

Из кафедры Патолофизиологии—Зав. Качанов Г. А. и кафедры
Нормальной Анатомии,—Зав. Обухов Б. А.

О ВЛИЯНИИ УРОТРОПИНА И ФЕНИЛГИДРАЗИНА НА ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР.

Качанов С. А. и Лапкевич Н. А.

Предпринятое в 1918 г. Штерн и Готье систематическое исследование проходимости разнообразных веществ из крови в спинно-мозговую жидкость и обратно послужило основанием для учения о так называемом „гемато энцефалическом барьере“. Под последним понимается анатомо-физиологический механизм, регулирующий обмен между кровью, спинно-мозговой жидкостью и центральной нервной системой и как бы контролирующей состав той среды, в которой живут нервные элементы (Штерн).

Для определения анатомических элементов барьера животным вводили в кровь вещества, которые не проникали в спинно-мозговую жидкость, потом животные убивались, и ткани, задерживающие красящие вещества, подвергались тщательному микроскопическому исследованию. По мнению Штерн и ее школы анатомическим субстратом данного барьера являются: сосуды мозговых оболочек, внутримозговая капиллярная сеть, *pl. chorioideus* эндимиа и нэйроглия.

Существуют указания, что различным анатомическим элементам барьера соответствуют различные функции. Так Штерн и Рапопорт нашли, что кристаллоиды проходят главным образом через *pl. chorioideus* тогда как коллоиды проникают в спинно-мозговую жидкость преимущественно через капилляры.

Попытки некоторых авторов (Местрац, Леман и др.) идентифицировать гем. энц барьер с полупроницаемой мембраной, действующей по закону равновесия Доннэна, не соответствуют действительности. Барьер, являясь частью ретикуло-эндотелиального аппарата, представляет собою сложную систему биологически действующих фильтров.

Регулируя взаимоотношения между кровью и спинно-мозговой жидкостью гем. энц. барьер препятствует проникновению

*) Доложена на заседании НИТОЖ Витебского Ветзооинститута от 10/XI-35 г

в ликвор некоторых веществ, циркулирующих в крови. Как известно иммунные тела, гемолизины, бактериолизмы антитоксины, опсоины и др. не переходят из крови в вещество мозга, вследствие чего становится невозможным связывание легко проникающих в мозг токсинов (столбняк, бешенство, дифтерия и др.), кроме того ряд лекарственных веществ не проникает из крови в спинно-мозговую жидкость, как например иодистые соли, трипанбляу и др. К веществам проникающим через барьер относятся: хлороформ, морфий, кураре, атропин, стрихнин и др.

Из сказанного понятно, что возможность изменить проницаемость данного барьера под влиянием различных факторов представляет большой интерес не только с точки зрения теоретической, но и практической, особенно при разрешении большинства наиболее важных вопросов физиологии и патологии центральной нервной системы

Проницаемости гемато-энц. барьера в патологии центральной нервной системы уделяется большое внимание потому, что нарушение барьера с одной стороны ведет к заболеванию нервной системы, но с другой стороны при заболевании нервной системы является, нередко необходимым форсировать проходимость барьера тем или иным способом для веществ циркулирующих в крови. Различными авторами делались попытки путем введения разнообразных веществ в кровь, повысить проницаемость барьера. Для этой цели употреблялись самые различные способы.

Сперанский предложил метод „буксаций“, заключающийся в быстрой смене повышения и понижения внутричерепного давления при помощи шприца, игла которого вводится в субдуральное пространство. Пользуясь этим методом он получил феномен связывания токсина антитоксической сывороткой в спинно мозговой жидкости.

Широкое применение получил способ Вегнера фон—Яуренга лечения прогрессивного паралича прививкой малярии, основанной на том, что некоторые токсины ослабляют сопротивляемость барьера.

Особого внимания заслуживает появившееся в последнее время работы Фридмана о назо-церебральном методе нарушения барьера. Основанием для этого метода явились наблюдения над истечением из носовой полости цереброспинальной жидкости через lamina cribrosa. Действуя путем ингаляций, легко диссоциирующим газом, можно вызвать изменения барьера. В этом направлении исследователями проводятся опыты с вдыханием NH_3 , HCl и CO_2 . Показателем нарушения барьера при этом считают pH в спинно мозговой жидкости. Критерием изменения барьера при других методах воздействия служит проходимость некоторых коллоидов (трипановая синька, конго-рот), кристаллоидов (иодистый натрий, ферроцианистый натрий) и антител из крови в спинно мозговую жидкость. Названные

вещества—индикаторы вводятся в кровь в таких дозах, которые в норме через гем. энц. барьер не проходят. Вальтер проходимость барьера определяет отношением количества брома в сыворотке крови к количеству его в спинно-мозговой жидкости, при введении брома per os.

Штерн и ее школой изучено влияние на барьер целого ряда химических, физических и инфекционных факторов. Так например изучалось действие сероводорода, синильной кислоты, амилнитрита, адреналина, уротропина, мышьяка и др.; из инфекционных заболеваний—сибирская язва, менингит, столбняк, дифтерия, туберкулез, тиф, сифилис и др. Влияние пониженного и повышенного осмотического давления, гипертермии, гипотермии и диатермии также изучалось в отношении их действия на резистентность барьера. Проводились исследования состояния барьера при блокаде ретикуло-эндотелиальной системы при патологическом состоянии печени, при эндокринной недостаточности и проч.

Ни один из указанных методов воздействия на гем. энц. барьер не нашел широкого применения в клинике, а некоторые даже признаны грубыми и вредными. Задача исследователей заключается в том, чтобы найти безвредный доступный, быстро действующий и легко обратимый способ воздействия на гем. энц. барьер.

В данной работе мы поставили целью проанализировать действие на барьер уротропина и фенил-гидразина. Уротропин (гекса-метилтен-тетраамин) вещество широко применяющееся как и медицинской, так и в ветеринарной практике. Издавна многими авторами указывается на антисептическое действие уротропина, которое объясняется как действие его компонентов; аммиака и формальдегида. В литературе встречаются попытки применения уротропина в качестве фактора, способствующего переходу других веществ из крови в спинно-мозговую жидкость. Так например Мутермильх, Дельвиль и др. отмечают, что уротропин не способствует прохождению висмута из крови в спинно мозговую жидкость. Голен и Дероше, вводя больному 0,5 уротропина и азотно кислый натр, не могли обнаружить последнего в спинно мозговой жидкости. Наалюдения Чиука, Балтэану и др. относительно влияния уротропина на прохождение антидифтерийного токсина, а также антител у паралитиков и при хроническом заболевании мозговых оболочек—дали отрицательный результат. Однако по наблюдениям Мутермильха при введении больших доз уротропина, можно было обнаружить прохождения агглютининов и гемолизинов из крови в спинно-мозговую жидкость у соответственно иммунизированных животных.

Из работы Цейтлина известно, что уротропин при интравенозном введении в редких случаях вызывает прохождение коллоидных красок. В дозах 0,5—1 гр. на килограмм веса у

кроликов уротропин вызывает прохождение гемолизинов. При одновременном введении с указанной дозой уротропин иоди-стого натрия последний не переходит из крови в спинно-мозговую жидкость. Красильников дает положительные отзывы о методе лечения эпидемического цереброспинального менингита эндолюмбальным введением 1 проц. раствора уротропина, при предварительном выпускании 15—20 кб см. спинно-мозговой жидкости. Леонов при терапии указанной болезни пользовался уротропин — менингококковой вакциной. Однако он считает, что чистая вакцино — терапия дает лучшие результаты. Щербачкий находит, что уротропин, обладая способностью проникать через барьер, делает последний проходимым для некоторых других веществ. Так при лечении невролюеса большими дозами иоди-стого калия с одновременным назначением уротропина, он получил определенный терапевтический эффект.

Остертаг рекомендует применение уротропина при терапии борнасской болезни у лошадей, Христалъ, применяя уротропин совместно с препаратами иода, получил лучшие результаты чем при лечении одним уротропином. Тарасов получил положительные результаты при подкожном примснении уротропина в дозе 15 гр. на 100 кб. см. воды. Рискин хорошо отзывается об уротропиновой терапии при оглуме лошадей. Уротропин широко применяется в настоящее время при лечении менингитоподобных заболеваний лошадей при чем зачастую не дает положительных результатов.

Фенил-гидразин ($C_6H_5NHNH_2$) часто применяемый для химических целей, представляет собой энергичный яд кровяных телец. Этот препарат и его производные не применяются в клинике, если исключить введенные Эпингером терапевтическое применение фенил-гидразина при polycythemia. Действие фенил-гидразина на гем. энц. барьер нас интересовало потому, что при этом происходят изменения в крови типа токсичечких анемий, а также желание изучить его влияние на барьер в целях создания проходимости для веществ вводимых в кровь.

Наши опыты проводились на собаках и кроликах. Общая методика, которой мы пользовались, в основном следующая. Животному вводился интравенозно, а иногда подкожно уротропин (свеже приготовленный раствор) в дозах собакам от 0,4 до 2,5 гр. Фенилгидразин применялся тем же путем кроликам в дозах 0,0003 до 0,0005 гр. в растворах 1 куб. см. серного эфира. Предварительно минут за 5 до этого животному тем же путем вводили в качестве индикатора 3 проц. раствор иоди-стого калия в дозе 10 кб см. на 1 кгр. веса.

Спустя 10—30 минут от начала опыта субокципитальным или эндолюмбальным проколом у животного бралась спинно-мозговая жидкость, которая тот час же исследовалась. Для оценки результатов проходимости барьера пользовались порциями ликвора, не содержащими эритроцитов. Наличие иода в

жидкости определялось следующим способом. К спинно мозговой жидкости прибавлялось 2 — 3 капли чистой серной кислоты, 2 — капли 10 проц. азотисто кислого натрия и 2 — 3 капли хлороформа. В присутствии иодистой соли хлороформ окрашивался в розовый цвет освобождающимся иодом. Эта реакция очень чувствительна и позволяет обнаружить иод в концентрациях по 1 : 10000.

В первой серии опытов мы изучали влияние уротропина на гем энц. барьер у собак; во второй серии опытов изучалось влияние фенилгидразина на барьер у кроликов. Как пример приводим результаты следующих 2-х опытов. Результаты остальных опытов приводим в таблицах № 1 и № 2.

Таблица № 1.

Влияние уротропина на гематоэнцефалический барьер.

№№ по порядку	Вид животного	Вес в кгр.	Доза уротропина	Доза изучающ. вещества	Результат реакции	Примечание
1	Собака	8	1,5	80 см. 3 % KI	—	Потибла при явлен. возбужд. чер. 10 мин. после введения уротропина. Собака два дня перед тем голодала.
2	"	4,5	2,5	50	—	
3	"	8	1,0	100	—	
4	"	9	1,5	80	—	
5	"	10	1,5	120	—	
6	"	12	1,5	140	—	
7	"	12	1,2	100	—	
8	"	4	1,0	60	—	
9	"	6	1,0	60	—	
10	"	11	1,5	100	—	

Из этой таблицы видно, что KI при воздействии даже токсических доз уротропина не проходит через гематоэнцефалический барьер у собак.

Таблица № 2

Влияния фенилгидразина на гематоэнцефалический барьер.

№№ по порядку	Вид животного	Вес в кгр.	Доза фенилгидразина	Доза изучающ. вещества	Результат реакции	Примечание
1	Кролик	1000	0,0003	8 см. 3 % KI	—	Фенилгидразин вводился перед опытом в течении 5 дней в указ. доз.
2	"	1200	0,0004	10	—	
3	"	1100	0,0003	8	—	
4	"	1300	0,0005	10	—	
5	"	1600	0,0004	6	—	
6	"	1300	0,0005	10	—	Фенилгидрозин вводился в течении 3 дней перед опытом.
7	"	1000	0,0003	6	—	
8	"	1400	0,0005	10	—	После введения фенилгидразина кролик пал.
9	"	1500	0,0006	8	—	
10	"	1200	0,0003	6	—	Кролик пал при сильных судорогах.
11	"	1600	0,0004	8	—	
12	"	1900	0,0003	6	—	

Опыт № 1 (таб. 1 № 2) 28/V-34 г. собака-кобель, дворняжка, черной масти, средней упитанности, вес 4,5 кгр. В 12 час. 50 мин. интравенозно введено 2,5 гр. уротропина (токсическая доза). Вслед за этим введено 50 кб см. 3-х проц раствора иодистого калия. В 13 час. 5 мин. субокципитальным проколом получено 3 куб, см. ликвора. Реакция на иод отрицательная. Через 10 мин. после опыта собака пала.

Опыт № 2 (таб. 2 № 8) 14/VI 34 г. кролик самец, весом 1 кгр. В 11 час. 10 мин. в ушную вену введено 0,0005 гр. фенилгидразина в растворе 1 куб. см. серного эфира. Дыхание кролика учащено. Через 5 минут введено интравенозно 8 кб. см. 3-х проц. раствора иодистого калия. В 11 ч. 30 мин. субокципитальным проколом получено 0,5 кб. см. спинно-мозговой жидкости. Реакция на иод положительная — хлороформ окрасился в розовый цвет.

На прилагаемой таблице прохождение веществ в спинно мозговую жидкость обозначается знаком +, непрохождение знаком —

Из таблицы № 4 видно, что К J проходит через гемато-энцефалический барьер у кролика при воздействии фенилгидразина. Необходимо отметить, что у всех кроликов после введения фенилгидразина наблюдались явления возбуждения. При морфологическом исследовании крови у кроликов после опытов выявлена картина анемий, выраженная в различной степени.

В ы в о д ы

1. Уротропин при интравенозном введении в дозах от 1 гр. до 2,5 гр у собак не вызывает прохождения иодистого калия из крови в спинно мозговую жидкость.

2. Фенилгидразин в дозах 0,0003 — 0,0005 гр. при интравенозном и многократном подкожном введении у кроликов вызывает прохождение иодистого калия из крови в спинно мозговую жидкость.

3. В свете наших исследований открывается возможность изменять проходимость гемато-энцефалического барьера при лечении нервных заболеваний домашних животных, в частности менингитоподобных заболеваний у лошадей.

Список основной литературы по гемато энцефалическому барьеру

1. Штерн — Журн. Невропатологии и психиатрии — 4 — 1931 г. 2. Штерн — Медико биологич журнал 1926. 3. Цейтлин — Медико-биологич журн. 1929 г. вып I 4. Цейтлин и Гоцман — медико биолог. журн 1929 г. вып I. 5 Цейтлин — Медико биолог. журнал 1930 г. 6. Колпиков — Мед биол. журн. 1928 г. вып. 2. 7. Могильницкий и Красовицкая — Мед. биол. журн. вып. 5 1927 г. 8. Моргулис — Журн. Невропат психиатр. 1933 г. 9. Фридман — Советская врачебная газета № 5 1934 г. 10. Бирюков и Лифшиц — Клиническая медицина 2 вып. 1931 г.

11. Фридман — Советская врач. газета 6 вып. 1934 г. 12. Муремцев, Каган, Борисов — Сов. Ветеринария 7—8 1932 г. 13. Рискин — Практич. ветеринария № 1 191 г. 14. Качанов и Лапкевич — ученые записки Вит. ветзооинст. вып. 1—35 г. 15. Колтыпин и Власов — Клинич. медицина № 14—1930 г. 16. Кульков, Шамбуров, Горкави — Мед биол. журн. 1930 г. вып. 3. 17. Щербацкий „Клинич. медицина“ № 23 и 24 1933 г. 18. Фридман — Сов. врач. газета № 11—1934 г. 19. Здрадовский — сов. врач газета № 6—1932 г. 20. Красильников Сов. врач газета 6—34 г. 21. Леонов — Клинич. медицина 22—1929 г. 22. Николаев — Советская врач. газета № 17—18—32 г. 23. Попада-то Мед. биол журнал вып. № I 1928 г. 24. Лагшина — мед. биолог. журнал 1928 г. 25. Рапопорт — Мед. биолог. журнал 1930 г. 26. Федорова — Мед. биолог. журнал 1928 г. 27. Ланда-Глас и Розенберг — Врачебная газета 1928. 28 Альперн и Черников — Врачебн дело № 7—8 1932 г. 29. Златоверова, Белкина и Кремлев Мед. биолог. журнал вып. № 6 1927 г. 30. Розенгольц Медико-биологич. журнал 1928 г.

Über die Wirkung des Urotropins und des Phenylhydrazins auf die Hämatoencephalische Barriere

G. A. KATSCHANOW UND N. A. LAPKEWITSCH

Die Versuche wurden an 10 Hunden und 12 Kaninchen vollbracht. Den Hunden wurde Urotropin intravenös und auch Subcutis in Dosen von 0,4 bis 2,5 eingeführt.

Den Kaninchen wurde Phenylhydrazin intravenös und auch Subcutis in Dosen von 0,0003 bis 0,0005, in einem ccm Schwefeläther gelöst, eingeführt.

Als Indicator ist eine 3 proc. Jodkalilösung in Dosen von 10 ccm. auf 1 kilo Lebendgewicht angewandt worden.

Die Rückenmarksflüssigkeit ist 10—30 Minuten nach der Einführung des Urotropins den Hunden und des Phenylhydrazins den Kaninchen dem Rückenmark zur Untersuchung entnommen worden.

Die Autoren gelangten zu folgenden Schlüssen:

1) Die intravenöse Einführung des Urotropins den Hunden in Dosen von 1,0—2,5 bewirkt keinen Uebergang des Jodkaliums aus dem Blute in die Rückenmarksflüssigkeit.

2. Die intravenöse oder subcutane Einführung des Phenylhydrazins den Kaninchen in Dosen von 0,0003—0,0005 bewirkte das Erscheinen von Jodkalium nicht nur im Blute, sondern auch in der Rückenmarksflüssigkeit.