

FTIVASIIDI TOIMEST VALGETE HIIRTE TINGITUD-REFLEKTOORSELE TALITLUSELE

V. SUI

Tuberkuloosihaigete ravimine uue tuberkuloosivastase kemoterapeutilise preparaadi — ftivasiidiga — on osutunud edukaks. Seetõttu rakendatakse praegu ftivasiidiga ravimist laialdaselt. Ftivasiidi leiutajate ja esimeste uurijate — M. N. Stšukina jt. (1952) eksperimentaalsete andmete järgi on ftivasiidil suurem tuberkuloosivastane toime kui paraamiinosalitsüülhappel ja streptomüsiinil. Arvestades eespool öeldut on tarvis uurida ftivasiidi kõiki farmakoloogilisi omadusi, et selgitada tema igakülgset toimet makroorganismile.

Peale raviva toime on kliinitsistide poolt kindlaks tehtud inimesele terapeutilistes annustes manustatava ftivasiidi toksilisust. On täheldatud järgmisi kõrvalnähte: üldist nõrkust ja jõuetust, peapööritust, iiveldust, peavalu, unisust, üldisi krampe, vestibulaarseid häireid, naha regionaarset hüperemiat ja hüperesteasiat, mööduvaid polüneuriitilisi nähte ja raskeid polüneuriite, muskluvalusid, lühiajalisi minestusi; tsüanoosi, teadvuse kaotuse ning südametegevuse languse hoogusid; näo kahvatuse, peapöörituse ning rohke higistamise hoogusid; südame pekslemist, stenokardiat ja muud tüüpi valusid südame piirkonnas, südame ägeda insufitsientsuse arenemist, subfebriilseid temperatuure, verevalumeid silmades, nina verejooksu, menstruaatsiooni pikenemist, mao-soolte ja düsuurilisi häireid, naha hemorraagilist või urtikaarset löövet, millele kaasneb sügelemine (Agapkin ja Jukelis, 1954a, 1954b; Vorobjov, 1953; Klebanov ja Mamolot 1953; Mihhailov, 1953; Sumbatov, 1953; Fon-Jung ja Škudovitš 1954; Selkobkina, 1954; Šmelev, 1953). Ftivasiidi kõrvalnähtude loetelust selgub, et suurt osa etendavad siin närvisüsteemi talitluste häired.

Ekspimentaatorid märgivad ftivasiidi väga vähest toksilisust, näiteks kirjutab G. N. Peršin (1953), et ftivasiidi toksilisus on nii väike, et ei ole õnnestunud leida hiirte jaoks surmavat annust. Hiired kaaluga 15—17 g talusid ühekordset 150 mg suuruse preparaadi annuse manustamist ilma märgatava mürgistuseeta. Ka igapäevane 40 mg ftivasiidi sisseviimine poolteise kuu vältel ei kutsunud hiirtel esile mingeid häireid.

Ftivasiidi erakordselt väikesest toksilisusest kirjutavad ka A. I. Kagramanov (1954) ja M. D. Maškovski ning A. I. Poležajeva (1954).

Kliinitsistide ja eksperimentaatorite andmeis esineb ftivasiidi toksilisuse suhtes teatav lahkumine. Kliinitsistid täheldavad terapeutiliste annuste kasutamisel toksilisi kõrvalnähte, eksperimentaatorid aga märgivad peamiselt ftivasiidi positiivseid omadusi veel väga suurte annuste tarvitamise

korral. Kuni käesoleva ajani ei ole kättesaadavas kirjanduses leidunud andmeid katseloomade neuro-reflektorsete talitluste häirete kohta ftivasiidi toimet. Seetõttu oli tarvis selgitada ftivasiidi toimet katseloomade närvisüsteemile. Kuna ravi ftivasiidiga kestab keskmiselt paar kuud, siis otsustati uurida ftivasiidi toimet katseloomade närvisüsteemile kroonilises katses.

METOODIKA

Töö teostamiseks rakendati I. S. Aleksandrovi ja M. P. Tsibina (1947) poolt väljatöötatud kahe poolega kambri abil tingitud kaitsereflekside kujundamise meetodit. Tingimatu ärritajana toimib siin kambri põhjas olevatesse metallvarbadesse lastav elektrivool, mida võib vastavalt vajadusele juhtida kambri ühte või teise poole. Käesolevas uurimistöös kasutati voolu pingega 20 V. Tingitud ärritajana kasutati metronoomi, sagedusega 120 lööki minutis, kestusega 10 sekundit. Katseloomadeks võeti valged hiired, kelledega viidi katsed läbi 3 seerias kestusega 44, 46 ja 48 katsepäeva. Katsed toimusid igal tööpäeval samal kellaaajal. Igal katsepäeval kasutati 5 korda tingitud ärritajat ja tingitud refleksi puudumisel kinnistati seda elektrivooluga. Kui vähemalt 3 päeva järjest esines 4—5 positiivset vastust, s. o. kui hiired, reageerides metronoomi löökidele, jooksid ühest kambri teise, siis loeti see ajavahemik üheks püsivate tingitud reflekside perioodiks.

Katseis märgiti tingitud kaitsereflekside ja nende püsivate perioodide arv, tingitud kaitsereflexi latentsusaeg ning teostumise aeg ja tingimatu kaitsereflexi teostumise aeg. Hiirte tervisliku seisundi üldise näitajana jälgiti nende kaalu.

ESIMENE KATSESEERIA

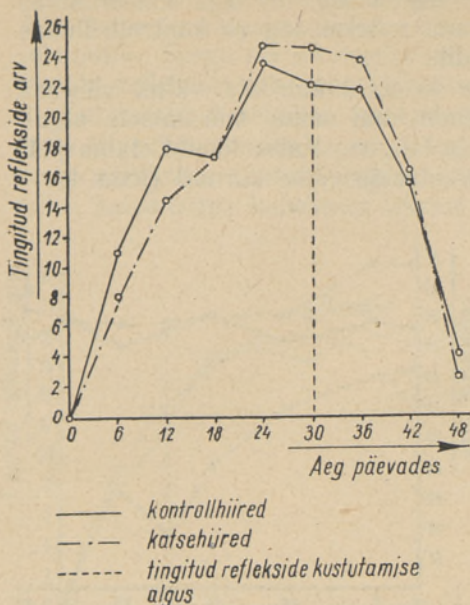
Esimese katseseeria läbiviimiseks võeti 10 katsealust ja 10 kontrollhiirt. Igal katsepäeval, 2 tundi enne tingitud reflekside kujundamist ja kustutamist, viidi katsealustele hiirtele sondiga makku 0,5 ml 1% ftivasiidi veesuspensiooni (umbes 0,25 mg ühe grammi kehakaalu kohta) ja kontrollhiirtele 0,5 ml destilleeritud vett. Katsealused hiired said 30 päeva vältel 150 mg ja järgneva 14 päeva jooksul veel 70 mg ftivasiidi.

Tingitud reflekside väljatöötamine ja kinnistamine kestis 30 päeva. Sellele järgnes tingitud refleksi kustutamine 14 päeva vältel. Esimese katseseeria kontrollhiirtest kõrvaldati katsest tingitud reflekside silmatorkavalt halva kujunemise tõttu 2 ja katsehiirtest 1.

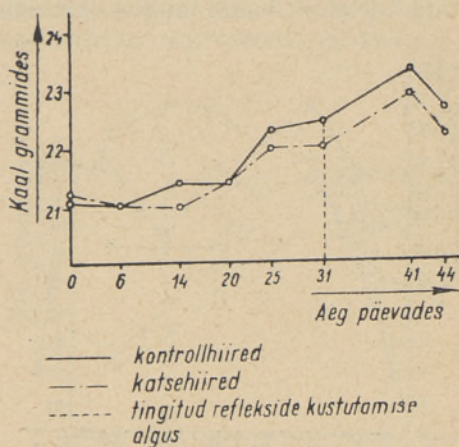
Püsivaid tingitud reflekside perioode kujunes kontrollrühmas 8 hiire kohta 21 ja katserühmas 9 hiire kohta 20. 30 päeva pärast oli keskmine tingitud reflekside arv 1 hiire kohta kontrollrühmas 93, katserühmas — 90. Tingitud reflekside väljatöötamise ajal oli nende arv 1 hiire kohta katseaja esimesel poolel suurem kontrollrühmas, teisel poolel aga katserühmas (joon. 1).

Tingitud reflekside arvu vähenemine kustutamisel toimus mõlemas hiirterühmas erinevusteta. Latentsusaeg, tingitud ja tingimatute reflekside aeg mõlemas rühmas olid 30 päeva vältel peaaegu ühepikkused. Kustutamise ajal olid need näitajad täiesti ühesugused.

Katseaja vältel suurenes mõlema rühma hiirte kehakaal, kusjuures ftivasiidi saanud hiirte kaaluviives ilmnes väike mahajäämine (joon. 2).



Joon. 1. Keskmise tingitud refleksiide arv ühe hiire kohta.



Joon. 2. Hiirte keskmise kaalu muutused katseaja vältel.

TEINE KATSESEERIA

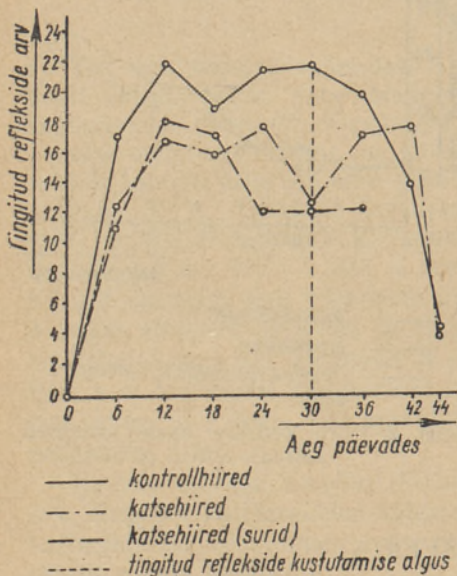
Esimeses katseseerias ilmnenuid erinevusi tingitud-reflektorses talitluses ning kaaluviies katsealuste- ja kontrollhiirte vahel olid väga väikesed ja seetõttu tekkis kahtlus nende olenevusest ftivasiidist. Seepärast viidi läbi teine seeria katseid, kus katsealustele hiirtele viidi makku ftivasiidi 1 mg ühe grammi kehakaalu kohta 2 tundi enne tingitud refleksiide uurimist. Kogu katseaja vältel said katsealused hiired 1130,5—1254,5 mg ftivasiidi. Tingitud refleksiide väljatöötamine ja jälgimine toimus samuti nagu esimeses katseseerias.

Nii kontroll- kui katserühma võeti 10 valget hiirt. Kahel kontrollhiirel jäi tingitud refleksiide arenemine tunduvalt maha rühma teistest hiirtest, mistõttu nad kõrvaldati katsest. Üldseisund ja kehakaal olid hiirtel normaalses piirides kuni katseaja lõpuni. Katserühmas suri tingitud refleksiide väljatöötamise aja jooksul 3 hiirt, tingitud refleksiide kustutamise ajal suri veel 2 hiirt.

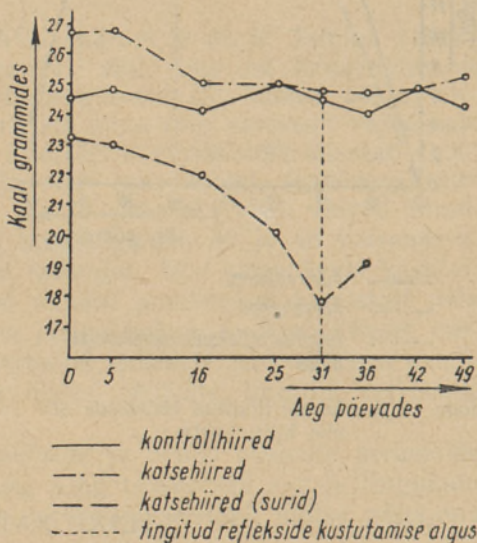
Kõigil kontrollhiirtel tekkis kokku 12, katsehiirtele aga ainult 6 püsivate tingitud refleksiide perioodi. Tingitud refleksiide väljatöötamise aja lõpuks olid kontrollrühma hiired keskmise tingitud refleksiide arvu poolest 1 hiire kohta katserühma hiirtest tunduvalt ees. Esimestel oli selle ajani esinenud keskmiselt 102 tingitud refleksiid ühe hiire kohta, teistel — 75. Keskmise tingitud refleksiide arv 1 hiire kohta nädalas oli kontrollrühmas kogu aeg suurem kui katserühmas. Suurim vahe tingitud refleksiide arvus kontroll- ja katserühma hiirtele oli tingitud refleksiide väljatöötamise viimasel nädalal. Tingitud refleksiide kustumine kontrollrühmas toimus nende arvu pideva järk-järgulise vähenemisena. Katserühmas aga esimesel kustutamise nädalal tõusis keskmine tingitud refleksiide arv märgatavalt, teisel nädalal veel pisut ja alles kolmandal nädalal toimus järsk langus (joon. 3). Tingitud refleksiide väljatöötamise ajal oli keskmine latentsusaja pikkus mõlemas rühmas peaaegu ühesugune: kontrollrühmas 0,9 sekundit, katse-

rühmas 1 sekund; keskmine tingitud refleksi aeg oli aga katserühmas 1,1 sek. võrra pikem. Keskmine tingimatu refleksi aeg oli kontrollrühmas 2,4 sekundit, katserühmas — 2,8 sekundit.

Kontrollhiirte keskmises kehakaalus esinesid katseaja vältel vähesed kõikumised, kuid katseaja lõpul oli nende kaal sama, mis katsete algul. Katsealustel hiirtel toimus aga kehakaalu langus. Katse lõpuni elama jäänud hiirtel oli kaalu langus väiksem kui katseaja vältel surnuil (joon. 4).



Joon. 3. Keskmine tingitud reflekside arv ühe hiire kohta.



Joon. 4. Hiirte keskmise kaalu muutused katseaja vältel.

KOLMAS KATSESEERIA

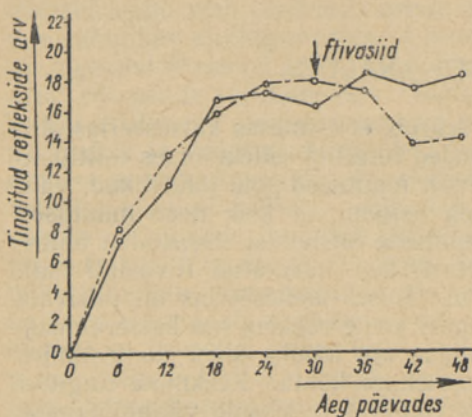
Kolmas katseseeria teostati ftivasiidi toime uurimiseks väljatöötatud tingitud kaitserefleksidele. Tingitud refleksid töötati välja 30 päeva vältel. Seejärel jagati valged hiired vastavalt tingitud reflekside ning nende püsivate perioodile arvule kahte võrdsesse rühma, kummassegi 8 hiirt. Katserühma hiirtele viidi alates 31. katsepäevast iga päev 2 tundi enne tingitud reflekside uurimist sondiga makku ftivasiidi veesuspensiooni — 1 mg ftivasiidi 1 g kehakaalu kohta, kontrollhiirtele aga vastaval hulgal destilleeritud vett.

Alates destilleeritud vee või ftivasiidi sisseviimise algusest arenes 3 nädala vältel kontrollrühmas veel 6, katserühmas aga 4 püsivate tingitud reflekside perioodi. Keskmine tingitud reflekside arv oli tingitud reflekside väljatöötamise aja lõpuks 1 hiire kohta kontrollrühmas 69, katserühmas 70. Sondeerimise aja vältel tekkis 1 hiire kohta kontrollrühmas keskmiselt 54, katserühmas 44 tingitud refleksi. Keskmine tingitud reflekside arv sondeerimise ajal 1 hiire kohta nädalas kontrollrühmas suurenes, katserühmas aga vähenes (joon. 5).

Keskmine latentsusaeg kontrollrühmas tingitud reflekside väljatöötamise ja destilleeritud vee manustamise ajal oli 0,9 sekundit, katserühmas aga pikenes ftivasiidi manustamise ajal 1-lt sekundilt 1,3-le sekundile. Tingitud refleksi keskmised ajad mõlemas rühmas jäid olulise muutuseta. Tingimatu refleksi aeg tingitud reflekside väljatöötamise ajal oli kontrollrühmas

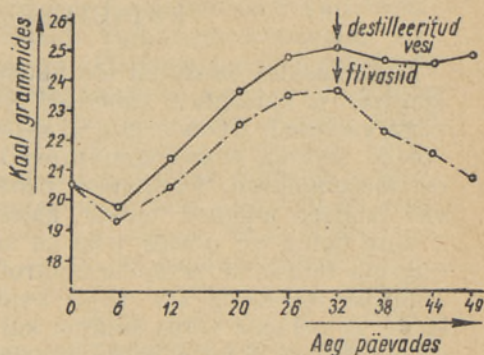
2 sekundit, mis destilleeritud vee manustamise ajal lühenes 1,4-le sekundile, katserühmas aga pikenes ftivasiidi organismi viimise ajal 2,1-lt 2,5-le sekundile. Seega oli sondeerimise ajal kontroll- ja katserühma hiirte tingimatu refleksi aja vahe keskmiselt ühe hiire kohta kuni 1,1 sekundit.

Kui muutusi reflekse iseloomustavates näitajates teatud määral võis loota ftivasiidi annuse juures 1 mg 1 g kehakaalu kohta, siis täiesti ootamatu nähtusena ilmusid kolmandas katseseerias krambid. Üldisi krampe nähti katserühma kaheksast hiirest kuuel. Kokku registreeriti 16 krambi-



— kontrollhiired
 - - - katsehiired
 ↓ ftivasiidi või destilleeritud vee manustamise algus

Joon. 5. Keskmine tingitud refleksi arv ühe hiire kohta.



— kontrollhiired
 - - - katsehiired
 ↓ ftivasiidi või destilleeritud vee manustamise algus

Joon. 6. Hiirte keskmise kaalu muutused katseaja vältel.

hoogu. Krambid esinesid 6.—18. päevani: ftivasiidi manustamise esimesel nädalal 2, teisel ja kolmandal nädalal — kummalgi 7 krambihoogu; samal ajal kui tingitud refleksi arv vähenes, suurenes krampide arv.

Krampide ilmumise ajaks oli üksikute katseloomade organismi viidud ftivasiidi hulk väga erinev, 141—417 mg. Kõik täheldatud krambihood tekkisid seoses mingisuguse ärritusega, neist 13 esinesid katse ajal katsekambris, kuna 3 pärast katset. Katsepäevadel, millistel registreeriti krampe, krampidele eelnevas tingitud refleksides ühesuunalisi silmatorkavaid muutusi ei sedastatud. Vahetult krambihoo eel puudus tingitud refleks, välja arvatud 2 juhtu. Katse läbiviimise ajal tekkinud krambid, millele eelnes (enamasti pikenenud ajaga) tingimatu refleks, algasid 5—20 sekundit pärast elektrilist ärritust.

Iseloomult olid krambid kloonilis-toonilised. Osal hiirtest kaasus krampide algusega tugev piiksumine. Enamikul hiirtest algasid krambid kukla- ja seljalihaste rütmilisest kokkutõmbeist esile kutsutud pea tõmmetega, mis levisid üle kogu keha tooniliseks seisundiks. Osa hiiri jäi püsima kõhuli või jalgadele, osa langes küljeli. Krambihoo kestus oli 5—35 sekundi piires. Kõik krambihood katkesid varem kui jõudis kätte uue tingitud ärrituse andmise aeg, ja igakord anti uus, järgmine ärritus. Nii tingitud kui ka tingimatu refleksi pärast krampe samal päeval enam ei esinenud, välja arvatud 2 juhtu.

Pärast krambihoogu hiired kas lamasid, seisid või liikusid metronoomi löökidele tähelepanu pööramata. Ka elektrivoolu sisselülitamisele katse-

kasti põhja varbadesse ei reageerinud suurem osa hiiri, ainult üksikud hiired hakkasid elektrivoolu toime ajal jooksuma.

Hiirtest, kel esinesid krambid, suri üks krambihoo 7. ja teine 9. ftivasiidi manustamise päeval. Ülejäänud hiired elasid katseaja lõpuni.

Kolmandas katseseerias tingitud refleksi väljatöötamise ajal suurenes kõikide hiirte kehakaal. Tingitud refleksi arvu järgi hiirte jagamisel kontroll- ja katserühma sattusid viimasesse hiired, kelle kehakaal suurenes pisut aeglasemalt kui kontrollrühmas, kuid samuti pidevalt. Alates ftivasiidi manustamisest vähenes katsealuste hiirte kehakaal (joon. 6).

KATSETULEMUSTE ANALÜÜS

Analüüsidest teostatud töö tulemusi selgub, et esimeses katseseerias olid kontroll- ja katsehiirte vahelised erinevused tingitud-reflektorses talitluses väga väikesed. Tõenduseks, et esile tulnud muutused pole juhuslikud, vaid võivad sõltuda ftivasiidist, tuleb lugeda asjaolu, et kõik need muutused on ühesuunalised. Kindlamalt nende muutuste olenemist ftivasiidist näitavad taolised andmed teisest katseseeriast, kus kasutatud ftivasiidi hulk 1 hiire kohta oli umbes 4 korda suurem. Teises katseseerias oli püsivate tingitud refleksi perioode kontrollrühmas poole rohkem kui katserühmas. Tingitud refleksi arvu nende kujundamise aja lõpuks oli 1 kontrollhiire kohta 27 refleksi võrra suurem kui 1 katsehiire kohta. Keskmine tingitud refleksi arv 1 hiire kohta nädalas oli tingitud refleksi väljatöötamise ajal kontrollrühmas kogu aeg kõrgem kui katserühmas. Tingitud refleksi keskmine latentsusaeg ja keskmine tingimatu refleksi aeg oli katserühmas pikem kui kontrollrühmas.

Ka tingitud refleksi kustumine ei läinud katsehiirte normaalselt, vaid selle kulgu oli moonutatud. Kas kustumise käigu muutust võib seletada kaitsepidurduse nõrgenemisega, teatava pidurdusest vabanemisega peale elektrilise ärrituse ärajäämist, selle kohta puuduvad andmed.

Teises katseseerias esinesid hiirte kehakaalu muutused palju silmatorkavamalt kui esimeses. Ftivasiidi avaldas siin juba märksa tugevamat organismi talitlusi häirivat toimet.

Kolmandas katseseerias, alates ftivasiidi manustamisest, s.o. 31-st katsepäevast, täheldati katsehiirte eelmiste seeriade muutuste kordumist: püsivate tingitud refleksi perioodide juurdekasv jäi vähemaks; keskmine tingitud refleksi arv nädalas hakkas kahanema; tingitud refleksi keskmine latentsusaeg ja tingimatu refleksi keskmine aeg pikenes ning hiirte keskmine kehakaal hakkas vähenema.

Kolmandas katseseerias näis tegemist olevat ühe vastuoluga, nimelt tingitud refleksi aeg katserühma hiirte ei olnud ftivasiidi manustamise ajal oluliselt pikem võrreldes ajaga enne manustamist, kuid tingimatu refleksi aeg pikenes ftivasiidi manustamise ajal tunduvalt. On teada, et igasuguste kahjulikele mõjutustele alluvad tingitud refleksi kergemini kui tingimatu. Käesolevas töös ilmunud üllatavat fakti võiks seletada sellega, et krampide eel kaovad tingitud refleksi. Järelikult kaovad ka kõik seda kergemini häiritavat refleksi iseloomustavad näitajad. Tingimatu refleksi veel teostub, kuid aeglasemalt kui harilikult. Sellest ongi põhjustatud tingimatu refleksi keskmine aja suurenemine katsehiirte.

Asjaolu, et läbiviidud katsetes polnud võimalik kindlaks teha märgatavaid muutusi krampide esinemise päeval toimunud tingitud refleksides, vihjab kasutatud uurimismeetodi puudulikkusele. On põhjust oletada, et tingitud refleksi kadumisele ja tingimatute refleksi aja pikenedamisele eelneb faasilisi muutusi tingitud refleksides, mida kui esimesi kahjustuse näitajaid oleks huvitav avastada.

Kirjeldatud katseis ftivasiidi annuse juures 1 mg kehakaalu 1 g kohta tekkisid hiirtel muutused tingitud reflekse iseloomustavates näitajates ja üldised krambid. G. N. Peršin (1953) ja A. I. Kagramanov (1954) kasutasid kroonilises katses 2—5 korda suuremaid ftivasiidi annuseid, ilma et oleksid hiirtel märganud tervise häireid või muutusi käitumises.

Tekib õigustatud küsimus: miks ftivasiidi toksilisuse suhtes esineb nii suur lahkuminek varem ilmunud kirjanduse ja käesoleva töö andmete vahel? Miks osutus ftivasiid viimasel juhul tunduvalt toksilisemaks? Olu- liseks põhjuseks näib siin olevat uurimismeetodite erinevus. Nimetatud autorid, nagu võib järeldada nende artikleist, jälgisid ftivasiidi toimet hiir- tele rahulikes elutingimustes. Käesolevas artiklis kirjeldatud katseis aga oli tegemist ftivasiidi toime all olevatele hiirtele kaitsereflekside väljatöötam- ise või nende säilitamisega. Kaitsereflekside kujundamine muudab aju- koos erutus- ja pidurdusprotsessi vahekorda. Püsivate tingitud reflekside perioodide ja tingitud reflekside arvu vähenemist tuleb arvatavasti pidada erutus- ja pidurdusprotsessi vahelise normaalse tasakaalu häireks, nende vahelise võitluse nähuks; võib-olla ka kaitsepidurduse ülekaalus oleku nähuks. Krampide ilmumise korral saavutab tõenäoliselt ülekaalu erutus- protsess kas ulatuse või ka tugevuse suurenemise tõttu. Arvestades ena- miku kliiniliste kõrvalnähtude iseloomu, võib oletada, et ftivasiid teatavas annuses suurendab erutusseisundit. Võib arvata, et kaitsereflekside kujun- damise ja ftivasiidi toime tõttu tekkinud ajukoore funktsionaalse seisundi puhul toimub ärrituste, nagu metronoomi löökide, elektrivoolu jt. mõjul erutuse irradieerumine ja kaitsepidurduse läbimurdmine, mille tagajärjel tekivad krambid. Ftivasiidi toime närvisüsteemi teatava funktsionaalse seisundi juures esineb arvatavasti kui erutusprotsessi irradiatsiooni soo- dustav vahend.

Teises ja kolmandas katseseerias said hiired ftivasiidi võrdselt: 1 mg kehakaalu grammi kohta. Teises seerias esines ainult üks lühiajaline krambihoog, kolmandas seerias aga täheldati 16 krambihoogu. Erinevuse põhjuseks võib olla teise ja kolmanda seeria katsete erinev läbiviimine või nende seeriade hiirte erinev vanus, võib-olla ka mõlemad.

Teises seerias algas tingitud reflekside väljatöötamine ja ftivasiidi organismi viimine samaaegselt. Ftivasiidi manustamine algas eelnevalt kahjustamata (ärritamata) närvisüsteemi juures. Tõenäoliselt algas närvi- süsteemis võitlus erutus- ja pidurdusprotsessi tasakaalustamise, nende vahekorra reguleerimise suunas ja toimus teatav kohanemine ftivasiidi toime suhtes. Kolmandas seerias töötati enne välja kaitserefleksid, s. t. kurnati, ärritati ajukoort ja siis hakati katselooma organismi viima ftiva- siidi. Viimasel juhul, s. o. ajukoore muutunud funktsionaalse seisundi puhul, toimus nähtavasti tingitud ja tingimatu kui ka juhusliku ärrituse toimel erutuskollete tekkimisel kergemini erutuse irradieerumine ja ilmusid krambid.

Krampide esinemine on arvatavasti teataval määral seotud ka hiirte vanusega, mis peegeldub ka nende kehakaalus. Teise katseseeria hiirte keskmine algkaal oli 25 g, nende vanus umbes 4,5 kuud. Kolmanda katse- seeria hiirte keskmine algkaal oli 20,8 g, nende vanus 2—3 kuud. Teise katseseeria hiired olid vanemad, raskemad ja teises seerias esinenud ainus krambihoog oli kõige kergemal hiirel. Kas krampide tekkimise olulisemaks põhjuseks on erinev katsete käik või katsealuste hiirte erisugune vanus teises ja kolmandas seerias, seda peab selgitama spetsiaalne, selle küsi- muse lahendamiseks läbiviidav katseseeria.

Järeldused

1. Ftivasiid hiirele annuses 1 mg ühe grammi kehakaalu kohta avaldab kasutatud uurimismetoodika tingimustes selgelt närvisüsteemi talitlust kahjustavat toimet.

2. Katsealustel hiirtel ftivasiidi annuse juures 1 mg ühe grammi kehakaalu kohta tekivad püsivate tingitud reflekside perioodid harvemini ja tingitud reflekse kujuneb vähem kui kontrollhiirtel.

3. Ftivasiid annuses 1 mg ühe grammi kehakaalu kohta muudab tingitud kaitsereflekside kustumise kulgu.

4. Ftivasiid annuses 1 mg ühe grammi kehakaalu kohta avaldab kasutatud metoodika tingimustes krampe tekitavat toimet.

5. Ftivasiidi krampetekitav toime ilmus 6.—18. päeval pärast preparaadi manustamise algust, mis näitab tema kumuleerumist organismis.

6. Käesolevas artiklis kirjeldatud katsetingimustes kutsub ftivasiid annuses 1 mg ühe grammi kehakaalu kohta katsealustel hiirtel esile kaalu languse.

7. Kasutatud metoodika ei võimalda uurida detailsemaid muutusi katsealuste loomade kõrgemas närvitalitluses. Ftivasiidi toime täielikumaks iseloomustamiseks katseloomade kõrgemale närvitalitlusele on vaja selle preparaadi edaspidisel uurimisel kasutada meetodit, mis lubab kindlaks teha faasilisi seisundeid kõrgemas närvitalitluses.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
25. VIII 1955

KIRJANDUS

- Агапкин И. Н. и Юкелис И. И., 1954 а. Лечение фтивазидом больных кожным туберкулезом. Вестник венерологии и дерматологии № 1.
- Агапкин И. Н. и Юкелис И. И., 1954 б. Лечение фтивазидом больных кожным туберкулезом. Проблемы туберкулеза, № 4.
- Александров И. С. и Цибина М. П., 1947. Некоторые данные о влиянии сланцевого бензина на условные рефлексы у мышей. Сборник «Материалы по токсикологии сланцепродуктов». Труды Ленинградского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний, т. XI, часть 1, Ленинград.
- Боробьев С. И., 1953. Лечение больных туберкулезом легких фтивазидом. Проблемы туберкулеза, № 4.
- Каграманов А. И., 1954. Эффективность фтивазида при экспериментальном туберкулезе. Проблемы туберкулеза, № 4.
- Клебанов М. А. и Мамолот А. С., 1953. Фтивазид в лечении больных туберкулезом. Врачебное дело, № 8.
- Машковский М. Д. и Полежаева А. И., 1954. К фармакологии нового противотуберкулезного средства — фтивазида. Сборник «Фтивазид. Химия и медицина», Медгиз.
- Михайлов Ф. А., 1953. О применении фтивазида при туберкулезе легких. Проблемы туберкулеза, № 3.
- Першин Г. Н. и Макеева О. О., 1953. Химиотерапевтическая активность фтивазида при экспериментальном туберкулезе. Проблемы туберкулеза, № 2.
- Сумбатов Г. А., 1953. Применение фтивазида для лечения больных туберкулезом. Проблемы туберкулеза, № 2.
- Фон-Юнг И. Е. и Шкудович Р. А., 1954. Лечение фтивазидом больных легочным туберкулезом. Проблемы туберкулеза, № 4.
- Шелковкина А. В., 1954. Фтивазид в терапии туберкулеза. Сборник «Фтивазид. Химия и медицина», Медгиз.
- Шмелев Н. А., 1953. Клинические наблюдения над действием фтивазида на больных туберкулезом. Проблемы туберкулеза, № 2.
- Щукина М. Н., Першин Г. Н., Макеева О. О., Сазонова Е. Д., Никитская Е. С., Янина А. Д. и Яковлева А. И., 1952. Изоникотиноилгидразоны и их противотуберкулезная активность. Доклады Академии Наук СССР, т. LXXXIV, 5.

О ДЕЙСТВИИ ФТИВАЗИДА НА УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

В. М. СУИ

РЕЗЮМЕ

В настоящее время для лечения туберкулезных больных наряду со стрептомицином и ПАСК широко применяется новый отечественный препарат — фтивазид. Однако в ряде случаев этот препарат вызывает побочные явления, важное место среди которых занимают нарушения со стороны нервной системы. Отсутствие в литературе сообщений о влиянии фтивазида на условно-рефлекторную деятельность животных и важность таких исследований для понимания побочного действия препарата и побудили нас заняться изучением этого вопроса.

При проведении работы применялся метод образования защитных условных рефлексов у белых мышей в двойной камере по И. С. Александрову и М. П. Цибиной. Безусловным раздражителем являлся электрический ток, условным — метроном. В опытах отмечались: количество условных защитных рефлексов и их устойчивых периодов, скрытый период и время условного защитного рефлекса, а также время безусловного защитного рефлекса. В качестве общего показателя состояния мышей периодически регистрировался их вес.

В первой серии опытов мышам ежедневно за два часа до выработки условных рефлексов (в дальнейшем их погашения) при помощи зонда вводился в желудок фтивазид в виде водной суспензии в дозе 0,25 мг на 1 г веса тела. Контрольные мыши получали по 0,5 мг дистиллированной воды. Выработка условных рефлексов продолжалась 30 дней. После этого следовало погашение условных рефлексов в течение 14 дней.

Обнаруженные в первой серии различия у подопытных и контрольных мышей в условно-рефлекторной деятельности были настолько незначительны, что возникло сомнение в их обусловленности фтивазидом. Поэтому была проведена вторая серия опытов, в которой подопытным мышам вводили в желудок фтивазид в дозе 1 мг на 1 г веса тела. В этой серии опытов были обнаружены четкие изменения условно-рефлекторной деятельности.

В третьей серии опытов изучалось действие фтивазида на выработанные условные защитные рефлексы. Условные рефлексы вырабатывались в течение 30 дней. После этого мыши распределялись на две одинаковые группы. Подопытным мышам начиная с 31-го дня ежедневно за два часа до исследования условных рефлексов вводился в желудок фтивазид в дозе 1 мг на 1 г веса тела, контрольным — соответствующее количество дистиллированной воды. В течение последующих трех недель у подопытных мышей, которым вводился фтивазид, отмечались такие же изменения условно-рефлекторной деятельности, как и в предыдущей серии.

У подавляющего большинства мышей, получавших фтивазид, отмечалось некоторое падение веса.

На основании проведенных опытов можно сделать вывод, что фтивазид в дозе 1 мг на 1 г веса тела при применении описанной методики оказывает ясно выраженное действие на белых мышей, нарушая деятельность нервной системы. У подопытных животных реже возникали периоды устойчивых условных рефлексов, условных рефлексов было меньше чем у контрольных, а их угасание протекало с отклонениями от нормы. У шести из восьми подопытных мышей третьей серии фтивазид в дозе 1 мг на 1 г веса тела оказал судорожное действие, которое проявилось спустя 5—18 дней после начала введения препарата, что указывает на его куму-

ляцию. Количество введенного фтивазида до появления судорог у отдельных мышей было различным — от 141 до 417 мг. Все отмеченные припадки судорог начинались в связи с каким-либо раздражителем. По характеру судороги были общими клоническо-тоническими судорогами. 2 мыши, у которых наблюдались судороги, погибли.

Выявилось, что применявшаяся методика не позволяет изучать более тонкие сдвиги в высшей нервной деятельности подопытных животных. Для более полной характеристики действия фтивазида на высшую нервную деятельность подопытных животных необходимо при дальнейшем изучении этого препарата применять методы, позволяющие определять фазовые состояния в высшей нервной деятельности.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
25 VIII 1955

ÜBER DIE WIRKUNG DES PHTHIVAZIDS AUF DIE BEDINGTEN REFLEXE DER WEISSEN MAUS

W. SUI

ZUSAMMENFASSUNG

In der klinischen Praxis werden bei Behandlung der Tuberkulosekranken mit Phthivazid (ein neues in UdSSR synthetisiertes Isonikotinsäurederivat), mannigfaltige Begleiterscheinungen und Komplikationen beobachtet, die meistens als Störungen der Nerventätigkeit gedeutet werden können.

In Tierversuchen wird festgestellt, dass Phthivazid in der Dosis 1 mg pro 1 g Körpergewicht deutliche Störungen der höheren Nerventätigkeit bei der weissen Maus hervorruft. Bei den Versuchstieren traten die Perioden der standhaften bedingten Reflexe seltener ein, die Reflexe waren weniger häufig in Vergleich mit den Kontrolltieren, und die Auslöschung der Reflexe verlief mit Abweichungen von der Norm. Bei einigen Versuchstieren wurden 6—18 Tage nach dem Anfang der Verabreichung des Präparates klonische und tonische Krämpfe beobachtet.

*Institut für experimentelle und klinische Medizin
der Akademie der Wissenschaften der Estnischen SSR*

Eingegangen
am 25. Aug. 1955