

## О ВЛИЯНИИ ОСНОВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АСЕПТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Г. А. МИХАЙЛЕЦ,  
кандидат медицинских наук

В клинической практике в случаях успешной терапии различных форм туберкулеза стрептомицин, фтивазид и ПАСК быстро снимают интоксикацию организма и купируют перифокальные воспаления. На основании последнего факта среди части клиницистов [2, 11] существует мнение, что противотуберкулезные препараты обладают прямым противовоспалительным действием, не зависящим от влияния их на возбудителя заболевания. На это указывают и некоторые экспериментальные работы [1, 4, 5, 8, 10].

Наличие или отсутствие у противотуберкулезных препаратов антифлогистических свойств имеет принципиальное значение, ибо от этого зависит рациональная патогенетическая терапия больных туберкулезом. Ведь при туберкулезе врачи нередко сталкиваются с задачей «потушить» воспалительный инфильтрат и тем самым воспрепятствовать образованию каверн.

В настоящее время факт подавления противотуберкулезными препаратами перифокальных воспалений, наблюдаемых при различных формах туберкулеза, является общепризнанным и не вызывает никаких сомнений. Однако механизм купирования этих воспалительных реакций может зависеть как от антибактериальных свойств противотуберкулезных препаратов, так и от наличия у них прямого противовоспалительного действия. Вышеперечисленные экспериментальные работы, к сожалению, не могут дать ответа на этот вопрос, так как их авторы, как правило, исследовали действие на течение различных асептических воспалительных процессов больших доз противотуберкулезных препаратов, значительно превышающих таковые, применяемые в клинике.

Настоящая работа посвящена изучению влияния стрептомицина, фтивазида и ПАСК на течение некоторых асептических воспалительных реакций, причем действие этих препаратов изучалось в терапевтических дозах, или дозах, близких к терапевтическим. В качестве «моделей» асептических воспалительных реакций были избраны токсический отек легких, асептическое воспаление ушных раковин у кроликов и «формалиновое» воспаление лапок у крыс.

### Методика

Отек легких у белых крыс вызывался окислами азота. Одновременное отравление подопытных и контрольных животных проводилось статическим методом в герметической камере. Расчетные концентрации окислов азота во вдыхаемом воздухе составляли 1 мг/л, экспозиция во всех опытах равнялась 30 минутам. Об эффективности действия изучавшихся веществ мы судили по продолжительности жизни леченных животных, по их выживаемости и по величине легочного коэффициента, который представляет собой отношение веса легких, выраженного в миллиграммах, к весу тела, выраженному в граммах. (Для определения легочного коэффициента все животные забивались спустя 24 часа после отравления.)

Асептическое воспаление ушных раковин у кроликов вызывалось по методу Саламона [7] путем погружения дистальной их половины на 3 минуты в воду, нагретую до 54°. Об интенсивности воспаления судили по объему ушных раковин, который измерялся через 2, 5, 9, 24 и 48 часов после ожога.



Воспаление задних лапок у крыс вызывалось подкожным введением им в стопу через подошвенную поверхность 0,1 мл 3% раствора формалина. Регистрация воспаления производилась при помощи простого прибора, предложенного для этой цели Эндерсом и Гейдбринком [9], путем погружения стопы до уровня коленного сустава в сосуд со ртутью.

### Результаты опытов

Результаты опытов по изучению влияния противотуберкулезных препаратов на течение токсического отека легких приведены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние стрептомицина, фтивазида и ПАСК на течение токсического отека легких у белых крыс

№ серии опы- тов	Препараты	Коли- чество крыс	Дозы препаратов	Погибло животных через			Средняя величина легочного коэффи- циента
				5 часов	12 часов	22 часа	
1	Стрептомицин	20	100 ед/г за 2 часа до отравления и через 6 часов после отравления	4	10	14	18,2
	Контроль	20		6	15	18	23,4
2	Стрептомицин	22	20 ед/г в те же сроки, что и в первой серии опытов	8	16	20	24,2
	Контроль	22		5	14	19	22,5
3	Фтивазид	15	50 мг/кг за 2 часа до отравления и 25 мг/кг через 6 часов после отравления	5	10	13	26,2
	Контроль	15		5	8	13	24,7
4	Фтивазид	16	20 мг/кг в те же сроки, что и в третьей серии опытов	4	10	14	21,7
	Контроль	16		6	9	13	22,6
5	ПАСК *	20	1 мг/г за 2 часа до отравления и 0,5 мг/г через 6 часов после отравления	10	11	12	24,8
	Контроль	20		12	16	16	28,3
6	ПАСК	16	0,25 мг/г в те же сроки, что и в пятой серии опытов	8	13	15	28,2
	Контроль	16		7	11	14	27,6

\* В опытах с ПАСК животные отравлялись окислами азота в концентрации 1,2 мг/л.



Из этой таблицы видно, что применение стрептомицина в дозах, соответствующих терапевтическим для белых мышей (серия 1), оказывает заметное влияние на течение токсического отека легких. Введение же меньших доз антибиотика, соответствующих применяемому для лечения экспериментального туберкулеза у морских свинок и кроликов, не оказывает существенного действия на исход отравления.

Фтивазид в терапевтических дозах (серии 3 и 4) не оказал существенного влияния ни на выживаемость животных, ни на величину их легочного коэффициента.

Введение крысам ПАСК в дозах, применяемых для лечения экспериментального туберкулеза у животных (серия 5), удлиняет продолжительность их жизни и несколько угнетает развитие токсического отека легких. Применение же меньших доз указанного препарата, соответствующих употребляемому в клинике, не оказывает заметного влияния на течение этого патологического процесса.

Второй «моделью» асептического воспаления, которая использовалась в наших опытах, являлся ожог ушных раковин у кроликов. Действие стрептомицина изучено на 12 животных. Антибиотик вводился подкожно за 2 часа до ожога в дозах 20 000 ед/кг, а затем спустя 5 и 24 часа после ожога по 10 000 ед/кг. 10 кроликов были контрольными и получали соответствующее количество физиологического раствора. Результаты опытов приведены на рис. 1, из которого видно, что стрептомицин в указанных дозах не оказал заметного влияния на течение воспаления ушных раковин у кроликов.

В опытах с фтивазидом 10 животных получали препарат внутрь из расчета 25 мг/кг за 2 часа до ожога, а затем спустя 5 и 24 часа после него. Другие 10 кроликов были контрольными. Проведенные опыты показали, что фтивазид, применяемый в терапевтических дозах, не угнетает развитие воспаления ушных раковин у кроликов, вызванное ожогом.

Аналогичные результаты были получены и в опытах с ПАСК, когда она вводилась животным в те же сроки, что и предыдущие препараты из расчета 500 мг/кг.

Таким образом, все изученные вещества (стрептомицин, фтивазид и ПАСК) в терапевтических дозах не оказывают выраженного действия на течение асептического воспаления ушных раковин у кроликов.

Результаты опытов по изучению влияния противотуберкулезных препаратов на течение «формалинового» воспаления приведены в табл. 2, из которой видно, что только стрептомицин в дозах 300 и 100 ед/г веса заметно угнетал развитие этого вида асептического воспаления. Меньшие же дозы антибиотика, равно как фтивазид и ПАСК, таким действием не обладали.

Сравнивая действие различных доз стрептомицина на течение токсического отека легких и «формалинового» воспаления у белых крыс, легко заметить, что в больших дозах антибиотик угнетает развитие воспалитель-

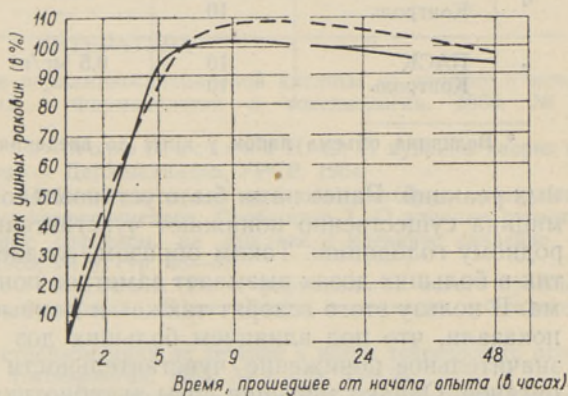


Рис. 1. Влияние стрептомицина на отек ушных раковин у кроликов, вызванный термическим ожогом. Средние данные 12 основных (— — —) и 10 контрольных (— — —) опытов.



Таблица 2

Влияние различных доз противотуберкулезных препаратов на течение «формалинового» воспаления лапок у белых крыс

№ серии опытов	Препарат	Количество животных	Дозы препаратов	Средняя величина объема лапок у крыс (в %) после введения формалина через				
				30 мин.	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
1	Стрептомицин	10	300 ед/г	107	113	119	113	106
	Контроль	10	—	120	127	135	125	110
2	Стрептомицин	10	100 ед/г	118	120	123	118	108
	Контроль	10	—	121	126	131	125	112
3	Стрептомицин	10	50 ед/г	120	129	132	126	113
	Контроль	10	—	124	127	130	126	115
4	Фтивазид	10	0,5 мг/г	125	127	134	130	124
	Контроль	10	—	122	128	139	132	120
5	Фтивазид	10	0,1 мг/г	123	132	136	126	120
	Контроль	10	—	123	131	141	128	118
6	ПАСК	10	1 мг/г	116	119	126	118	112
	Контроль	10	—	117	120	129	121	116
7	ПАСК	10	0,5 мг/г	124	128	134	128	120
	Контроль	10	—	121	128	140	130	124

\* Величина объема лапок у крыс до введения формалина принята за 100%.

ных реакций. Ранее нами было установлено [8], что большие дозы стрептомицина существенно понижают чувствительность белых мышей к кислородному голоданию. Таким образом, создается впечатление, что антибиотик в больших дозах вызывает заметное понижение реактивности организма. В пользу этого говорят также и данные Габер и Кана [9], которые показали, что под влиянием больших доз стрептомицина наблюдается значительное понижение чувствительности хеморецепторов внутренних органов. Однако меньшие дозы антибиотика, соответствующие терапевтическим, применяемым для лечения экспериментального туберкулеза у морских свинок и кроликов, как показывают вышеприведенные исследования, не оказывают заметного действия на течение различных видов асептических воспалений.

В противоположность Доменъозу [8], наблюдавшему выраженное противовоспалительное действие ПАСК в дозах 0,5 г/кг и гидразида изоникотиновой кислоты в дозах 50 мг/кг при «формалиновом» воспалении лапок у крыс, мы не получили заметного эффекта даже от применения значительно больших доз ПАСК и фтивазида. Такое несоответствие результатов наших опытов и данных Доменъоза объясняется, очевидно, тем, что последний изучал влияние противотуберкулезных препаратов на фоне действия наркоза, т. е. исследовал фактически комбинированное влияние наркотика и этих веществ.

Наши данные не подтверждают также и вывод Машковского и Полежаевой [4], которые указывают, что фтивазид обладает противовоспалительным действием. В своих опытах по изучению влияния фтивазида на течение асептического воспаления ушных раковин у кроликов Машков-



ский и Полежаева вводили животным на протяжении 28 часов препарат трижды в дозах 300—500 мг/кг. Наблюдавшееся при этом угнетение воспалительной реакции авторы объясняют наличием у фтивазида антифлогистических свойств. На самом же деле угнетение воспаления в их опытах объясняется, очевидно, не противовоспалительным действием препарата, а его токсическим действием, ибо, по данным этих же авторов, у кроликов «... дозы фтивазида 250 мг/кг и выше вызывали токсические явления; после 3-го и 5-го введения животные стали вялыми, неподвижными, у одного из них развился парез задней половины туловища» (стр. 54).

На отсутствие у препаратов этой группы антифлогистических свойств указывает и обстоятельное исследование Вейкселя [12], который наблюдал выраженное понижение резистентности капилляров под влиянием терапевтических доз гидразид изоникотиновой кислоты как у туберкулезных больных, так и у здоровых людей.

### Выводы

1. Стрептомицин, фтивазид и ПАСК в терапевтических дозах не оказывают существенного влияния на течение асептических воспалительных реакций.

2. Наблюдающееся в клинике при применении этих препаратов купирование перифокальных воспалений зависит в основном от подавления жизнедеятельности туберкулезных бактерий, а не от их прямого противовоспалительного действия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж. И., Влияние парааминосалициловой кислоты на течение и исход токсического отека легких. — Фармакология и токсикология, 1950, № 5, стр. 33—34.
2. Александровский Б. П. и Морозовский Н. С., Лечения хворих на туберкульоз стрептомицином. — Держмедвидав, УРСР, 1954.
3. Габер И. Э. и Кан Г. С., Об избирательном влиянии некоторых химических раздражителей на рефлексы хеморецепторов. Сообщение I. О влиянии стрептомицина на интерорецептивные рефлексы, на дыхание и кровяное давление. — Бюлл. эксп. биол. и мед., 1953, № 9, стр. 48—53.
4. Машковский М. Д. и Полежаева А. И., К фармакологии нового противотуберкулезного средства — фтивазида. В кн.: Химия и медицина. Фтивазид, Медгиз, 1954, стр. 52—58.
5. Михайлец Г. А., Влияние стрептомицина на течение и исход токсического отека легких. — Фармакология и токсикология, 1953, № 4, стр. 33—36.
6. Михайлец Г. А., К вопросу о влиянии основных противотуберкулезных препаратов на течение некоторых патологических реакций. — Тезисы докладов научной сессии Института эксп. и клин. медицины АН ЭССР, Таллин, 14—15 октября 1955 г., стр. 52—53.
7. Саламон Л. С., О влиянии сульфаниламидов на воспаление. — Фармакология и токсикология, 1947, № 3, стр. 14—16.
8. Domenjoz, R., Die Wirkung von Isonicotinsäurehydrazid auf die Formalinentzündung und das Dextranödem. — Schweiz. med. Wochenschr., 1952, 40, S. 1023—1025.
9. Enders, A. und Heidbrink, W., Volumetrische Messung des Rattenphotonödems durch Verdrängung von Quecksilber. — Zeitschr. für die gesam. exp. Medizin, 1955, Bd. 126, S. 79—81.
10. Forró, L. und Szegő, L., Untersuchungen über die Antihistamineigenschaften der PAS. — Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae, 1951, 2, Nr. 3—4, S. 415—421.
11. Vergani, F., Variazioni allergometriche in corso di terapia associata INJ-streptomina. — Rassegna giuliana med., 1954, 10, n. 1, 24—27, Реферат: РЖ Биология, 1955, № 7, стр. 292, 17914.
12. Weisels, P., Veränderung der Capillarresistenz durch Isonicotinsäurehydrazid. — Beitr. Klin. Tuberk., 1954, Bd. 111, Nr. 6, S. 523—532.



## PEAMISTE TUBERKULOOSIVASTASTE PREPARAATIDE TOIMEST MÕNINGATELE ASEPTILISE PÕLETIKU REAKTSIOONIDELE

G. Mihhailets,  
meditsiiniteaduste kandidaat

### Resümee

Fakt, et tuberkuloosivastased preparaadid pidurdavad perifokaalseid põletikke, mida täheldatakse mitmesuguste tuberkuloosivormide puhul, on käesoleval ajal üldtunnustatud ega tekita mingisuguseid kahtlusi. Kuid nende põletikuliste reaktsioonide mehhanism võib oleneda nii tuberkuloosivastaste preparaatide antibakteriaalsetest omadustest kui ka nende otsesest põletikuvastasest toimest. Käesolev töö teostatigi selle küsimuse selgitamiseks.

Uuritakse streptomütsiini, ftivasiidi ja PAS-i toimet mõningatele aseptilise põletiku reaktsioonidele, kusjuures neid preparaate kasutati terapeutilistes või nendele lähedastes annustes. Aseptiliste põletikureaktsioonide «mudeliteks» valiti toksiline ödeem valgete rottide kopsudes, aseptiline põletik (põletus) küülikute kõrvadel ja «formaliin-põletik» rottide käppadel.

Urimised näitasid, et streptomütsiin, ftivasiid ja PAS, manustatuna terapeutilistes annustes, nagu neid kasutatakse eksperimentaalse tuberkuloosi ravis merisigadel ja küülikutel, ei avalda olulist mõju mainitud aseptilise põletiku reaktsioonidele.

Streptomütsiin annustes 100 ühikut ja rohkem 1 g kehakaalu kohta (mis vastab valge hiire terapeutilisele annusele) pidurdab tunduvalt toksilise kopsuödeemi ja formaliiniga tekitatud põletiku arenemist valgetel rottidel.

Perifokaalsete põletike kupeerimine, mida täheldatakse kliinikus tuberkuloosivastaste preparaatide kasutamisel, on peamiselt tuberkuloosikepikeste elutegevuse nõrgenemise tagajärjeks ja ei olene mitte nende ravimite otsesest põletikuvastasest toimest.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia  
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse  
12. VI 1956

## L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX SUR CERTAINES REACTIONS INFLAMMATOIRES ASEPTIQUES

G. Mikhaïletz

### Résumé

Il a été étudiée l'influence du phthivazide, de la streptomycine et de l'acide paraaminosalicylique sur certaines réactions inflammatoires aseptiques.

Le dosage des susnommés médicaments était celui des doses thérapeutiques ou à peu près tel.

Comme modèles des réactions inflammatoires aseptiques ont été choisis l'œdème pulmonaire toxique, l'inflammation aseptique auriculaire chez les lapins et l'inflammation des pattes chez les rats, causée par la formaline.

Les investigations ont démontré que la streptomycine, le phthivazide et l'acide paraaminosalicylique en doses thérapeutiques n'ont pas d'influence importante sur le cours des réactions inflammatoires aseptiques.

Il est évident que l'inhibition de l'inflammation péri-focale observée à la clinique, à l'application des susnommés médicaments, dépend principalement de l'action inhibente sur les bacilles tuberculeux et non pas de l'action antiphlogistique directe.

Institut de Médecine Expérimentale et Clinique  
de l'Académie des Sciences de RSS d'Estonie

Reçu à la rédaction  
le 12 juin 1956