І. І. Мечниковим в 1877—1883 рр., лежать в основі сучасних уявлень про інфекцію і несприйнятливість до інфекційних захворювань.

Трохи пізніше (1886 р.) В. К. Високович, патологоанатом і бактеріолог, колишній професор Київського університету, вивчаючи долю мікробів і суспензії туші, введених в кров тварин, встановив, що вони швидко зникають з крові, відкладаючись у деяких органах внаслідок захоплення їх фіксованими елементами сполучної тканини.

Тоді ж (1886 р.) професор загальної патології (пізніше ця галузь науки дістала назву патологічної фізіології) Київського університету Н. А. Хржонщевський, вперше застосувавши на тваринах метод прижиттєвого пофарбування, встановив (раніше, ніж Ранв'є), до того ж не тільки гістологічним, а й фізіологічним методом, наявність у капілярній стінці, крім шару ендотеліальних клітин, ще й основної гомогенної мембрани, від стану якої в значній мірі залежить ступінь проникності капілярів.

Отже, судини ніде безпосередньо не стикаються з елементами паренхіми органів, всюди обмін речовин здійснюється через сполучну тканину і, зокрема, через її проміжну субстанцію. Цю думку висловив ще раніше (в 1845 р.) Рейхерт з Юр'євського університету.

В цих дослідженнях можна знайти першоджерела тих ідей, які в наш час привели до уявлень про так званий гематопаренхіматозний бар'єр (О. О. Богомолець, М. Д. Стражеско, Є. І. Чайка, О. І. Смирнова-Замкова та ін.).

Н. А. Хржонщевський вивчав також проникність для фарб шкіри, ранової поверхні і грануляційної тканини, тобто ті питання, які привертають увагу багатьох сучасних дослідників.

Тут слід згадати і патолога С. Лук'янова, який у 90-х роках минулого століття різко виступав проти думки Вірхова щодо мертвої природи проміжної речовини сполучної тканини і доводив, що остання, ма-

* Професор Є. О. Татаринов помер 10 травня 1950 р. Ця стаття була ним написана в листопаді 1949 р. Публікується вона вперше.

ючи інтенсивний обмін речовин, відіграє важливу роль у життєдіяльності організму.

Успішно працювали над вивченням морфології сполучної тканини наші вітчизняні гістологи Максимов, Заварзін та інші, чимало питань фізіології і патології сполучної тканини було з'ясовано працями М. М. Анічкова та його учнів.

Та особливо підкреслював значення нормального стану сполучної тканини для нормальної життєдіяльності організму і роль порушень сполучної тканини в патологічних явищах О. О. Богомолець. Він, як відомо, створив учення про сполучну тканину як фізіологічну систему, якій властивий ряд найважливіших функцій, насамперед захисна і трофічна.

Неважко помітити, що основні положення теорії Богомольця виходять з ідей Мечникова і даних, одержаних переліченими вище вітчизняними вченими, і по суті є їх дальшим розвитком, поглибленням та узагальненням.

Багато зробили для вивчення стану активних елементів сполучної тканини та її проміжної речовини при різних патологічних процесах Б. Н. Могильницький, О. І. Смирнова-Замкова, Є. І. Чайка та інші вчені.

Як відомо, змінам проникності судин і, отже, сполучної тканини тепер надають певного значення у патогенезі багатьох хворобливих станів, особливо при інфекціях, інтоксикаціях, аліментарних розладах, авітамінозах, опіках, декомпенсованих пороках серця, алергічних процесах тощо. Літературний матеріал з цієї проблеми надзвичайно великий.

Ми спинимось лише на деяких питаннях з тих, які були предметом експериментального вивчення співробітниками кафедри патологічної фізіології Київського медичного інституту в останні роки.

Ми не будемо торкатись загальних питань проблеми проникності протоплазми, які й досі є предметом жвавих дискусій, незважаючи на широке її обговорення на ряді наукових конференцій і з'їздів.

Цілком зрозуміло, що питання про проникність сполучної тканини становить надзвичайно великий інтерес і його вивченням займається ряд лабораторій. Адже від проникності сполучної тканини залежить процес живлення паренхіми, правильний обмін тканин, надходження кисню, віддача вуглекислоти і звільнення клітин від шлаків обміну.

Перша-ліпша поживна речовина, в тому числі і кисень, гормональна, токсична або медикаментозна, досягає паренхіматозних елементів органів, обов'язково проходячи через сполучну тканину, яка разом з ендотелієм та його склеюючою субстанцією утворює так званий «гематопаренхіматозний бар'єр».

При ін'єкціях тих чи інших речовин під шкіру і в шкіру вводжувані речовини також у першу чергу входять у зіткнення з елементами сполучної тканини, з її волокнистими структурами і безструктурною основою речовиною.

Зрозуміло, проникність сполучної тканини ми повинні розглядати як прояв її фізіологічної функції, у здійсненні якої процесу обміну тканини відіграють основну роль. Речовини, що надходять у протоплазму і розповсюджуються в ній, можуть зазнавати змін під впливом обміну, асимілюватись, а також частково відкладатись у протоплазмі як у депо. Водночас внаслідок зміни процесів обміну можуть змінитися і властивості самої протоплазми.

За Богомольцем, відбувається «постійне творення та оновлення гематопаренхіматозного бар'єра».

Як відомо, існують різні методи визначення проникності судин і паренхіматозного бар'єра. Вони далекі ще від досконалості, але ком-

плексне застосування деяких з них дає можливість орієнтовно робити відповідні висновки; можна навіть вважати обґрунтованим використання їх у практичній медицині.

З цих методів ми спинимось лише на шкірній пробі з фарбою не тому, що вона має великі достоїнства, а тому, що вона, завдяки своїй простоті і доступності, була широко використана для вивчення питань проникності сполучної тканини в лабораторіях і клініках і на результатах цієї проби ґрунтується ряд теоретичних положень проблеми, яка нас цікавить.

Цю пробу, запропоновану Лещинським і особливо широко використану в клінічній практиці після робіт Р. Є. Кавецького, розглядали як вираз діяльності місцевого гістіоцитарного апарата, елементи якого, захопивши часточки колоїдної фарби, з більшою чи меншою швидкістю розносять у своїй протоплазмі цю фарбу на периферію. Це рознесення фарби, яке ілюструється появою більшої або меншої плями після введення фарби в шкіру, свідчить про більшу або меншу активність елементів сполучної тканини даного організму.

Проте, як показали наші (спільно з Ф. А. Зільberman) дослідження, захоплення фарби гістіоцитами досить різко проявляється лише через два-три дні після її введення, а в основі явищ, які настають у тканині відразу, природно, лежать процес розповсюдження фарби в основній речовині сполучної тканини і сорбційні процеси в ній та у волокнистих структурах цієї речовини. Отже, в основному це є проба на проникність проміжної речовини сполучної тканини. Звичайно, оскільки стан проміжної речовини нерозривно зв'язаний з життєдіяльністю клітин, на цій пробі позначається і стан клітинних елементів сполучної тканини. О. О. Богомолець на цій підставі вважав, що дана проба Лещинського є в основному пробою на стан гематопаренхіматозного бар'єра.

Введена фарба негайно ж після ін'єкції розповсюджується в колоїдній речовині між волокнистими структурами, поступово імбібуючи останні. Слід пригадати, що «міжтканинних щілин» не існує, тому при уколі або ушкодженні шкіри розчин фарби не виливається назовні. Розповсюдження фарби в сполучній тканині при постановці шкірної проби з трипановою синню залежить насамперед від стану проміжної речовини сполучної тканини (її основної субстанції та волокнистих структур).

Результати проби можуть бути різними залежно від місця, де цю пробу ставлять, в зв'язку з регіонарними відмінностями сполучної тканини (в шкірі живота і паху тварин фарба розповсюджується значно швидше, ніж у шкірі спини). Крім того, в шкірі молодих тварин проба дає більшу пляму, ніж у дорослих і старих тварин. Як було з'ясовано, велику роль у розповсюдженні фарби в шкірі відіграють також фактори гематизації шкіри, стан лімфообігу тощо.

Проте, при інших однакових умовах, можна в основному зважати на стан проміжної речовини. Схематизуючи, можна сказати, що чим більш щільна і в'язка основна речовина сполучної тканини, тим повільніше, видимо, має поширюватись фарба в тканині. Розповсюдження фарби має багато в чому, але, звичайно, не в усьому, зумовлюватись фізико-хімічним станом основної речовини.

Згідно із сучасними уявленнями, в основну речовину сполучної тканини входять різноманітні мукополісахариди, головним з яких є гіалуронова кислота, що складається з N-ацетилглюкозаміну і глюкуронової кислоти. (Ця гіалуронова кислота в комплексі з протеїнами становить головну складову частину основної речовини сполучної тканини. Вва-

жають, що проникність тканини має залежати, головним чином, від стану цієї головної хімічної складової частини сполучної тканини).

Виявилось, що існує особливий ензим, який, впливаючи специфічно на гіалуронову кислоту, піддаючи її фізико-хімічним та хімічним змінам, знижує її в'язкість, розріджує її та викликає появу в розчині редуруючих речовин і вільного N-ацетилглюкозаміну. Гіалуронідаза — це один з так званих «факторів розповсюдження», тобто належить до числа речовин, здатних підвищувати проникність сполучної тканини.

Гіалуронідаза була вперше виявлена у фільтраті з тканинної кашки яєчка і в спермі. Потім вона була знайдена в шкірі, селезінці і в ряді інших органів. Вона міститься також у зміїній та бджолиній отруті, в отруті павуків та у фільтратах культур багатьох мікробів. Гіалуронідаза мікробів, підвищуючи проникність основної речовини, знижує бар'єрні властивості сполучної тканини і відкриває ворота для інфекції.

Гіалуронідаза відзначається специфічністю. Впливаючи тільки на гіалуронову кислоту та її складний сіркокислий ефір, вона інактивується високими температурами (100°C), струшуванням, пепсином і трипсином. Тепер встановлено, що існує кілька ферментів, які впливають на гіалуронову кислоту і забезпечують кілька фаз розщеплення цього мукосахариду. Інший мукосахарид — хондроїтин — сірчана кислота, — який міститься в сполучній тканині і хрящах, розщеплюється під впливом особливого ферменту.

Вплив факторів розповсюдження на основну речовину сполучної тканини здійснюється, очевидно, так, що негайно викликає розпад комплексу протеїн — гіалуронова кислота, а це відразу ж позначається на проникності тканини. Потім починається зниження в'язкості гіалуронової кислоти і, нарешті, виникає її гідроліз з утворенням редуруючих речовин невідного глюкозаміну.

Вивчення гіалуронової кислоти і відповідного ферменту привертає тепер інтерес багатьох дослідників — мікробіологів, патологів і клініцистів. Згадаємо, що істотну роль гіалуронідази в патогенезі анаеробної інфекції відзначав М. Н. Бурденко на Всесоюзному з'їзді хірургів у 1946 р.

Є. М. Коробкова виявила фактор проникності у мікробів чуми; Г. Є. Фрумкіна — у *Cl. Welchii*, А. С. Оглобліна — у *B. perfringens*. Є. А. Гейман, вивчаючи рановий ексудат, виявив високоактивну гіалуронідазу при тяжких септичних захворюваннях і анаеробній інфекції.

В мікробіології зібрані матеріали про гіалуронідазу дістали вже практичне застосування. Дуже важливо, що бактеріальна гіалуронідаза є ферментом адаптивним. Додавання до поживного середовища гіалуронової кислоти призводить до появи штамів бактерій, значно багатших на цей ензим. За даними Оглобліної, більшість штамів *B. perfringens*, виділених від хворих на газову гангрену, мають більш активну гіалуронідазу, тимчасом як штами, виділені з навколишнього середовища, здебільшого позбавлені цього ферменту.

Важливо також, що терапевтична ефективність сироватки проти *B. perfringens* залежить від вмісту в ній антигіалуронідази. Отже, добір антигенного матеріалу для одержання таких сироваток треба провадити з урахуванням цих даних. Необхідно зважати також і на те, що численні представники ранової мікрофлори (стафілококи, стрептококи) містять гіалуронідазу. Антигіалуронідазні сироватки діятимуть, нейтралізуючи ферменти цих мікробів (Тараторіна).

А за даними Бермана, додавання гіалуронідази до вакцин може стимулювати імуногенез.

Проте необхідно визнати, що коли фактор проникності у різних мік-

робів більш-менш ґрунтовно вивчений мікробіологами, питання про значення тканинної гіалуронідази в організмі та її роль при патологічних процесах належить до мало розроблених.

Нерідко, і цілком обґрунтовано, ставиться питання — чи можна вивчати «проникність взагалі»? Адже слід говорити про проникність сполучної тканини щодо певних речовин. Патофізіолога цікавить проникність судин (отже, сполучної тканини, гематопаренхіматозного бар'єра) для плазми і формених елементів крові. Цікавиться він нерідко і зміною проникності сполучної тканини для мікробів, спроможних з більшою чи меншою легкістю проникати у внутрішнє середовище організму в залежності від стану сполучної тканини. Виникає питання, чи можна говорити, що проникність гематопаренхіматозного бар'єра підвищена взагалі?

Найбільш виразний приклад зміни проникності сполучної тканини спостерігається при запаленні. В умовах запального процесу проникність змінюється щодо води, електролітів, білків, формених елементів (порушення живлення клітин, гірше постачання кисню і гірше видалення шлаків обміну, що виникають, зумовлені вторинними явищами). І ця зміна проникності супроводжується в осередку запалення швидшим і інтенсивнішим розповсюдженням колоїдної фарби в тканині. Отже, шкірна проба з трипановою синню може служити показником ступеня проникності сполучної тканини взагалі. Тут ми вважаємо незайвим згадати про спостереження, які в нашій лабораторії зробила Н. І. Кругла. Ці спостереження показали, що при більш-менш поширеному гострому запальному процесі проникність гематопаренхіматозного бар'єра порушується не тільки в осередку запалення, а й в ділянках судинного ложа, дуже віддалених від місця дії запального агента.

При опіку вуха кролика (класичний метод вивчення асептичного запалення) шкірна проба з трипановою синню, проваджувана на шкірі грудей, показує значно інтенсивніше розповсюдження фарби. В зв'язку з тим, що на відміну від норми в цих умовах згладжується різниця в перебігу проби з додаванням фільтрату з тестикул і проби без цього фільтрату, є підстава вважати, що більш інтенсивне розповсюдження фарби в сполучній тканині після розвитку запалення пов'язане із зміною системи гіалуронова кислота — гіалуронідаза.

Отже, при гострому запаленні у відповідь на дію флогогенного агента сполучна тканина може реагувати в цілому як фізіологічна система. При цьому змінюється діяльність багатьох органів і систем організму (згідно з дослідженнями кафедри патофізіології Київського медичного інституту, при цьому різко змінюється хімічний склад крові, що свідчить про порушення обміну в усьому організмі, зазнає зміни тканинне дихання печінки, різко падає редоксипотенціал, канцеролітичний індекс тощо). Нема сумніву, що ці зміни настають за участю нервової системи.

Участь нервового фактора у виникненні змін проникності судин (гематопаренхіматозного бар'єра) не викликає найменшого сумніву. Пригадаємо виникнення так званих «трофічних набряків» на місці колишніх запалень. Надзвичайно цікаві досліди О. І. Смирнкової-Замкової, яка виявила швидкі і закономірні зміни в аргірофільних волокнах під впливом нервової системи.

Р. Є. Кавецький (разом з Г. Ф. Дядюшею) екстирпував верхній шийний вузол у кроликів і ставив пробу з трипановою синню. Бін встановив, що протягом перших двох місяців на боці операції відзначається тенденція до зменшення розповсюдження фарби в шкірі, а через тричотири місяці, навпаки, можна спостерігати інтенсивне її розповсюдження. Вивчаючи вплив нервової системи на імуногенез, ми дослідили та-

кож вплив порушень у вегетативній нервовій системі на шкірні проби з фарбою. Ми також бачили після симпатекомії ослаблення дифузії фарби в шкірі, але дуже цікаво, що однобічне девагірування тварин супроводжується, за нашими даними, протилежним ефектом — збільшенням розповсюдження фарби в шкірі. Отже, треба припустити, що перерізання блукаючого нерва в шийній його частині веде до змін проникності сполучної тканини шкіри ділянки грудей тварини (і, очевидно, всієї шкіри).

Ендокринна система своїми гормонами також може впливати на проникність сполучної тканини. Деякі експериментальні ендокринні захворювання дуже різко позначаються на показниках шкірної проби (Ф. А. Зільберман). Так, тиреоїдектомія гальмує розповсюдження фарби: коефіцієнт шкірної проби знижується наполовину проти показників проби у даної тварини перед операцією.

Малі дози тиреоїдину прискорюють і посилюють розповсюдження фарби в два-три рази проти норми, а великі дози при повторному їх введенні при розвитку тиреотоксикозу у тварин ослаблюють розповсюдження фарби в шкірі в зв'язку з вторинними деструктивними змінами в клітинних елементах сполучної тканини.

При експериментальному (алоксановому) діабеті розповсюдження фарби в шкірі сповільнюється.

В усіх цих прикладах з експериментальної ендокринології порушення показників шкірної проби допомагає виявити розвиток істотних гістологічних змін у судинах і в сполучній тканині піддослідних тварин та відповідну зміну показників імунологічної реактивності організму.

Така отрута, як бензол, яка впливає на гемопоетичну систему та уражує активні елементи сполучної тканини (Є. О. Татаринів і Ф. А. Глузман) та її проміжну речовину, дуже сильно позначається на розповсюдженні в шкірі фарби, введеної як з гіалуронідазою, так і без неї (С. І. Вовк).

Завдяки дослідженням І. І. Мечникова, його учнів і послідовників вважається уже загальновизнаним величезне значення елементів сполучної тканини в боротьбі організму з інфекцією, в явищах імуногенезу й алергії. Фагоцитарну реакцію клітинних елементів сполучної тканини, вироблення ними антитіл вважають основою захисту організму від інфекційних агентів. Проте наявність у ряду мікробів ензимів, які розплавляють головну складову частину основної речовини сполучної тканини, полегшують проникнення мікробів в організм і сприяють їх поширенню в ньому, висуває питання про ще одну важливу в імунологічному відношенні властивість сполучної тканини виконувати бар'єрну функцію щодо мікробів. Ця функція має бути пов'язана не тільки з фагоцитарною діяльністю її клітинних елементів, як вважали раніше, а й з більшою чи меншою стійкістю проміжної речовини щодо відповідної ферментативної діяльності інфекційного збудника (Берман і співробітники).

Мінливість основної речовини, зокрема, пов'язана, судячи із спостережень О. І. Смирнкової-Замкової, із станом вегетативної нервової системи, можлива залежність її властивостей від співвідношення внутрітканинної гіалуронової кислоти і гіалуронідази дозволяють вважати, що стан проникності проміжної речовини має дуже велике значення в явищах резистентності організму проти інфекцій. Не можна забувати і про можливість адсорбційних явищ у колоїдах проміжної речовини щодо токсинів і інших отруйних продуктів життєдіяльності мікробів.

Як показують дослідження В. Н. Клименко, проведені в нашій лабораторії, введення антигену (бактеріального або клітинного) в організм тварини, яку піддають імунізації, закономірно супроводжується

ослабленням розповсюдження фарби в шкірі тварини незалежно від того, чи вводять її разом з фільтратом з тестикулярного екстракту (тобто, з гіалуронідазою) або без нього.

Отже, проникність сполучної тканини для колоїдних фарб при імунізації тварин і введенні в їх організм антигену помітно знижується. При цьому можна відзначити відсутність будь-якого зв'язку між титром антитіл в крові і зміною проникності сполучної тканини.

Дальші досліді мали з'ясувати питання про зміну бар'єрних властивостей сполучної тканини при імунізації тварин щодо мікробів.

Спочатку В. Н. Клименко вивчала процес проникнення мікробів у кров при введенні їх у черевну порожнину у вигляді суспензії у фізіологічному розчині, а також тоді, коли до суспензії була додана тканинна (тестикулярна) гіалуронідаза*.

Виявилось, що додавання тестикулярного екстракту приводить до значно більшого проникання мікробів у кров. Отже, ензим, який міститься у фільтраті, впливаючи на основну речовину сполучної тканини, сприяє розповсюдженню мікробів по організму. При цьому дуже посилюється і дисемінація останніх у різних органах.

Попередня імунізація відповідним антигеном дає інші результати: при наступному введенні мікробів вони виявляються в кров'яному ложі в значно меншій кількості, ніж у неімунізованих тварин. Додавання екстракту, який містить гіалуронідазу, хоч і трохи підвищує бактеріємію, проте остання різко відстає від рівня, який спостерігається у неімунних тваринах. Оскільки дослідження крові й органів провадили дуже швидко — через 5—10 хв. після введення бактерій у черевну порожнину, спостережуваний ефект ні в якому разі не можна пояснити тільки фагоцитарною активністю і діяльністю антитіл тому, що за цей час ексудат навіть не встигає зібратись у скільки-небудь помітній кількості.

Слід гадати, що імунізація веде до перебудови сполучнотканинних мембран і ця перебудова перешкоджає проникненню мікробів з місця первісної локалізації у внутрішнє середовище організму.

Явища алергії здавна пов'язуються з уявленням про зміну судин, із зміною проникності гематопаренхіматозного бар'єра та з виходом плазми із судинного ложа в тканину (плазморея). Слід згадати хоч би набряки й уртикарний висип при сироватковій хворобі.

Сенсибілізація морських свинок і кроликів, як і імунізація, супроводжується зміною перебігу шкірної проби з трипановою синню (як з додаванням тестикулярного екстракту, так і без нього). Фарба в шкірі розповсюджується значно гірше. Постановка ж цієї проби в момент введення розв'язуючої дози антигену веде до протилежного явища — до посиленої дифузії фарби в шкірі. Отже, шкірна проба при шоку виявляє значне підвищення проникності основної речовини сполучної тканини для колоїдної фарби, яке приходить на зміну зниженню проникності, що відзначалось раніше, під час сенсибілізації (досліди С. М. Буйка, В. Н. Клименко).

Постає питання, яка ж буває при шоку проникність сполучної тканини для мікробів? В. Н. Клименко сенсибілізувала морських свинок кінською сироваткою, потім через 10—12 днів їм одночасно вводили в ділянку серця розв'язуючу дозу антигену, а в черевну порожнину — суспензію мікробів. Контрольним нормальним тваринам одночасно з ін'єкцією мікробів у черевну порожнину вводили в ділянку серця відповідну дозу кінської сироватки.

* В цих і дальших дослідіх була застосована синьогнійна паличка, позбавлена властивості виробляти власну гіалуронідазу.

Посіви з крові тварин (В. Н. Клименко) зроблені в момент розвинування шоку, показали, що кількість мікробів у крові піддослідних тварин значно (в два — чотири рази) більша, ніж у контрольних тварин. Отже, анафілаксія супроводжується зниженням бар'єрних властивостей сполучної тканини і щодо мікробів. Відповідні експерименти показали, що тестикулярний екстракт, який так різко підвищує проникність сполучнотканинних мембран для мікробів, під час анафілактичного шоку майже не виявляє цієї своєї властивості. Чи не свідчить це про те, що підвищена проникність мембран, спостережувана при анафілаксії, виникає в системі гіалуронової кислоти? Те саме спостерігав при анафілактичному шоку С. М. Буйко щодо дифузії фарби в шкірі.

Отже, досліди, проведені в нашій лабораторії, демонструють зміну проникності сполучної тканини при анафілаксії як для колоїдних фарб, так і для мікробів.

Ще більше впливає на проникність сполучнотканинних мембран так звана місцева анафілаксія. Введення мікробів тваринам, у яких після повторних ін'єкцій під шкіру кінської сироватки розвинувся феномен Артюса, показало, що у таких тварин виникає бактеріємія у 20—40—50 разів більша, ніж у контрольних тварин. Одночасно з цим явищем нерідко виявляється надзвичайно велике скупчення мікробів в осередку розвитку алергічного запалення.

Якщо підсумувати результати наведених вище експериментів, то можна зробити висновок, що надходження в організм антигену, процеси імунізації і сенсibilізації, очевидно, відбуваються при зниженій проникності сполучнотканинних мембран; алергічні явища розвиваються при протилежному феномені — підвищеній проникності сполучнотканинних мембран.

Ці висновки почасти збігаються з тим, що можна спостерігати при показаннях шкірного тесту з синню в клініці інфекційних захворювань. В розпалі інфекційного процесу, коли в організмі діють мікробні антигени, завжди відбувається більше або менше гальмування дифузії фарби в шкірі.

Введення в шкіру черевнотифозного хворого відповідного антигену, змішаного з розчином трипанової сині (тобто при алергічній пробі) веде до надзвичайно інтенсивного розповсюдження фарби (А. М. Зюков). Проте необхідно тут таки підкреслити, що численні клінічні спостереження такого роду потребують дальшого вивчення в експерименті. За даними ряду клініцистів, при тяжкому перебігу інфекційних хвороб, які закінчуються несприятливо, розповсюдження фарби в шкірі відбувається дуже погано. Цей факт зв'язують з досить ще невизначеним поняттям ареактивності організму. Причина такого характеру проби з колоїдною фарбою у хворих, що гинуть, не з'ясована. Звичайно, в цих випадках нема будь-яких підстав говорити про підвищення бар'єрних властивостей сполучнотканинних мембран. Можна припустити, що причина майже повного припинення розповсюдження фарби в сполучній тканині в таких випадках полягає в різних порушеннях кровообігу, зниженні і викривленні тканинного обміну тощо.

Дані про стан проникності судин і проміжної (аргірофільної) речовини, одержані патологоанатомами при гострих інфекціях, досить різноманітні при різних захворюваннях. Так, у патогістологічних дослідженнях Б. Н. Могильницького та його співробітників при дифтерії, тяжкій дизентерії, септичній скарлатині й ускладненому грипі були виявлені ознаки значного ураження сполучнотканинних мембран і каплярів, які вказують на підвищення їх проникності.

Для несептичної скарлатини і неускладнених випадків кору і грипу

картина помітних уражень судинної системи й аргірофільної речовини не характерна. Відсутність змін при цих інфекціях пов'язана, очевидно, з тим, що їх збудники, як відомо, не продукують ензимів, подібних гіалуронідазі. Якщо ж, наприклад, септична скарлатина проходить при різкому ушкодженні сполучнотканинних мембран, то це треба пов'язати з гіалуронідазою, виділюваною стрептококом. Дифтерійний і дизентерійний мікроби нібито не продукують фактора розповсюдження, але в цих випадках є достатні підстави думати про різку інтоксикацію вегетативної нервової системи, внаслідок ушкодження якої і настає вторинне розплавлення аргірофільних мембран (О. І. Смирнова-Замкова).

Звичайно, під час розвитку інфекції, залежно від дії екзогенних (нерідко пов'язаних з особливостями мікроба) і ендогенних факторів, картина може різко змінитися; при цьому «ущільнення» мембран і активність клітинних елементів можуть змінитися підвищенням проникності проміжної речовини сполучної тканини та блокадою її клітин.

Друге питання, на якому мені хотілося б спинитись, — це питання про стан сполучнотканинних мембран при раковій хворобі. Гадаю, що тут зайво нагадувати про те, що О. О. Богомолець надавав сполучній тканині великого значення в реактивності організму на ростучу пухлину. Він вважав, що ракові зачатки нерідко можуть виникати в організмі, але активно реагуюча сполучна тканина може знищити ці невеличкі осередки — тоді відбувається самовилікування пухлини, яка тільки-но починається, лишається непомітною і ще не може бути діагностована. Ракові емболи також виникають дуже часто, але далеко не кожний ембол розвивається і перетворюється у метастаз.

Останнє було нами доведено експериментально, причому ми спостерігали виражену сполучнотканинну реакцію на появу і початок росту мікроскопічних пухлинних вузликів. Ця реакція супроводжується некрозом і загибеллю багатьох ракових емболів. Тут ніколи не можна бачити фагоцитозу живих ракових елементів (пригадаємо, що останні набагато більші, ніж гістіоцити й утворювані макрофаги). Навколо невеличких ракових осередків утворювалась густа сітка аргентофільних волокон, і гістіоцитарні та фіброцитарні елементи, розростаючись і оточуючи ракові клітини, немов «задушують» їх. Отже, і тут можна встановити якусь подібність до захисних функцій, здійснюваних сполучною тканиною.

Як відомо, раковий вузол, що більш-менш розвинувся, неодмінно дає інфільтруючий ріст, прориває сполучнотканинні мембрани, руйнує тканини і метастазує. Певна частина емболів, на жаль, дуже часто розвивається у вторинні ракові вузли, незважаючи на сполучну тканину, яка спочатку розростається навколо ракових клітин. Виявляється, як показали численні автори, зокрема, в нашій лабораторії Ф. А. Глузман, в більшості ракових пухлин можна констатувати наявність так званої ракової гіалуронідази. Звичайно, дуже ймовірно, що гіалуронідаза є одним з тих ензиматичних факторів, які лише в своїй сукупності визначають особливості «агресивного» щодо інших тканин росту злоякісних пухлин.

Фільтрат екстракту з пухлинної тканини при додаванні його до розчину трипанової сині при постановці шкірної проби різко посилює розповсюдження фарби в шкірі. Крім того, він робить позитивною реакцію Мак-Кліна — Смирнової, тобто спричиняє розщеплення гіалуронату з вартонових драглів пупкового канатика, внаслідок чого вони втрачають здатність утворювати згусток після додавання оцтової кислоти.

Цей ензиматичний фактор був виявлений Ф. А. Глузманом як у тканині експериментальних злоякісних пухлин (мишача карцинома Ерліха,

кролячий рак Броуна — Пірс), так і в багатьох карциноматозних тканинах при раковій хворобі людини (операційний матеріал). Доброякісні пухлини гіалуронідази не містять.

Ін'єкція фільтрату з ракової тканини, зроблена одночасно з прищепленням клітинного пухлинного матеріалу, сприяє кращій прищеплюваності експериментальних пухлин (штами Ерліха і Броуна — Пірс), більш інфільтруючому їх росту і більш поширеному метастазуванню. Це особливо помітно в дослідах з мишачою карциномою, яка в звичайних умовах щеплення не виявляє інфільтруючого росту і рідко метастазує.

Гіалуронідаза, як відомо, має антигенні властивості. Виявилось, що тварини, імунізовані фільтратом ракової тканини, проявляють певну резистентність до прищеплення ракового матеріалу: вони дають меншу прищеплюваність, ніж контрольні тварини, і пухлини у них ростуть повільніше. Потім, виходячи з антигенності гіалуронідази, Ф. А. Глузман намагався одержати й антигіалуронідазні сироватки.

Сироватки, одержані при імунізації кроликів фільтратом екстракту мишачої карциноми, виявили незаперечні специфічні властивості *in vitro*. В значному розведенні вони інактивували гіалуронідазу в реакції Мак-Кліна — Смирнової і в комплексі із своїм антигеном (гіалуронідазою) сенсibiliзацію суспензії колоїдних частинок, викликаючи їх аглютинацію.

Попереднє витримування прищепного матеріалу в антигіалуронідазних сироватках помітно знижує прищеплюваність пухлин, причому зменшується інфільтруючий ріст бластом і рідше спостерігаються метастази.

Резюмуючи сказане вище, можна зробити висновок, що проникність сполучної тканини дуже мінлива і залежить від впливу таких корелятивних факторів, як нервова й ендокринна система; проникність сполучнотканинних мембран змінюється при таких поширених патологічних процесах, як запалення, інфекція і рак.

Попадання в організм антигену, бактеріального чи небактеріального, супроводжується зниженням проникності сполучнотканинних мембран для колоїдної фарби і для мікробів.

Введення тканинного ензиму, який впливає на складову частину основної речовини сполучної тканини, — гіалуронідази, підвищує проникність сполучної тканини для колоїдних фарб і мікробів. Дія цього ензиму в організмі імунованих тварин слабшає.

Отже, можна зробити висновок, що при попаданні в організм антигену виникає тенденція до перебудови властивостей сполучної тканини, що стосуються її бар'єрних функцій. Ці зміни мають певне імунобіологічне значення. В алергізованому організмі відзначаються протилежні явища.

Ми спинились, природно, тільки на деяких питаннях, що характеризують значення змін бар'єрно-трофічних функцій сполучної тканини в розвитку патологічних процесів, але ці дані, на нашу думку, вказують на необхідність дальшої поглибленої розробки цієї проблеми, якій стільки уваги приділяв О. О. Богомолець і фундамент якої заклали І. І. Мечников та його учні.