

Н. М. МОСИЧУК

О ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО  
БАРЬЕРА ДЛЯ НЕКОТОРЫХ АНТИБИОТИКОВ

Проблема проницаемости гемато-энцефалического барьера для антибиотиков имеет большое практическое значение. Однако большинство исследований посвящено изучению прохождения пенициллина и стрептомицина через барьер, и меньше сведений имеется о проникновении через гемато-энцефалический барьер других антибиотиков.

Не все авторы одинаково оценивают способность антибиотиков проходить через гемато-энцефалический барьер. По этому вопросу имеются самые разноречивые данные. При внутримышечном введении кристаллического пенициллина (2—15 тыс. ед.) или стрептомицина (20—50 тыс. ед.) кошкам и кроликам (на 1 кг веса) в спинномозговой жидкости антибиотиков не находили [14]. После внутримышечного введения животным и человеку больших доз пенициллина (1 млн. ед.) обнаружить его в ликворе также не удалось [6].

Исследование ликвора в течение 3 ч. после введения собакам внутримышечно и внутривенно стрептомицина и пенициллина (50 тыс. ед./кг) антибиотиков не обнаружило [16]. На большом экспериментальном материале [1] были подтверждены данные исследователей, установивших, что при внутримышечном введении пенициллина и стрептомицина они в ликворе не проникают.

Слабую проницаемость гемато-энцефалического барьера для антибиотиков отмечают и другие авторы [7, 12, 15].

Однако в эксперименте на здоровых и больных менингитом собаках при внутримышечном введении 10 тыс. ед. пенициллина через 3 часа после введения в ликворе был обнаружен антибиотик в концентрации 0,12—0,48 ед./мл [5].

При внутримышечном введении здоровым собакам 3 тыс. ед./кг пенициллина спустя 1 ч. после введения антибиотик определялся в ликворе от 0,06 до 0,12 ед./мл [4].

В литературе имеется ряд сообщений о том, что проницаемость гемато-энцефалического барьера к различным солям и препаратам неодинакова. В результате исследований [11, 17] было установлено, что проницаемость барьера для прокаин-пенициллина в десять раз меньше, чем для диэтиламиноэтил-пенициллина.

После двухкратного внутримышечного введения собакам тетрациклина по 10 тыс. ед./кг с перерывом в 2 ч. в ликворе найден антибиотик в концентрации 0,56—1,23 ед./мл.

Концентрация антибиотиков в крови и ликворе в ед./мл

| Препарат                                | Доза анти-<br>биотика в<br>ед./кг<br>веса | Количество антибиотика в 1 мл после введения через |        |            |           |            |           |           |           |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
|                                         |                                           | 20—30 мин.                                         |        | 1—1,5 ч.   |           | 3 ч.       |           | 6—8 ч.    |           |
|                                         |                                           | кровь                                              | ликвор | кровь      | ликвор    | кровь      | ликвор    | кровь     | ликвор    |
| Натриевая соль<br>пенициллина           | 5000                                      | 48,27±8,4                                          | —      | 36,75±7,8  | 0,3±0,03  | 4,62±0,55  | 0,37±0,05 | 0,25±0,01 | 0,35±0,03 |
|                                         | 10000                                     | 105,3±11,5                                         | —      | 38,79±3,4  | 0,47±0,06 | 8,01±1,21  | 0,86±0,04 | 0,36±0,09 | 0,86±0,04 |
|                                         | 25000                                     | 112,6±10,4                                         | —      | 78,99±1,74 | 0,86±0,04 | 9,1±1,6    | 1,28      | 0,5±0,06  | 0,91±0,08 |
| Калиевая соль<br>пенициллина            | 5000                                      | 9,71±2,1                                           | —      | 2,6±0,67   | 0,04      | 0,26±0,07  | 0,04±0,01 | 0,04      | 0,13±0,01 |
|                                         | 10000                                     | 14,39±1,2                                          | —      | 4,72±0,8   | 0,33±0,02 | 0,82±0,09  | 0,44±0,09 | 0,13±0,04 | 0,16±0,01 |
|                                         | 25000                                     | 26,32±1,26                                         | —      | 6,58±0,95  | 0,7±0,03  | 1,28       | 0,71±0,03 | 0,26±0,07 | 0,26±0,07 |
| Стрептомицин-сульфат                    | 5000                                      | 5,93±1,06                                          | —      | 5,02±0,06  | 0,23±0,08 | 2,68±0,6   | 0,45±0,05 | 0,79±0,04 | 0,5±0,06  |
|                                         | 10000                                     | 8,77±0,95                                          | —      | 8,77±0,95  | 0,44±0,05 | 6,58±0,65  | 0,51±0,07 | 1,01±0,12 | 0,51±0,07 |
|                                         | 25000                                     | 16,46±0,6                                          | —      | 19,42±2,16 | 0,64      | 17,1±2,1   | 0,64      | 2,56      | 0,64      |
| Хлоркальциевая<br>соль стрептомицина    | 5000                                      | 5,43±0,9                                           | —      | 4,3±0,8    | 0,19±0,05 | 2,17±0,07  | 0,4±0,08  | 0,75±0,05 | 0,4±0,08  |
|                                         | 10000                                     | 18,49±0,48                                         | —      | 18,49±0,48 | 0,41±0,06 | 7,4±0,9    | 0,86±0,04 | 1,14±0,11 | 0,86±0,04 |
|                                         | 25000                                     | 20,48                                              | —      | 20,48      | 0,51±0,01 | 17,55±0,65 | 1,9±0,07  | 3,52±0,27 | 1,9±0,07  |
| Неомицин                                | 5000                                      | 8,5±1,1                                            | —      | 11,1±1,9   | 0,12±0,02 | 4,75±0,6   | 0,25±0,04 | 1,5±0,21  | 0,12±0,08 |
|                                         | 10000                                     | 16,09±2,1                                          | —      | 16,09±2,1  | 0,24±0,03 | 8,63±1,2   | 0,47±0,07 | 3,15±0,61 | 0,47±0,07 |
| Мономицин                               | 5000                                      | 6,95±1,21                                          | —      | 13,17±1,9  | 0,1±0,02  | 5,12±0,9   | 0,14±0,01 | 1,28±0,1  | 0,13±0,07 |
|                                         | 10000                                     | 18,49±2,48                                         | —      | 17,55±1,9  | 0,24±0,03 | 17,55±1,9  | 0,47±0,07 | 3,84±0,63 | 0,47±0,07 |
| Тетрациклин, введенный<br>внутримышечно | 5000                                      | 13,43±1,5                                          | —      | 13,43±1,5  | 0,6±0,04  | 4,23±0,67  | 0,64±0,04 | 0,44±0,03 | 0,64±0,04 |
|                                         | 10000                                     | 18,46±1,42                                         | —      | 14,82±2,11 | 0,8±0,05  | 6,91±0,7   | 0,86±0,07 | 0,8±0,05  | 0,86±0,07 |
| Тетрациклин, принятый<br>внутрь         | 10000                                     | 9,1±1,45                                           | —      | 9,1±1,45   | 0,02      | 2,11±0,09  | 0,61±0,11 | 0,71±0,02 | 0,61±0,11 |

Есть и другие сообщения о легкой проницаемости гемато-энцефалического барьера тетрациклином [18].

Однако многие авторы [8, 9] указывают, что в норме антибиотики группы тетрациклинов плохо или совсем не проникают через гемато-энцефалический барьер.

В сопоставлении результатов, полученных разными авторами, имеются определенные затруднения. Эти затруднения обусловлены тем, что исследования производились на различных животных. Одни изучали проницаемость барьера на собаках, другие — на кошках и кроликах. Кроме того, использовались различные методики определения концентраций антибиотиков, применялись разные соли и препараты антибиотиков, вводились они различными путями.

Мы поставили своей целью изучить в эксперименте на животных прохождение ряда антибиотиков и их препаратов через гемато-энцефалический барьер. При исследовании нами учитывалась скорость проникновения антибиотиков через барьер, зависимость проницаемости барьера от доз препаратов, а также длительность пребывания антибиотика в ликворе.

Исследования проводились на 42 собаках в возрасте от 6 мес. до 4 лет. Спинномозговую жидкость для исследования извлекали при помощи субокципитальной пункции. Большинство животных подвергалось повторным опытам с применением различных антибиотиков. Все антибиотики вводились внутримышечно в дозах: 5000, 10000 и 25000 ед./кг веса животного. Кроме того, тетрациклин в той же дозировке назначался внутрь. Для наблюдения интенсивности проникновения антибиотиков в ликвор в зависимости от количественного содержания их в крови определялась концентрация препаратов в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости. Исследования крови и ликвора производились после введения антибиотика спустя определенные промежутки времени: 20—30 мин., 1, 3, 6—8 часов, через сутки, иногда через двое. Для определения концентрации антибиотиков пользовались микрометодом серийных разведений, предложенным З. В. Ермольевой и Е. Н. Ведьминой. В качестве тест-культуры использовали золотистый стафилококк штамм 209 (10 тыс. микробных тел в 1 мл).

С целью получения более достоверных данных и для облегчения статистической обработки мы проверяли каждую дозу препарата антибиотика на 7 животных. Средние статистически обработанные результаты исследования представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, исследуемые антибиотики проходят через неизменный гемато-энцефалический барьер. Через 20—30 мин. после введения их они обнаруживались в ликворе в концентрации 0,01—0,02 ед./мл почти у половины животных.

Нами отмечено, что натриевая соль пенициллина проходит через барьер быстрее и в больших концентрациях, чем калиевая, и дольше задерживается в ликворе. Через сутки после введения калиевая соль

пенициллина ни в одном исследовании не обнаруживалась в спинномозговой жидкости. в то время как натриевая соль пенициллина у  $\frac{1}{3}$  животных определялась в концентрациях 0,01 — 0,02 ед./мл.

Сравнивая концентрацию пенициллина в крови здоровых людей после внутримышечного введения натриевой и калиевой солей пенициллина, некоторые исследователи [13] получили иные данные. Так, при введении 400 тыс. ед. натриевой соли пенициллина концентрация ее в крови уже через 15 мин. достигала в среднем 5,73 ед./мл, тогда как при введении калиевой соли пенициллина наивысшая концентрация антибиотика — 3,32 ед./мл в крови отмечалась только через 30 мин.

Хлоркальциевая соль стрептомицина и стрептомицин-сульфат медленнее, чем препараты пенициллина, проникали через гемато-энцефалический барьер. Через 30 мин. после их введения из 14 животных всего лишь у трех был обнаружен антибиотик в концентрации 0,01 ед./мл.

Хлоркальциевая соль стрептомицина проникала через барьер в более высоких концентрациях, чем стрептомицин-сульфат, введенный в тех же дозах. Спустя 3—6 ч. с момента введения максимальное содержание в ликворе хлоркальциевой соли стрептомицина достигало  $1,9 \pm 0,07$  ед./мл, а концентрация стрептомицин-сульфата — только 0,64 ед./мл. Через сутки содержание обеих солей стрептомицина в ликворе снижалось до  $0,21 \pm 0,03$  ед./мл, а в ряде случаев следы антибиотика обнаруживались даже через двое суток. В проникновении стрептомицина через гемато-энцефалический барьер в спинномозговую жидкость, как и пенициллина, отмечена прямая зависимость от введенной дозы и концентрации его в крови. Препараты стрептомицина медленнее проникали через барьер, зато дольше задерживались в ликворе.

Что касается проницаемости тетрациклина через гемато-энцефалический барьер, то было отмечено, что этот антибиотик проходил через барьер и обнаруживался в ликворе спустя 20—30 мин. после внутримышечного введения у большей половины животных. При пероральном применении тетрациклин обнаруживался в ликворе только спустя 1 ч.

В обоих случаях максимальная концентрация антибиотика в ликворе наблюдалась спустя 3 ч. с той разницей, что тетрациклин, принятый внутрь, медленнее проникал через барьер и в меньших концентрациях обнаруживался в ликворе. К концу первых суток содержание тетрациклина в ликворе снижалось наполовину. Через двое суток антибиотик еще обнаруживался в ликворе в малых концентрациях (0,02 ед./мл) в  $\frac{2}{3}$  исследований.

Неомицин и мономицин почти в одинаковых количествах проникали через гемато-энцефалический барьер. Через 20—30 мин. после введения они обнаруживались в ликворе в количестве 0,02 ед./мл у  $\frac{1}{3}$  животных. Максимальная концентрация их отмечалась через 3 и 6 ч.

после введения. Однако следует отметить, что максимальная концентрация неомицина и мономицина, по сравнению с другими антибиотиками, была значительно меньшей. С другой стороны, они более продолжительное время задерживались в ликворе. Так, через 24 ч. в спинномозговой жидкости еще обнаруживалась  $\frac{1}{3}$  максимальной их концентрации. И только спустя двое суток антибиотики в ликворе не выявлялись.

Результаты наших исследований отличаются от данных некоторых авторов [3], изучавших прохождение мономицина через мозговой барьер на нормальных кроликах. При подкожном введении антибиотика в дозе 35000 ед./кг максимальная концентрация его в ликворе — 6,3 ед./мл отмечалась через 2 ч. после введения. Спустя 5 часов в ликворе кроликов антибиотик не определялся.

При однократном введении 10 тыс. ед./кг здоровым кроликам [2], несмотря на высокую концентрацию его в крови, в ликворе он не был найден.

С целью выяснения вопроса нарастания концентрации антибиотиков в ликворе при многократных введениях их была произведена серия опытов с повторным внутримышечным введением антибиотиков в течение 1—3 дней. При этом было отмечено, что концентрация всех применяемых нами антибиотиков и их препаратов в ликворе увеличивалась в 1,5—3 раза. Антибиотики вводились внутримышечно в дозе по 5 тыс. ед./кг через каждые 3 ч. Кровь и ликвор для определения в них содержания антибиотиков брали через 30 мин. после последней инъекции. При этом концентрация натриевой соли пенициллина в спинномозговой жидкости была  $0,84 \pm 0,12$  ед./мл, калиевой соли пенициллина —  $0,33 \pm 0,06$  ед./мл, хлоркальциевой соли стрептомицина —  $0,96 \pm 0,21$  ед./мл, стрептомицин-сульфата —  $0,57 \pm 0,04$  ед./мл, тетрациклина —  $1,15 \pm 0,08$  ед./мл, мономицина —  $1,08 \pm 0,16$  ед./мл и неомицина —  $0,95 \pm 0,14$  ед./мл. Концентрация же антибиотиков в сыворотке крови повышалась в меньшей степени.

Исходя из вышеизложенного, приходим к следующим выводам.

У здоровых собак с ненарушенным мозговым барьером антибиотиков: пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, неомицин и мономицин, введенные внутримышечно, проникают через гемато-энцефалический барьер и через 20—30 мин. обнаруживаются в ликворе в концентрациях 0,01—0,02 ед./мл у половины животных.

Натриевая соль пенициллина и хлоркальциевая соль стрептомицина лучше и в больших концентрациях проникают через гемато-энцефалический барьер, чем калиевая соль пенициллина и стрептомицин-сульфат. Тетрациклин, введенный внутримышечно, легко проникает через гемато-энцефалический барьер и дольше всех антибиотиков содержится в ликворе. Исчезает из ликвора лишь к концу 3-х суток. После неоднократных внутримышечных введений антибиотиков в терапевтических дозах концентрация их в ликворе увеличивается в 1,5—3 раза.

При этом заметного увеличения концентрации их в сыворотке крови не отмечается.

Кафедра факультетской хирургии

Иваново-Франковского медицинского института

Поступило 29/V 1967 г.

Ն. Մ. ՄՈՍԻՅԵՆԿ

# Հետազոտություններ արգելիչ ԹԱՓԱՆՑԵԼԻՆՈԹՅՈՒՆԸ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՀԱՄԱՐ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հեղինակը առողջ շների վրա կատարված փորձերում ուսումնասիրել է հեմատո-էնցեֆալիկ արգելիչ թափանցելիությունը մի շարք անտիբիոտիկների և նրանց պրեպարատների համար: Արյան շիճուկում և լիկվորում անտիբիոտիկների կոնցենտրացիան որոշելու համար օգտվել ենք սերիական բազմացման միկրոմեթոդով, որը առաջարկել են Զ. Վ. Նրմուլովան և Ե. Ն. Վեդան: Մեզ հաջողվել է հաստատել, որ պենիցիլինը, ստրեպտոմիցինը, տետրացիկլինը, մոնոմիցինը և նեոմիցինը թափանցում են առողջ կենդանիների հեմատո-էնցեֆալիկ արգելիչով և հայտնաբերվում են լիկվորի մեջ 0,01—1,9—0,07 միավորով կոնցենտրացիաներով:

Պենիցիլինի նատրիական աղը և ստրեպտոմիցինի կալցիական աղը ուղեղային արգելիչով ավելի լավ են թափանցում և հասնում բարձր կոնցենտրացիաների, քան պենիցիլինի կալցիական աղը և ստրեպտոմիցին սուլֆատը: Ներմկանային ճանապարհով մտնելով և օրգանիզմ ընդունված տետրացիկլինը հեշտոթյամբ է թափանցում հեմատո-էնցեֆալիկ արգելիչի միջով և մյուս անտիբիոտիկներից ավելի երկար է մնում լիկվորի մեջ: Անտիբիոտիկների ներմկանային բազմակի սրսկումները մեծացնում են դրանց կոնցենտրացիան լիկվորի մեջ ոչ ավելի, քան 2 անգամ:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александров Н. Н. Военно-медицинский журнал, 1954, 2, стр. 13.
2. Имшенецкая В. Ф. Мицерин. М., 1961, стр. 55.
3. Кунрат И. А. Мономицин и его применение в клинике. М., 1962, стр. 78.
4. Муратов Н. И. Труды V съезда оториноларингологов. Л., 1959, стр. 279.
5. Супрунов В. К. Вестник оториноларингологии, 1953, 2, стр. 45.
6. Фридман А. П. Основы ликворологии. М.—Л., 1957.
7. Baumann P., Kardos G. Psychiatr., Neurol., Med. Psychol., 1957, 9, 1, 22.
8. Brainerd H. Clin. Investig., 1949, 28, 992.
9. Bouchet M. Acta Oto-Rino-Laringol. Belg., 1955, 9, 1, 20.
10. Cunningham R., Hines L. Antibiot. Annual., 1953, 63.
11. Esser H., Soucie H., Wild H. Med. klinik, 1954, 73, 195.
12. Gonsette R., André J. Acta neurol. et psychiatr. Belg., 1955, 53, 5, 562.
13. Holland S. M. Antibiot. O. chemoter., 1960, 10, 1, 25.
14. Kelentei B., Földes J. Acta Physiol. Acad. scient. hung., 1954, 6, 4, 432.
15. Kelentei B., Božsko M. Confinia nerol., 1956, 16, 1, 15.
16. Oerin S. Contribut la studiul chimioter. tuberculoz. exper. si umena, 1951, 2 295.
17. Schimmel N., Wilson N., Motteucci N., Flippin H. Amer. J. Med. Sci., 1952, 224, 47.
18. Spiegel-Adolf M. Antibiot. and Chemotherapy, 1960, 6, 356.