

ВЛИЯНИЕ СТРЕПТОМИЦИНА, ФТИВАЗИДА И ПАСК НА ТЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ УБИТОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ КУЛЬТУРОЙ

Г. А. МИХАЙЛЕЦ и Г. ЛООГНА,
кандидаты медицинских наук

За последние годы в литературе появилось много высказываний, утверждающих, что в механизме терапевтического действия противотуберкулезных препаратов — стрептомицина, фтивазида и ПАСК — существенную роль играет влияние этих веществ на макроорганизм. Авторы таких высказываний в подтверждение своего мнения приводят хорошо известные факты нормализации функционального состояния организма в случаях успешной терапии туберкулеза этими лекарственными препаратами. В частности указывается, что под влиянием противотуберкулезных средств у больных быстро наступает дезинтоксикация организма и купирование перифокальных воспалительных реакций. На основании этих наблюдений у многих клиницистов сложилось представление, что стрептомицин, фтивазид и ПАСК обладают антитоксическим и противовоспалительным действием. Однако для подобного рода утверждений нет необходимых доказательств, ибо такое действие может зависеть как от влияния противотуберкулезных средств на макроорганизм, так и от их антибактериального действия. Решение этого вопроса имеет большое практическое значение, так как от ответа на него зависит рациональное построение терапии туберкулезных больных.

Естественно, что для выяснения механизма терапевтического действия всякого антибактериального препарата необходимо исследовать его влияние при сходных патологических процессах, вызванных агентами, не чувствительными к этому лекарственному средству. При этом исключается возможность влияния препарата на причину, вызвавшую патологический процесс, и остается в силе его действие на макроорганизм.

Проведенные ранее Г. А. Михайлецом [6-9] исследования показали, что стрептомицин, фтивазид и ПАСК в терапевтических дозах не предупреждают развития у животных анафилактического и гистаминового шока, феномена Артюса и офтальморекции на гистамин, а также развития таких асептических воспалительных реакций, как токсический отек легких, ожог ушных раковин у кроликов, «формалиновое» воспаление задних конечностей у крыс. Кроме того, было установлено, что 5—7-дневное введение больным туберкулезом животным этих препаратов не делает их менее чувствительными к внутрибрюшинным инъекциям туберкулина и что уменьшение кожной чувствительности к туберкулину находится в прямой зависимости от обратного развития туберкулезного процесса.

На основании этих исследований был сделан вывод, что стрептомицин, фтивазид и ПАСК не обладают антиаллергическими и противовоспалительными свойствами и что дезинтоксикация организма, наблюдаемая в клинике в случаях успешного применения противотуберкулезных препаратов, равно как и быстро

наступающее купирование перифокальных воспалительных реакций, зависят от антибактериального действия этих лекарственных средств, а не от наличия у них особых фармакологических свойств, способствующих патогенетическому лечебному действию.

Сравнительно недавно была опубликована работа Беренси и Симона [13], авторы которой исследовали влияние стрептомицина и гидразида изоникотиновой кислоты на течение асептической интоксикации, протекающей по типу диссеминированного туберкулеза с характерными для последнего поражениями внутренних органов. Согласно данным этих авторов, введение кроликам или морским свинкам в яичко взвеси в парафиновом масле убитой туберкулезной культуры вызывает у животных макроскопические и гистологические поражения, аналогичные возникающим при генерализованном туберкулезе. Начиная с 6-й недели животные значительно теряют в весе, а к исходу второго месяца часть из них погибает от выраженного истощения. При этом стрептомицин и гидразид изоникотиновой кислоты не оказали никакого влияния на развитие и распространенность возникающих поражений, а также на общую картину отравления животных и на продолжительность их жизни. Поскольку исследования Беренси и Симона имеют исключительно важное значение для подтверждения сделанного нами ранее вывода об отсутствии у противотуберкулезных препаратов особых фармакологических свойств, способствующих их терапевтическому действию, мы повторили эти опыты, дополнив их изучением влияния на течение такой интоксикации фтивазида и ПАСК.

Методика опытов

Двадцати кроликам-самцам, весом от 2,2 до 3,8 кг, в правое яичко вводилось по 1 мл взвеси в вазелиновом масле убитой туберкулезной культуры штамма *Mycobacterium tuberculosis bovinus* № 8 месячного возраста. Культура убивалась в автоклаве действием пара под давлением 1 атмосферы в течение 1 часа. 1 мл взвеси содержал 15 мг убитых бактерий.*

Для подтверждения стерильности взвеси она была введена четырем морским свинкам в паховую область (по 0,05 мл). Через 6 месяцев после инъекции животные были забиты, и ни у одного из них на вскрытии не обнаружено никаких признаков туберкулеза. Кроме того, трем свинкам были сделаны прививки материала (гноя из семенников, взвеси в физиологическом растворе пораженных участков легких) от двух кроликов, погибших во время опыта. Патолого-анатомическое исследование этих морских свинок, произведенное через 6 месяцев после «заражения», также не обнаружило никаких признаков туберкулеза.

Перед началом лечения кролики были разбиты на 4 группы, в каждую из которых входило по 5 животных. Первая группа кроликов служила контрольной и не получала никакого лечения, животным второй группы подкожно вводился стрептомицин, третьей группы — внутрь фтивазид и последняя группа животных получала тем же путем ПАСК. Лечение всех животных начиналось через 10 дней после инъекции убитой туберкулезной культуры и продолжалось в течение 86 дней, после чего оставшиеся в живых животные были забиты для определения у них патолого-анатомических изменений во внутренних органах. Все препараты давались подопытным животным ежедневно (кроме выходных и праздничных дней) один раз в сутки: стрептомицин из расчета 25 000 ЕД/кг, фтивазид — 50 мг/кг и ПАСК — 1 г/кг веса.

Периодически на всем протяжении опыта у животных определялась чувствительность кожи к туберкулину и производилось их взвешивание.

* Взвесь убитой культуры была приготовлена в Институте туберкулеза АМН СССР кандидатом медицинских наук Н. М. Макаревич, которой мы выражаем свою глубокую признательность.

Туберкулиновые реакции ставились путем внутривенного введения 0,1 мл альтотуберкулина в разведении 1:10 за 3 дня до инъекции взвеси туберкулезной культуры, а затем через 24, 37, 62 и 90 дней после нее (соответственно через 14, 27, 52 и 80 дней после начала лечения). Интенсивность туберкулиновых реакций оценивалась через 48 часов после введения туберкулина.

Результаты опытов

Проведенные исследования показали (табл. 1), что введение взвеси убитой туберкулезной культуры вызвало как у контрольных, так и у подопытных кроликов появление положительных туберкулиновых реакций, причем развитие повышенной чувствительности к туберкулину у всех групп животных происходило аналогичным образом. Как правило, у подавляющего большинства кроликов через 24 дня после «заражения» отмечались слабо выраженные туберкулиновые реакции, которые в дальнейшем, независимо от проводившегося лечения, усиливались.

Таблица 1

Динамика туберкулиновых реакций у контрольных животных и у кроликов, получавших противотуберкулезные препараты

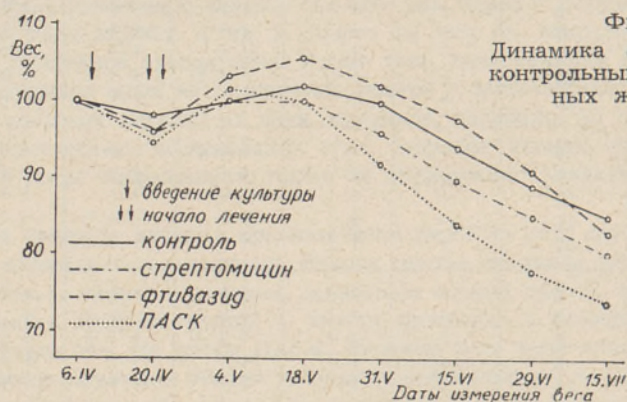
Вид лечения	№ кроликов	Интенсивность кожных реакций на туберкулин				
		до заражения	после заражения			
			через 24 дня	через 37 дней	через 62 дня	через 90 дней
Без лечения	5	—	+	++	+++	+++
	7	—	+	++	++	++
	12	—	+	++	++	++
	15	—	++	+++	+++	++
	18	—	+	+	++	++
Стрептомицин	4	—	+	+++	++	+++
	6	—	+	+++	++	++
	10	—	+	++	++	++
	11	—	+	++	+++	+++
	17	—	++	+++	++	
Фтивазид	2	—	+	++	++	++
	3	—	+	+++	+++	+
	8	—	++	+++	+++	+++
	9	—	++	++	++	++
	14	—	+	++	++	++
ПАСК	1	—	+	+++	+	
	13	—	++	++	+++	+++
	16	—	+	++	++	++
	19	—	+	+++	+	
	20	—	+	++	++	++

Через 37 дней после инъекции убитой туберкулезной культуры у всех животных внутривенное введение туберкулина вызвало появление выраженной гиперемии и инфильтрата диаметром более 10 мм. Четыре кролика (№ 1, 3, 17 и 19) погибли во время опыта при явлениях резко

выраженной кахексии. Туберкулиновые реакции у этих животных, поставленные незадолго до смерти, обнаружили значительное понижение чувствительности кожи к туберкулину, всецело зависевшее от предсмертной ареактивности организма. Вскрытие этих кроликов показало обширные поражения брюшины, лимфатических узлов и легких, напоминающие картину далеко зашедшего диссеминированного туберкулеза, а также слабо выраженные изменения со стороны печени. У остальных животных как контрольной, так и подопытных групп интенсивность туберкулиновых реакций в последующие дни опыта либо не изменялась, либо еще больше увеличивалась.

Следовательно, введение стрептомицина, фтивазида и ПАСК, начатое через 10 дней после инъекции кроликам взвеси убитой туберкулезной культуры и продолжавшееся в течение 86 дней, не оказывает никакого влияния на развитие повышенной чувствительности кожи к туберкулину. Это подтверждает сделанный нами ранее вывод о том, что изменение кожной чувствительности к туберкулину, наблюдающееся при успешном лечении противотуберкулезными препаратами, зависит не от антиаллергического действия стрептомицина, фтивазида и ПАСК, а от влияния этих лекарственных средств на микробов, в результате которого защитные силы организма успешно справляются с инфекцией, что и приводит, в частности, к угасанию туберкулиновых реакций.

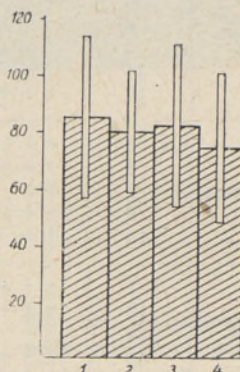
Полученные нами данные находят подтверждение и в экспериментах И. С. Гельберга [1] и В. Я. Зикмана [2]. И. С. Гельберг показал, что в случае вакцинации морских свинок стрептомициноустойчивыми штаммами БЦЖ применение стрептомицина, начатое через 5 дней после введения вакцины, не вызывает задержки развития повышенной чувствительности кожи к туберкулину. Аналогичные результаты наблюдались и в опытах В. Я. Зикмана при исследовании влияния фтивазида на степень туберкулиновой аллергии при введении животным убитых туберкулезных микобактерий.



Стрептомицин, фтивазид и ПАСК в наших опытах не оказали никакого влияния на течение интоксикации. Вес у подопытных животных (фиг. 1 и 2) падал так же, как и у контрольных кроликов. Из 5 контрольных животных во время опыта не погибло ни одно, в то время как из такой же группы животных, получавших стрептомицин, пал один (№ 17 — через 88 дней после введения взвеси убитой культуры), из группы, леченной фтивазидом, тоже один (№ 3 — через 94 дня), а из кроликов, подвергавшихся терапии ПАСК, — два (№ 1 — через 70 дней и № 19 — через 76 дней).

Патологоанатомическое вскрытие павших и забитых в конце опыта животных обнаружило у них почти одинаковую картину, независимо от применявшегося лечения. У всех кроликов вскрытие показало резкое увеличение правого яичка, которое было либо сплошь инфильтрировано гноем, либо содержало казеозные массы. В легких, как правило, имелись единичные туберкулезные бугорки, значительно реже наблюдалось слияние бугорков и только в двух случаях (у кролика № 1, леченного ПАСК, и у кролика № 17, получавшего стрептомицин) были обнаружены большие участки творожистого некроза. У всех животных отмечалось значительное увеличение трахеальных и мезентериальных лимфатических узлов, из которых на разрезе, как правило, вытекал гной. Особенно выраженные изменения наблюдались со стороны брюшины, которая у всех животных была сплошь усеяна мелкими белесоватыми бугорками.

Фиг. 2. Средний вес контрольных и подопытных животных к концу опыта в % от исходного веса с доверительными границами ($P = 0,05$). 1 — контроль; 2 — стрептомицин; 3 — фтивазид; 4 — ПАСК.



Такие же бугорки, но более крупных размеров, имелись в толще диафрагмы и в стенке кишечника. Печень, селезенка и почки у подавляющего большинства кроликов были покрыты островками плотной белесоватой ткани, спаянной с поверхностью этих органов. У некоторых животных селезенка и почки были сплошь осумкованы такой тканью. В печени туберкулезные бугорки встречались сравнительно редко, а в селезенке найти их вовсе не удалось. Интенсивность поражения внутренних органов контрольных животных была даже несколько меньшей, чем у кроликов, подвергавшихся антибактериальной терапии (табл. 2).

Микроскопическое исследование, для которого был взят материал от двух кроликов из каждой группы (животные № 5, 15, 4, 17, 2, 3, 1 и 13), показало, что в легких контрольных животных отмечается утолщение межальвеолярных перегородок вследствие гистиоцитарной пролиферации; имеются ателектатические участки. Специфические воспалительные изменения выражены сравнительно слабо: рассеянно встречаются единичные бугорки и небольшие очажки, состоящие почти исключительно из эпителиоидных клеток. В некоторых бугорках видны единичные нежные коллагеновые волокна, творожистый распад отсутствует.

Паренхима печени имеет нормальную структуру; в междольковых соединительнотканых прослойках отмечаются периваскулярная инфильтрация и единичные гигантские клетки Ланганса. Белесоватые узелки, расположенные на поверхности печени, представляют собой четко отграниченные туберкулезные очажки (фиг. 3). Они построены главным образом из эпителиоидных клеток, образующих многочисленные гнезда, между которыми проходят тонкие фиброзные тяжи. В гнездах встречаются и единичные гигантские клетки, небольшие скопления псев-

Таблица 2

Интенсивность поражения некоторых органов контрольных животных и кроликов, получавших противотуберкулезные препараты

Вид лечения	№ кроликов	Лимфатические узлы	Интенсивность поражения					селезенки
			яичек	легких	брюшины	печени		
Без лечения	5	+++	+++	++	+++	+	-	
	7	++	+++	+	+++	-	-	
	12	++	++	+	++	-	-	
	15	+++	+++	++	+++	-	-	
	18	+++	+++	++	+++	+	-	
Стрептомицин	4	+++	+++	++	+++	-	-	
	6	++	+++	+	+++	-	-	
	10	+++	+++	+++	+++	+	-	
	11	+++	+++	++	+++	+	-	
	17	+++	+++	+++	+++	+	-	
Фтивазид	2	+++	+++	++	+++	-	-	
	3	+++	+++	+++	+++	-	-	
	8	++	+++	+	++	-	-	
	9	+++	+++	+++	+++	+	-	
	14	+++	+++	+	+++	-	-	
ПАСК	1	+++	+++	+++	+++	+	-	
	13	+++	+++	++	+++	+	-	
	16	++	+++	+	+++	-	-	
	19	+++	+++	++	+++	+	-	
	20	+++	+++	++	+++	-	-	

дозоинофильных лейкоцитов и плазматических клеток. В некоторых узелках наблюдаются фокусы творожистого распада. В ткани селезенки признаки туберкулезного воспаления не обнаруживаются. Рассеянные по поверхности селезенки мелкие туберкулезные очажки имеют такую же структуру, как и на поверхности печени.

У контрольных животных паренхима яичка полностью отсутствует и замещена плотной рубцовой тканью, в которой залегают круглые очаги различной величины. Их клеточный состав такой же, как в узелках, расположенных на печени и селезенке. В центральной части многих очагов наблюдаются очаги гнойного распада, а в некоторых из них видны и фокусы казеозного некроза.

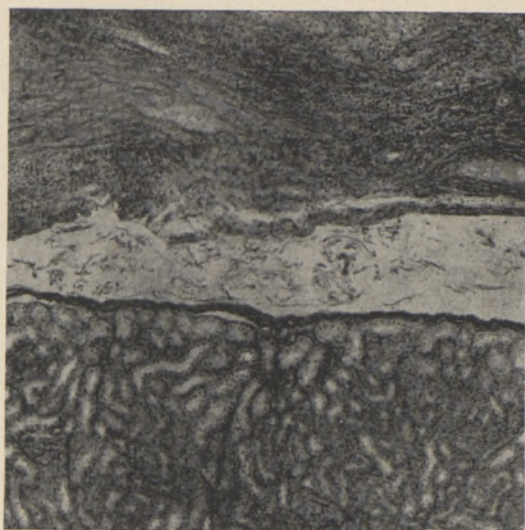
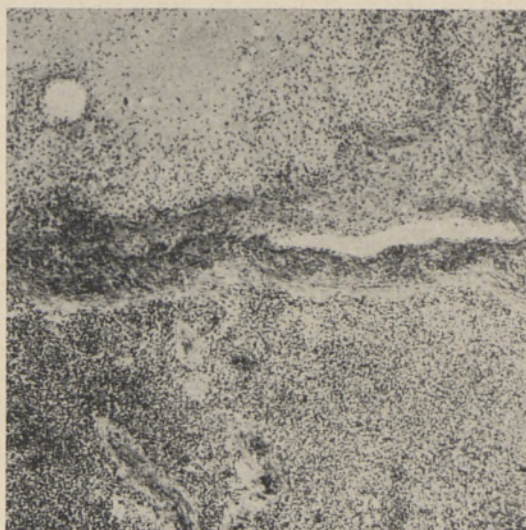
В легких животных, леченных фтивазидом, имеются почти такие же изменения, как и в контроле. В одном случае туберкулезный процесс даже несколько более распространен, чем без лечения, но воспаление имеет продуктивный характер. Творожистого распада и рубцевания бугорков и очагов не обнаружено.

При изучении гистологической картины туберкулезного воспаления в легких у кроликов, получавших фтивазид, не отмечено характерных сдвигов, как это описывается рядом авторов при лечении туберкулеза производными гидразида изоникотиновой кислоты [10, 12, 15, 16].

В печени, в селезенке и в почках специфических туберкулезных изменений не обнаружено, но расположенные на поверхности этих органов изолированные туберкулезные очажки имели такую же структуру, как это описано у контрольных животных (фиг. 4).

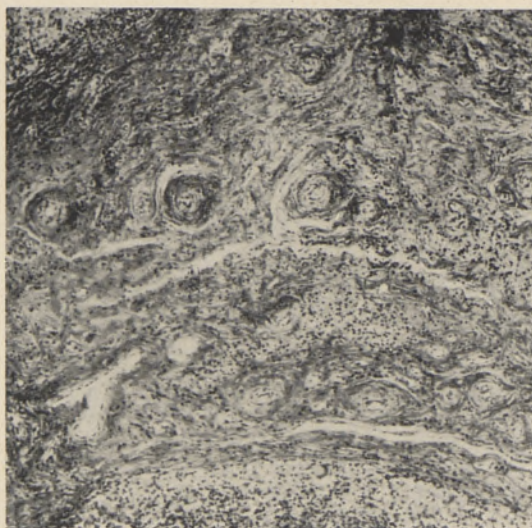
При лечении кроликов фтивазидом у них в яичках произошли в общих чертах такие же изменения, как без лечения. Некоторые особен-

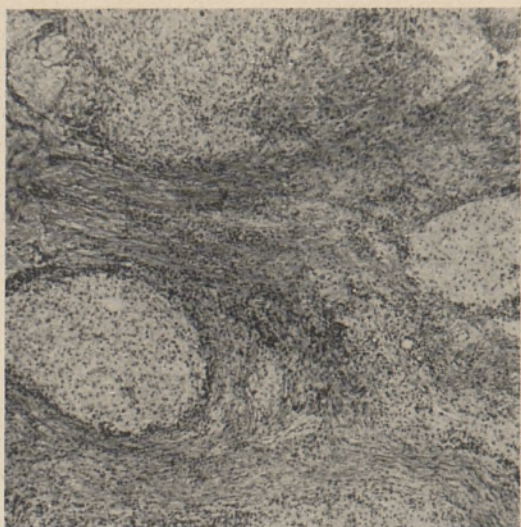
Фиг. 3. Изолированный туберкулезный очаг на поверхности селезенки у нелеченного кролика. (Ван Гизон; увел. 60×.)



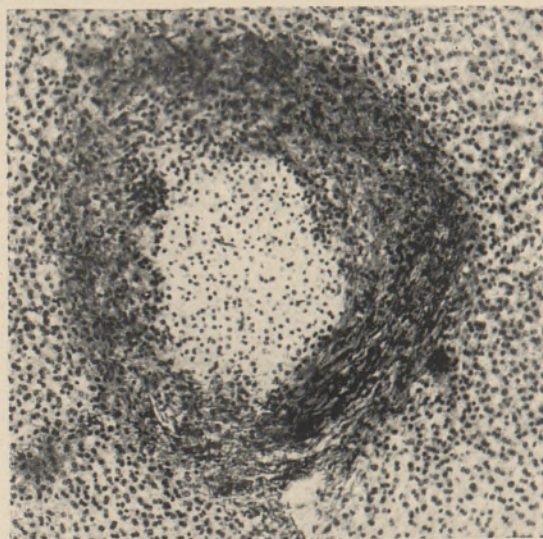
Фиг. 4. Изолированный туберкулезный очаг на поверхности почки у кролика, леченного фтивазидом. (Ван Гизон; увел. 60×.)

Фиг. 5. Относительно рыхлая и хорошо васкуляризованная рубцовая ткань вокруг туберкулезных очагов в яичке у кролика, леченного фтивазидом. (Ван Гизон; увел. 80×.)

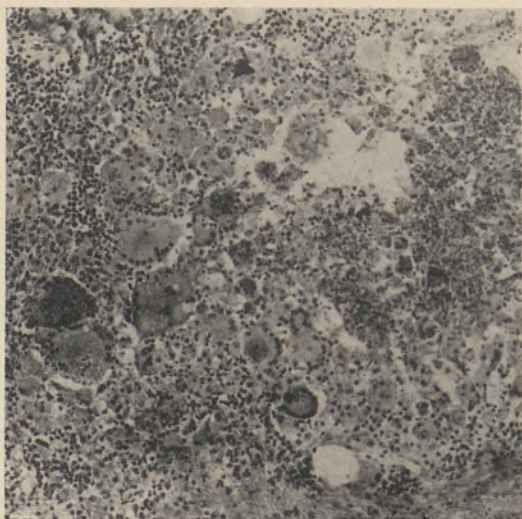




Фиг. 6. Плотная рубцовая ткань с гнездами из эпителиоидных клеток в яичке кролика, подвергнувшегося стрептомицинотерапии.
(Ван Гизон; увел. 80×.)



Фиг. 7. Туберкулезный бугорок, окруженный плотной и толстой фиброзной капсулой, в печени кролика, получавшего ПАСК.
(Ван Гизон; увел. 100×.)



Фиг. 8. Большое количество гигантских клеток в туберкулезных очагах в яичке кролика, леченного ПАСК. (Ван Гизон; увел. 85×.)

ности проявляются только в том, что в одном случае чаще наблюдаются гигантские клетки, у другого кролика в яичке имеется меньше фокусов творожистого распада. Создается впечатление, что при введении кроликам фтивазида у них в яичках вокруг туберкулезных очагов развивается более рыхлая и лучше васкуляризированная рубцовая ткань (фиг. 5), чем в контроле и особенно по сравнению с животными, лечеными стрептомицином и ПАСК. Эти наблюдения совпадают с данными других авторов [4, 10], отмечавших, что при фтивазидотерапии в туберкулезных очагах фибротизация грануляционной ткани менее интенсивна, а сама ткань более богата кровеносными и лимфатическими сосудами. Г. О. Лоогна [5], изучавший процесс организации асептического некротического очага в печени у неинфицированных животных, установил, что более медленное созревание грануляционной ткани и лучшая ее васкуляризация обусловлены неспецифическим действием фтивазида.

При лечении стрептомицином у одного кролика в легких обнаружены неспецифические изменения и единичные мелкие эпителиоидные бугорки, окруженные густым валом лимфоидных клеток. Фибротизация бугорков очень слабо выражена. У другого кролика, погибшего через 87 дней после введения убитой туберкулезной культуры, в легких имеются обширные участки десквамативной пневмонии. В этих участках наблюдаются множественные мелкие очаги творожистого некроза. Встречаются также немногочисленные очажки из эпителиоидных клеток, между которыми располагается нежная сеть из коллагеновых волокон.

У животных, леченных стрептомицином, паренхима печени была нормальной, но в междольковых прослойках имелись периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация и единичные атипичные гигантские клетки Лангганса. На образование подобных атипичных гигантских клеток под влиянием антибактериальной терапии указывает, например, Канетти [14].

В селезенке туберкулезные изменения отсутствуют, но ее обычный фолликулярный рисунок значительно стерт, трабекулы резко утолщены, по периферии уменьшенных фолликулов расположены кольцеобразные коллагеновые волокна, слабо окрашенные фуксином. Изолированные туберкулезные очажки, находящиеся на поверхности печени и селезенки, не имеют каких-либо характерных особенностей по сравнению с таковыми у животных контрольной и других подопытных групп.

У одного кролика, получавшего антибиотик, в яичке образовался сплошной гнойный распад с небольшой примесью казеозных масс. В другом случае процесс имел такой же характер, как в контроле, но творожистый некроз встречался в меньшей части очагов. В яичке (фиг. 6) и в меньшей степени в изолированных очажках на брюшине выявилось свойство стрептомицина усиливать процесс рубцевания. У кролика № 1, леченного ПАСК и погибшего до окончания срока опыта, развилась казеозная пневмония. В другом случае в легких определялись небольшие продуктивные очажки.

В селезенке признаков туберкулезного воспаления не обнаружено, а на ее капсуле имелись вышеописанные узелки. При лечении ПАСК, как и у животных других групп, в ряде случаев поверхность печени была покрыта толстой, отчасти некротической соединительнотканной пленкой. В самой ткани печени встречались единичные эпителиоидные бугорки, имеющие очень плотную и толстую фиброзную капсулу (фиг. 7). Развитие такой капсулы, несомненно, следует считать результатом действия ПАСК, так как этот препарат способствует фибропластическому процессу [8]. Свойство ПАСК усиливать инкапсуляцию и организацию туберкулезных очагов [11] выявилось в наших опытах и при исследовании яичек. Характерным для действия ПАСК можно считать также наличие боль-

шого количества гигантских клеток в очагах с творожистым распадом (фиг. 8).

Таким образом, в условиях нашего опыта как у контрольных, так и у леченых животных на месте введения взвеси убитой туберкулезной культуры, т. е. в яичке, почти полностью исчезла паренхима этого органа и развился туберкулезный процесс преимущественно продуктивного характера с образованием большого количества рубцовой ткани. Эксудативно-альтеративные изменения были относительно менее выражены.

В легких туберкулезный процесс в большинстве случаев был мало распространен и имел продуктивный характер, но фибропластическая реакция в бугорках и в очагах была выражена слабо. В печени, в селезенке и в почках специфические изменения, как правило, отсутствовали. Только в отдельных случаях в печени отмечались незначительные признаки туберкулезного воспаления. Образовавшиеся на поверхности этих органов мелкие изолированные узелки представляют собой большей частью продуктивные; значительно фибротизированные туберкулезные очажки; только в части из них наблюдается творожистый распад.

Несмотря на то, что антибактериальная терапия была начата уже спустя 10 дней после заражения, у животных развился генерализованный туберкулез с преимущественным поражением брюшины в форме туберкулезного перитонита. За исключением незначительных сдвигов, указанных выше, морфологические проявления заболевания у леченых животных существенно не отличались от таковых у контрольных кроликов.

Не было также разницы между подопытными и контрольными животными в изменениях веса, смертности и в развитии повышенной чувствительности кожи к туберкулину.

Следовательно, проведенные опыты подтверждают сделанный одним из нас ранее вывод о том, что стрептомицин, фтивазид и ПАСК не обладают антиаллергическими и противовоспалительными свойствами и что дезинтоксикация организма, наступающая при успешном применении этих препаратов, зависит от их антибактериального действия, в результате которого защитные силы организма легче справляются с инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельберг И. С., О влиянии антибактериальных препаратов на приобретенный иммунитет к туберкулезу и туберкулиновую аллергию в эксперименте. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Фрунзе, 1958.
2. Зикман В. Я., Влияние антибактериальной терапии на выработку иммунитета при экспериментальном туберкулезе. Вопросы общей и медицинской микробиологии. Тр. Ин-та микробиол. АН Латв. ССР, 1958, т. 2, вып. 4, 23—30.
3. Каминская А. А., Морфология процесса заживления при лечении экспериментального туберкулеза стрептомицином и ПАСК. Тр. Ин-та туберкулеза АМН СССР, 1956, т. 8, 112—120.
4. Карцивадзе Р. Е., Морфологические изменения при экспериментальном туберкулезе у животных, леченных стрептомицином, фтивазидом и ПАСК. Тр. Республ. ин-та туберкулеза Груз. ССР, 1957, 306—311.
5. Лоогна Г., Действие основных противотуберкулезных препаратов на процесс организации асептического некротического очага. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 1958.
6. Михайлец Г. А., Влияние противотуберкулезных средств на течение некоторых аллергических реакций. Изв. АН ЭССР, 1955, № 4, 652—660.
7. Михайлец Г. А., О влиянии стрептомицина на течение некоторых патологических реакций. Антибиотики, 1956, № 4, 28—34.

8. Михайлец Г. А., О влиянии основных противотуберкулезных препаратов на течение некоторых асептических воспалительных реакций. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1957, № 2, 115—119.
9. Михайлец Г. А., Об антитоксическом действии основных противотуберкулезных препаратов. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1958, № 1, 10—14.
10. Пузик В. И., Сравнительная оценка морфологических реакций при лечении туберкулеза антибиотиками и химиопрепаратами у человека и в эксперименте. Проблемы туберкулеза, 1959, № 1, 62—73.
11. Ходаш С. С., Морфологические сдвиги при туберкулезе легких после лечения ПАСК. Сб. научн. работ Рижского мед. ин-та, 1954, вып. 3, 113—122.
12. Яннус Л., Гистологическое и гистохимическое исследование процессов заживления при туберкулезе под влиянием стрептомицина и фтивазида. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 1957.
13. Berencsi, G., Simon, N., Über die Wirkungsweise von Streptomycin und Isonikotinsäurehydrazid an Hand von Modellversuchen mit abgetöteten Tuberkelbazillen. Schweiz. Z. Tuberk., 1957, V. 14, Nr. 1, 47—53.
14. Canetti, G., Human Lung Tissue Reactions to the Tubercle Bacillus in Relation to Chemotherapy. Ciba Foundation Symposium on Experimental Tuberculosis. London, 1955, 283—298.
15. Dick, J. C., Comparison of the Effect on Streptomycin Plus p-Aminosalicylic Acid and Streptomycin Plus Isoniazid on Tuberculous Lesions of the Kidneys. Lancet, 1954, 6837, 516—522.
16. Figueiredo, F. P., Paola D., Modifications of Tuberculous Lesions in Patients Treated with Isoniazid. Amer. Rev. Tuberc., 1955, vol. 71, No. 2, 186—192.

Уфимский научно-исследовательский институт
гигиены и профзаболеваний

Поступила в редакцию
13. V 1960

Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР

STREPTOMÜTSIINI, FTIVASIIDI JA PAS-i TOIMETE SURMATUD TUBERKULOOSIKEPIKESTE KULTUURIGA ESILEKUTSUTUD INTOKSIKATSIOONI KULUSSE

G. A. Mihhailets, G. Loogna,
meditsiinikandidaadid

Resümee

Uuriti streptomütsiini, ftivasiidi ja PAS-i toimet tuberkuloosse intoksikatsiooni kulusse küülikutel, kellele munandisse viidi surmatud tuberkuloosikepikeste kultuuri suspensiooni vaseliinõlis.

Loomade ravimisega alustati 10 päeva pärast kultuuri süstimist ja seda teostati 86 päeva. Pärast selle aja möödumist surmati ellujäänud loomad ja tehti kindlaks patoloogilis-anatoomilised muutused nende siseelundites. Tuberkuloosivastaseid preparaate manustati katseloomadele iga päev üks kord: streptomütsiini 25 000 ühikut, ftivasiidi 50 mg ja PAS-i 1 g 1 kg kehakaalu kohta. Kogu katseaja vältel määrati perioodiliselt loomade kehakaal ja naha tuberkuliinitundlikkus.

Katsed näitasid, et samasuguse ajavahemiku möödudes kõrgenes tuberkuliinitundlikkus nii kontroll- kui ka katseloomadel. Hoolimata ravi jätkamisest langes rõhuval enamikul loomadel katse lõpuks kehakaal tunduvalt.

Kontrollrühma loomadest ei surnud katse vältel ühtki, ravitud küülikutest suri neli (kaks PAS-iga, üks streptomütsiiniga ja üks ftivasiidiga ravitud).

Lahangu ja patoloogilis-histoloogilise uurimise andmed näitasid, et olenemata ravist esinevad nii surnud kui ka surmatud loomade siseelundis üldjoontes ühe- taolised muutused. Nii kontrollrühmas kui ka ravitud küülikutel hävines tuberkuloosikepikeste kultuuri suspensiooni süstimiskohal (munandis) elundi parenhüüm täielikult ja arenes ülekaalus produktiivse iseloomuga tuberkuloosne protsess, kusjuures moodustus rohkesti armkude. Kopsudes oli tuberkuloosne protsess enamasti väikese ulatusega ja produktiivse iseloomuga, kuid fibroplastiline reaktsioon oli kolletes vähe väljendunud. Ühel streptomütsiiniga ja teisel PAS-iga ravitud küülikul leidsid kopsudes suured kaseoosse nekroosi alad.

Eriti tugevaid muutusi täheldati kõhukelmel, mis oli kaetud massiliste peente tuberkuloosete kõbrukestega. Maksas, põrnas ja neerudes spetsiifilised muutused rõhuval enamikul juhtudest puudusid, ainult üksikutel küülikutel leidsid vähesed tuberkuloosse põletiku tunnused. Maksas, põrna ja neeru pind oli saarekestena kaetud valkja, kohati üsna paksu kilega, mis sisaldas isoleeritud tuberkuloosseid koldeid.

Katsete tulemused näitavad, et juba 10 päeva pärast «nakatamist» alustatud antibakteriaalsest ravist hoolimata arenes kõigil loomadel generaliseerunud «tuberkuloos», mis tabas peamiselt kõhukelme tuberkuloosse peritoniidi näol. Seejuures ei erinenud ravi saanud loomade haigestumise morfoloogilised avaldused kontrollrühma küülikutel täheldatud muutustest.

Meie katsed kinnitavad meie varem esitatud järeldust, et streptomütsiinil, ftivaasiidil ja PAS-il ei ole antiallergilisi ega põletikuvastaseid omadusi ja et organismi desintoksikatsioon, mis tekib nende preparaatide edukal rakendamisel, oleneb nende antibakteriaalsest toimest.

Ufaa Hügieeni ja Kutsehaiguste
Teadusliku Uurimise Instituut

Saabus toimetusse
13. V 1960

Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

THE INFLUENCE OF STREPTOMYCIN, PHTHIVAZID AND PAS ON THE INTOXICATION CAUSED BY THE CULTURE OF KILLED TUBERCULOUS BACILLI

G. A. Mikhailets, G. Loogna

Summary

The influence of streptomycin, pththivazid, and PAS on the course of tuberculous intoxication in rabbits injected into the testicles with the suspension of the culture of killed tuberculous bacilli in vaselin-oil has been investigated.

The treatment with mentioned remedies was started 10 days after the inoculation and was continued for 86 days. At the termination of the period the survived animals were killed for necropsy. The daily doses of used remedies were the following: streptomycin — 25 000 units per kg of body weight, pththivazid — 50 mg per kg of body weight, and PAS — 1 g per kg of body weight. During the experiment all animals were periodically tested for sensitivity to tuberculin and their body weight was being checked as well.

The experiments showed that a markedly positive reaction to tuberculin developed in all animals. Despite the continuation of the treatment, the body weight markedly dropped in most of the animals. The gross and microscopic examination showed that, independently of the therapy, the same changes were found in the internal organs both in those animals who died during the experiment as well as in the killed ones. Particularly great changes occurred in the peritoneum, which was covered with a great number of tubercles. In the liver, spleen and kidneys no specific changes were found in most of the cases. Only in a very small number of rabbits some signs of tuberculous inflammation were found in these organs. The surface of the liver, spleen, and kidneys was covered in places with a white membrane, in which isolated tuberculous foci occurred.

The results of our experiments showed that although we started with the antibacterial therapy on the 10th day after the inoculation, a generalized "tuberculosis" developed in all the animals, which mainly affected the peritoneum. At the same time, no marked differences were observed in the morphological changes in controls and in the treated animals.

The experiments mentioned above confirm our formerly stated opinion that streptomycin, pththivazid and PAS do not exert any anti-allergic or antiphlogistic influence, and that the desintoxication developing in the organism when these remedies are administered depends upon the antibacterial influence of these tuberculostatics.

Ufa Scientific Institute of Hygiene
and Occupational Diseases

Received
May 13th, 1960

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