

MÕNINGATE RAVIMITE TOIMEST *TRICHOMONAS VAGINALIS* ELE

II. Osarsooli, sanasiini ja nende komplekssest toimest *in vivo*

J. TERAS,
meditsiiniteaduste kandidaat

Kirjandusest nähtub, et peaaegu kõik praktilises meditsiinis urogenitaaltrakti trihhomoniaasi raviks kasutatavad ravimeetodid on suunatud ainult trihhomonaalse protsessi lokaalsele ravile. See on tingitud peamiselt sellest, et enamik ravimeist on praktikas võetud kasutusele empiiriliselt või ainult *in vitro* katsete põhjal, kuid ka sellest, et trihhomonaalset põletikku käsitlevad paljud praktikud-arstid kuni viimase ajani limaskestade pindmise infektsioonina. Selle juures ei arvestata võimalust, et infektsioon võib olla tunginud ka kudede sügavamatesse kihtidesse.

Lähtudes ülaltoodust pidasime vajalikuks enne meie poolt *in vitro* uuritud [4] ravimite — osarsooli, sanasiini ja nende kombinatsiooni — kliinilisele aprobeerimisele asumist selgitada nende toimet ka *in vivo* *Trichomonas vaginalis* e puhaskultuuridega infitseeritud valgetel hiirtel.

Metoodika

In vivo uurisime ravimite toimet *Trichomonas vaginalis* e puhaskultuuridega intraperitoneaalselt infitseeritud valgetel hiirtel, sest oma varajasema töö [3] põhjal võisime seda katselooma pidada küllalt põhjalikult uuritud testobjektiks. Ka kultuuride ettevalmistamisel ja puhtuse kontrollil võtsime aluseks oma varem kirjeldatud metoodika [3]. Hiirte infitseerimiseks kasutasime eelkatsete põhjal 2 miljonit algloomu. Infitseeritud loomade ravi alustasime 2—3 tundi pärast infitseerimist, kusjuures edaspidi manustasime ravimeid kord päevas. Osale katseloomadest manustasime ravimeid intraperitoneaalselt, osale aga subkutaanselt. Et kirjanduses ei õnnestunud leida töid, kus oleks käsitletud osarsoolnaatriumi toimet valgetele hiirtele parenteraalsel manustamisel, määrasime eelkatsetes kindlaks nimetatud ravimi toksilise annuse valgetele hiirtele. Seejuures selgus, et toksilised nähud tekkisid katseloomadel subkutaansel ja intraperitoneaalsel manustamisel samade annuste juures. Rohkearvuliste eelkatsete põhjal otsustasime *Trichomonas vaginalis* e puhaskultuuridega infitseeritud katseloomade raviks kasutada 2%-list osarsoolnaatriumilahust 0,25 ml (s. o. 5 mg osarsooli) pro dosi. Annuse valikul arvestasime osarsooli kui arseeni sisaldava ravimi omadust organismis kumuleeruda, mis pikaajalisel kasutamisel võib põhjustada kroonilisi mürgistusnähte.

Sanasiini annuse valikul lähtusime Rjabuško [2] tööst, kes uuris sanasiini toimet valgetele hiirtele. Neid andmeid arvestades kasutasime edaspidises töös nii intraperitoneaalseks kui ka subkutaanseks manustamiseks 0,3%-list sanasiinilahust 0,25 ml (s. o. 0,75 mg sanasiini) pro dosi.

Nii osarsooli- kui ka sanasiinilahuse valmistamise ja steriliseerimise metoodika ei erinenud sellest metoodikast, mida kasutasime juba ravimite toime uurimisel *in vitro* [4].

Osarsooli ja sanasiini kompleksse toime uurimisel *in vivo* süstisime katseloomadele 0,25 ml 0,3%-list sanasiini- ja 0,25 ml 2%-list osarsoolilahust (s. o. 0,75 mg sanasiini ja 5 mg osarsooli) pro dosi. Niisugused annused valisime selle tõttu, et samasuguseid kasutasime ka osarsooli ja sanasiini toime eraldi uurimisel, mis võimaldas saada katsetulemusi omavahel võrrelda. Iga *Trichomonas vaginalis* e tüve korral manustasime seitsmele valgele hiirele nii osarsooli, sanasiini kui ka mõlemat ravimit koos. Samasugune arv hiiri jäi iga tüve puhul ka kontrolliks.

Arvestades seda, et trihhomonaalne protsess hiirte organismis areneb välja 7.—10. päeval, olenevalt tüve patogeensusest, manustasime ravimeid katseloomadele enamikul juhtudel 10 päeva. Kui kontrollrühma hiired surid varem, surmasime ka ravitud hiired samal päeval, mil sari viimane kontrollhiir. Hiired lahkasime kohe pärast nende surmist (resp. surma).

Töö tulemuste hindamise ja analüüsi hõlbustamiseks väljendasime hiirte lahkamisel täheldatud patoloogilis-anatoomilised muutused indeksitena 0–10, kusjuures indeks 0 tähistab kõige raskemaid muutusi, indeks 10 aga patoloogiliste muutuste puudumist. Indeksi arvutamisel pidasime silmas tekkinud patoloogilis-anatoomiliste muutuste intensiivsust, trihhomoonaste leidu seroosses ja fibrinoos-mädases eksudaadis ning elundites, kuid ka seda, kas katseloom suri infektsiooni tagajärjel või ta surmati. Ravitud hiirtel ja kontrollhiirtel tekkinud muutuste omavaheliseks võrdlemiseks kasutasime keskmisi indekseid, mis saadi iga katseseeria indeksite summa jagamisel loomade arvuga.

Uurimise tulemused

Osarsooli intraperitoneaalsel manustamisel saadud tulemuste põhjal selgus, et võrreldes kontrollhiirtel tekkinud muutustega, olid patoloogilised muutused ravitud hiirtel märgatavalt nõrgema iseloomuga või puudusid üldse. Parema ülevaate saamiseks esitame tabelis 1 osarsooli intraperitoneaalsel manustamisel saadud tulemused, kusjuures nii ravitud hiirte kui ka kontrollhiirte kohta on toodud keskmised indeksid.

Tabel 1

Keskmised indeksid osarsooli toime kohta *Trichomonas vaginalis*'ele in vivo intraperitoneaalsel manustamisel

Tüve nr.	1	6	9	10	12	13	14	17	25	26
Ravim										
Osarsool	10	3	9	9	10	6	4	6	7	10
Kontroll	3	0	4	2	3	0	1	2	3	2

Tabelist nähtub, et kõige tugevam osarsooli toime ilmnas *Trichomonas vaginalis*'e tüvede 1, 10, 12 ja 26 puhaskultuuridega infitseeritud valgete hiirte ravil. Samal ajal kui ainult üksikutel nimetatud tüvedega infitseeritud ja osarsooliga ravitud hiirtel olid kõhuõõnes tekkinud väikesed trihhomonaalsed muutused, leidsid peaaegu kõikidel samade tüvedega infitseeritud kontrollhiirtel kõhuõõnes rasked põletikulised protsessid. Rohkete piirdunud peritoniidikollete kõrval olid trihhomoonased tunginud neil enamasti maksa, põhjustades seal ulatuslikkude nekrooside tekke. Paljudel juhtudel olid trihhomoonased tunginud ka kõhuõõne lümfisõlmedesse, põrna, kõhunäärmesse ja teistesse elunditesse, põhjustades nendes samuti põletikke ja nekroose.

Osarsooli suhteliselt nõrgem toime ilmnas *Trichomonas vaginalis*'e tüvede 13, 17 ja 25 puhaskultuuridega infitseeritud katseloomade ravil. Et nende tüvedega infitseeritud kontrollhiirtel tekkisid patoloogilised muutused kiiremini ja olid raskema iseloomuga kui tüvedega 1, 10, 12 ja 26 infitseeritud kontrollhiirtel, võib oletada, et nõrgem osarsooli toime oles siin teataval määral ka nimetatud tüvede suuremast patogeensusest.

Osarsooli kõige nõrgem toime avaldus *Trichomonas vaginalis*'e tüvede 6 ja 14 puhaskultuuridega infitseeritud katseloomade ravil. Arvestades seda, et ka enamik mainitud tüvedega nakatatud kontrollhiirtest suri väga ulatuslikkude trihhomonaalsete muutuste tagajärjel suhteliselt lühikese perioodi vältel pärast infitseerimist, võib oletada, et siingi oles osarsooli nõrgem toime tüvede 6 ja 14 suhteliselt suuremast patogeensusest.

Sanasiini intraperitoneaalse manustamise tulemustest parema ülevaate saamiseks esitame tabelis 2 nii ravitud kui ka kontrollrühma hiirte kohta keskmised indeksid.

Tabelist nähtub, et samuti nagu osarsooli korral võib ka sanasiini intraperitoneaalsel manustamisel saadud tulemuste põhjal jagada uuritud tüved kolme rühma.

Tabel 2

Keskmiised indeksid sanasiini toime kohta *Trichomonas vaginalis'*ele *in vivo* intraperitoneaalsel manustamisel

Tüve nr.	1	6	9	10	12	13	14	17	25	26
Ravim										
Sanasiin	3	0	2	8	10	0	4	6	6	10
Kontroll	3	0	4	2	3	0	1	2	3	2

Esimesse rühma kuuluvad tüved, kus sanasiin ei avaldanud peaaegu üldse pidurdavat toimet patoloogiliste muutuste arenemisele (tüved 1, 6, 9 ja 13). Enamikul selle rühma tüvedega infitseeritud ning sanasiiniga ravitud hiirtel ja ka kontrollhiirtel olid kõhuõõnes tekkinud rasked patoloogilised protsessid, mille tagajärjel suurem osa katseloomi suri 5.—10. päeval pärast infitseerimist. Seevastu teise rühma tüvedega (tüved 14, 17 ja 25) infitseeritud ning sanasiiniga ravitud hiirtel olid kõhuõõnes tekkinud muutused suhteliselt nõrgemad kui kontrollhiirtel. Kolmanda rühma tüvedega (tüved 10, 12 ja 26) infitseeritud ning sanasiiniga ravitud hiirtel olid patoloogilised muutused märgatavalt nõrgemad kui kontrollhiirtel, real juhtudel nad puudusid aga üldse.

Kõrvutades saadud tulemusi *Trichomonas vaginalis'*e samade tüvede sanasiinitundlikkusega *in vitro* selgub, et *in vivo* katsetulemused teataval määral olenesid uuritud tüvede sanasiinitundlikkusest. Alljärgnevalt esitame andmed nende tüvede sanasiinitundlikkuse kohta *in vitro*, mida kasutasime hiirte infitseerimiseks:

Tabel 3

Tüve nr.	I rühm				II rühm			III rühm		
	1	6	9	13	14	17	25	10	12	26
Sanasiinitundlikkus <i>in vitro</i>	1 : 3500	1 : 3500	1 : 3500	1 : 7000	1 : 4000	1 : 4000	1 : 8000	1 : 3500	1 : 7000	1 : 8000

Esitatus nähtub, et esimese rühma kolm tüve (tüved 1, 6 ja 9) olid madala sanasiinitundlikkusega. Võib oletada, et see oligi üheks olulisemaks põhjuseks, miks sanasiini toime puudus ka nende tüvedega infitseeritud katseloomade ravil. Sanasiini raviefekti puudumine suhteliselt kõrge sanasiinitundlikkusega tüvega (tüvi 13) infitseeritud valgete hiirte ravil on võib-olla seletatav selle tüve suhteliselt tugevama patogeensusega (kõik 7 kontrollrühma hiirt surid juba 5.—6. päeval pärast infitseerimist).

On tõenäoline, et ka teise rühma kahe tüve (tüved 14 ja 17) madal sanasiinitundlikkus oli üheks põhjuseks, miks nende tüvedega infitseeritud katseloomade ravil avaldus sanasiini toime nõrgemal kujul kui kolmanda rühma tüvedega infitseeritud loomadel. Samuti võib arvata, et sanasiini nõrgem raviefekt olenes ka tüvega 25 infitseeritud katseloomade ravil teataval määral tüve suhteliselt suuremast patogeensusest. Seda, et sanasiini raviefekt oli seoses tüvede ravimitundlikkusega ja patogeensusega, tõendab ka see, et sanasiini hea raviefekt ilmnes kõikide kolmanda rühma tüvedega infitseeritud valgete hiirte ravil, kusjuures 2 tüve neist (tüved 12 ja 26) olid *in vitro* suhteliselt kõrge sanasiinitundlikkusega, kolmas tüvi aga (tüvi 10), samuti nagu tüved 12 ja 26, suhteliselt nõrgema patogeensusega.

Osarsooli ja sanasiini kompleksse toime uurimisel saadud tulemuste

kohta on esitatud andmed tabelis 4. Parema ülevaate saamiseks ja tulemuste omavaheliseks võrdlemiseks on tabelis toodud ka osarsooli ja sanasiini eraldi uurimisel saadud andmed.

Tabel 4

Keskmsed indeksid sanasiini, osarsooli ja nende kompleksse toime kohta *Trichomonas vaginalis*'ele *in vivo* intraperitoneaalsel manustamisel

Tüve nr.	1	6	9	10	12	14	17	25	26
Ravim									
Sanasiin	3	0	2	8	10	4	6	6	10
Osarsool	10	3	9	9	10	4	6	7	10
Sanasiin + osarsool	10	6	10	9	10	5	8	8	9

Tabelist nähtub, et sanasiini ja osarsooli kompleksset toimet võib ka *in vivo* uurimisel saadud tulemuste põhjal pidada efektiivsemaks nende ravimite toimest üksikult. Seevastu osutus sanasiin, täiesti vastupidi *in vitro* uurimise tulemustele, mitme tüve korral osarsoolist vähem efektiivseks. Kui tüvedega 10, 12, 14, 17, 25 ja 26 infitseeritud hiirte ravil võis sanasiini ja osarsooli toimet pidada peaaegu võrdseks, siis tüvede 1, 6 ja 9 puhul olid sanasiiniga ravitud hiirtel patoloogilised muutused tunduvalt raskemad kui osarsooliga ravitud hiirtel.

Subkutaanselt manustatud osarsooli, sanasiini ja nende kompleksse toime uurimisel *in vivo* saadud tulemuste põhjal selgus, et võrreldes kontrollhiirtel tekkinud muutustega olid ravitud hiirtel patoloogilised muutused mõne tüve puhul suhteliselt nõrgema iseloomuga ja real juhtudel puudusid üldse.

Tabelis 5 on esitatud andmed osarsooli ja sanasiini kompleksisel subkutaansel manustamisel saadud tulemuste kohta.

Tabel 5

Keskmsed indeksid osarsooli ja sanasiini kompleksse toime kohta *Trichomonas vaginalis*'ele *in vivo* subkutaansel manustamisel

Tüve nr.	7	11	16	21	25
Ravim					
Osarsool + sanasiin	6	4	9	1	9
Kontroll	1	2	6	0	3

Esitatud tabelist nähtub, et keskmine indeks oli ravitud hiirtel, võrreldes kontrollhiirtega, tüve 25 korral märgatavalt suurem. Osarsooli ja sanasiini tugev kompleksne toime ilmnes ka tüvedega 7 ja 16 infitseeritud loomadel, kus ravitud hiirtel olid tekkinud patoloogilised muutused samuti märgatavalt nõrgemad kui kontrollloomadel. Osarsooli ja sanasiini kompleksne ravitoime puudus subkutaansel manustamisel aga peaaegu üldse tüvedega 11 ja 21 infitseeritud hiirtel. Nii ravitud kui ka kontrollrühma hiirtel tekkisid siin rasked patoloogilised muutused, mille tagajärjel enamik katseloomi suri 5.—10. päeval pärast infitseerimist. Kas ka subkutaansel manustamisel olenes ravi efekt tüvede ravimitundlikkusest ja patogeensusest, ei saa materjali vähesuse tõttu kindlaks teha. Seda peavad näitama edaspidised katsed.

Meie poolt ravimite uurimisel *in vitro* ja *in vivo* saadud tulemuste põhjal selgub, et urogenitaaltrakti trihhomoniasa raviks laialdaselt kasutatava osarsooli kõrval võib soovitada ka sanasiini. Arvestades seda, et nii *in*

vitro kui ka *in vivo* osutus osarsooli ja sanasiini kompleksne toime tugevaks nende toimest üksikult, on põhjust rakendada ka urogenitaaltrakti trihhomoniasse raviks mõlemaid preparaate paralleelselt.

Lähtudes asjaolust, et urogenitaaltrakti trihhomoniasse on organismi üldhaigus, mis võib vagiina ja ureetra kõrval haarata ka urogenitaaltrakti teisi osasid, ei ole kuigi tõenäoline, et seda infektsiooni saab organismis likvideerida kolpiidi või uretriidi ainult lokaalse raviga. Käesoleva töö autori arvates tekivad sellise ravi korral sagedased retsidiivid just selle tõttu, et sügavimatesse kudedesse ja urogenitaaltrakti kõrgematesse osadesse tunginud trihhomoonastele ei toimi lokaalne ravi. On väga tõenäoline, et selline ravi isegi soodustab ravimiresistentsete tüvede tekkimist. Arvestades oma varajasmate tööde ja käesoleva töö tulemusi oleme veendunud, et urogenitaaltrakti trihhomoniasse ei tohi vaadelda ainult lokaalse protsessina, eraldiseisvana organismi terviklikkusest, vaid seda tuleb käsitleda kui organismi üldhaigust. Seetõttu on vaja trihhomoniasse raviks rakendada vahendeid, mida saab kasutada lokaalsete ravivõtete kõrval ka parenteraalselt. Meie töö tulemuste põhjal sobivad selliseks kompleksseks raviks osarsool ja sanasiin. Neid on kodumaise kirjanduse andmeil edukalt kasutatud mitmete infektsioonide raviks ka parenteraalselt manustades [^{1, 5, 6}]. Nii on olemas küllaldane alus nimetatud ravimite kliiniliseks aprobeerimiseks urogenitaaltrakti trihhomoniasse raviks lokaalse manustamise kõrval ka parenteraalsel teel. Võib oletada, et paremaid tulemusi saadakse parenteraalselt just mõlema ravimi üheaegsel manustamisel.

Järeldused

1) *Trichomonas vaginalis*'e puhaskultuuridega intraperitoneaalselt infitseeritud valgete hiirte ravil osutus osarsool, vastupidi *in vitro* tulemustele, sanasiinist efektiivsemaks.

2) Paremaid tulemusi nii intraperitoneaalsel kui ka subkutaansel manustamisel andis *Trichomonas vaginalis*'e puhaskultuuridega infitseeritud valgete hiirte ravil osarsooli ja sanasiini kombineeritud kasutamine.

3) Osarsooli, sanasiini ja nende kombineeritud kasutamisel olenes ravi efekt tõenäoliselt teataval määral tüvede ravimitundlikkusest ja patogeensus-
sest.

4) Urogenitaaltrakti trihhomoniasse raviks võib praktikas laialdaselt kasutatava osarsooli kõrval soovitada kliiniliselt aprobeerida ka sanasiini ja mõlema ravimi kombinatsiooni nii lokaalselt kui ka parenteraalselt.

KIRJANDUS

1. Новаченко Н. П., Лечение костносуставного туберкулеза саназиним. Труды Украинского института эпидемиологии и микробиологии им. Мечникова. Том XVIII, Антибиотики, 1951, lk. 183—226.
2. Рябушко Е. О., Общее действие саназина и его токсичность. Труды Украинского института эпидемиологии и микробиологии им. Мечникова. Том XVIII, Антибиотики, 1951, lk. 17—24.
3. Teras, J., *Trichomonas vaginalis*'e patogeensus-est. Eesti NSV TA Toimetised, IV köide, 1955, nr. 4, lk. 661—670.
4. Teras, J., Mõningate ravimite toimest *Trichomonas vaginalis*'ele. I. Osarsooli, sanasiini ja nende komplekssest toimest *in vitro*. Eesti NSV TA Toimetised, VI köide, 1957, nr. 4, lk. 355—363.

5. Тихомирова А. А., Опыт лечения туберкулеза глаза саназиним. Труды Украинского института эпидемиологии и микробиологии им. Мечникова. Том XVIII, Антибиотики, 1951, lk. 281—300.
6. Шильман М. Г., Опыт лечения возвратного тифа внутримышечными вливаниями осарсола. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1954, № 8, lk. 52—53.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse
11. VII 1957

О ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВАГИНАЛЬНУЮ ТРИХОМОНАДУ

Сообщение II

О действии осарсола, саназина и комбинации их *in vivo*

Ю. Х. Терас,
кандидат медицинских наук

Резюме

Автор считал необходимым до клинической апробации выяснить действие на *Trichomonas vaginalis in vivo* исследованных им ранее *in vitro* [4] осарсола, саназина и их комбинации. Эти лекарственные вещества вводились как внутривлагалищно, так и подкожно белым мышам, зараженным интраперитонеально чистыми культурами вагинальной трихомонады.

При интраперитонеальном введении осарсола выяснилось, что в сравнении с контрольными животными, патологические изменения в брюшной полости леченных мышей были выражены слабее или вообще отсутствовали. Так как лечебный эффект осарсола при введении его животным, зараженным штаммами с относительно высокой патогенностью, оказался слабее, чем при лечении животных, зараженных штаммами с относительно низкой патогенностью, можно предположить, что лечебное действие осарсола зависит в какой-то мере от степени патогенности штаммов.

Лечебный эффект саназина при интраперитонеальном введении его, так же как и осарсола, зависел как от степени патогенности штамма, так и от степени чувствительности штамма к саназину, причем при лечении животных, зараженных штаммами с относительно низкой чувствительностью, саназин был менее эффективен, нежели при лечении животных, зараженных штаммами с высокой чувствительностью.

В противоположность результатам, полученным *in vitro*, саназин оказался *in vivo* менее эффективным, нежели осарсол.

При одновременном введении осарсола и саназина как внутривлагалищно, так и подкожно были получены лучшие результаты.

По мнению автора, для клинической апробации парентерального способа лечения трихомониаза мочеполовых путей саназиним, осарсом и их комбинацией, наряду с местным применением этих лекарственных веществ, имеются достаточные основания, тем более, что по литературным данным осарсол и саназин с успехом применяются для лечения многих инфекционных заболеваний. Автор полагает, что лучших результатов можно ожидать при одновременном парентеральном введении обоих лекарственных веществ.

Институт экспериментальной и клинической медицины Поступила в редакцию
Академии наук Эстонской ССР 11 VII 1957

ABOUT THE ACTION OF SOME DRUGS ON *TRICHOMONAS VAGINALIS*II. About the Action of Osarsolum, Sanasinum, and the Compound Action of the Mentioned Drugs *in vivo*

J. Teras

Summary

Before the clinical approbation of the drugs the effect of which *in vitro* the author had investigated [4], he considered it of importance to try the effect of those drugs — osarsolum, sanasinum, and their combinations — on *Trichomonas vaginalis in vivo*. With that object he applied these drugs intraperitoneally and subcutaneously to white mice which were infected intraperitoneally with a pure culture of *Trichomonas vaginalis*.

The results of the intraperitoneal application of osarsolum showed that compared with the control mice the treated ones had pathological changes of a considerably weaker character or none whatever. As in case of the strains with stronger pathogenicity osarsolum occurred to be less effective than with those of weaker pathogenicity, it is possible to assume that the effect of the treatment with osarsolum was to a certain degree due to the pathogenicity of the strains of the protozoa. By intraperitoneal application of sanasinum it appeared that, as with osarsolum, the effect of the treatment depended to a certain extent on the pathogenicity of the strains, but also on the sanasinum sensitiveness of the investigated strains, whereby in the treatment of the experimental animal infected with the strains of comparatively low sensitiveness, sanasinum appeared to be less effective than in the case of the strains with higher drug sensitiveness.

Quite contrary to the results *in vitro*, in the case of several strains sanasinum appeared less effective *in vivo* than osarsolum. Better results have been achieved by an intraperitoneal as well as subcutaneous application of osarsolum and sanasinum combined.

As osarsolum and sanasinum, according to the literature, have been used for the treatment of several infections parenterally, the author considers it a sufficient basis for a clinical approbation of these drugs for the treatment of trichomoniasis of the urogenital tract parenterally together with the local application. The author thinks that better results could be hoped for by a simultaneous application of both drugs parenterally.

Academy of Sciences of the Estonian SSR,
Institute of Experimental and Clinical Medicine

Received
July 11, 1957