

BIOLOOGILISELT AKTIIVSE PREPARAADI HUMISOOLI MÕJUST ORGANISMI FAGOTSÜTAARSELE (MAKROFAAGSELE) KAITSE- REAKTSIOONILE JA SIDEKOE REAKTIIVSELE PROLIFE- RATSIOONILE

V. KÜNG,
meditsiinidoktor

Organismi reaktiivsete omaduste mõjustamine inimesele soovitavas suunas on üheks aktuaalsemaks meditsiinilis-bioloogiliseks probleemiks. Laialdane huvi reaktiivsete protsesside mõjustamisega seotud küsimuste vastu tuleneb nende suurest üldbioloogilisest ning praktilisest tähtsusest.

Eriti pööratakse kaasaja meditsiinis tähelepanu organismi adaptatsioonile ja kaitsereaktsioonide sügavamale tundmaõppimisele ning nende aktiivsete mõjustamisele. Toimuvad otsingud efektiivsemate bioloogiliselt aktiivsete toimevahendite leidmiseks. Ühtlasi uuritakse organismi vastusreaktsioonide mõjustamise teaduslik-teoreetilisi külgi (füsioloogilisi protsesse stimuleerivate vahendite toimemehhanisme, organismi reaktiivsete nähtude olemust ning seaduspärasusi jne.).

Juba aastaid on meremudas leiduvate bioloogiliselt aktiivsete ainete iseloom ja ravitoime üheks Eesti Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi teadusliku uurimise objektiks. Meremuda ravitoime uurimisele lisandus vastavate bioloogiliselt aktiivsete ainete isoleerimine meremudast ja nende kasutamine ravimpreparaadina. Sellesuunaliste uurimistööde teostamist tingib laialdane ravimuda ressurside leid vabariigi mandri ja saarte lahtedes.

Ülaltähendatud instituudi teaduslik töötaja E. Keel [3, 11] isoleeris keemiliste meetoditega Haapsalu ravimudast humiinhapeterikka fraktsiooni, mis sisaldas 33—40% humiinhappeid, 29—32% teisi orgaanilisi ühendeid ja 31—35% anorgaanilisi aineid.

Nagu näitavad E. Keele eksperimendid [3, 11], on ravimudast eraldatud humiinhapete fraktsioon tugeva bioloogilise aktiivsusega, avaldades biogeensetele stimulaatoritele omast toimet. E. Keele katsetest selgus, et tugevasti lahjendatud humiinhapete fraktsioon avaldab stimuleerivat mõju pärmi käärimisele, maisiseemnete idanemisele, nahadefekti paranemisele valgetel hiirtel ja fermendi katalaasi aktiivsusele.

Et mudaravi on kasutatud kõige sagedamini liigeste krooniliste põletikuliste haiguste puhul, jälgis E. Keel [11] preparaadi toimet eksperimetaalse artriidi kulgemisse. Sel eesmärgil süstis ta valgetele rottidele naha alla üks tund enne formaldehüüdartriidi tekitamist humiinhappeid sisaldavat preparaati. Katse näitas, et põletikulise protsessi algjärgus (3-ndal ja 24-ndal tunnil) areneb turse katseloomadel tugevamini kui kontrollloomadel. Kuid juba 48 tundi pärast põletiku tekitamist taandarenes põle-

tikuline turse katseloomadel kiiremini. Sellest teeb E. Keel järelduse, et humiinhapete fraktsioon, süstituna naha alla (ühikordselt 1 γ), avaldab formaldehüüdartriidis valgetele rottidele ilmselt põletikuvastast toimet.

Loomkatsete põhjal, mis näitasid nihkeid eosinofiilsete leukotsüütide arvus, 17-ketosteroidide eritumises uriiniga jm., oletab E. Keel [4, 11], et humiinhappeid sisaldava fraktsiooni terapeutiline toime on seotud tema mõjuga ajuripatsi-neerupealiste süsteemile.

Haapsalu ravimudast isoleeritud humiinhapeterikka fraktsiooni 0,01% -line lahus esitati «Humisool» i nime all kliiniliseks aprobeerimiseks.

Humisooli kliinilisel aprobeerimisel saadi paljudel juhtudel häid ravitulemusi liigeste krooniliste põletikkude, radikuliitide, Bechterevi tõve, parodontoosi ja mõnede teiste haiguste puhul [17]. Kliinilised vaatlused näitasid, et uue ravimpreparaadi toime on väga lähedane mudaravi toimele. Humisooliga ravimisel täheldati sageli organismi üldreaktsioone, mis sarnanesid mudaravi puhul esineva balneoreaktsiooni sündroomiga.

Humisooli ravitoime mehhanismide uurimiseks tegi I. Sibul [16] rea loomkatseid. Täheldatud farmakoloogilised ja biokeemilised omadused võimaldasid autoril väita, et humisool toimib kesknärvisüsteemisse analoogiliselt tsentraalsete ganglioniblokaatoritega. I. Sibul märgib, et paralleelselt toimega kesknärvisüsteemisse mõjub humisool organismile ka perifeerselt preparaadi süste kohal moodustuva koldereaktsiooni kaudu.

Humisooli keemilise koostise edasisel uurimisel õnnestus E. Keelel [12, 17] isoleerida veelgi kitsam ainete fraktsioon, mille bioloogiline aktiivsus oli umbes 250 korda suurem kui lähtepreparaadil. Uus fraktsioon koosneb vees lahustumatute ainete kompleksist, mille bioloogilist aktiivsust hinnati tema mõju järgi herneseemnete juurte kasvule ja katalaasi aktiivsusele ning eosinofiilsete leukotsüütide arvu tõusu põhjal valgete rottide perifeerses veres.

Asjaolu, et uues, tugevama bioloogilise toimega fraktsioonis humiinhapped puuduvad, näitab, et humisooli bioloogiline aktiivsus ja ravitoime ei põhine humiinhapete sisaldusel. E. Keel [12] oletab, et humiinhapped võivad oma pindaktiivsete omaduste tõttu olla ülalmärgitud toimeainete kompleksi kandjaks vesilahuses. Uue fraktsiooni omapäraks on bioloogilise aktiivsuse esinemine ka väga suurte lahjenduste puhul.

A. Võsamäe [6, 8] uuris humiinhappeid sisaldava fraktsiooni suuremate annuste nahaalusi süstimise puhul süstepiirkonnas sugenevaid struktuurseid muutusi merisigadel ja valgetel rottidel. Selgus, et humiinhapete fraktsiooni suurte annuste (0,1, 1,0 ja 3,0 mg) süstimine naha alla üks kord päevas pikema aja kestel põhjustab süstepiirkonna nahaaluses sidekoes makrofaagse reaktsiooniga põletikulise protsessi. Sel puhul täheldatud muutuste põhjal teeb A. Võsamäe järelduse, et ravimuda humiinhapete fraktsiooni korduv manustamine naha alla avaldab stimuleerivat mõju retikuloendoteliaalse süsteemi rakkude aktiivsusele, mille tulemuseks on tugev makrofaagne reaktsioon lokaalselt süstepiirkonnas kujunevas põletikulises granuloomis.

Opetus biogeensetest stimulaatoritest on kuderavi teoreetiliste aluste põhikoostisosaks. Kuderavi, mille teaduslikele seisukohtadele on aluseks akadeemik V. Filatovi ning tema koolkonna rohkearvulised kliinilised ja eksperimentaalsed tööd, leiab laialdast rakendamist nii Nõukogude Liidus kui ka välismaal.

Nimetus «bioloogilise päritoluga stimulaatorid» ehk lühidalt «biogeensed stimulaatorid» pärineb V. Filatovilt [18, 19]. Tema andmetel on need kas taimse või loomse päritoluga ained. Organismi viiduna aktiveerivad nad elutegevust, organismi füsioloogilisi funktsioone. See omakorda suu-

rendab organismi vastupanuvõimet patogeensetele teguritele ning soodustab regeneratiivseid ja paranemisprotsesse.

Et fagotsütaarse rakkude aktiivsus ja põletik kui kaitsereaktsioon peegeldavad ilmekalt organismi reaktiivseid omadusi, seadsime endale eesmärgiks jälgida uue ravimpreparaadi humisooli mõju makrofaagse süsteemi rakkude fagotsütaarsele aktiivsusele ja sidekoe reaktiivsele proliferatsioonile katseloomadel.

Makrofaagset reaktsiooni võib jälgida katselooma kopsus, kui sinna on manustatud tolmu. Tolmuosakeste patogeensele toimele vastusreaktsioonidena sünenud eksudatiiv-infiltratiivne protsess, fagotsütoos ja reaktiivne sidekoe proliferatsioon on dünaamiliselt hästi jälgitavad, kui tolmutamiseks on kasutatud kvartsitolmu, mis on kõige «agressiivsem» tolmu liik ja põhjustab intensiivsemaid pikema aja kestel registreeritavaid kaitsereaktsioone. Sellepärast valisime oma ülesande lahendamisel katsemudeliks eksperimentaalse silikoosi, mille tekitasime katselooma kopsus kvartsitolmuga.

Metoodika

Katseloomadena kasutasime 56 valget rottit, kellele tekitasime eksperimentaalse silikoosi, süstides neile kopsudesse intratracheaalselt kvantsi peentolmu füsioloogilises keedusoolalahuses (50 mg kvartsitolmu 0,5 ml suspensioonivedelikus).

Kahe katserühma rottidele süstisime naha alla humiinhapete fraktsiooni (HF) üks kord päevas 14 päeva kestel. Nende süstetega alustasime kaks päeva enne kopsude tolmutamist kvartsitolmuga. Esimeses katserühmas (22 rottit) oli HF päevaseks annuseks 2 γ, teises katserühmas (19 rottit) — 20 γ 1 kg kehakaalu kohta. (Edaspidi nimetame esimeses katserühmas kasutatud ravimiannuseid tinglikult väikeseks ja teises — suureks). Süsteannused ja süstete arv olid soovitatud E. Keele poolt, kes ühtlasi varustas meid süstitava preparaadiga.

Kontrollrühmas (15 rottit) süstiti katseloomadele naha alla ainult steriilset füsioloogilist keedusoolalahust niisama suures koguses ja sama süstete arvuga nagu katserühmades HF-preparaati.

Loomad surmati kõigis rühmades 1, 3 ja 14 päeva ning 3 kuud pärast kopsude tolmutamist.

Histoloogiliseks uurimiseks katse- ja kontrollloomade kopsudest võetud koetükid fikseeriti 10%-lises formaliinis ja sisestati tselloidiini. Histoloogilised lõigud värviti hematoksüliini ja pikrofuksiiniga van Giesoni järgi. Kolmekuulise katseperioodi puhul kasutati ka histoloogiliste lõikude hõbetamist Karupu järgi.

Histoloogiliste lõikude mikroskopeerimisel hinnati morfoloogiliste leidude tugevust (reaktsioonide intensiivsust) võrdleva vaatluse põhjal. Korduvalt anti võrdlevaid hinnanguid fagotsütaarsele reaktsioonile, mis teatavasti on üks tähtsamaid organismi kaitsereaktsioone kopsu sattunud tolmu. Suuremat tähelepanu pöörati veel infiltratiiv-eksudatiivsetele ja proliferatiiv-fibrootilistele muutustele.

Katsetulemused

24 tundi pärast kvartsitolmu manustamist leiti katseloomade kopsudes laialipillatult või vähemate kogumitena tolmuosakesi. Neis alveoolides, mis sisaldasid kvartsiosakesi, võis näha suurel arvul polünukleareid leukotsüüte (mikrofoto 1). Piirkondades, kus polünukleare esines rohkem, nähti alveoolides ka eksudaativedelikku.

Leukotsüütidest tunduvalt vähem leidis tolmuladestusajal makrofaagseid (histiotsütaarseid ja alveolaarepiteelist lähtunud) rakke. Need olid leukotsüütidest palju suuremad, ümara tuumaga ja sisaldasid tsüto-

plasmas tolmuosakesi. Alveolaarvaheseinad võõrmaterjali ja rakke sisaldavate alveoolide vahel ning nende otseses läheduses olid verekapillaaride laienemisest ja lümfohistiotsütaarse rakkude arvu suurenemisest mõõdukalt paksenenud.

Üks päev kestnud katses ei sedastatud kahe katserühma omavahelisel ega kontrollrühmaga võrdlemisel ilmseid rühmadevahelisi erinevusi põletikulise eksudaadi, leukotsütaarse infiltratsiooni või makrofaagse reaktsiooni tugevuses.

Kolm päeva kestnud katses leiti polünukleaarseid leukotsüüte palju vähem kui eelmises katserühmas. Ainult vähestes alveoolides oli veel säilinud eksudaadivedelikku.

Leukotsütaarse reaktsiooni taandarengus võis märgata ilmseid erinevusi rühmade vahel. Võrreldes kontrollrühmaga, leidis väikesi HF-annuseid saanud katserühmas polünukleaarseid leukotsüüte tunduvalt vähem. Suuri HF-annuseid saanud katserühmas väljendus leukotsütaarne reaktsioon niisama intensiivselt või isegi pisut tugevamini kui kontrollrühmas.

Morfoloogilise leiuna domineeris makrofaagne reaktsioon (mikrofoto 2). Tolmuladestusega kopsuosades esines suurel arvul mononukleaarseid makrofaage, mis sisaldasid tolmuosakesi.

Rühmade omavaheline võrdlemine näitas tugevamat makrofaagset reaktsiooni seal, kus katseloomadele oli süstitud HF-preparaati.

14 päeva kestnud katses võis näha silikootilise protsessi koldestumist. Tolmusisaldusega rakuliste kollete formeerumise kõrval püsis protsessi esialgne hajus iseloom vaid paiguti. Nagu kolm päeva kestnud katses, nii ka siin domineeris makrofaagne reaktsioon, mis kummaski katserühmas väljendus tugevamini kui kontrollrühmas.

Katseloomadel, kellele oli süstitud HF-preparaati, täheldati silikootilistes granuloomides mononukleaarseid makrofaagide kõrval ka polünukleaarseid makrofaage, s. o. võõrkehahiidrakke (mikrofoto 3). Kontrollloomadel leiti võõrkehahiidrakke väga harva. Sagedamini esines neid selles katserühmas, kus süstiti väike annus HF.

Kui suurema tsentraalselt paikneva osa silikootilistest sõlmekestest võtsid enda alla makrofaagsed rakud, siis sõlmekeste kitsal piirilal täheldati vähest noorte sidekoerakkude proliferatsiooni. Mõningal määral leiti sõlmekeste perifeerses osas ka fuksinofiilseid sidekoekiude. Sidekoe reaktiivse proliferatsiooni esialgne vähesus ei võimaldanud täie kindlusega registreerida katserühmade erinevusi.

Kolm kuud pärast kvartsitolmu intratracheaalset manustamist oli silikootilise protsessi proliferatiiv-fibrotiline komponent surmatud katseloomade kopsus märgatavalt progresseerunud. Silikootiliste sõlmekete (mikrofoto 4) keskosas paiknevat makrofaagidest ala ümbritses noortest ja valminud sidekoerakkudest võõnd, mis sisaldas fuksinofiilseid kiude. Hõbedaga impregneeritud preparaatides võis näha, et argentofiilsete kiudude võrgustik on tekkinud ka sõlmekete sügavamates osades.

Sidekoeline proliferaat osutus HF-preparaati saanud loomadel fibroblastide ja kollageensete kiudude poolest rikkamaks kui kontrollloomadel. Kui katserühmade erinevus fibroblastide osas oli suhteliselt väike, oli vahe sidekoelise proliferaadi fibrotisatsioonis seda märgatavam. Fibroosse sidekoe formeerumine toimus nii väikeste kui ka suurte HF-annuste puhul enam-vähem ühesuguse intensiivsusega.

Silikootilistes granulomatoossetes vahandites esines endiselt võõrkehahiidrakke sagedamini nendel loomadel, kellele manustati HF väikeses annuses. Ka preparaadi süstimisel suures annuses esines hiidrakke mõnevõrra sagedamini kui kontrollloomadel, kuid antud juhul polnud rühmade erinevus nii silmapaistev kui ravimi väikeses annuses puhul.

Katsetulemuste hinnang

Katseloomale kopsu viidud kvartsitolm kutsus seal esile tugeva leukotsütaarse algreaktsiooni (mikrofoto 1). 24 tundi pärast tolmu manustamist leidis tolmuladestusega kopsuosade alveoolides rohkesti polünukleaarseid leukotsüüte ja mõõdukalt eksudaadivedelikku.

Eksudatiiv-infiltratiivse protsessi domineerimine katse esimeses etapis andis eksperimentaalse silikoosi algjärgule ägeda põletikulise protsessi iseloomu. W. Klosterkötter [5] nimetab eksperimentaalse silikootilise granuloomi formeerumise kõige esimest faasi ägetoksiliseks, mida iseloomustavad rakkude kahjustus ning põletikuline reaktsioon. Klosterkötteri järgi läheb ägetoksiline faas peatselt üle proliferatiivseks. Toksilisus väljendub fagotsütaarse rakkude düstroofilis-destruktiivsetes muutustes, mida põhjustab kvartsi rakke kahjustav toime.

Leukotsütaarse infiltratsiooniga kaasnes makrofaagne reaktsioon. Alveolaarvalendikkudesse väljunud makrofaagsete rakkude arv oli silikootilise protsessi algjärgus (24 tundi kestnud katses) veel väike (mikrofoto 1).

Kolm päeva pärast kvartsitolmu manustamist oli leukotsütaarne reaktsioon katseloomadel tunduvalt nõrgenenud. Morfoloogilise leiuna domineeris makrofaagne reaktsioon (mikrofoto 2). Kui intensiivne leukotsütaarne infiltratsioon oli suhteliselt lühiajaline, siis makrofaagne reaktsioon kestis tublisti kauem. Suurel arvul leidis makrofaage ka katse hilisemates etappides, kuid nende osatähtsus silikootilistes granuloomides vähenes järk-järgult seoses sidekoe proliferatsiooniga.

Kuulus vene bioloog I. Metšnikov [13, 14] hindas põletikku ja fagotsütoosinähte organismi kaitse- ning kohastumisreaktsioonina, mis on välja kujunenud pikaajalises evolutsiooniprotsessis. Ka tänapäeval iseloomustatakse põletikulist reaktsiooni organismi füsioloogilise kaitsefunktsioonina, mille kutsuvad esile mitmesugused patogeensed keskkonnategurid [7].

Põletikuline reaktsioon on kõige sagedasemaks organismi vastusreaktsiooniks mitmesugustele ärritustele. Kudedesse sattunud võõrkehade poolt esilekutsutud organismi vastusreaktsioonis diferentseerivad V. Jelisseev [10] jt. kolme üksteisest mitte järsult erinevat faasi: leukotsütaarset, makrofaagset ja fibroplastilist. Leukotsütaarne reaktsioon, olles põletikulise protsessi komponendiks, kuulub võõrkeha ärritavast toimest tingitud reaktiivsete algmuutuste hulka.

Kolm päeva kestnud katses tuli nähtavale humiinhappeid sisaldava fraktsiooni põletikuvastane (antiflogistiline) toime. See avaldus leukotsütaarse reaktsiooni, s. o. põletikulise infiltraadi, kiiremas resorbeerumises katseloomadel, kellele süstiti kõnealust preparaati väikeses annustes. Preparaadi suurte annuste puhul põletikuvastast raviefekti ei täheldatud. See näitab, kuivõrd tähtis on teatava toimeefekti saamiseks rakendada ravimi optimaalseid annuseid.

Nagu selgub kirjandusest, leiab kuderavi, s. o. ravimine biogeensete stimulaatoritega, edukat rakendamist mitmete põletikuliste (näit. günekoloogilise sfääri) haiguste puhul. Põletikuline protsess võib kuderavi toimel algul lühikeseks ajaks ägeneda, kuid peatselt järgneb sellele protsessi kiirenenud taandarenemine. D. Stšastnõi [20] oma rohkearvuliste loomkatsete põhjal leidis, et nii bakteriaalse, toksilise kui ka allergilise etioloogiaga põletikuline reaktsioon kuderavi toimel algul ägeneb ja alles pärast paari päeva möödumist hakkab kiiresti vaibuma. Analoogilise tähelepaneku tegi E. Keel [11] formaldehüüdartriidis rottide juures. Meie

oma katsetes ei täheldanud põletikulise infiltraadi esialgset ulatuslikumat esinemist.

Peale põletikuvastase toime võib katsetatud preparaadile omistada makrofaagset kaitsereaktsiooni stimuleerivat toimet. Kolm ja neliteist päeva kestnud katsete puhul esines makrofaagne reaktsioon preparaadiga mõjustatud katseloomadel tunduvalt intensiivsemalt kui kontrollloomadel.

Tähelepanu köidab polünukleaarsete makrofaagide (võõrkehahiidrakude) palju sagedasem esinemine nii 14 päeva kui ka kolm kuud kestnud katsetes neil loomadel, kellele süstiti humiinhapete fraktsiooni. Eriti märgatav oli hiidrakude rohkus selles katserühmas, kus kasutati HF-preparaadi väikesi annuseid. Tuleb rõhutada, et kontrollrühmas ja meie instituudis teistel eesmärkidel korraldatud eksperimentaalse silikoosi katsetes leidis hiidrakke väga harva (enamikus kopsulõikudes nad puuduvad).

Senini puuduvad ühtsed seisukohad võõrkehahiidrakude geneesi ja funktsiooni suhtes. Kui varem mitmed uurijad väitsid, et hiidrakud on bioloogiliselt väheväärtuslikud, inertsed ning degeneratiivsete muutustega, siis käesoleval ajal on elektronoptiliste ja tsütokeemiliste meetoditega saadud andmeid, mis kinnitavad võõrkehahiidrakude suurt bioloogilist aktiivsust ning nendes toimuvaid intensiivseid fermentatiivseid protsesse [1, 2 jt.]. Oma fagotsütaarse ja mitmesuguseid aineid lahustava tegevusega võtavad hiidrakud aktiivselt osa kudede vabastamisest võõrmaterjalist.

Paljud autorid [15, 20 jt.] kirjeldavad fagotsütaarse rakkude aktiivsuse tõusu biogeensete stimulaatorite toimet. Bioloogiliselt aktiivsete ainete mõju võõrkehahiidrakude esinemisele ja funktsioonile ei õnnestunud kirjanduse põhjal selgitada. Küll leidis andmeid selle kohta, et tuberkuloossetes granuloomides esinevate nn. Langhansi tüüpi hiidrakude arv on suurem siis, kui antibiootikumidega ravimise tagajärjel tõuseb haige organismi reaktiivsus [9].

Tuleb arvata, et võõrkehahiidrakude sagedasem esinemine meie katsetes on tingitud katseloomade organismi kaitsefunktsioonide intensiivistumisest, mida põhjustas bioloogiliselt aktiivse preparaadi süstimine.

Alates 14 päeva kestnud katsetest jälgiti sidekoe reaktiivset proliferatsiooni. Kolmekuulistes katsetes kujunenud morfoloogilise pildi võrdlev hindamine näitab, et humiinhapete fraktsiooni süstimine soodustab sidekoe reaktiivset rohkendamist ja fibrotisatsiooni. Seega võib HF-preparaat stimuleerida sidekoelisi reparatsiooniprotsesse. Vastavaid andmeid teiste biogeensete stimulaatorite mõjust regeneratiivsetele protsessidele leidub mitmel autoril [15, 18, 19 jt.].

Järeldused

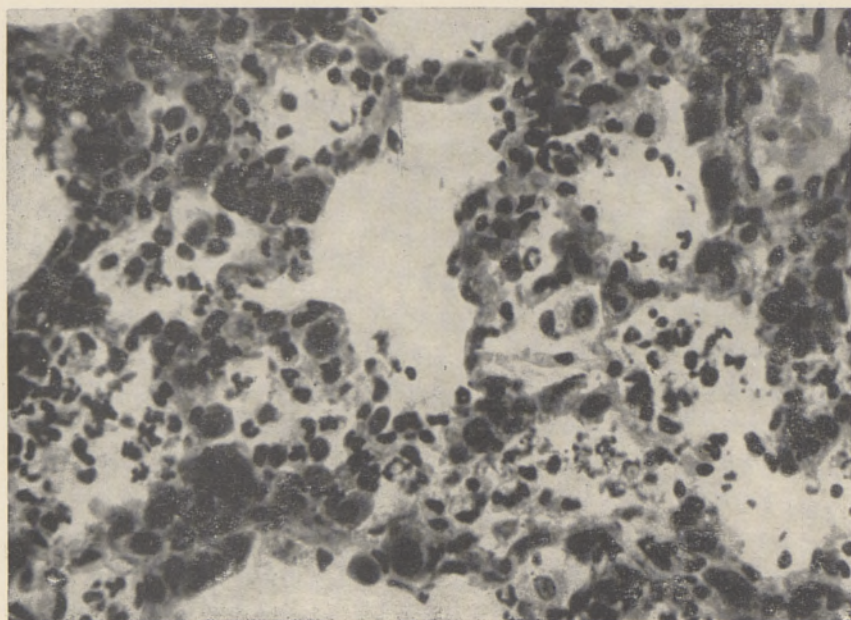
1. Humisool osutub bioloogiliselt aktiivseks preparaadiks, mis katseloomadele naha alla süstituna stimuleerib mitmeid füsioloogilisi protsesse. Eksperimentaalse silikoosiga valgetel rottidel täheldati humisooli toimet järgmisi morfoloogiliste muutuste põhjal jälgitavaid toimeefekte:

a) põletikulise reaktsiooni taandarenemise (leukotsütaarse infiltraadi resorbeerumise) kiirenemist,

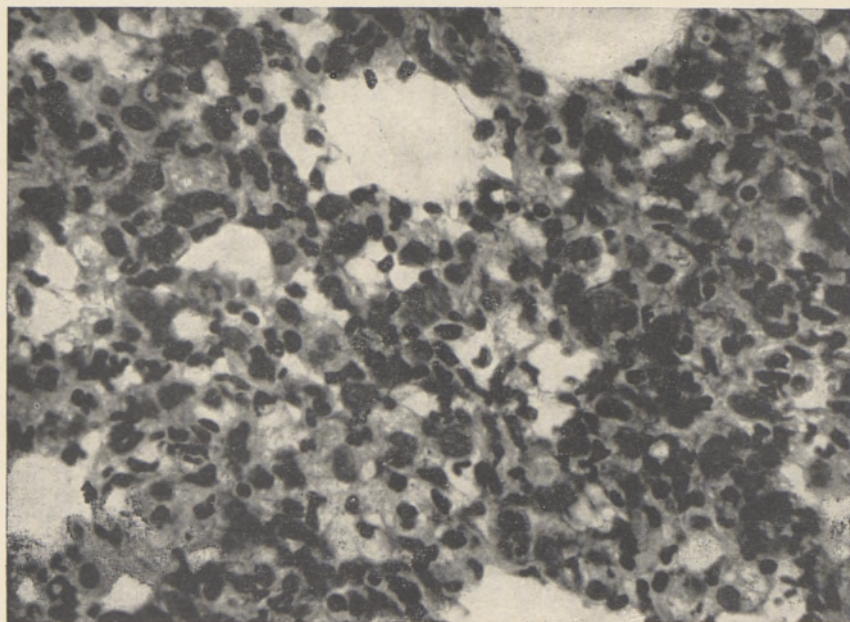
b) makrofaagse kaitsereaktsiooni intensiivistumist,

c) sidekoelise reparatsiooniprotsessi (sidekoe reaktiivse proliferatsiooni ja fibrotisatsiooni) soodsamat kulgemist.

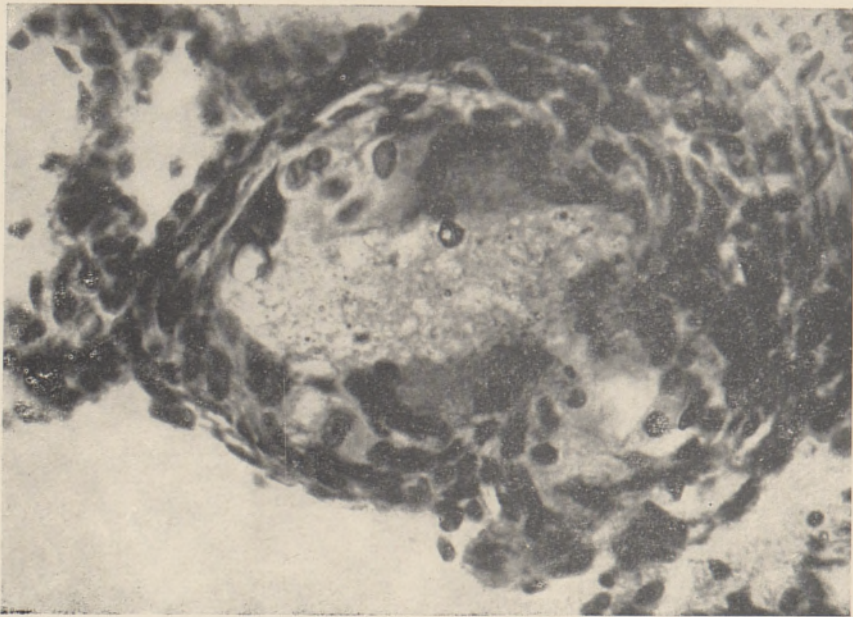
2. Üheks teguriks, millest sõltub võõrkehahiidrakude hulk silikootilises granuloomis, on organismi makrofaagse süsteemi rakkude fagotsütaarse aktiivsus. Meie katsete tingimustes leidis polünukleaarset makro-



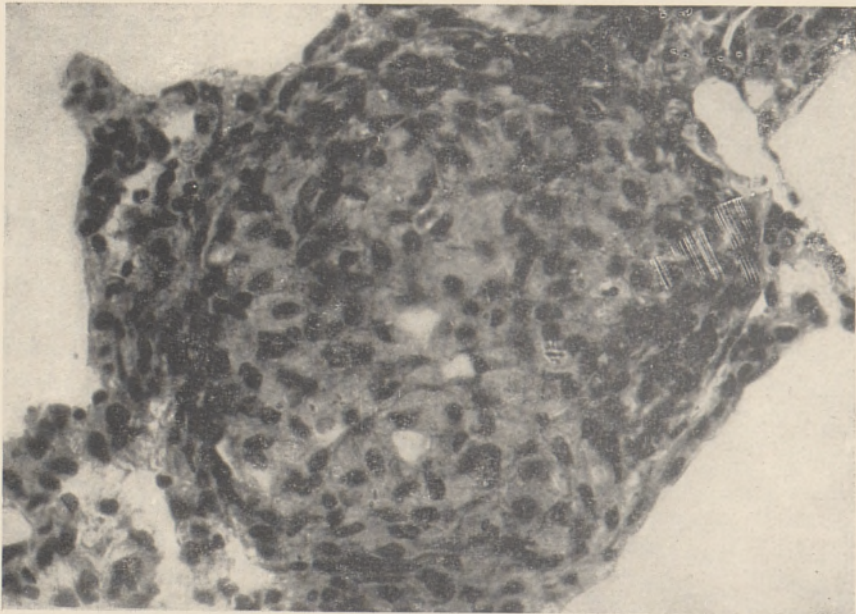
Mikrofoto 1. Valge roti kops 24 tundi pärast kvartsitolmu intratrahheaalset manustamist. Kopsualveoolides rohkesti polünukleaarseid leukotsüüte ja vähesel arvul makrofaage. (Suurendus 510 \times .)



Mikrofoto 2. Valge roti kops 3 päeva pärast kvartsitolmu intratrahheaalset manustamist. Kopsualveoolides rohkesti makrofaage. (Suurendus 510 \times .)



Mikrofoto 3. Valge roti kops 14 päeva pärast kvartsitolmu intratrahheaalset manustamist. Võõrkehahiidrakud silikootilises granuloomis. (Suurendus 630 \times .)



Mikrofoto 4. Valge roti kops 3 kuud pärast kvartsitolmu intratrahheaalset manustamist. Silikootilise granuloomi keskosas rohkesti makrofaage, granuloomi perifeerses osas sidekoelise proliferaadi võõnd. (Suurendus 490 \times .)

faage suuremal arvul siis, kui organismi fagotsütaarne kaitsereaktsioon avaldus humisooli toimel intensiivsemalt.

3. Eksperimentaalset silikoosi võib kasutada ühe katsemudelina, mille abil saab otsustada organismi reaktiivsetes omadustes toimuvate nihete üle.

KIRJANDUS

1. Gedigk P., Bontke E. Über die Enzymaktivität im Fremdkörpergranulationsgewebe. Virchows Arch. pathol. Anat. und Physiol., 1957, 330, 558—568.
2. Gusek W. Die Feinstruktur der einkernigen Makrophagen und der mehrkernigen Riesenzellen im Fremdkörpergranulationsgewebe. Frankfurter Z. Pathol., 1958, 69, 429—436.
3. Keel E. Bioloogiliselt aktiivsetest ainetest Haapsalu ravimudas (humiinhapped). ENSV TA Toimet. Biol. Seeria, 1957, 2, 129—133.
4. Keel E. Haapsalu ravimuda bioloogiliselt aktiivse fraktsiooni toimest loomsesse organismi. Tuberkuloosi- ja reumatismialased uurimused. Tallinn, 1960, 152—160.
5. Klosterkötter W. Zur Wirkung der Kieselsäure bei der Entstehung der Silikose. Köln u. Opladen, 1958.
6. Võsamäe A. Morfoloogilistest muutustest katseloomadel Haapsalu ravimuda humiinhapete fraktsiooni suurte annuste manustamisel. Tuberkuloosi- ja reumatismialased uurimused. Tallinn, 1960, 161—168.
7. Альперн Д. Е. Воспаление. М., 1959.
8. Высамяз А. И. О влиянии больших доз фракции гуминовых кислот хаапсальской лечебной грязи на организм животных в эксперименте. Тр. по курортологии, I, Таллин, 1963, 62—70.
9. Гигантские клетки. Большая медицинская энциклопедия, 1958, 6, 1019—1025.
10. Елисеев В. Г. Соединительная ткань. М., 1961.
11. Кеель Э. И. Новый лечебный препарат «Гумизоль», изготовленный из эстонской морской грязи. Тр. по курортологии, I, Таллин, 1963, 19—27.
12. Кеель Э. И. Химическое исследование биологически активной фракции гумизоля. Сообщение I. Тр. по курортологии, I, Таллин, 1963, 28—37.
13. Мечников И. И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. М., 1947 (1892).
14. Мечников И. И. Очерк современного состояния вопроса о воспалении. М., 1946 (1897).
15. Мучник С. Р., Сысоев А. Ф., Чикало И. И., Скородинская В. В. Современные достижения тканевой терапии. Врачебн. дело, 1962, 5, 151—154.
16. Сибуль И. К. Экспериментальные данные к механизму лечебного действия гумизоля. Тр. по курортологии, I, Таллин, 1963, 38—49.
17. Тезисы докладов совещания по материалам апробации лечебного препарата «Гумизоль», полученного из эстонской морской грязи. Tallinn, 1960.
18. Филатов В. П. Биологические основы тканевой терапии. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1951, 6, 23—59.
19. Филатов В. П. Современное состояние проблемы тканевой терапии и перспективы ее развития. Тр. юбилейной научн. конфер., посвящ. 80-летию со дня рождения акад. В. П. Филатова. Киев, 1956, 123—130.
20. Щастный Д. С. Влияние тканевых препаратов на иммунобиологические свойства организма. Тр. юбилейной научн. конфер., посвящ. 80-летию со дня рождения акад. В. П. Филатова. Киев, 1956, 173—176.

**О ВЛИЯНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА
«ГУМИЗОЛЬ» НА ФАГОЦИТАРНУЮ (МАКРОФАГАЛЬНУЮ)
РЕАКЦИЮ ОРГАНИЗМА И НА РЕАКТИВНОЕ РАЗРАСТАНИЕ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

**В. Кюнг,
доктор медицинских наук**

Резюме

Новый лечебный препарат «Гумизоль» изготовлен в Эстонском институте экспериментальной и клинической медицины. Он содержит богатую гуминовыми кислотами фракцию ГФ, полученную путем химической обработки лечебной морской грязи. По данным Э. И. Кееля, фракция ГФ содержит 33—40% гуминовых кислот, 29—32% других органических соединений и 31—35% минеральных веществ. Препарат «Гумизоль» содержит 0,01% фракции ГФ в физиологическом растворе хлорида натрия. Наличие биологически активных веществ в гумизоле доказано работами сотрудников института. Однако вопросы об изменениях защитно-приспособительных реакций организма под влиянием гумизола до сих пор еще слабо изучены.

Для выяснения резорбтивного действия фракции ГФ на реактивность системы соединительной ткани нами было исследовано влияние препарата на течение экспериментального силикоза, который был вызван у белых крыс путем интратрахеального введения кварцевой пыли в дозе 50 мг в 0,5 мл физиологического раствора. Фракция ГФ вводилась подкожно в течение 2—14 дней, начиная за два дня до введения кварцевой пыли. Животные умерщвлялись через 24 часа, 3, 14 суток и 3 месяца после запыления легких.

Результаты опытов показали, что повторное введение белым крысам фракции ГФ в дозе 2γ/1 кг оказывает значительное влияние на течение реактивных изменений, которые развиваются в легких белых крыс под воздействием кварцевой пыли.

По сравнению с контролем, применение фракции ГФ а) обуславливает более быстрое обратное развитие лейкоцитарной реакции, сопровождающей начальную стадию силикотического процесса, б) повышает интенсивность макрофагальной защитной реакции и в) усиливает реактивное разрастание соединительной ткани и ее фибролизацию. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем действии гумизола на защитно-приспособительные реакции организма. Большие дозы (20γ/1 кг) препарата были менее активны.

*Эстонский институт экспериментальной
и клинической медицины
Академии медицинских наук СССР*

Поступила в редакцию
12. VIII 1963

**THE INFLUENCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE DRUG "HUMISOL"
ON THE PHAGOCYtic (MACROPHAGICAL) REACTION OF THE ORGANISM AND
ON THE REACTIVE PROLIFERATION OF CONNECTIVE TISSUE**

V. Kung

Summary

A new drug "Humisol" has been prepared at the Estonian Institute of Experimental and Clinical Medicine. This drug contains a HF-fraction, which is rich in humic acids, and is obtained by means of chemical treatment of medicinal sea-mud. By E. Keel, the HF-fraction contains 33—40 per cent of humic acids, 29—32 per cent of other organic compounds and 31—35 per cent of mineral compounds. The drug "Humisol" contains 0.01 per cent of the HF-fraction in physiologic solution of sodium chloride.

The presence of biologically active compounds in the "Humisol" is demonstrated by experimental investigations of collaborators of our institute. However, the problem of changes in adaptative reactions of the organism under the influence of "Humisol" has not been thoroughly studied up to the present time.

With the aim of establishing the resorptive action of the HF-fraction on the connective tissue reactivity, we studied the influence of this drug upon the course of experimental

silicosis, caused by intratracheal administration of the dust of quartz in a dose of 50 mg, suspended in 0.5 ml of physiologic solution of sodium chloride. The HF-fraction was injected subcutaneously over a period of up to 14 days; the treatment with this drug was started 2 days before the administration of quartz dust. The experimental animals were killed in 24 hours, 3 and 14 days, and 3 months after the administration of quartz dust.

The results of our experiments showed that the repeated administration of the HF-fraction to white rats in a dose of 2 γ /l kg exerts a considerable influence upon the course of reactive changes developing in the lungs of white rats under the action of quartz dust.

In comparison with control findings, the application of the HF-fraction 1) causes a more rapid regression of leucocytic reaction accompanying the initial stage of the silicotic process, 2) raises the intensity of the macrophagical protective reaction and 3) intensifies the reactive proliferation of connective tissue and fibrotization of the latter.

The results obtained indicate a stimulative action of "Humisol" on the adaptative reactions of the organism. Higher doses of this drug (20 γ /l kg) exerted a less active influence upon these reactions.

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

Received
Aug. 12th, 1963