

PIKEMA AJA KESTEL MANUSTATUD BUTADIOONI TOIMEST STREPTOMÜTSIINIGA RAVITUD JA RAVIMATA EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI KULUSSE

A. VÕSAMÄE,
meditsiinikandidaat

Tuberkuloosi paranemisprotsesse soodustavate vahendite otsimine on tuberkuloosi alal teostatavates uurimistöodes silmapaistval kohal.

Bakteriostaatilisi toimet omavate streptomütsiini, ftivasiidi, PASNa ja teiste ravimite toimel tuberkuloosse põletiku paranemisprotsessides sugenevate iseärasuste kohta on kirjanduses rohkesti nii kliinilisi kui ka eksperimentaalseid andmeid. Kuigi nimetatud ravimid mõjustavad ka makroorganismi, nagu nähtub kirjanduse andmetest, on nende peamine toime suunatud eelkõige haiguse tekitaja vastu. Seoses sellega ei osutu tuberkuloosipuhuste allergiliste ja põletikuliste reaktsioonide kõrvaldamisel ainuüksi etiotroopne ravi nende ravimpreparaatidega alati küllaldaseks.

Silmas pidades ühelt poolt seda, et allergilistel ja põletikulistel protsessidel on suur osatähtsus tuberkuloosi patogeneesis, ja teiselt poolt seda, et spetsiifilistel tuberkuloosivastastel ravimpreparaatidel ei ole märkimisväärsed antiflogistilisi ja antiallergilisi omadusi [24, 27], teostati ENSV TA Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis rida eksperimentaalseid töid, mis seisnesid tuberkuloosi antibakteriaalse ravi kombineerimises mõnede mittespetsiifiliste, kuid antiflogistilist ja antiallergilist toimet omavate ravimite manustamisega. Antibakteriaalse ravivahendina kasutati nendes katsetes streptomütsiini, mittespetsiifiliste ravivahenditena — pentoksüüli, dimedrooli, dibasooli jt. [26, 27]. Katsetest selgus, et mõned mittespetsiifilised ravimid (pentoksüül, dimedrool) tõhustasid streptomütsiinravi efekti. Selle küsimuse uurimiseks võttis käesoleva töö autor vaatluse alla pürasoolderivaadi, nimelt butadiooni toimel kujunevate nihete väljaselgitamise streptomütsiiniga ravitud ja ravimata eksperimentaalse tuberkuloosi kulus.

Butadioon on farmakoloogiliselt tugeva antiflogistilise, analgeetilise ja antipüreetilise toimega [5, 18, 19, 20]. Rea patoloogiliste seisundite korral mõjub ta oma antihistamiinse toime tõttu ka antiallergiliselt [8, 13]. Tema antiallergiline toime ei avaldu järjekindlalt. On kirjeldatud haigusjuhte, kus butadioon ise põhjustas allergiliste seisundite kujunemist [13 jt.] — esmajoones naha ülitundlikkusreaktsioonidena. Butadioonil on täheldatud ka mõõdukat kapillaaride permeaablust vähendavat toimet [5].

Butadiooni toimemehhanismi kõiki detaile veel ei tunta. Kuigi tal farmakoloogiliselt on ühiseid jooni kortisooni ja AKTH-ga, puuduvad andmed selle kohta, et tema toime avaldub esmajoones hüpofüüsi-neerupealiste süsteemi kaudu [13].

Analgeetilise, antiflogistilise ja antipüreetilise toime tõttu leiab butadioon sümptomaatilise ravivahendina laialdast kliinilist kasutamist artriitide (nii reumaatiliste kui ka reumatoidsete) ravis. Sellest vähemal määral kasutatakse teda infektsioossete ja infektsioos-allergiliste põletikuliste protsesside, ühtlasi ka tuberkuloosi puhul. Tuberkuloosi kliinilises ravis on butadiooni kasutatud vähestel juhtudel eksudatiivse pleuriidi ravi-

miseks ilma spetsiifilise antibakteriaalse ravi ajal. Sellised katsed on näidanud head raviefekti, mis väljendus palaviku languses ja eksudaadi kiires resorbeerumises. Uurijad [9, 11, 13], kes märgivad eksudatiivse pleuriidi paranemist butadiooniga ravimisel, ei too andmeid selle kohta, millisel määral mõjustas butadioon kopsukoe tuberkuloosseid muutusi.

Butadiooni laialdase kasutamise puhul artriitide ravimiseks täheldati juhte, kus liigesehaigetel sel ajal aktiveerunud ning kiiresti progresseerunud kaasneva haigusena esinenud tuberkuloos [2, 3, 14, 21]. Et butadioon võib toimida tuberkulooset põletikku raskendavalt, seda tõestasid eksperimentaalselt merisigadel Curzio ja Bertola [4].

Kirjanduses leidub mõningaid kliinilisi andmeid nende haigusjuhtude kohta, kus butadiooni anti tuberkuloosihaigetele koos spetsiifiliste antibakteriaalsete ravivahenditega. Neist andmetest nähtub, et butadioon võib tõhustada antibakteriaalse ravi efekti [10, 12, 15, 17].

Kirjandusest ei õnnestunud leida eksperimentaalsete tööde kirjeldusi butadiooni toime kohta tuberkuloosile põletikule samaaegse spetsiifilise antibakteriaalse ravi puhul. Selle küsimuse eksperimentaalne uurimine on käesoleva töö põhieesmärgiks. Ta pakub huvi nii teoreetiliselt kui ka praktiliselt aspektist, eriti sellepärast, et praktilises meditsiinis kasutatakse pürasooldeerivate, ühtlasi butadiooni mitmesuguste haigusseisundite (eriti artriitide) raviks neil patsientidel, kellel samaaegselt esineb ka tuberkuloos. Käesolevas artiklis esitatakse eksperimentaalse uurimistöö andmeid selle kohta, kuidas pikemaajaline tugev antiflogistiline ravi butadiooniga mõjustab tuberkuloosse protsessi kulgu.

Katsete meetodika

Katseloomadena kasutati 51 merisiga. Nende nakatamiseks süstiti neile subkutaanselt parempoolsesse kubemepiirkonda *Mycobacterium tuberculosis bovinus* nr. 8 ühe kuu vanust kultuuri annuses 0,00001 mg looma kohta. Taolise nakatamise puhul areneb merisigadel lümfo-hematogeenselt generaliseeruv ja suhteliselt aeglaselt progresseeruv tuberkuloos, millesse enamik ravimata loomi 5—6 kuu kestel sureb.

Ravimite manustamist merisigadele alustati 43. haiguspäevast. Kõikidel katseloomadel oli selleks ajaks naha tuberkuliinireaktsioon positiivne. Nakatamisest kuni ravi alguseni kujunenud tuberkuloossete muutuste väljaselgitamiseks surmati 42. nakatamisjärgsel päeval 2 merisiga. Nende lahangu ja koelise materjali mikroskoopilisel uurimisel konstateeriti nakatamiskohale regionaarsetes (ingvinaalsetes) lümfisõlmedes kaseoosset lümfadeniiti, teistes lümfisõlmedes (retroperitoneaalsetes, mesenteriaalsetes, mediastinaalsetes) ja elundites (kopsus, põrnas) — generaliseerunud tuberkuloosse põletiku spetsiifilisi tunnuseid.

Merisead jaotati 4 katserühma nii, et esimeses kolmes rühmas oli 12 ja neljandas rühmas 13 katselooma. Ravimeid manustati II—IV rühmani iga päev, välja arvatud puhkepäevad. I rühma moodustasid kontrollloomad, need ravi ei saanud. II rühma loomadele manustati peroraalselt butadiooni annuses 25 mg 1 kg kehakaalu kohta pro die. III rühma loomadele süstiti subkutaanselt 3000 ühikut looma kohta pro die streptomütsiini, s. o. pool meriseale optimaalsest terapeutilisest annusest (osutub minimaalseks terapeutiliseks annuseks). IV rühma loomad said nii butadiooni kui ka streptomütsiini eespool tähendatud annustes.

Meie katsetes kasutatud butadiooniannus — 25 mg kg kehakaalu kohta päevas — valiti kirjanduse alusel. Butadiooni terapeutiliseks annuseks inimesele on Tsai Fan Yu jt. [16] andmetel 12—27 mg, Yourish jt. [22] järgi 10 mg 1 kg kehakaalu kohta päevas. Rea autorite andmetel [6, 18, 29] ei täheldatud tervetel eri liiki katseloomadel toksilisi nähte butadiooni pikemaajalisel manustamisel annuses 10—100 mg 1 kg kehakaalu kohta päevas. Brodie jt. [1] seletavad katseloomade suhteliselt head talumisvõimet pikema aja kestel manustatavate võrdlemisi suurte butadiooniannuste suhtes sellega, et katseloomad metaboliseerivad butadiooni umbes 15 korda kiiremini kui inimene.

Butadiooni kavatseti käesolevates katsetes manustada II ja IV katserühma merisiga-

dele alates 43. päevast pärast nende nakatamist kuni katse lõpuni. Katsete kestusteks planeeriti 120 päeva ($2\frac{1}{2}$ kuud pärast ravi algust) ja 164 päeva (4 kuud pärast ravi algust). Kummakski tähtjaks oli ette nähtud surmata pooled iga katserühma loomadest. Andmed katsete tegeliku käigu kohta on esitatud tabelis 1. Sealt nähtub, et 120 päeva kestel ilmnis kõrge suremus nendes katserühmades, kus loomad said butadiooni. Seetõttu katkestati 108. haiguspäeval pärast 65 päeva kestnud manustamist butadiooni andmine. Pikema kestusega katsete puhul alustati butadiooni andmist uuesti 150. päevast ja jätkati kuni 164. päevani pärast loomade nakatamist.

Tabel 1

Andmed katsete kulgemise kohta butadiooni, streptomütsiini ja kombineeritud ravi rühma loomadel

Rühm	Ravi	Katseloomade arv	Katsed kestusega kuni 120 päeva				Katsed kestusega kuni 164 päeva			
			Suri			Surmati	Suri			Surmati
			Looma nr.	Katse kestus päevades	Kokku loomi	120. päeval loomi	Looma nr.	Katse kestus päevades	Kokku 100-mi	164. päeval loomi
I (kontroll)	—	12	4 2	92 112	2	4 (nr-d 6, 8, 9, 10)			—	6 (nr-d 1, 3, 5, 7, 11, 12)
II	Butadioon	12	39 43 49 46 41 38 44	49 58 86 86 87 90 113	7	—	42 40	151 158	2	3 (nr-d 45, 47, 48)
III	Streptomütsiin	12			—	6 (nr-d 15, 16, 18, 21, 19, 24)			—	6 (nr-d 13, 14, 17, 20, 22, 23)
IV	Streptomütsiin + butadioon	13	29 32 37 25	53 92 107 113	4	3 (nr-d 26, 34, 35)			—	6 (nr-d 27, 28, 30, 31, 33, 36)

Ravimite toime hindamiseks jälgiti dünaamiliselt katseloomade kehakaalu muutusi, määrati naha tuberkuliinireaktsiooni intensiivsust ja registreeriti lahingul ning mikrokoopilisel uurimisel patoloogilis-morfoloogilisi muutusi.

Tuberkuliinireaktsiooni intensiivsuse määramiseks manustati katseloomadele intrakutaanselt kord kuus kuivast puhastatud tuberkuliinist lahjenduses 1:10 valmistatud lahust annuses 0,1 ml. Tulenusi jälgiti pärast 48 tunni möödumist tuberkuliini süstimisest ja registreeriti Mihhailetsi [27] järgi plussidega.

Patoloogilis-anatoomiliste muutuste intensiivsuse uurimiseks arvatati igas katserühmas Veisfeiler-Leštenskaja [23] järgi välja loomade organite ja lümfisõlmede tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks.

Mikroskoopilisele uurimisele võeti kopsud, põrn, maks ja trahheobronhiaalsed lümfisõlmed. Koeline materjal fikseeriti formaliinis, sisestati tselloidiini. Koelõigud värviti hematoksüliini ja eosiiniga ning hematoksüliini ja pikrofuksiiniga van Giesoni järgi. Kopsukoe lõikudel teostati osaliselt ka hõbedaimpregnatsioon Tibor-Papi järgi.

KATSETE TULEMUSED

Katsed kestusega kuni 120 päeva

Katseloomade suremus. Suurim suremus antud juhul ilmnes selles katserühmas, kus loomadele manustati ainult butadiooni: 12 meriseast suri 7. Mõnevõrra madalam oli suremus neil merisigadel, kellele manustati butadiooni+streptomütsiini: 12 loomast suri 4. Kontrollrühmas suri 12 loomast 2. Spontaanseid surmajuhte ei esinenud selles katserühmas, kus loomad said ainult streptomütsiini.

Kaal. Kontrollrühma, eriti aga streptomütsiiniga ravitud rühma loomadel ei ilmnenuid pärast nakatamist kehakaalu langust. Vastupidi — see suurenes, kusjuures keskmine kaaluüve katse vältel oli kontrollmerisigadel 41 g ja streptomütsiini saanud loomadel 133 g. Loomadel aga, kellele manustati ainult butadiooni, vähenes kehakaal katse kestel keskmiselt 60 g. Loomadel, kes said streptomütsiini+butadiooni, püsis kehakaal enam-vähem samal tasemel, mis nakatamise ajal. Niisiis, hinnates kehakaalu muutusi, ei avaldanud kombineeritud ravi sellist soodsat toimet loomade kasvule nagu ainult antibiootikumi manustamine.

Naha tuberkuliinireaktsiooni intensiivsus antud katseperioodil ei näidanud mingeid seaduspäraseid erinevusi üksikute rühmade vahel. Järelikult ei avaldanud streptomütsiini ega butadiooni meie poolt kasutatud annustes märgatavat toimet organismi spetsiifilisele tundlikkusele tuberkuliini suhtes.

Morfoloogilistest muutustest nakatamispiirkonnas. Katsetes kestusega kuni 120 päeva tekkis enamikul ainult butadiooni või butadiooni+streptomütsiini saanud loomadel (kummaski rühmas 5-el 7-st) nakatamispiirkonnas haavand. Kontrollrühmas esines haavand pooltel katseloomadel (3-el 6-st). Seevastu leiti ainult streptomütsiiniga ravitud loomadel haavand ühel juhul kuuest.

Tuberkuloosi generalisatsioon. Kontrollrühma loomadel konstateeriti järgmisi makroskoopilisi muutusi. Nakatamiskohale regionaarsed (parempoolsed ingvinaalsed) ja teised lümfisõlmed olid tugevasti suurenenud, läbimõõduga enamasti üle 1—1,5 cm. Seejuures oli nakatamiskohale regionaarsete lümfisõlmede kude peaaegu kogu ulatuses asendunud veeldunud kaseosse massiga. Elundites (kopsudes, maksas ja põrnas) täheldati laialdaselt generaliseerunud tuberkulooset protsessi: kõikjal leidis disseminatsioonikoldeid kõbrukeste näol. Põrnas ja kopsudes oli neid arvukalt, kohati laatusid nad suuremateks konglomeraatideks. Maksas leidis kõbrukesti mõnel loomal arvukalt, teistel vähem. Aneemilisi infarkte esines üksikute väheldaste kolletena enamikul kontrollloomadel põrnas. Elundite ja lümfisõlmede tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks oli kontrollmerisigadel 16,8 (vt. tab. 2).

Mikroskoopiliselt iseloomustasid elundite tuberkulooset põletikku põhiliselt spetsiifilised produktiivsed koemuutused, millele real juhtudel lisandus suhteliselt laialdasi alteratiivset ja eksudatiivset laadi muutusi põrnas, kopsudes ja trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes. Kopsude tuberkuloosse kahjustuse intensiivsus polnud kõikidel kontrolljuhtudel ühesu-

Elundite ja lümfisõlmede tuberkuloosse kahjustuse intensiivsus

Rühm	Ravi	Katselooma nr.	Käse keetus päevades	Nakatamis-piirkond	Regionaarne lümfisõlm	Teised lümfisõlmed	Põrn	Maks	Kopsud	Kahjustus-indeks	
										individuaalne	keskmine
(kontroll)	I	4	92	++	++	++	++++	++++	++++	18	16,8
		6	112	+	+++	++	++++	++++	++++	18	
		8	117	+	++	++	++++	++++	++++	17	
		8	120	+	+++	++	++++	±	++++	14,5	
		9	120	++	++	++	++++	+++	++++	17	
		10	120	++	++	++	++++	+++	++++	17	
		1	164	++	++++	++++	++++	+++	++++	21	20,4
		3	164	+	+++	+++	++++	++++	±	15,5	
		5	164	++	++++	+++	++++	++++	++++	21	
		7	164	++	++++	++++	++++	++++	++++	22	
		11	164	++	++++	++++	++++	++++	++++	22	
		12	164	+	++++	++++	++++	++++	++++	21	
II	Butadioon	39	49	+	+++	++	+++	++	+	12	18,4
		43	58	++	++	++	+++	++	++	13	
		49	86	++	+++	+++	++++	++++	++++	20	
		46	86	+	+++	++	++++	++++	++++	18	
		41	87	++	++	++	++++	++++	++++	18	
		38	90	++	++	++	++++	++++	++++	18	
		44	113	++	++	++	++++	++++	++++	18	
		42	151	++	++	+++	+++	++++	++++	19	19,6
		40	158	++	+	+	+++	++++	++++	17	
		45	164	+	+++	+++	+++	++++	++++	21	
47	164	+	+++	+++	+++	++++	++++	19			
48	164	++	+++	+++	+++	++++	++++	22			
III	Streptomütsiin	15	120	+	++	+	—	—	++	6	13,2
		16	120	+	++	++	++++	±	+++	12,5	
		18	120	+	++	++	++++	+++	++++	16	
		19	120	+	++	++	++++	++	++++	15	
		21	120	++	++	++	++++	+++	++++	17	
		24	120	+	++	++	++++	±	+++	12,5	
		13	164	+	++++	+++	++++	±	++++	16,5	17,1
		14	164	+	++++	+++	++++	±	++++	16,5	
		17	164	+	++++	+++	++++	+++	++++	20	
		20	164	+	++++	++	++++	±	++	13,5	
22	164	+	++	++	++++	++	+++	15			
23	164	++	+++	+++	+++	+++	+++	21			
IV	Streptomütsiin + butadioon	29	53	+	++	++	++	++	±	9,5	15,3
		32	92	++	++	++	+++	++++	++	15	
		37	107	++	++	++	++++	+	++	13	
		25	113	++	++	++	++++	++++	++++	18	
		26	120	+	++	++	+++	±	++++	12,5	
		34	120	++	++	++	++++	++	++++	16	
		35	120	++	++	++	++++	+++	++++	17	
		27	164	++	++++	++++	+++	±	++	16,5	13,9
		28	164	+	++++	++	—	±	—	7,5	
		30	164	+	+++	+++	+++	±	+++	15,5	
31	164	++	++	+++	+++	±	+++	15,5			
33	164	+	+++	++	+++	+	+++	15			
36	164	+	+++	+++	+++	±	+	13,5			

gune. Peale arvukate produktiivsete, peamiselt epitelioidsetest rakkudest koosnevate disseminatsioonikollete (tuberkulite ja suuremate tuberkuloossete kollete) leidis enamikul kontrollmerisigadel üksikuid, paaril juhul mitmeid kaseoose pneumoonia lobulaarseid koldeid. Suurem osa viimastest oli ümbritsevast õhku sisaldavast kopsukoest piiristunud: juustundunud eksudaadiga pneumoonilist kollet ümbritses difuusset tuberkuloosset granulatsioonkoest võõnd. Kõikidel kontrollloomadel esines tuberkuloosne peri- ja panbronhiit, mis oli enamasti produktiivset laadi. Kaseoosultseroosset endo- ja panbronhiiti täheldati vaid üksikjuhtudel ja vähestes bronhiharudes.

Reparatiivsed protsessid, eeskätt tuberkuloossete kollete armistumine, avaldusid kontrollloomade põrnas ja kopsudes nõrgalt, trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes ja maksas mõnevõrra intensiivsemalt.

II katserühmas, ainult butadiooni saanud 5 meriseal, kes surid 86.—113. päeval pärast nakatamist (43—65 päeva kestnud butadiooni manustamise järel), leiti elundite makroskoopilisel vaatlusel juba ulatuslikumaid ja raskemaid tuberkuloosseid kahjustusi, võrreldes kontrollrühmaga. Kui kontrollloomade maksas ja põrnas leidis vaid üksikuid kaseosikoldekesi või need puudusid hoopis, siis butadiooni saanud loomade maksas ja põrnas oli peamiselt ainult kaseosikoldekesi. Ka aneemilisi infarkte oli kõnesoleva rühma merisigade maksas ja põrnas tunduvalt rohkem. Elundite ja lümfisõlmede tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks oli II katserühmas 18,4 (vt. tab. 2).

Mikroskoopiliselt olid elundite ja kopsuvärati lümfisõlmede tuberkuloossed muutused enamikul butadiooni saanud loomadel polümorfsemad kui kontrollmerisigadel. Trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes esines kõigil butadiooni saanud loomadel suuremaid veeldunud kaseoose massi koldeid (kontrollrühmas oli neid vaid ühel kolmandikul juhtudest). Kopsus oli 3 loomal 5-st mitte produktiivkoldeline disseminatsioon, nagu kontrollmerisigadel, vaid eksudatiivset ja alteratiivset laadi muutusi tuberkuloosse, osalt kaseoose pneumoonia näol. Ühel katseloomal täheldati kaseoospneumoonilise protsessi foonil ka arvukate kaverniikulite teket.

Reparatiivsed protsessid tuberkuloossete kollete armistumisena avaldusid butadiooni saanud ja 86.—113. haiguspäeval surnud merisigadel veelgi nõrgemini kui kontrollloomadel. Eriti võis seda märgata kopsudes ja põrnas, kus armistumise tunnused peaaegu puudusid.

Lisaks spetsiifilistele põletikulistele muutustele esines butadiooni saanud merisigadel laialdane mittespetsiifiline düstroofilis-nekrootiline maksaparenhüümi kahjustus, mida sellises ulatuses ei leitud ühelgi kontrollloomal. See maksakoe kahjustus väljendus nii arvukate nekroosikollete (mikronekrooside ja ka suuremate nekrootiliste alade) kui ka maksarakkude paigutise rasvastuse näol.

75 päeva kestnud streptomütsiinravi järel 120. päeval pärast nakatamist surmatud 6 meriseal leiti makroskoopilisel uurimisel elundites ja lümfisõlmedes generaliseerunud tuberkuloosi tunnuseid, kusjuures tuberkuloossete kollete disseminatsioon oli hõredam kui kontrolljuhtudel — seda eriti kopsudes ja maksas. Elundite tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks oli 13,2 (vt. tab. 2).

Mikroskoopiliselt oli tuberkuloosne põletik katseloomade elundites ja lümfisõlmedes streptomütsiinravi puhul monomorfsem kui kontrollloomadel, väljendudes peamiselt produktiivset laadi koemuutustena. Tugevamini oli kahjustatud põrn, kus spetsiifilised põletikulised muutused olid ainult mõnevõrra väiksema ulatusega kui kontrollloomadel. Põrnatuberkulite armistumine avaldus niisama nõrgalt kui kontrolljuhtudel. Märksa intensiivsemalt kui põrnas oli tuberkuloosne protsess paranenud streptomüt-

siini toimel maksas. Maksakoe peaaegu normaalse struktuuri foonil ei avastatud spetsiifilisi põletikulisi muutusi ühel kolmandikul surmatud katseloomadel (2 loomal).

Teisel kolmandikul esines tuberkuleid vähem kui kontrolljuhtudel, kusjuures osa neist oli armistunud. Ülejäänud kahel loomal esines tuberkuleid võrdselt kontroll-loomadega. Arvukamalt kui kontrollmerisigadel leiti kõikidel streptomütsiiniga ravitud loomadel maksakoes paraspsüüfiliste muutustena lümfohistiotsütaarse rakuliste elementide ümaraid kogumeid, mida kirjanduse andmete põhjal [28, 30] tuleb pidada streptomütsiinravi toimel paranenud tuberkuliteks. Kopsukoes omased hõredalt paiknevad disseminatsioonikolded produktiivset iseloomu, samuti nagu maksas ja põrnas. Ka bronhides esines kõnesolevatel merisigadel tuberkuloosseid muutusi vähem kontroll-loomadest.

Märkimisväärse erinevusena kontrollrühmast esines streptomütsiiniga ravitud merisigadel kopsudes leiduvates tuberkulites ja ka suuremates tuberkuloosetes kolletes intensiivsete reparatiivsete, eeskätt fibroplastiliste protsesside tunnuseid. Arvukamalt kui armistuvaid epitelioidrakulisi tuberkuleid ja koldeid leidis kopsukoes mittespsüüfilisest granulatsioonikoost (fibroblastidest, vähestest histiotsütaarsetest elementidest ja lümfootsüütidest) koosnevaid väikesi tähekujulisi koldekesi. Seesuguste tuberkuloosete põletikule spetsiifiliste rakuliste elementideta (epitelioidsete rakudeta ja Langhans-Pirogovi hiidrakkudeta) armikeste teket streptomütsiini toimel on kirjeldanud mitmed uurijad [8, 28 jt.].

Ka paraspsüüfilised muutused väljendusid streptomütsiini saanud katseloomade kopsukoes tugevamini kui ravimata merisigadel, avaldades eeskätt alveoolide vaheseinte paksenemises lümfohistiotsütaarse rakuliste elementide rohkenemisest.

Merisigadel, kellele manustati streptomütsiini kombineeritult butadiooniga, oli tuberkuloosne protsess elundites laialdasem kui ainult streptomütsiini saanutel. Katsete vältel suri 4 looma, 3 looma surmati. Nii lahanguleid kui ka mikroskoopilise uurimise andmed tuberkuloosete disseminatsioonikollete rohkuse, iseloomu ja reparatiivsete protsesside intensiivsuse kohta olid sarnased kontrollmerisigadel esinenud nähtudega. Makroskoopiliselt oli elundite tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks kõnesolevas rühmas 15,3 (vt. tab. 2). Selles katserühmas väljendus butadiooni negatiivne toime antibiootikumi raviefektile eelkõige paranemisprotsesside pidurdamises: kopsukoes ei täheldatud seesuguseid armistuvaid ega paranenud tuberkuleid, nagu neid esines ainult antibiootikumi manustamise korral. Kombineeritud ravi puhul arenes tuberkuloosne põletik siiski mõnevõrra healoomulisemalt kui ainult butadiooni manustamisel. Ka ei täheldatud katseloomade maksakoes sel juhul nii tugevat mittepsüüfilist düstroofilis-nekrootilist kahjustust nagu ainult butadiooni manustamise korral.

Katsed kestusega kuni 164 päeva

Katseloomade suremus. Kontrollrühmas, streptomütsiinravi ja kombineeritud ravi rühmas ei esinenud 120.—164. katsepäevani spontaanseid surmajuhte; kõik loomad surmati pärast katseperioodi möödumist (vt. tab. 1). Butadioonirühmas ei täheldatud 109.—150. katsepäevani (s. o. ravivabal perioodil) ühtki surmajuhtu. Butadiooni uuesti manustamise järel pärast 150. katsepäeva kuni katseperioodi lõpuni suri selles rühmas 2 merisiga; ülejäänud 3 looma surmati pärast katseperioodi möödumist.

Kaal. Butadioonirühmas oli katseloomade keskmine kaaluive märgatavalt madalam kui kontrollrühmas (vastavalt 41 ja 116 g). Kontrollrüh-

mast tunduvalt kõrgem kaaluive tuli ilmsiks streptomütsiinravi saanud merisigadel (183 g). Suurim keskmine kaaluive (232 g) esines antud katsetes neil merisigadel, kellele manustati streptomütsiini kombineeritud butadiooniga.

Naha tuberkulliinireaktsiooni intensiivsuses ei täheldatud 164 päeva kestnud katsetes, nagu 120-päevastes katseteski, mingeid seaduspäraseid, manustatavast ravimist sõltuvaid muutusi.

Morfoloogilistest muutustest nakatamispiirkonnas. Enamikul kontroll- ja butadioonirühma loomadel esines nakatamispiirkonnas haavand. Streptomütsiiniga ravitud merisigadel leidis haavand vaid ühel juhul kuuest ja kombineeritud ravi rühmas — ühel kolmandikul loomadel (2 loomal).

Tuberkuloosi generalisatsioon. Kõikidel kontrollrühma loomadel konstateeriti lümfisõlmede ja elundite makro- ning mikroskoopilisel uurimisel laialdaselt generaliseerunud tuberkulooset põletikku. Tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks oli 20,4 (vt. tab. 2). Võrreldes 120-päevaste katsetega oli tuberkuloosne protsess kopsudes progresseerunud: disseminatsioonikoldeid esines arvukamalt, nad olid suuremad ja laatusid laialdaselt, mistõttu õhku sisaldavat kopsukudet oli säilinud vähesel määral.

Pooltel kontrolljuhtudel oli kopsutuberkuloos ülekaalukalt produktiivset laadi. Esines peamiselt epitelioidrakulisi tuberkuloosseid koldeid vähese kaseosiga, vähemal määral tuberkuleid ja üksikuid kaseosse pneumoonia jääkkoldeid organiseerumisjärgus; bronhides esines produktiivne tuberkuloosne peri- ja panbronhiit, kohati oblitereeriv bronhiit. Ülejäänud pooltel kontrolljuhtudel oli tuberkuloosne kopsuprotsess laialdasem ja polümorfsem. Neil loomadel leidis rohkesti mitmesuguse suurusega kaseosse pneumoonia koldeid, millest osa oli organiseerumisjärgus. Mõnes kaseospneumoonilises koldes leidis kaverniikul. Ka bronhide spetsiifiline põletikuline kahjustus oli neil merisigadel laialdane, kohati, eriti kaverniikulite läheduses, kaseos-ultseroosse iseloomuga. Kopsu tuberkuloossete kollete armistumine avaldus kontrollloomadel nõrgalt ka neil juhtudel, kus spetsiifilised kopsumuutused olid ülekaalukalt produktiivset laadi. Paraspetsiifilistest muutustest täheldati peribronhiaalse ja perivaskulaarse koe tugevat skleroosi. Kõikide kontrollloomade kopsukoos esines ka fibroos-atelektaatilisi piirkondi.

Maksas, põrnas ja lümfisõlmedes oli spetsiifiliste põletikuliste muutuste ulatus ja iseloom samalaadne kui 120-päevastes katsetes. Armistumisprotsess maksa ja trahheobronhiaalsete lümfisõlmede tuberkulites ja tuberkuloossetes kolletes oli 120.—164. haiguspäevani märgatavalt intensiivistunud. Seevastu armistumine põrnas, nagu kopsudeski, avaldus nõrgalt. Maksas kaasnes enamikul kontrollloomadel spetsiifilistele põletikulistele muutustele paraspetsiifilist laadi krooniline interstitsiaalne hepatiit ja kohati maksatsirroos.

Butadioonirühma merisigadel, kes surid või surmati 151.—164. päeval pärast nakatamist, sarnanesid kopsumuutused 3 juhul 5-st nendel kontrollloomadel esinenud muutustega, kellel täheldati raskemat tuberkulooset kahjustust kopsudes. Kahel butadiooni saanud loomal avaldus kopsutuberkuloos veelgi raskemal kujul — peamiselt alteratiivsete ja eksudatiivsete muutustega (polükavernoos konflueeruva tuberkuloosse, osaliselt kaseosse pneumoonia foonil). Ka armistumistunnuseid leidis viimasel kahel juhul veelgi vähemal määral kui kontrollmerisigadel. Enamiku pneumooniliste kollete ümber polnud kujunenud difuusselt tuberkuloosest granulationkoest võõndit. Viimasest kahest loomast suri üks pärast ühe, teine pärast kaheksa päeva möödumist, arvestades butadiooni manustamise jätkamisest. Kirjeldatud kopsuprotsess ei võinud olla viimase 1—8 päeva kestel välja kujunenud, vaid ta pidi esinema

juba varem. Nende juhtude põhjal näib, et kui merisigadel esineb kopsudes laialdane eksudatiivsete-alteratiivsete muutustega tuberkuloosne protsess, mis võis kujuneda butadiooni pikemaajalise manustamise tagajärjel, siis butadiooni andmise jätkamist loomad ei talu.

Teiste uuritud elundite ja trahheobronhiaalsete lümfisõlmede tuberkuloossetes muutustes ei esinenud butadioonirühma loomadel kuni 164 päeva kestnud katsetes olulisi erinevusi, võrreldes kontrollmerisigadega.

Streptomütsiinirühma loomadel ei olnud tuberkuloosne protsess 164. katsepäevaks progresseerunud, võrreldes 120. nakatamisjärgse päevaga, vaid oli oma arengus peatunud ja osalt taandarenenud. Intensiivistunud olid reparatiivsed protsessid fibrotisatsiooni näol, eriti maksas ja trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes, mõnel juhul ka kopsudes. Siiski esines kõigil selle katserühma loomadel generaliseerunud tuberkuloosne protsess, sest spetsiifilisi produktiivseid disseminatsioonikoldeid leidis, nagu teistegi katserühmade loomadel, kõikides elundites ja lümfisõlmedes. Makroskoopiliselt oli elundite ja lümfisõlmede tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks 17,1 (vt. tab. 2).

Kombineeritult streptomütsiini + butadiooni saanud merisigadel ei erinenud tuberkuloossed muutused makro- ega mikroskoopiliselt ainult streptomütsiini saanud katseloomadel esinenud muutustest. Elundite ja lümfisõlmede tuberkuloosse kahjustuse keskmine indeks oli antud juhul 13,9 (vt. tab. 2).

*

Kirjeldatud katsetest selgub, et butadiooni manustamine tuberkuloosi põdevatele merisigadele annuses 25 mg pro kg kehakaalule päevas kuni 79 päeva kestel (ravi alustamise korral tuberkuloosse põletiku generaliseerumise varajasel järgus) raskendab enamikul juhtudel tuberkuloosse protsessi kulgu, põhjustades selle kiiremat progresseerumist ja katseloomade varajasemat surma. Seda fakti tõendavad järgmised asjaolud:

1) Merisigade kehakaalu tunduv langus butadiooni manustamise perioodil. Teistes katserühmades loomade kehakaal ei langenud.

2) Raskemate ja laialdasemate tuberkuloossete muutuste esinemine butadiooni saanud loomadel. Makroskoopiliselt olid 86.—113. haiguspäeval surnud merisigadel elundite tuberkuloossed kahjustused juba nii laialtulatavate nagu kontrollmerisigadel enamasti alles 164. haiguspäevaks. Mikroskoopiliselt leidis eksudatiivse ja alteratiivse koereaktsiooni tüüpi muutusi (maksas ja põrnas kaseosikoldeid ja infarkte, kopsudes tuberkuloosse pneumoonia koldeid) butadiooni saanud merisigadel ulatuslikumalt kui kontrollloomadel.

Pikemat aega (43—79 päeva) manustati butadiooni vastava katserühma 10 loomale; ülejäänud 2 looma surid juba butadiooni lühemaajalisel (kuni 43 päeva kestnud) manustamisel. 5 katseloomal nimetatud kümnest avastati kopsudes kas peamiselt või ainult alteratiivset ja eksudatiivset laadi tuberkuloosseid muutusi sellises ulatuses, nagu neid ei esinenud ühelgi kontrollloomal. See näitab, et käesolevates katsetes täheldatud infektsioosse protsessi — tuberkuloosse põletiku — puhul ei avaldunud butadiooni antiflogistiline toime, mida kirjanduses konstateeritakse mitteinfektsioossete eksudatiivsete põletikkude puhul, vaid vastupidi: real juhtudel soodustas butadioon laialdaste eksudatiivsete põletikkude muutuste teket, eriti kopsudes.

Meie katsete tulemused butadiooni raskendava toime kohta tuberkuloossete põletikku on kooskõlas Curzio ja Bertola [4] eksperimentaalse uurimuse andmetega, kuigi nende katsetingimused erinesid mõnevõrra meie omadest (tuberkuloosi tunduvalt kiirem kulgu Curzio-Bertola

katsetes). Meie eksperimentaalsed andmed ei ole vastuolus ka nende väheste kliiniliste tähelepanekutega, mis näitasid, et liigesepõletikkude ravimisel butadiooni kasutades võib kaasneva haigusena esinenud tuberkuloos progresseeruda [2, 3, 21].

Põhjusi, miks butadioon avaldab tuberkuloosi puhul ebasoodsat toimet, võib väheste selle kohta ilmunud kirjanduses leida rohkesti. Von Rechenbergi [13] andmeil soodustab butadioon infektsioosete protsesside korral haigusetekitajate levikut eelkõige oma antiflogistilisest toimest tingitud mitteküllaldase lokaalse põletikulise tõrjereaktsiooni tõttu. Mitteküllaldane lokaalne põletikuline tõrjereaktsioon, mis tekib butadiooni manustamise puhul, viibki von Rechenbergi andmete järgi vahel infektsioosete protsesside túsistumisele septiliste seisundite kujunemisega.

Kas tuberkuloosne põletik areneb paranemise või edasise progresseerumise suunas, see sõltub teatavasti mitmesugustest teguritest, mis määravad organismi reaktiivsuse. Nii on olulisteks faktoriteks organismi aktiivse sidekoe seisund ja immuunhematoloogiline seisund. Kirjanduses leidub andmeid [7, 13], mille kohaselt butadiooni bioloogilise toime hulka kuulub ka võime pidurdada koevohangut, muu hulgas ka granulatsioonkoe kasvu aktiivsust, vähendada makrofaagide aktiivsust ja avaldada pärssivat toimet lümfaatilise süsteemi funktsioonidele. Lümfaatilist kude kahjustava toime tõttu on butadiooni heade tulemustega kasutatud lümfo-granulomatoosi ja leukeemiate ravimisel [7]. Et butadiooni pikemaajaline manustamine tuberkuloosi põdevatele merisigadele pidurdab lümfaatilise süsteemi talitlust, sellele osutas meie katsetes nõrk lümfotsütaarne infiltratsioon tuberkuloosse põletiku kolletes (eriti kopsudes). Reparatiivsete protsesside (armistumise) nõrkust või koguni puudumist butadiooni saanud katseloomade tuberkuloossetes kolletes tuleb seletada butadiooni pidurdava toimega fibroblastide kasvu intensiivsusele.

Oma katsetes täheldasime butadiooni toimel sügenenud mittespetsiifilist maksaparenhüümi düstroofilis-nekrootilist kahjustust. Eriti laialt ulatuslik oli see neil merisigadel, kes surid butadiooni pikemaajalise manustamise perioodil, 58—113 päeva pärast nakatamist (15—65 päeva kestnud butadiooni andmise järel). Nendel juhtudel tuleb kõnesolevaid mittespetsiifilisi nekrootilisi muutusi maksaparenhüümis vaadelda ühena neist olulistest kahjustustest, mis tingisid butadiooni saanud loomade varajase surma. Maksakahjustust süvendas veel see, et alteratiivne koereaktsioon avaldus tugevasti ka spetsiifilistes põletikulistes maksamuutustes (enamik tuberkuleid olid suuremal või vähemal määral tsentraalselt kaseossed).

Meie katsetest nähtub, et streptomütsiini manustamine tuberkuloosi põdevatele merisigadele pikema aja (kuni 120 päeva) kestel annuses 3000 ühikut päevas looma kohta, mida hakati süstima tuberkuloosse põletiku generaliseerumise varajases järgus, pidurdab tunduvalt spetsiifilise põletikulise protsessi progresseerumist ja soodustab reparatiivseid, eeskätt fibroplastilisi protsesse, kuid ei vii tuberkuloosete muutuste täielikule paranemisele. Tuberkuloosse protsessi healoomulisemale kulgemisele streptomütsiinravi tingimustes viitab asjaolu, et selle katserühma loomad ei esinenud spontaanseid surmajuhte, mida täheldati kõigis teistes katserühmades. Ka keskmine kaaluüve oli streptomütsiiniga ravitud merisigadel katse kestel tunduvalt kõrgem kui kontrollmerisigadel. Meie tähelepanekud streptomütsiini toime kohta vastavad Mihhailetsi [26] ja Kaminskaja [25] eksperimentaalsetele andmetele, mis on saadud selle antibiootikumi kasutamisel samades katsetingimustes.

Katsetest, kus kasutati kombineeritud ravi streptomütsiini (manustati kuni 79 päeva) + butadiooni (manustati kuni 65 päeva) näol, selgub, et

enamikul juhtudest halvendab butadioon antibiootilise ravi efekti, soodustades tuberkuloosse protsessi kiiremat progresseerumist ja põhjustades osa katseloomade varajasemat surma. Suremus kombineeritud ravi rühmas oli kõrgem kui kontrollrühmas, kuid madalam kui butadioonirühmas. Tuberkuloosse protsessi raskemale kulule ülaltähendatud kombineeritud ravi tingimustes viitavad ka morfoloogilise uurimise tulemused loomadelt, kes olid katses kuni 120 päeva ja selle vältel või lõpul surid või surmati. Neil juhtudel võis konstateerida elundites laiaulatuslikku tuberkulooset kahjustust, pidurdunud paranemisprotsesse ja nõrgemat lümfotsütaarset infiltratsiooni, võrreldes ainult streptomütsiini saanud merisigadega.

Kirjeldataud juhtudest mõnevõrra erinevad olid tuberkuloosse põletiku morfoloogilised iseärasused nendel kombineeritud ravi saanud merisigadel, kes elasid 164. päevani pärast nakatamist. Siin ei erinenud lümfisõlmede ja elundite tuberkuloossed muutused ainult streptomütsiini saanud loomade omadest. Sellel katseperioodil ei ilmnenud, et butadiooni manustamine oleks vähendanud antibiootilise ravi efekti. Tõenäoliselt on siin põhjuseks see, et pärast butadiooni manustamise katkestamist 108. haiguspäeval jätkati butadioonivabal perioodil streptomütsiinravi. Viimase toime paranesid aja jooksul need raskemad tuberkuloossed muutused, mis võisid tõenäoliselt esineda varasema pikaajalise kombineeritud ravi perioodil.

Seega järeldub meie katsetest, et butadiooni pikemaajaline manustamine ei mõju soodsalt streptomütsiinravi efektile, vaid võib seda isegi vähendada. Seepärast ei saa soovitada tuberkuloosi kliiniku jaoks streptomütsiinravi kombineerimist butadiooniga pikema aja kestel. Juhul kui osutub vajalikuks kasutada butadioonravi mistahes indikatsiooniga patsientidel (eeskätt liigesepõletikkude puhul), kellel samaaegselt leidub kopsudes või mujal tuberkuloosseid muutusi (ka kustunud protsessi koldeid), tuleb butadioonraviga üheaegselt rakendada spetsiifilist tuberkuloosivastast ravi, et vältida tuberkuloosse põletiku eksatserbeerumist ning progresseerumist.

Kerkib küsimus, kas tuberkulooset põletikku raskendav toime butadiooni puhul on tingitud tema liiga pikaajalisest manustamisest. Kuidas mõjustab tuberkuloosi kulgu butadiooni manustamine lühema aja, näiteks 10 päeva kestel (millist moodust humaanmeditsiinis kasutataksegi mitmesuguste haiguste ravimiseks sagedamini kui pikemaajalist butadioonravi), see jääb meie edasise uurimise ülesandeks.

KIRJANDUS

1. Brodie, B. B., Lowman, E. W., Burns, J. J., Lee, P. R., Chenkin, T., Goldman, A., Weiner, M., Steele, J. M., Observations on the Antirheumatic and Physiologic Effects of Phenylbutazone (Butazolidin) and Some Comparisons with Cortisone. *Amer. J. Med.*, 1954, vol. 16, No. 2, lk. 181—190.
2. Coste, F., Antoine, B., Constitution explosive d'une tuberculose pulmonaire bilaterale, au cours d'un traitement par la phenylbutazone. *Rev. rhumatisme*, Décembre 1954, 21 année, No 12, lk. 850—851.
3. Coste, F., Chevallier, J., Françon, J., Un cas de coxalgie bilaterale traitée par la phenylbutazone associée aux médicaments antibacillaires. *Rev. rhumatisme*, Mai 1954, 21 année, No 5, lk. 420—422.
4. Curzio, A., Bertola, G., Tuberculosis sperimentale e fenil-butazone. *Arch. tisiol. e malatt. appar. respiratorio*, Ottobre 1956, vol. XI, № 10, lk. 767—777.
5. Domenjoz, R., Some Pharmacological Aspects of Phenylbutazone (Butazolidin T. M.), a New Antirheumatic. *Internat. Rec. Med.*, 1952, vol. 165, lk. 467—472.
6. Hazleton, L. W., Tusing, Th. W., Holland, E. G., Acute and Chronic Toxicity of Butazolidin. *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1953, vol. 109, No. 4, lk. 387—392.

7. Heilmeyer, L., Hartwerth, H. G., Doxie, J., Krauss, R., Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Butazolodin und seine Anwendung bei Leukämien, neoplastischen Prozessen und Lymphogranulomatosen. *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, lk. 161—175.
8. Huebschmann, P., Die pathogenetischen und pathologisch-anatomischen Grundlagen der menschlichen Tuberkulose. Stuttgart, 1956.
9. Palamidessi, C., Trattamento delle pleuriti parapneumotoraciche con preparati pirazolici. *Giorn. med. e fisiol.*, 1955, 4, No 1, lk. 121—127. (Ref.: *Реп. ж.*, *Биол.*, 1956, № 22, lk. 511, No. 97714.)
10. Pestel, M., Ravina, A., Action sur les processus tuberculeux pulmonaires, lymphatiques et osseux d'une médication associant la chimiothérapie antiinflammatoire et antituberculeuse. *Presse méd.*, 1956, vol. 64, nr. 71, lk. 1615—1617. (Ref.: *Z. Tuberk. und Erkrankungen der Thoraxorgane*, 1958, Bd. 112, H. 3—4, lk. 242.)
11. Pestel, M., Ravina, A., Action de certains dérivés pyrazolés sur les symptômes généraux et fonctionnels de la pleurésie seroubrineuse et de la tuberculose pulmonaire. *Presse méd.*, 1953, 6 Juin, lk. 805—807.
12. Pestel, M., Ravina, A., La part des processus inflammatoires non spécifiques dans l'évolution des lésions tuberculeuses. Leur influence sur une conception nouvelle du traitement. *Presse méd.*, 1954, 22 Mai, lk. 775—776.
13. von Rechenberg, H. K., Phenylbutazon, Butazolodin. Unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Stuttgart, 1957.
14. Steinbrocker, O., Berkowitz, S., Ehrlich, M., Elkind, M., Carp, S., Phenylbutazone Therapy of Arthritis and Other Painful Musculoskeletal Disorders. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1952, vol. 150, Nov. 15, lk. 1087—1091.
15. Svoboda, H., Beitrag zur kombinierten Anwendung von Irgapyrin und Butazolodin mit Tuberkulostatika. *Tbk-arzt*, 1956, Bd. 10, lk. 411. (Ref.: *Z. Tuberk. und Erkrankungen der Thoraxorgane*, 1958, Bd. 112, H. 3—4, lk. 234.)
16. Tsai Fan Yu, Sirota, J. H., Gutman, A. B., Effect of Phenylbutazone on Renal Clearance of Urate and Other Discrete Functions in Gouty Subjects. *J. Clin. Invest.*, 1953, vol. 32, No. 11.
17. Warembourg, H., Pauchant, G., Graillot, L., Essais de thérapeutiques anti-inflammatoires non spécifiques en tuberculose pulmonaire. *Rev. tuberc.*, 1955, t. 19, Nr. 6, lk. 750—753.
18. Wilhelmi, G., The Pharmacologic Properties of Irgapyrin, a New Compound of the Pyrazol Series. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1949, Bd. 79, lk. 577.
19. Wilhelmi, G., Ueber die antiphlogistische Wirkung von Pyrazolen, speziell von Irgapyrin, bei peroraler und parenteraler Verabreichung. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1950, Bd. 80, Nr. 35, lk. 936—942.
20. Wilhelmi, G., Domenjoz, R., Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Pyrazolen und Antihistaminen bei verschiedenen Arten der experimentellen Entzündung. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1951, V. 85. № 1—2, lk. 129—143.
21. Wilson, W. S., Phenylbutazone and Tuberculosis. *Brit. Med. J.*, 1953, June 20, No. 4824, lk. 1388.
22. Yourish, N., Paton, B., Brodie, B. B., Burns, J. J., Effect of Phenylbutazone (Butazolodin) on Experimentally Induced Ocular Inflammation. *Arch. Ophthalmol.*, 1955, vol. 53, No. 2, lk. 264—266.
23. Вейсфейлер Ю. К., Лещенская Е. Н., Определение действительного срока годности БЦЖ. *Пробл. туберкулеза*, 1942, № 5/6, lk. 42—47.
24. Драбкина Р. О., Гинзбург Т. С., К механизму действия стрептомицина. Кн.: «Патофизиол., патоморфол. и эксперим. туберкулез», вып. 3. Киев, 1955, lk. 36—40.
25. Каминская А. А., Морфология процессов заживления при лечении экспериментального туберкулеза стрептомицином и ПАСК. Кн.: «Антибактериальные препараты и реактивность макроорганизма при туберкулезе», Тр. Ин-та туберкулеза АМН СССР, М., 1956, lk. 112—120.
26. Михайлец Г. А., Влияние стрептомицина в комбинации с пентоксилем и димедролом на течение экспериментального туберкулеза. *Изв. АН ЭССР, Сер. биол.*, т. VIII, 1959, № 3, lk. 175—181.
27. Михайлец Г. А., Крынская И. Л., Влияние стрептомицина в комбинациях с димедролом и пентоксилем на течение туберкулеза у морских свинок. *Изв. АН ЭССР, Сер. биол.*, т. VI, 1957, № 3, lk. 203—214.

28. Пузик В. И., Морфология клеточных реакций в легких туберкулезных больных при лечении стрептомицином. Кн.: «Стрептомицин в терапии туберкулеза», Тр. АМН СССР, т. II, вып. 5, М., 1949, лк. 150—169.
29. Шарапов И. М., К фармакологической характеристике бутадиона. Кн.: «Химия и медицина», вып. VIII, Бутадион. М., 1958, лк. 12—20.
30. Юрьева В. Ф., Морфологическая характеристика туберкулезного процесса у морских свинок, леченных стрептомицином. Кн.: «Профилактика и лечение туберкулеза». Киев, 1955, лк. 159—168.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
27. VIII 1959

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БУТАДИОНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СРЕПТОМИЦИНОТЕРАПИИ И БЕЗ НЕЕ

А. Высамяэ,
кандидат медицинских наук

Резюме

Задача настоящей работы состояла в выяснении влияния относительно сильного противовоспалительного неспецифического лечения бутадионом на течение экспериментального туберкулеза при одновременной стрептомицинолтерапии и без последней.

Опыты проводились на морских свинках, зараженных подкожно культурой *Mycobacterium tuberculosis bovinus* № 8 в дозе 0,00001 мг. Подопытные животные были разбиты на 4 группы, по 12 морских свинок в каждой, за исключением четвертой, где было 13 животных. Первая группа, контрольная, не получала никакого лечения. Животные второй группы получали бутадион перорально в дозе 25 мг на 1 кг веса в сутки. Животным третьей группы всprыскивался стрептомицин подкожно в дозе 3000 единиц на животное в сутки. Животные четвертой группы получали стрептомицин в комбинации с бутадионом в тех же дозах, как и в предыдущих группах. Лекарства давались ежедневно, кроме выходных дней. Лечение было начато в ранней стадии генерализации туберкулезного процесса. Бутадион вводился в два приема: первый курс длился 65 дней (с 43-го до 108-го дня после заражения) и второй курс — 14 дней (с 150-го до 164-го дня после заражения). Лечение стрептомицином проводилось начиная с 43-го дня после заражения (в течение до 120 дней).

Опыты показали, что длительное применение одного бутадиона у морских свинок, больных генерализованным туберкулезом, способствует прогрессированию туберкулезных поражений в органах и причиняет более раннюю смерть большинства подопытных животных. При применении бутадиона туберкулезные изменения носили более распространенный и тяжелый характер, чем у контрольных животных; во многих случаях они выражались преимущественно по типу альтеративной и эксудативной тканевых реакций. Кроме того, при применении бутадиона возникало сравнительно сильное неспецифическое поражение паренхимы печени дистрофически-некротического характера.

Опыты по комбинированному применению стрептомицина и бутадиона показали, что в некоторых случаях лечебный эффект ухудшается по сравнению с действием одного стрептомицина. По данным результатов наших опытов, нет основания рекомендовать для клиники туберкулеза комбинирование стрептомицинолтерапии с длительным применением бутадиона.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
27. VIII 1959

THE EFFECT OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF BUTADION AND ITS COMBINATION WITH STREPTOMYCIN ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

A. Võsamäe

Summary

The aim of this investigation was to establish the effects of an intense non-specific antiinflammatory long-term therapy with butadion on the course of experimental tuberculosis, in conditions of a simultaneous therapy with streptomycin and without the latter.

Experiments were carried out on guinea pigs inoculated subcutaneously with 0.00001 mg of culture of *Mycobacterium tuberculosis bovinus* No. 8. There were 4 groups of guinea pigs. Group 1 (12 guinea pigs as controls) received no medicaments. The animals of group 2 (12 guinea pigs) received perorally daily doses of 25 mg of butadion per one kg of body-weight. Streptomycin was injected in a daily dose of 3000 units to each animal of group 3 (12 guinea pigs). The animals of group 4 (13 guinea pigs) were treated with the same daily doses of streptomycin and butadion as these medicaments were administered to groups 2 and 3. The treatment was started in an early stage of the generalization of the tuberculous process. Butadion was administered in 2 courses: the first course continued up to 65 days (from the 43th day until the 108th day after the inoculation), and the second course in 14 days (from the 150th day until the 164th day after the inoculation). The treatment with streptomycin was started on the 43th day after the inoculation and was continued up to 120 days (until the 164th day after the inoculation).

The experiments showed that a long-term administration of butadion to the guinea pigs suffering from generalized tuberculosis favoured the progression of tuberculous lesions and caused an earlier death of the majority of the experimental animals. The lesions in animals receiving butadion appeared to be more diffused and severe than in controls; in many cases, in those lesions, alterative and exudative tissue reactions were expressed, and not productive ones. In addition, the animals treated with butadion developed nonspecific degeneration and focal necrosis of hepatic parenchyma.

The experiments in which streptomycin was given in a long-term combination with butadion showed that in a considerable number of cases the therapeutic effect was worse than in those experiments where the animals were treated with streptomycin only.

*Academy of Sciences of the Estonian S.S.R.,
Institute of Experimental and Clinical Medicine*

Received
Aug. 27th, 1959