

MÕNINGATE TUBERKULOOSIVASTASTE RAVIMITE TOIMEST ASEPTILISE NEKROOTILISE KOLDE ORGANISATSIOONI- PROTSESSISSE

G. LOOGNA

Histoloogilisi uurimusi, milles on selgitatud tuberkuloosivastaste preparaatide toimet mittespetsiifilisse põletikku, leidub üsna vähe, kuid töid, kus üheaegselt ning sama meetodikaga oleks võrdlevalt uuritud mitme tuberkuloosilaadilise vahendi mittespetsiifilist toimet, ei õnnestunud kirjanduses leida. Antibakteriaalse teraapia puhul kujunevate morfoloogiliste muutuste sügavamaks ning igakülgseks mõistmiseks, samuti patoloogiliste protsesside teadlikumaks mõjustamiseks on oluline selgitada reaktiivseid nihkeid sidekoes nende preparaatide kasutamisel, sest nimelt mesenhümaalsete elementide aktiivsus määrab paranemise protsessi nii paikses põletiku kolde kui ka terviklikus organismis. Sellest lähtudes seati käesoleva töö ülesandeks selgitada tähtsamate tuberkuloosivastaste preparaatide — ftivasiidi, streptomüsiini, pamiinsalitsüülhappe naatriumi ja tibooni mittespetsiifilist toimet koelistesse reparatiivsetesse protsessidesse. Seejuures kasutati mudelina maksakoes põletuse tagajärjel tekkinud aseptilise nekrootilise kolde organisatsiooniprotsessi. Bogovski (*) jt. töödes on näidatud, et selline mudel osutub eriti sobivaks mitmesuguste tegurite toimel kujuneva reparatiivse protsessi morfoloogiliste nihete uurimiseks.

Materjal ja meetodika

Katseteks kasutati 120 noort küülikut mõlemast soost. Uurimised viidi läbi kahes ühesuuruses seerias. Kõik katseloomad jaotati viide rühma 24 küüliku kaupa. Nelja rühma küülikud said ravimeid, viienda rühma moodustasid kontrollloomad. Iga rühm jagunes katsete vältuse järgi (4, 8 ja 12 päeva) alarühmadeks.

Mõlemad katsete seeriad teostati talvisel perioodil ning loomi hoiti ühesugustes tingimustes, kuid ajutiselt said I seeria loomad umbes 20% võrra ettenähtud normist vähem kaeru ja heinu. Selle asemel anti neile juurvilja. Enamus I seeria küülikuid oli juba enne katseid mõnevõrra nõrgema toitumusega kui II seeria loomad ning lahkamisel avastati paljudel neist tsüstitserkoosi.

Operatsioonieelsel perioodil ning katsete ajal registreeriti küülikute kehakaalu ja jälgiti nende üldseisundit, et avastada organismi reaktiivsust mõjustada võivaid haigestumisi.

Umbes $\frac{3}{4}$ tundi enne operatsiooni süstiti küülikutele nahaalusi 10%-list uretaanilahust 5 ml/kg ning narkotiseeriti seejärel eetriga. Pärast kõhukoopa avamist tekitati selleks kohandatud elektrilise jootmiskolviga (60 vatti) ühte maksasagarasse põletushaav. Sel teel saadi käävi- või värtnakujuline nekrootiline kolle, mille mõõtmed olid enamikul juhtudest enam-vähem ühesuured. Operatsioonihaav õmmeldi kihtide kaupa kinni ning, välja arvatud mõni üksik juhtum, paranes see esmapingselt.

Alates operatsiooni päevast said küülikud uuritavaid tuberkuloosivastaseid ravimeid annustes, mis valiti oma eelkatsete põhjal ja kirjanduse andmetest lähtudes. Ftivasiidi anti veesuspensioonina per os I seerias 100 mg/kg 2 korda ööpäevas. Et see annus kutsus 2 loomal (12-st) raskeid intoksikatsiooni nähtusid esile, siis II seerias manustati 50 mg/kg

2 korda päevas. Kuigi meie katsetes ei olnud vajadust ravimite bakteriostaatilise kontsentratsiooni saavutamiseks, manustati siiski terapeutilisi annuseid, et luua selles suhtes samasugused tingimused kui tuberkuloosi ravimisel.

Streptomütsiini süstiti lahustatuna füsioloogilises lahuses nahaalusi 25 000 ühikut 1 kg kohta 2 korda ööpäevas. PAS-i said küülikud 0,5 g/kg 20%-lise lahusega 2%-ses želatiinilahuses 3 korda ööpäevas. Tibooni kui toksilist ühendit manustati väikestes annustes — 50 mg/kg 2 korda ööpäevas. 4, 8 ja 12 päeva möödumisel küülikud narkotiseeriti ja maksast lõigati välja nekrootilist kollet sisaldav koetükk histoloogiliseks töötlemiseks. Koelisest materjalist valmistati tselloidiinlõigud, mida värviti hematoksiilin-eosiiniga, hematoksiilin-pikrofuksiiniga (van Giesoni järgi) ja glükogeeni peale. Osal juhtudest värviti külmutuslõike sarlakpunasega rasvasisalduse avastamiseks.

Mikroskopeerimisel pöörati tähelepanu maksakoe seisundile, nekrootilise kolde perifeersele osale ja eriti nekrootilise massi ja säilinud maksakoe piiril arenenud granulatsioonkoelise võõndi hulga ning struktuurile. Granulatsioonkoe osas registreeriti peamiste sidekoe elementide (fibroblastide, fibrotsüütide, makrofaagide, kollageenkiudude, veresoonte jm.) hulka ja vastastikust vahekorda. Määrati mikronites nii kogu granulatsioonvõõndi kui ka tema kahe kihi paksus. Nimelt eristati granulatsioonvõõndis nekrootilise koldega piirnevat noortest sidekoerakkudest koosnevat kihti, mida edaspidi nime-tame kambiaalseks kihiks, ja valminud, hiljem armkoeks kujunevat perifeerselt granulatsioonvõõndis paiknevat maksakoega külgnevat kihti.

Kogu granulatsioonkoe hulga kui organisatsiooniprotsessi intensiivsuse peamise näitaja objektiivsemaks hindamiseks kasutasime peale selle järgmist võtet.

Mikroprojektsiooni abil valmistati histoloogilistest preparaatidest suurendatud skeemid ja planimeetriga mõõdeti kogu granulatsioonkoe ja nekrootilise kolde ühine pindala, seejärel esimese oma eraldi. Neist andmetest arvutati protsentuaalne suhe granulatsioonkoe ja granulatsioonkoe ning nekrootilise kolde ühise pinna vahel. Selline võte lubab iseloomustada organisatsiooniprotsessi intensiivsust üheainsa suhtarvuga ning võrrelda ka erinevates katsetingimustes saadud väärtusi.

Kirjanduses ei leidunud andmeid sellise mooduse rakendamise kohta nimetatud eesmärgil.

Kuna organisatsiooniprotsessi kulus tuleb arvestada ka nekrootilise massi resorbeerumise ja armkoe kootumisega, siis võivad need asjaolud protsentuaalse vahekorra hindamise täpsust mõjustada. Et kontrollida protsentuaalse näitaja õigsust ja veelgi kindlamaid andmeid saada, tehti täiendavalt kindlaks mitu granulatsioonkoe pindala ühikut tuleb ühe pikkuse ühiku kohta enam-vähem poolringikujulisel joonel, mille moodustab granulatsioonvõõndi väline, maksakoega rajanev piir. Et sel teel saadud suhtarvude võrdlemine andis samasuguseid tulemusi kui granulatsioonvõõndi paksuse mõõtmine ja protsentuaalse suhte arvutamine, siis edaspidi selle mooduse näitajaid ei esitata.

Arvuliste näitajate analüüsimisel võrreldi omavahel nii üksikuid küülikuid kui ka alarühmade aritmeetilisi keskmisi. Erakordselt suured väärtused jäeti aritmeetilise keskmise arvutamisel välja (küülikud nr. 41 ja 86, joonistel 1 ja 2 märgitud katkendilise joonega). Mainitud erinevuse tõttu seeriade vahel võrreldi kummagi seeria andmeid eraldi.

Katsete tulemused

Enne peamiste katsetulemuste analüüsimist üksikute ravimite kaupa on vaja lühidalt iseloomustada mõningaid morfoloogilisi muutusi, mida täheldati kõikides katserühmades ja mis märgatavalt ei olenenud manustatavatest ravimitest.

Neljandal katsepäeval iseloomustas nekrootilise kolde organisatsiooniprotsessi asjaolu, et alteratiiveksudatiivsed muutused, mis leiavad aset esimestel päevadel pärast kahjustuse tekitamist kärbunud ja säilinud maksakoe piiril, olid juba tunduvalt vähenenud ning selleks ajaks oli kujunenud kitsas granulatsioonvõõnd. Selle võõndi paksus kõikus 25—100 mikroni piires ja kogu granulatsioonkoe hulk moodustas nekrootilise kolde ja granulatsioonkoe ühisest pinnast 6—13%. Seejuures granulatsioonkude koosnes peamiselt noortest sidekoerakkudest — fibroblastidest ja polüblastidest, samuti makrofaagidest. Mõningad sidekoe valmimise tunnused vähesel hulgal fibrotsüütide ja kollageenkiudude ilmnemise näol olid täheldatavad granulatsioonvõõndi perifeeres, vahetult maksakoega piirnevas osas. Makrofaagide aktiivsust nekrootilise massi likvideerimisel võidi organisatsioonvõõndi valdavalt osas intensiivseks hinnata. Nekrootilise massi perifeerses osas leidis rohkesti polüblaste.

Teiste rakuvormidega võrreldes oli pseudoeosinofiilseid granulotsüüte, mis küülikutel moodustavad polümorfuumaste leukotsüütide peamise massi, selleks ajaks vähe säilinud; väga vähesel hulgal tungis neid ka nekrootilisse koldesse, mis samuti kõneleb põletikulise protsessi vaibumisest.

Kaheksandaks päevaks oli juba kõikide küülikute preparaatides nähtav õige lai granulatsioonkoe võõnd (keskmiselt 100—250—300 mikronit), mille kogu pindala moodustas ligikaudu 15—20% nekrootilise kolde ja granulatsioonkoe ühisest pinnast. Selleks ajaks võidi juba eristada mõlemat eespool kirjeldatud kihti, kusjuures valminumatest sidekoerakkudest koosnev kiht moodustas granulatsioonvõõndi peamise massi. Makrofaage, samuti polüblastse ja granulotsüüte oli 4-päevaste katsetega võrreldes vähemaks jäänud.

12-päevastes katsetes erines organisatsiooniprotsess eelmisest alarühmast peamiselt selle poolest, et granulatsioonvõõnd oli veelgi laiemaks muutunud (paksus keskmiselt 250—500 mikronit, pindala 25—35%); rakuline koostis ei olnud aga samal ajal oluliselt muutunud. Võib ainult märkida, et mõningatel juhtudel ilmnesisid perifeersemates kihtides kollageenkiudude hüaliniseerumise tunnused.

Seega võidi ravimirühmades kui ka kontroll-loomadel täheldada seaduspäraselt kulgevaid muutusi, mis iseloomustavad aseptilise nekrootilise kolde organiseerumist ja mida on juba varem detailselt kirjeldatud antud katsemudeli rakendamisel.

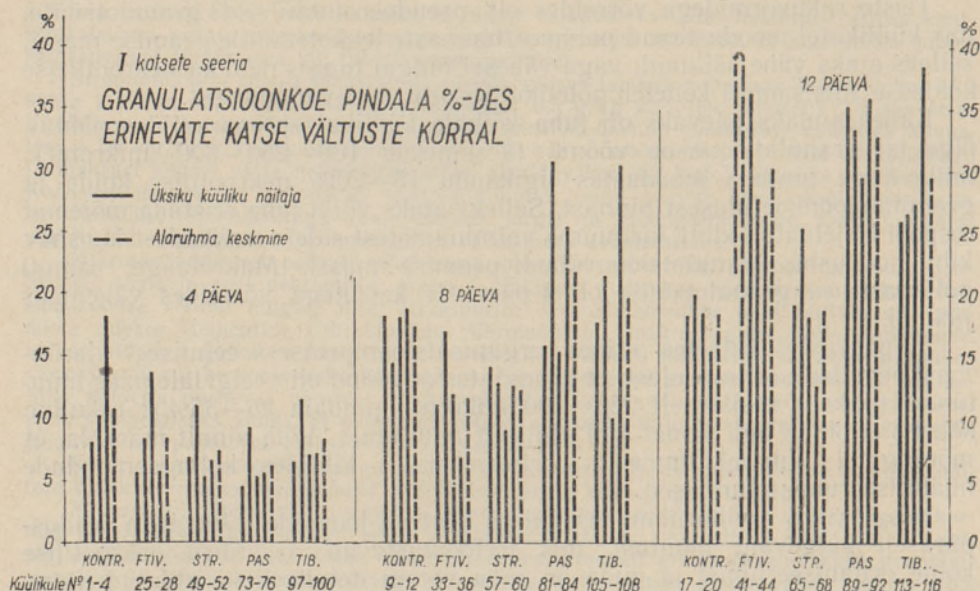
Manustades uuritavaid ravimeid võisime tähele panna mõningaid erinevusi organisatsiooniprotsessis, mis olid peamiselt kvantitatiivse iseloomuga. Nii tuli 4 päeva väldanud katsetes ilmsiks organisatsiooniprotsessi mõningane mahajäämus kõikides ravimirühmades ja seda enam-vähem ühesugusel määral. See avaldus peamiselt mõnevõrra aeglasemas granulatsioonkoe moodustumises. Nii granulatsioonvõõndi paksuse hindamisel kui ka planeetrilisel mõõtmisel selgus, et kontrollrühma ja ravimeid saanud loomade näitajad on vahekorras nagu 1 : 0,6—0,8 (joon. 1, 2). Selle mahajäämuse põhjust esimestel operatsioonijärgsetel päevadel on, antud katsetingimustes raske määrata, arvatavasti onoleb see makroorganismi reaktiivsuse muutusest manustatavate ravimite toimel. Samuti on võimalik, et siin mingit osa etendab mittespetsiifiline põletikuvastane toime, mida omistatakse kasutatud preparaatidele. Et infitseerimata haavades vaibuvad põletiku nähud tavaliselt 4.—5. päevaks ja ülekaalu saavad proliferatiivsed protsessid, siis meie 4-päevastes katsetes ei saadud enam ravimite põletikuvastase toime üle otsustada; nagu eespool märgitud, olid põletiku nähud selleks ajaks nekrootilise kolde ümber kustunud.

Kui 4-päevastes katsetes ei saadud avastada olulisi erinevusi morfoloogilises pildis üksikute tuberkuloosivastaste vahendite rakendamisel, siis 8 ja veel selgemini 12 päeva väldanud katsete puhul ilmnesisid mõningad seaduspärased nihked organisatsiooniprotsessi kulus. Vaadelgem neid erinevusi üksikute preparaatide kaupa.

Ftivasiidi toime. 8-päevases alarühmas täheldati kahel 200 mg/kg ftivasiidi saanud küülikul raskeid intoksikatsiooni nähtusid. 6.—7-ndal päeval tekkis neil täielik isutus ning kehakaal langes ühel neist 16% ja teisel 24% võrra, kujunes tagajäsemete parees ja lõpuks vallandusid kloonilistooniilised krambihood. Loomad surmati enne katseaja lõppu. Histoloogiliselt leiti küülikute maksas tugevaastmelist parenhümatosset ja rasvdüstroofiat.

Kõikidel teistel küülikutel kulges operatsioonijärgne periood iseärasusteta ning nende siseelundeis patoloogilisi muutusi ei avastatud.

Kahel nimetatud küülikul, aga samuti kahel teisel sama alarühma loomal kulges organisatsiooniprotsess mõnevõrra aeglasemalt kui kontrollrühmas (joon. 1). II seeria vastavas alarühmas (katse vältus 8 päeva) moo-



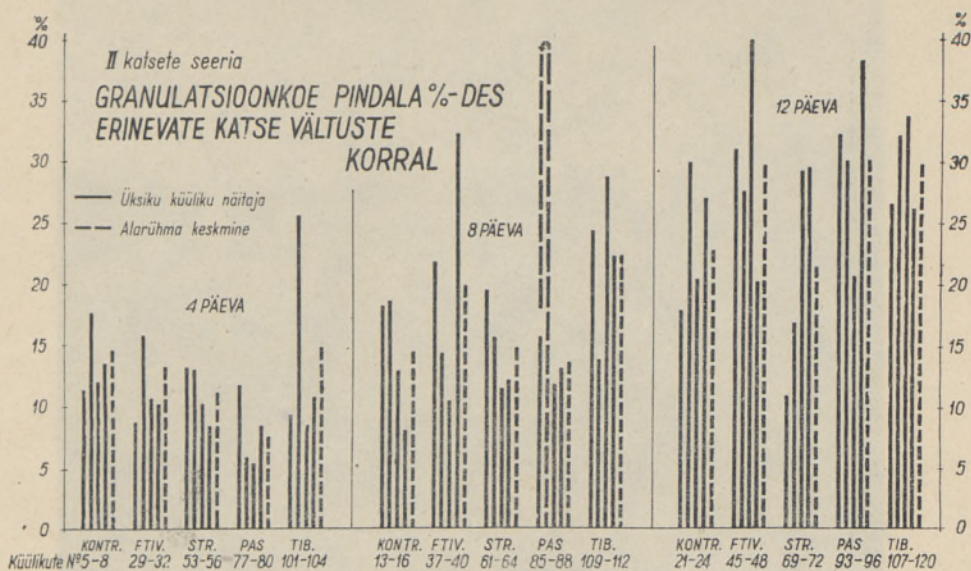
Joon. 1.

dustus nekrootilise kolde ümber juba märksa rohkem granulatsioonkude (joon. 2), selle juurdekasv toimus kiiremini kui kontroll-loomadel sama ajavahemiku jooksul. Eriti intensiivselt vahas sidekude ftivasiidi manustamisel 12 päeva vältel, seda tekkis 1,5—2 korda ja kahel küülikul (nr. 41, 42) koguni 2—3 korda rohkem kui mistahes kontroll-loomal (joon. 1, 2).

Granulatsioonkoe hulga juurdekasvu (pindala protsentides) 4-nda ja 12-nda päeva vahel iseloomustavad järgmised arvud: kontroll-rühma I seerias 1,7, II seerias 1,8; ftivasiidirühmas vastavalt 3,6 ja 2,8. Need andmed näitavad veenvalt, et ftivasiid stimuleerib aktiivse sidekoe kasvamist. Seda kinnitab ka granulatsioonkoe hulga suurenemise dünaamika, mida kujukalt demonstreerib joon. 3. Ka kambiaalne kiht eraldi vaadelduna oli ftivasiidirühmas veidi paksem: 30—50—80 mikronit 30—60 mikroni vastu kontroll-loomadel. Kui arvestada, et granulatsioonkoe kasvamine toimub nimelt selle kambiaalse kihi rakkude paljunemise arvel, siis saab arusaadavaks organisatsiooniprotsessi intensiivistumine tervikuna ftivasiidi manustamisel.

Kuigi granulatsioonkoe struktuuris ei täheldatud kontroll-loomadega võrdlemisel täiesti selgeid erinevusi, võidi siiski konstateerida, et ftivasiidirühma preparaatides oli kambiaalne kiht rakurikkam ning polüblastide vahas nekrootilisse massi väätidena ja pungadena rohkemal määral. Valminud sidekoerakkude kiht oli samal ajal veidi kohevam, fibrotsüüdid asetsesid selles korrapäratumalt ja neil avaldus vähemal määral armkoele omane polaarsus. Võib öelda, et ka kollageenkiudude teke toimus veidi aeglasemalt. Kõik see jätab mulje, et ftivasiid mõnevõrra pidurdab sidekoe valmimist (mikrofoto 4).

Kirjanduse andmed morfoloogiliste muutuste kohta tuberkuloosi ravimisel isonikotiinhappe hüdrasiidi (INH) derivaatidega on kooskõlas meie poolt täheldatud ftivasiidi toimega organisatsiooniprotsessis. Nii kodu- kui välismaised autorid märgivad, et INH manustamisel toimub tuberkuloosi paranemine kiiresti, reparatiivsed protsessid kahjustuskolletes on soodustatud (Averbach ⁽¹⁾, Puzik ⁽⁵⁾, Finkeldey ⁽⁸⁾ jt.). Tuberkuloosse infek-



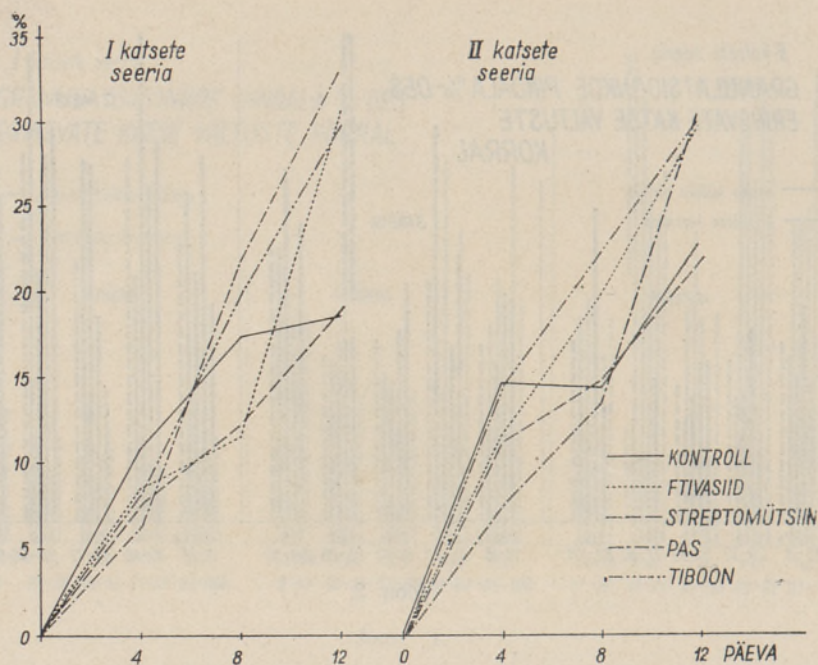
Joon. 2.

siooni puhul mõistagi tõlgendatakse igasugust paranemise avaldust eeskätt INH kõrge bakteriostaatilise aktiivsuse tagajärjena. Meie andmete alusel võib arvata, et reparatiivsete protsesside intensiivistumine tuberkuloosi ravimisel ftivasiidiga oleneb ka mingil määral selle mittespetsiifilisest toimest. Seda kinnitab näiteks Hayduki ⁽⁹⁾ tähelepanek, kes sai rimifooni kasutamisel mittespetsiifilise periproktiitilise abstsessi täieliku paranemise, mida ei saavutatud pikema aja jooksul muude antibakteriaalsete vahenditega.

Averbachi ⁽¹⁾, Jakovleva ⁽⁷⁾ ja Šahnazarova ⁽⁶⁾ täheldused, et nii tervete kui tuberkuloosihaigete loomade mitmesuguste elundite rakkudes tõuseb ftivasiidi manustamisel ribonukleiinhappe sisaldus, võivad samuti kaudselt meie andmeid kinnitada. On nimelt teada, et ribonukleiinhappe sisaldus rakkudes on nende funktsionaalse aktiivsuse üheks oluliseks näitajaks. Võib arvata, et ftivasiid, mõjudes soodsalt ribonukleiinhappe ainevahetusele, stimuleerib mingil määral ka sidekoerakkude vohamist nii tuberkuloosetes kolletes kui ka mittespetsiifilise põletiku puhul.

Täheldus, et ftivasiidi saanud küülikutel on granulatsioonkoe fibrotisatsioon mõnevõrra aeglasem, on kooskõlas Puziki ⁽⁵⁾, Heini ja Stefani ⁽¹⁰⁾ jt. andmetega selle kohta, et tuberkuloosi ravimisel INH preparaatidega areneb kohev, hästi vaskulariseeritud granulatsioonkude. Isegi INH ja streptomütsiini kombineeritud ravi korral osutub viimase fibrotisatsiooni soodustav toime pidurdatuks (Ritchie jt. ⁽¹²⁾), mida meie andmete alusel võib pidada INH mittespetsiifilise toime tulemuseks.

Streptomütsiini toime. Streptomütsiini süstimisel küülikutele 8 päeva vältel erines organisatsiooniprotsessi kulg kontrollrühmast peamiselt selle poolest, et I katsete seerias moodustus mõnevõrra vähem granulatsioonkude (joon. 1), II seerias ligikaudu samal määral (joon. 2). 12-päevastes katsetes ei ilmnenu samuti olulist vahet granulatsioonvööndi paksuses ega selle üldhulgas; võrreldavate alarühmade keskmised näitajad olid enam-vähem ühesuursed. Nagu nähtub joonisest 3, on granulatsioonkoe arene-



Joon. 3. Granulatsioonikoe pindala suurenemise dünaamika alarühmade keskmiste näitajate järgi %-des.

mise dünaamika kõverad streptomütsiini- ja kontrollrühmal väga sarnased. Võib pidada iseloomulikuks, et enamikul streptomütsiini saanud küülikutest oli pikemaajaliste katsete korral kambiaalne kiht märksa õhem (erinevus kontrollrühmast kõikus 5–20 mikroni piires). Veel enamgi, see noortest sidekoerakkudest koosnev kiht puudus paljudes kohtades üldse või koosnes ainult mõnest üksikust rakureast, nagu see nähtub mikrofotoost 1. Neil juhtudel armistuva kihi kollageenkiud külgnesisid vahetult nekrootilise massiga, milline pilt sarnaneb streptomütsiinravi korral kirjeldatud kaverni seina ehitusele.

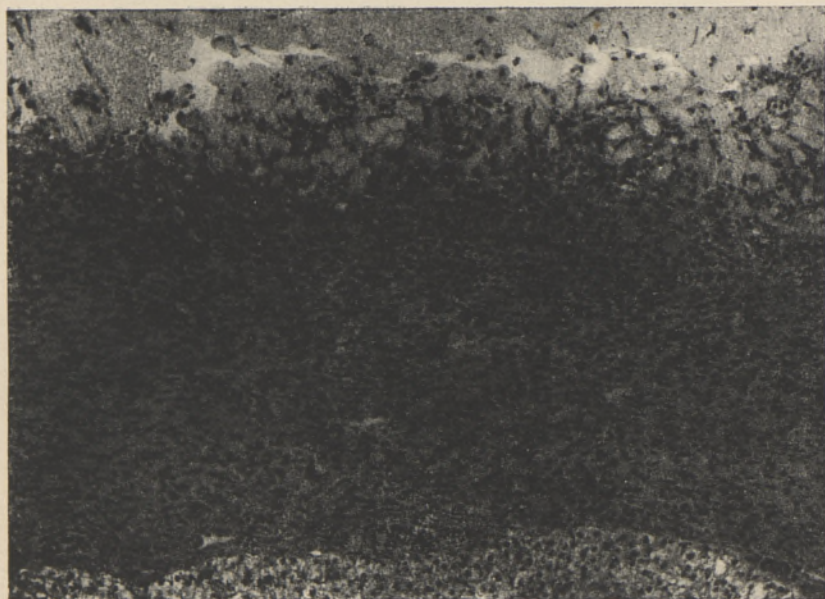
Nagu nähtub mikrofotoost 1, on granulatsioonikoe valminud kiht väga tihe, fibrotsüüdid ja kollageensed kiud asetsevad rangelt paralleelselt. Rakkude peamise massi moodustavad kitsa, pikliku või käävikujulise ja intensiivselt värvunud tuumaga rakud, mis osutab nende kõrgele valmimise astmele. Streptomütsiini toimele võib pidada iseloomulikuks ka seda, et osal juhtudest, eriti aga kahel küülikul (nr. 63, 64) leidis nekrootilise kolde perifeerses osas kärbunud kübemetel vahel suures ulatuses võrgustik võrdlemisi jämedatest kollageenkiudude kimpudest. Kollageenkiud olid moodustunud fibroblastide ümber, mis arenesid nähtavasti kas granulatsioonkoest siia rännanud või põletuse puhul resistentsematena siin säilinud mittediferentseerunud rakkudest. Seda nähtust võib hinnata streptomütsiini toimel intensiivsemalt esineva kollageniseerumise tendentsina.

Oma uurimustes jõudsimeni tulemuseni, et streptomütsiin esiteks ei stimuleeri sidekoe proliferatsiooni ja teiseks soodustab granulatsioonikoe fibrotiseerumist. Seetõttu tuleb õigemaks pidada nende autorite seisukohti, kes väidavad, et streptomütsiinravi korral mesenhümaalsed reparatiivsed prot-

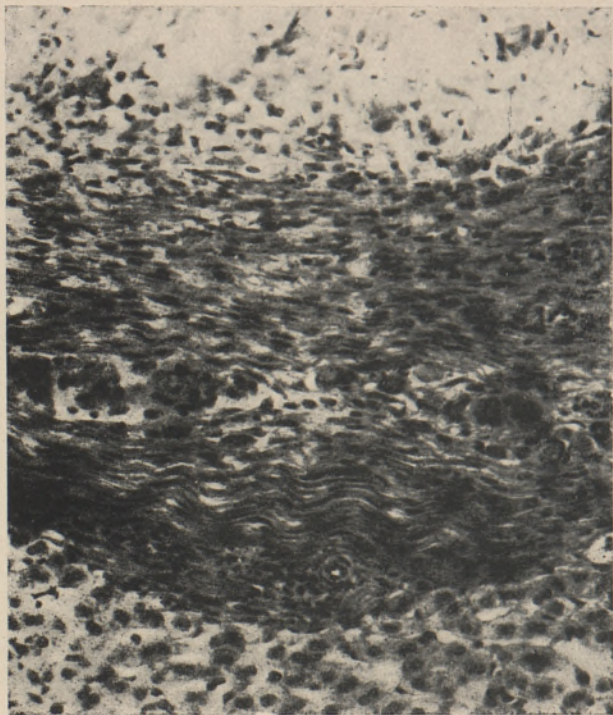


..

Mikrofoto 1. Kõõlik nr. 68, streptomütsiini manustatud 12 päeva vältel. Suurendus 100 \times .



Mikrofoto 2. Kõõlik nr. 115, tibooni saanud 12 päeva vältel. Suurendus 100 \times .



Mikrofoto 3. Kontrollküülik nr. 23. Katse vältus 12 päeva.
Suurendus 230 \times .



Mikrofoto 4. Küülik nr. 44, ftivasiidi saanud 12 päeva
vältel. Suurendus 230 \times .

sessid granulatsioonkoe arenemise näol nõrgalt avalduvad ja et tuberkuloosi ravimisel streptomütsiiniga tuleb rakendada sidekoe regeneratsiooni stimuleerivaid vahendeid.

Selles, et tuberkuloosi streptomütsiinravi korral toimub intensiivsem armkoe moodustumine, ei ole kirjanduses lahkavamus; eriti selgesti avaldub see tendents tuberkuloosse meningiidi ravimisel. Esitatud katsetulemuste alusel võib arvata, et see tendents ei ole tingitud ainuüksi tuberkuloosse protsessi omapärasest streptomütsiinravi korral, vaid sõltub ka (või isegi olulisel määral) preparaadi mittespetsiifilistest omadustest. Sellele viitavad ka Puziki (⁴) morfoloogilised uurimused, et tuberkuloosi streptomütsiinravi korral on fibroblasti fibrotsüüdiks arenemise tsükkel kiirenenud. Lõpuks olgu märgitud, et kirjanduse andmeil streptomütsiin ribonukleiinhappe ainevahetust ei soodusta, vaid koguni pidurdab, mida võib samuti meie katsete tulemusega seostada.

PAS-i toime. PAS-i manustamisel 8 päeva vältel ilmnes ainult 3 küülik kaheksast organisatsiooniprotsessi tunduv kiirenemine. Granulatsioonkoe pinna suurenemist iseloomustavad neil loomadel järgmised arvud: nr. 81 — 31%, nr. 84 — 25%, nr. 86 — 60%, kuna samal ajal vastavad kontrollrühma keskmised näitajad ei ületa 14—17% (joon. 1, 2). 12-päevastes katsetes tuli juba täiesti selgesti nähtavale PAS-i sidekoe regeneratsiooni soodustav toime, mis avaldus 1,5—2 korda suurema granulatsioonkoe hulga arenemises kontrollloomadega võrreldes.

Organisatsioonivööndi struktuuris ei täheldatud olulisi ega järjekindlaid erinevusi, kuid võib pidada iseloomulikuks, et nekrootiliste kübemetete vahel fibroblastide ümber leidus enamasti õrnu kollageenkiudude kimpe; kahel küülikul (10-st) oli nähtav isegi kollageenkiududest võrgustik, mis meenutab streptomütsiini rakendamisel jälgitud iseärasusi. Seega PAS ühelt poolt teataval määral soodustab granulatsioonkoe vohamist, teiselt poolt avaldab toimet selle kiiremaks armistumiseks.

Koeliste reaktsioonide intensiivsuse erinevust PAS-i ja streptomütsiini manustamisel pikema aja vältel kinnitavad Magalifi (⁵) uurimused. Tema arvates PAS, erinevalt streptomütsiinist, stimuleerib mesenhümaalseid reserve; selle tõenduseks olevat tendents monotsüütide arvu suurenemiseks tuberkuloosi ravimisel PAS-iga. Ka tuberkuloosse lümfadeniidi, keele, neelu ja kõri tuberkuloossete haavandite paranemist PAS-i kasutamisel iseloomustab hästi avalduv reaktsioon sidekoe poolt. Kvantitatiivsete nihete täpsete mõõtmiste alusel organisatsiooniprotsessi arenemisel võime arvata, et mõningat osa selles reaktsioonis etendab ka PAS-i mittespetsiifiline toime.

Tibooni toime. Nii 8 kui 12 päeva väldanud katsetes ilmnes täiesti selgesti, et enamikul tibooni saanud küülikutel kulgeb organisatsiooniprotsess järjekindlalt intensiivsemalt kui kontrollrühmas (joon. 3); granulatsioonkude arenes nekrootilise kolde ümber 1,5—2 korda rohkem (joon. 1, 2). Mõningaid erinevusi täheldati ka granulatsioonkoe histoloogilises struktuuris. Nii näiteks oli kambiaalne kiht tunduvalt paksem (keskmiselt 30—100 mikronit 30—60 mikroni vastu kontrollrühmas), rakurikkam ja lopsakam, leidus rohkem polüblaste, mis kohati väätidena nekrootilise massi sisse vohasid. Valminud kiht oli samuti tunduvalt paksem kui kontrollrühmas ja eriti streptomütsiinirühmaga võrreldes (mikrofoto 1, 2). Seejuures oli see kiht ka kohevam, rakud ja kollageenkiud selles asetsesid hõredamalt ja korrapäratumalt. Noorte sidekoerakkude kihi piir valminuma kihiga oli hajuv, ebamäärane, kuna streptomütsiinirühmas oli see piir enamasti väga järsk.

Esitatust järeldeb, et tiboon kiirendab granulatsioonkoe kasvu ja ühtlasi aeglustab selle üleminekut armkoeks. Morfoloogilised muutused tuberkuloosi ravimisel tiosemikarbasoonidega kõnelevad samuti reparatiivsete protsesside intensiivistumisest. Et seda ei saa aga ainult bakteriostaatilise efekti arvele panna, demonstreerivad Kugleri (¹¹) katsed. Ta näitas, et rottidel, kellele oli tekitatud steriilne nahaalune abstsess, toimub kontebeeni manustamisel regionaarsetes lümfisõlmedes retikulaarsete rakkude proliferatsioon, samuti retikulaarsete kiudude rohkenemine. Taoline reaktsioon puudus abstsessidega rottidel, kes ei saanud kontebeeni. On ühtlasi huvitav märkida, et kontebeeni saanud loomadel tõusis maksarakkudes püroninofiilse substantsi sisaldus, viimast aga peetakse ribonukleiinhappe ekvivalendiks.

Et isonikotiinhappe hüdrasiid ja tiosemikarbasoonid on keemiliselt sugulased, kutsuvad esile samasuunalisi nihkeid organismi mõnedes süsteemides (endokriinne ja vereloomes aparatuur) ning mõjustavad arvatavasti ühtviisi ka ribonukleiinhappe ainevahetust, siis võib oletada, et nende ravimite toime mehhanism koelistele reaktsioonidele on analoogiline. Ka meie katsetest nähtub, et nekrootilise kolde ümber arenevas granulatsioonkoes toimuvad ftivasiidi ja tibooni mõjul väga sarnased kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed nihked.

Võrreldes organisatsiooniprotsessi iseärasusi üksikute ravimrühmade vahel, võib öelda, et erinevus seisab peamiselt kvantitatiivsetes muutustes, selgemini väljendunud struktuurilised muutused granulatsioonkoes avalduvad peamiselt streptomütsiini kasutamisel. Seejuures ftivasiidi, PAS-i ja tibooni sidekoe regeneratsiooni stimuleeriv toime kestmamates katsetes avaldus enam-vähem ühesugusel määral, nagu see nähtub dünaamilistest kõveratest joonisel 3.

Seoses asjaoluga, et I seeria küülikutel oli juba enne katseid nõrgem toitumus, et nad ei saanud täisväärtuslikku sööta ning kannatasid tsüstitserkoosi all, oli nende organismi reaktiivsus muutunud. See avaldus ka organisatsiooniprotsessi mõningas mahajäämuses, sest enamikul I seeria küülikutel arenes keskmiselt kuni 1,5 korda vähem granulatsioonkude kui II seerias. Peale selle täheldati I seerias õige kergelt tendentsi granulatsioonkoe kiiremaks fibrotiseerumiseks ning ta sisaldas ühtlasi rohkem võõrkehahiidrakke. Taolisi nähtusi on ka Bogovski (²) kirjeldanud nõrga toitumusega loomade juures. Kuid vaatamata nimetatud erinevustele seeriade vahel tehti mõlemas seerias kindlaks samalaadsed seaduspärasused aseptilise nekrootilise kolde organiseerumises ühe või teise tuberkuloosivastase vahendi sisseviimisel küülikutesse.

Hinnates antud töö tulemusi praktilise meditsiini seisukohalt, peab märkima järgmist. Hoolimata sellest vaieldamatust faktist, et tuberkuloosi antibakteriaalses teraapias etendab määravat osa antibiootiliste ja kemoterapeutiliste ravimite bakteriostaatiline toime, ei saa siiski eitada, et raviefekti saavutamiseks ei ole ükskõik, kuidas reageerivad koelised elemendid nende ravimitele, millistel on ühed või teised mittespetsiifilised omadused. Kõsimusele, kas meie poolt uuritud tuberkuloosivastaste preparaatide toime morfoloogilised avaldused on paranemise seisukohalt kasulikud või kahjulikud, ei saa ühesuunalist vastust anda. Mittespetsiifilise toime hinnang oleneb eeskätt tuberkuloosse protsessi staadiumist, vormist ja lokaliseerimisest. Võib arvata, et esitatud andmed toovad täiendavat selgust tuberkuloosivastaste preparaatide toime mehhanismi ning lubavad teadlikumalt kombineerida spetsiifilisi ja mittespetsiifilisi vahendeid.

Järeldused

1. Tähtsamad tuberkuloosivastased preparaadid — ftivasiid, streptomütsiin, PAS ja tiboon avaldavad tuberkuloosist nakatamata küülikutel mittespetsiifilist toimet aseptilise nekrootilise kolde organisatsiooniprotsessis.

2. Kasutatud annustes streptomütsiin, PAS, tiboon ja ftivasiid (annuses 100 mg/kg) ei kutsu küülikute üldseisundis patoloogilisi muutusi esile ega avalda toksilist toimet nende maksakoele; ftivasiid annuses 200 mg/kg võib korduval manustamisel põhjustada intoksikatsiooni nähtusid närvisüsteemis ja esile kutsuda parenhümatosse ning rasvdüstroofia arenemist maksakoes.

3. Kõigi 4 uuritud preparaadi manustamine lühema aja vältel (4 päeva) tingib organisatsiooniprotsessi mõninga mahajäämuse. Ftivasiidi, PAS-i ja tibooni kasutamisel pikema aja vältel (8 ja 12 päeva) ilmneb tendents organisatsiooniprotsessi intensiivsemaks arenemiseks, mis avaldub 1,5—2 korda rohkema granulatatsioonkoe hulga moodustumises kontroll-loomadega võrreldes. Ftivasiidi ja tibooni toimet granulatatsioonkoe fibrotiseerumine mõnevõrra aeglustub.

4. Streptomütsiin ei stimuleeri organisatsiooniprotsessi, kuid kiirendab granulatatsioonkoe armistumist. PAS-i kasutamisel avaldub taoline toime üsna nõrgalt.

5. Nõrgema toitumusega loomadel kulgeb organisatsiooniprotsess mõnevõrra aeglasemalt, seejuures on moodustaval granulatatsioonkoel tendents kiiremaks fibrotiseerumiseks ning temas leidub rohkem võõrkehahiidrakke.

6. Haava-organisatsioonilise protsessi kiiruse täpsemaks ja objektiivsemaks hindamiseks histoloogilistes preparaatides on otstarbekohane rakendada planimeetrilist mõõtmist mikroprojektsiooni abil ning väljendada kogu moodustuva granulatatsioonkoe hulka protsentuaalselt esialgse nekrootilise kolde pinna suhtes.

KIRJANDUS

1. Авербах М. М., К гистологической характеристике морфологических реакций при лечении экспериментального туберкулеза антибиотиками и химиопрепаратами. Пробл. туб., 1956, № 1, стр. 43—50.
2. Bogovski, P., Vaegtoite ja glükoosisüstete mõjust haava organisatsioonilise protsessi morfoloogiale (maksas). Dissertatsioon. Tartu, 1949.
3. Магалиф Н. М., Опыт применения ПАСК в лечении туберкулеза. Изв. АН Латв. ССР, 1950, № 3 (32), стр. 41—60.
4. Пузик В. И., Морфология клеточных реакций в легких у туберкулезных больных при лечении стрептомицином. В кн.: Труды АМН СССР. Стрептомицин в терапии туберкулеза, т. 2, в. 5, М., 1949, стр. 150—169.
5. Пузик В. И., Патоморфологическая характеристика процессов заживления кавернозного туберкулеза при лечении антибиотиками и химиопрепаратами. В кн.: Хирургич. методы лечения при туберкулезе. М., 1954, стр. 101—116.
6. Шахназарова Н. Г., Влияние фтивазида на содержание рибонуклеиновой кислоты в органах белых крыс и морских свинок. Фармакология и токсикология, 1954, № 5, стр. 10—12.
7. Яковлева А. И., Влияние фтивазида на активность фосфатазы, содержание мукополисахаридов и рибонуклеиновой кислоты в организме экспериментальных животных. Фармакология и токсикология, 1953, № 6, стр. 27—31.
8. Finkeldey, W., Der Ablauf der experimentellen Meerschweinchtuberkulose unter dem Einfluss des INH. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 101, 1952, H. 3—4, S. 166—169.
9. Hayduk, A., Über eine erfolgreiche Behandlung von recidivierenden peripraktischen Abszessen mit Rimifon. Schw. Med. Wochenschrift 1956, 7, S. 442.
10. Hein, J. u. Stefani, H., Die gewebliche Reaktion der Lungentuberkulose bei Isonikotinsäurehydrazid-Behandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 101, 1952, H. 3—4, S. 180—187.

11. Kugler, W., Die unspezifische Wirkung von TB 1/698 (Conteben). Zeitschr. exp. Mediz., 1953, Nr. 120, 153, S. 651—666.
12. Ritchie, M. G., Taylor, M. R., Dick, I. C., The Effect of Streptomycin and Isoniazid on Miliary Tuberculosis. Lancet, 1953, no. 6703, p. 419—425.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

*Saabus toimetusse
19. XI 1956*

О ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ОЧАГА

Г. О. Лоогна

Резюме

У 120 здоровых молодых кроликов был вызван ожог печени и гистологически изучалась динамика развития организационного процесса асептического некротического очага под влиянием фтивазида (доза 100 и 200 мг/кг), стрептомицина (50 000 единиц на 1 кг веса), ПАСК (1,5 г/кг) и тибона (50 мг/кг) в течение 4, 8 и 12 дней. Было установлено, что при воздействии всех указанных препаратов в течение первых 4 дней организационный процесс несколько задерживался (соотношение количества грануляционной ткани к контролю 1:0,6—0,8). В более длительных опытах выявилась почти одинаковая тенденция фтивазида, ПАСК и тибона стимулировать организационный процесс; это выражалось главным образом в образовании в 1,5—2 раза большего количества грануляционной ткани. При этом оказалось, что при введении фтивазида и тибона фибротизация грануляционной ткани несколько замедлялась. Стрептомицин не стимулирует пролиферации соединительной ткани, но несколько ускоряет ее рубцевание; под влиянием ПАСК эта тенденция выражена в слабой степени.

Фтивазид в дозе 200 мг/кг может вызвать у кроликов явления интоксикации со стороны ЦНС и развитие паренхиматозной и жировой дистрофии печени. У животных с пониженным питанием организационный процесс протекает несколько медленнее, причем образовавшаяся грануляционная ткань проявляет тенденцию к более ускоренному созреванию и содержит больше гигантских клеток инородных тел.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

*Поступила в редакцию
19 XI 1956*

ÜBER DIE WIRKUNG EINIGER TUBERKULOSTATIKA AUF DEN ORGANISATIONSPROZESS

G. Loogna

Zusammenfassung

Es wurde bei 120 jungen Kaninchen eine Brandwunde der Leber hervorgerufen und histologisch die unspezifische Wirkung von Phtivazid (ein sowjetisches Isonicotinsäurehydrazid-Präparat) (in täglicher Dosis von 100 und 200 mg pro kg), Streptomycin (50 000 INE pro kg), Paraaminosalicylsäure Natrium (1,5 g pro kg) und Tibon (ein Thiosemikarbazonderivat) (50 mg pro kg) auf den Organisationsprozess des aseptischen nekrotischen Herdes untersucht.

Es konnte festgestellt werden, dass die genannten tuberkulostatischen Präparate während der ersten vier Tage des Experimentes eine Hemmung des Organisationsprozesses bedingen. Bei längerer Versuchsdauer (8 und 12 Tage) konnte man aber mit Hilfe genauer mikroskopischer Messungen zeigen, dass Phtivazid, PAS und Tibon den Organisationsprozess fördern; in diesen Versuchsreihen entwickelte sich nämlich etwa 1,5- bis 2mal mehr Granulationsgewebe als bei den Kontrolltieren. Dabei wurde auch beobachtet, dass bei Verabreichung von Phtivazid und Tibon die Fibrotisation des Granulationsgewebes etwas verlangsamt war. Streptomycin übte keine stimulierende Wirkung auf das junge Bindegewebe aus, beschleunigte aber dessen Umwandlung in Narbengewebe. Bei Verabreichung von PAS trat die gleiche Wirkung bedeutend schwächer zum Vorschein.

Phtivazid in Dosis von 200 mg pro kg Körpergewicht verursachte bei den Kaninchen das Auftreten schwerer Intoxikationssymptome des Zentralnervensystems und Parenchymatose, sowie Fettdystrophie der Leberzellen.

Bei quantitativ unzureichend gefütterten Tieren verlief der Organisationsprozess etwas langsamer, wobei die Fibrotisation des Bindegewebes etwas beschleunigt war, im Granulationsgewebe aber mehr Fremdkörperriesenzellen festgestellt werden konnten.

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

*Eingegangen
am 19. Nov. 1956*