ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

X, № 1, 1970

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 615.779.9

Н. М. МОСИЙЧУК

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРАТАЦИИ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ АНТИБИОТИКОВ И P^{32}

Возможность управлять проницаемостью гемато-энцефалического барьера представляет для клинициста важную, но еще не решенную задачу. Многие экспериментаторы и клиницисты пытались облегчить переход лекарственных препаратов из крови в спинномозговую жидкость и нервные центры, вводя в организм различные препараты, в том числе гипертонические растворы. Однако полученные результаты оказались весьма противоречивыми.

При введении в кровь гипертонических растворов [1, 8] наблюдалось повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера для менингококков, стрептококков и других микроорганизмов. Некоторые авторы [4] добивались повышения проницаемости гемато-энцефалического барьера для ряда лекарственных веществ внутривенным введением 15%-ного раствора хлористого натрия. Однако в литературе имеются указания, что введение гипертонических растворов не изменяет проницаемости мозгового барьера [3, 5, 6, 7].

Учитывая, что при воспалительных процессах в оболочках мозга наряду с антибиотикотерапией больные обычно подвергаются дегидратирующей терапии, мы поставили задачу изучить в эксперименте влияние некоторых дегидратирующих препаратов на проницаемость гемато-энцефалического барьера для антибиотиков и радиоактивного фосфора (P^{32}).

Опыты поставлены на 34 собаках (многие из них подвергались повторным экспериментам). Для этой цели использовались антибиотики, хорошо проникающие через мозговой барьер—натриевая соль пенициллина, мономицин и эритромицин.

В первой серии опытов исследовалась проницаемость гемато-энцефалического барьера для антибиотиков после внутривенного введения 40%-ного раствора глюкозы. Двенадцати собакам весом 12—15 кг внутривенно вводили по 20 мл 40%-ного раствора глюкозы. Одновременно каждым 4 собакам внутримышечно вводилась натриевая соль пенициллина, мономицин и внутрь эритромицин. Каждый антибиотик вводился из расчета 10 000 ед/кг веса. Кровь из вены и ликвор из большой цис-

терны брались через 1 и 3 ч. после введения антибиотиков. Концентрация антибиотиков в крови и спинномозговой жидкости этой группы животных была следующей (табл. 1).

Таблица 1

Препарат	Концентрация антибиотиков через			
	1 ч.		3 ч.	
	кровь	ликвор	кровь	ликвор
Натриевая соль пенициллина	41,24±5,17	0,33±0,02	8,01±1,21	0,54±0,04
Мономицин	24,36±3,06	0,2±0,03	12,46±1,36	0,31±0,04
Эритромицин	5,12	0,08±0,01	2,43±0,3	0,08±0,01

Сопоставив результаты исследований с величинами концентрации антибиотиков в крови и ликворе у животных, не получавших дегидратирующих средств [2], мы отметили, что одновременное введение гипертонического раствора глюкозы до некоторой степени понижало проницаемость антибиотиков через гемато-энцефалический барьер, не оказывая при этом заметного влияния на концентрацию их в сыворотке крови. Спустя несколько дней, в той же группе животных с целью повышения дегидратирующего эффекта два раза в день в течение трех дней вводили внутривенно по 20 мл 40%-ного раствора глюкозы и ограничивали прием жидкости. Одновременно с последней инъекцией глюкозы в такой же дозе, как и в предыдущем опыте, 4 собакам внутримышечно вводилась натриевая соль пенициллина и мономицин и перорально эритромицин. Кровь и ликвор для определения концентрации антибиотиков брались через те же промежутки времени. При исследовании обнаружено, что у всех собак высокая концентрация антибиотиков в сыворотке крови через 1 и 3 ч. удерживалась почти на одном уровне, в то время как в спинномозговой жидкости у $^1/_3$ животных в обеих порциях антибиотиков не находили. У остальных животных содержание антибиотиков в ликворе ни в одном случае не превышало 0,08 ед/мл, а в большинстве равнялась 0,01—0,04 ед/мл. Самым минимальным в ликворе было количество эритромицина (0,01—0,02 ед/мл). У всех собак во время цистернальных пункций наблюдалось снижение ликворного давления до 20—30 мм водного столба (норма—40—50 мм). Полученные данные дают основание предполагать, что внутривенные инъекции гипертонических растворов глюкозы увеличивают диффузию жидкости из тканей в кровь и задерживают при этом проникновение антибиотиков через барьер из крови в спинномозговую жидкость.

Во второй серии опытов 12 собакам внутримышечно вводили по 5 мл 25%-ного раствора сернокислой магнезии. Затем каждая четверка животных получала те же антибиотики из расчета 10 000 ед/кг. В табл. 2

представлены данные о содержании антибиотиков в крови и ликворе этой группы животных.

Таблица 2

Препарат	Концентрация антибиотиков через			
	1 ч.		3 ч.	
	кровь	ликвор	кровь	ликвор
Натриевая соль пенициллина	46,44±6,12	0,16±0,01	19,31±2,76	0,22±0,01
Мономицин	25,35±2,16	0,08±0,01	14,96±1,33	0,14±0,02
Эритромицин	6,44±0,81	—	4,91±0,4	—

Из таблицы видно, что одноразовое введение сернокислой магнезии задерживает прохождение антибиотиков через гемато-энцефалический барьер еще в большей степени, чем глюкоза. Эритромицин из 8 проб ликвора был обнаружен только в 2, взятых через 3 ч. после введения, причем в минимальных концентрациях (0,01—0,02 ед/мл). Первые два антибиотика обнаруживались во всех пробах ликвора в небольших концентрациях. Содержание антибиотиков в сыворотке крови существенно не отличалось от концентрации, выявленной в первой серии опытов. Второй этап эксперимента мы провели спустя несколько дней на тех же животных. В течение трех дней через каждые 12 ч. всем собакам внутримышечно вводилось по 5 мл 25%-ного раствора сернокислой магнезии. Через 3 ч. по окончании введения сернокислой магнезии всем собакам в дозе по 10 000 ед/кг были введены антибиотики.

Учитывая, что эритромицин в дозе 10 000 ед/кг после одномоментного введения сернокислой магнезии в большинстве опытов не проникал через гемато-энцефалический барьер, мы увеличили дозу его до 25 000 ед/мл, чтобы можно было точнее судить о влиянии повторных введений сернокислой магнезии на проницаемость мозгового барьера. Исследования установили, что содержание натриевой соли пенициллина и мономицина в сыворотке крови было таким же, как в предыдущих опытах, в то время как уровень эритромицина несколько увеличивался (9,1±1,36 ед/мл). Через 1 и 3 ч. в половине опытов натриевая соль пенициллина обнаружена в ликворе в минимальном количестве (0,01—0,02 ед/мл). Из 8 проб ликвора только в 3 мономицин выявлен в виде следов. Эритромицин несмотря на значительное увеличение дозы и повышение его концентрации в сыворотке крови найден в спинномозговой жидкости лишь в 3 пробах (0,02 ед/мл). Если ликворное давление при цистернальной пункции после однократного введения сернокислой магнезии равнялось 30—40 мм водного столба, то после повторных введений оно ни разу не превышало 20 мм, а чаще всего снижалось до 0—10 мм. Следовательно, повторные введения сернокислой магнезии, так же как и глюкозы, оказывают выраженное дегидратирующее действие на ткани

организма и сильно тормозят проникновение антибиотиков из крови в спинномозговую жидкость через барьер.

В третьей серии опытов изучалась проницаемость гемато-энцефалического барьера для антибиотиков после введения новурита. После внутримышечного введения 1 мл новурита внутрь 20 собак получали по 10 000 ед/кг веса те же антибиотики, какие давались в предыдущих опытах. Исследование крови и спинномозговой жидкости производилось в те же интервалы.

В табл. 3 приведены данные о содержании антибиотиков в сыворотке крови и ликворе при использовании новурита.

Таблица 3

Препарат	Концентрация антибиотиков через			
	1 ч.		3 ч.	
	кровь	ликвор	кровь	ликвор
Натриевая соль пенициллина	44,01±6,12	—	31,8±4,18	—
Мономицин	26,12±4,11	—	19,4±2,14	—
Эритромицин	5,76±1,29	—	4,71±1,1	—

Из полученных данных видно, что введение животному новурита тормозит проникновение антибиотиков через барьер. При этом уровень всех антибиотиков в сыворотке крови оказался несколько повышенным, а в спинномозговой жидкости натриевая соль пенициллина обнаружена в минимальной концентрации (0,01 ед/мл) только у 2 собак через 3 ч. после введения. В ликворе мономицин выявлен только у одной собаки в количестве 0,01 ед/мл через 1 ч. после введения, а спустя 3 ч. содержание его увеличилось до 0,04 ед/мл. У остальных 3 животных ни в первой, ни во второй пробе антибиотик не найден.

Принимая во внимание, что антибиотики в дозе 10 000 ед/кг, введенные с новуритом, почти не проникали через гемато-энцефалический барьер, увеличивали дозу их до 25 000 ед/кг и повторяли опыт на тех же животных. При этом отмечено заметное возрастание их концентрации в сыворотке крови, однако в спинномозговой жидкости этого не наблюдалось. Натриевая соль пенициллина обнаружена только в 2 пробах из 8 и в минимальных концентрациях, мономицин — также в 2 (0,02—0,04 ед/мл), эритромицин—в количестве 0,02 ед/мл только в 1 исследовании в ликворе, взятом через 3 ч.

На основании полученных данных можно считать, что новурит в результате снижения гидремии в тканях организма, в том числе и мозга, увеличивает отток жидкости в кровеносное русло, препятствуя поступлению антибиотиков из крови в ликвор через барьер.

Для подтверждения влияния дегидратирующих средств на проницаемость барьера вслед за микрометодом серийных разведений на 12 со-

баках проведены аналогичные исследования при помощи радиоизотопной индикации. Каждое дегидратирующее средство проверялось на 2 собаках, другие 2 служили контролем. Животные для опытов подбирались приблизительно одного веса и возраста. Глюкоза, сернокислая магнезия и новурит вводились в тех же количествах, что и в предыдущих исследованиях. Индикатором служил P^{32}, входивший в состав соли Na_2PO_4. Этот препарат вводился животным внутримышечно из расчета 50 микрокюри на 1 кг веса. Накопление P^{32} в крови и спинномозговой жидкости регистрировалось через 1 и 3 ч. после введения. Извлеченная спинномозговая жидкость в количестве от 0,1 до 0,3 мл и кровь в количестве 0,1 мл наносились на фильтровальную бумагу, находившуюся на предметном стекле. Радиоактивность крови и спинномозговой жидкости подсчитывали по количеству импульсов в минуту. Активность крови в каждом случае была равна 100%. На основе этого вычисляли процентное содержание P^{32} в ликворе. Подсчет производился на установке ДСУ—3. Фон счетной комнаты был устойчивым и колебался в различные дни в пределах 70—100 импульсов в минуту. Все расчеты проводились за вычетом фона. Активность крови определяли по 4 раза в течение 4 мин., активность ликвора—по 6 раз. Полученные данные суммировались, и затем исчислялись средние показатели. В табл. 4 показана относительная радиоактивность спинномозговой жидкости по отношению к крови при использовании дегидратирующих препаратов.

Таблица 4

Применяемый препарат	Относительная активность спинномозговой жидкости			
	введение дегидратирующих препаратов через		контроль через	
	1 ч.	3 ч.	1 ч.	3 ч.
Глюкоза	17,43±2,35	20,31±1,92	21,13±3,07	26,49±3,8
Сернокислая магнезия	16,47±1,03	18,86±2,14	20,74±1,74	27,62±4,39
Новурит	16,41±2,07	16,83±0,75	22,09±2,46	25,13±1,04

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что одномоментное введение дегидратирующих средств здоровым животным замедляет проникновение P^{32} через гемато-энцефалический барьер. Это подтверждает полученные нами ранее данные о тормозящем воздействии дегидратирующих препаратов на проницаемость гемато-энцефалического барьера для антибиотиков.

Кафедра нервных болезней
Днепропетровского медицинского института

Поступило 1/V 1969 г.

Ն. Մ. ՄՈՍԻՉՉՈՒԿ

ԴԵՀԻԴՐԱՑԻԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՄԱՏՈ-ԷՆՑԵՖԱԼԻԿ ԱՐԳԵԼՔԻ ԹԱՓԱՆՑԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝ ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԵՎ P^{32}-Ի ՀԱՄԱՐ

Ամփոփում

Հոդվածում բերվում են էքսպերիմենտալ տվյալներ անտիբիոտիկների համար (պենիցիլինի նատրիումային աղ, մոնոմիցին և էրիտրոմիցին) հեմատո-էնցեֆալիկ արգելքի թափանցելիության վրա մի քանի դեհիդրացնող պրեպարատների ազդեցության մասին։

Փորձերը կատարվել են 34 շների վրա։ Ստացված տվյալների հիման վրա եզրակացնում ենք, որ անտիբիոտիկների հետ միաժամանակ դեհիդրացնող միջոցների կիրառումը (40 տոկոսանոց գլյուկոզայի լուծույթ, ծծմբաթթվային մագնեզիումի 25 տոկոսանոց լուծույթ և նովուրիտ) իջեցնում է ուղեղային արգելքի թափանցելիությունը անտիբիոտիկների համար։

Կատարելով հեմատո-էնցեֆալիկ արգելքի թափանցելիության համանման հետազոտություններ P^{32}-ի համար, հեղինակը հաստատում է դեհիդրացնող պրեպարատների սահմանափակող ազդեցությունը։

ЛИТЕРАТУРА

1. Цейтлин С. М. и Гоцман Р. М. В кн.: Гемато-энцефалический барьер. М.—Л., 1935, стр. 295.
2. Мосийчук Н. М. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН Арм. ССР, 1968, 2, стр. 24.
3. Bruhus C., Dittsrich H. Deutssche med. Wochenschr, 1923, 49, 1082.
4. Corbus B., O'Connor Y., Lincoln M., Gardner J. J. Amer. Med. Assoc., 1922, 78, 264.
5. Jenselme F., Dalalande M., Terris M. Press méd., 1924, 32, 245.
6. Flatau E. Rév. neurol., 1926, 2, 521.
7. Fischman R. J. Clin. Invest., 1959, 38, 1698.
8. Weed L., Wegefarth P., Ayer J., Felton L. Rockfeller Institute Monograph., 12, 1920.