

## UROPIRIINI TRIHHOMONATSIIDSEST TOIMEST

J. TERAS,  
meditsiiniteaduste kandidaat

Urogenitaaltrakti trihhomonias on tänapäeval levinumaid infektsioone kogu maailmas [8]. Selle nii naistel kui ka meestel peamiselt krooniliselt kulgeva nakkuse laialdast levikut ja suurt esinemissagedust soodustab peale väheste profülaktiliste ja epidemiooloogiliste teadmiste ka rahuldava ravimeetodi puudumine. Nii ei ole senini veel ükski soovitatud rohkearvulistest ravimitest ja ravimeetodeist leidnud üldist tunnustust ega laialdast kasutamist. Enamik kasutatud vahendeid toimivad *Trichomonas vaginalis*'ele küll kas protistsiidset või protistostaatilist, kuid lokaalse kasutamiseviisi tõttu ei mõju need ravimid sügavamatesse kudedesse ja teistesse urogenitaaltrakti osadesse tunginud trihhomoonastele. Sellest faktist tuleneb tähtis praktiline ülesanne — leida vahendeid, mis lokaalsete ravivõtete kõrval oleksid kasutatavad ka parenteraalselt.

Ülaltoodut arvestades on viimastel aastatel ka ENSV TA Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi protozooloogia sektoris uuritud mitmesuguste ravimite toimet *Trichomonas vaginalis*'ele *in vitro* ja *in vivo* [5, 6, 7]. Teiste ravimite seas uurisime ka Tallinna Farmatseutilises Tehases valmistatud uropiriini toimet *Trichomonas vaginalis*'ele *in vitro*. Uropiriin on Gunteri ning Katsi [1] andmel urotropiini, aspiriini ja etüülalkoholi produkt. Preparaat on valge kristalne pulber, lahustub hästi vees, kusjuures vesilahus on nõrgalt happelise reaktsiooniga. Uropiriini protistsiidset toimet pidasime vajalikuks uurida seetõttu, et Gunteri ning Katsi [1] andmel on sellel bakteritsiidset toimival reumatismi raviks intravenoosselt manustataval ravimil ka tugev põletikuvastane toime.

### Metoodika

Uropiriini toime uurimiseks kasutasime neljalt trihhomonaalse kolpiidi diagnoosiga naiselt ja neljalt trihhomonaalse uretriidi diagnoosiga mehelt isoleeritud *Trichomonas vaginalis*'e tüvesid. Naistelt võtsime uurimismaterjali oma varajasemateski töödes [3, 4] korduvalt kasutatud meetodi abil, meestelt — Rõigase [2] poolt väljatöötatud meetodil. *Trichomonas vaginalis*'e kultiveerimiseks ja puhaskultuuride saamiseks kasutasime enda väljatöötatud «TV-1» söödet ja varem kirjeldatud metoodikat [4].

Töös kasutasime Tallinna Farmatseutilises Tehases valmistatud uropiriini, millest vahetult enne katseid tegime 10-protsendilise lahuse. Arvestades seda, et uropiriin kuumutades laguneb, steriliseerisime ravimilahuse läbi Seitz'i asbestkiudfiltrit. Oma katsetes kasutasime ka Tallinna Farmatseutilises Tehases valmistatud ja samuti bakterifiltrite abil steriliseeritud 10-protsendilist ampulleeritud uropiriinilahust. Osa ampulleeritud ravimist oli valmistatud 7—22 päeva ja osa 1½—2 aastat enne meie katseid. Uropiriini toimet algloomale uurisime «TV-1» söötmes, lisandades viimasele erinevates hulkades ravimilahust.

Samaaegselt uropiriini toime uurimisega määrasime kolmel *Trichomonas vaginalis*'e tüvel võrdlevate andmete saamiseks ka osarsooli- ja sanasiinitundlikkuse, sest ühe meie varajasema töö põhjal [4] on neil ravimel tugev protistostaatiline toime.

Uropiriini-, osarsooli- ja sanasiinitundlikkuse määramiseks kasutasime alati 2—3 päeva vanuseid kultuure, mis sisaldasid peamiselt ainult liikuvaid, viburitega trihho-



moonaseid. Kõikidesse ravimi lisandusega ja kontrollisöötmetesse külvasime võrdse hulga algloomi. Tulemusi jälgisime 20 päeva jooksul iga 24 tunni järel, alates külvide tegemisest.

### Uurimistöö tulemused

Uuringute põhjal selgus, et kõik meie poolt isoleeritud *Trichomonas vaginalis*'e tüved olid uropiiriinitundlikud, mille kohta annab ülevaate tabel 1.

Tabel 1

Uuritud *Trichomonas vaginalis*'e  
tüvede uropiiriinitundlikkus

Tüve nr.	Kontsentratsioon								
	1:7000	1:8000	1:9000	1:10 000	1:12 000	1:14 000	1:16 000	1:18 000	1:20 000
1	—*	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	+	+
5	—	—	—	—	—	—	—	+	+
6	—	—	—	—	—	—	—	—	+
7	—	—	—	—	—	—	—	+	+

\* Kriips tähistab siin ja edaspidi negatiivse resultaadiga katset.

Kõrvutades saadud tulemusi kirjanduse andmetega selgub, et uropiiriini toime on peaaegu võrdne või isegi tugevam kui enamikul urogenitaaltrakti trihhomoniasis raviks seni soovitatud protistotsiidsetel või protistostaatilistel toimivatel antibiootikumidel. Nii näiteks võib uropiiriini toimet pidada tugevamaks kui Seneca ning Ides'i [9] uuritud terramütsiinil, neomütsiinil, karbomütsiinil ja biomütsiinil, tugevamaks kui Wilkins'i ning Henshaw' [10] uuritud endomütsiinil.

Uropiiriini toime võrdlemiseks meie poolt uuritud osarsooli ja sanasiini toimega [1] määrasime käesolevas töös kolme *Trichomonas vaginalis*'e tüve uropiiriinitundlikkuse kõrval ka nende osarsooli- ja sanasiinitundlikkuse (tabel 2).

Tabel 2

Mõnede *Trichomonas vaginalis*'e tüvede (nr. 4, 5 ja 6)  
osarsooli-, sanasiini- ja uropiiriinitundlikkus

Tüve nr.	Ravim ja selle kontsentratsioon											
	Osarsool					Sanasiin			Uropiiriin			
	1:450	1:500	1:550	1:625	1:715	1:10 000	1:12 000	1:14 000	1:16 000	1:18 000	1:20 000	1:22 000
4	—	—	—	—	+	—	—	+	—	+	+	+
5	—	+	+	+	+	—	—	+	—	—	+	+
6	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—	—	+

Uropiiriini toime *Trichomonas vaginalis*'ele *in vitro* oli 30—40 korda tugevam kui osarsoolil. Erinevalt osarsoolist, mis toimis trihhomoonastele



kasvu pidurdavalt, on uropiiriin peamiselt just protistotsiidse toimiv ravim. Sanasiiniga võrreldes toimis uropiiriin uuritud tüvedele  $1\frac{1}{2}$ –2 korda nõrgemates lahjendustes.

Uropiiriini protistotsiidne toime on tõenäoliselt tingitud mingist aktiivsest ainest, mis vabaneb preparaadi lahustumisel vees. Seda hüpoteesi kinnitasid ka meie edaspidised tähelepanekud. Nimelt selgus töö käigus, et vahetult enne külve valmistatud uropiiriinilahuse protistotsiidne toime oli tunduvalt suurem kui hiljem — kas või pärast lühiajalistki ravimilahuse seismist.

Andmed uropiiriini protistotsiidse toime sõltuvuse kohta ravimilahuse valmistamise ajast on esitatud tabelis 3, kus on toodud iga külvi kohta ainult piirkontsentratsioon ja sellele järgnevas lahjenduses saadud tulemused.

Tabel 3

Uropiiriini toime sõltuvus ravimilahuse valmistamise ajast

Kontsent- ratsioon	P ä e v a d																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
	Külvi päeval valmistatud ravimilahus																			
1:20 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1:22 000	—	—	+																	
	7 päeva seisnud ravimilahus																			
1:10 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1:12 000	—	—	—	+																
	22 päeva seisnud ravimilahus																			
1:7000	—	+																		
1:8000	—	+																		

Tabelist nähtub, et kõige tugevam protistotsiidne toime oli külvi päeval valmistatud uropiiriinilahusel (piirkontsentratsioon 1:20 000). Kasutades sama ravimilahust pärast 7-päevalist hoidmist  $+4^{\circ}\text{C}$  temperatuuril selgus, et selle protistotsiidne toime oli tunduvalt langenud (piirkontsentratsioon 1:10 000). 22 päeva samades tingimustes seisnud uropiiriinilahuse piirkontsentratsiooni meil enam kindlaks määrata ei õnnestunud, sest trihhomoonaste kasv tekkis teisel päeval ka kõige tugevamas kasutatud uropiiriinilahjendis.

Protistotsiidse toime vähenemist ravimilahuse seismisel täheldasime ka teiste *Trichomonas vaginalis*'e tüvede puhul. Väärrib märkimist, et tüvel nr. 4, mis võrreldes teiste meie töös kasutatud tüvedega oli suhteliselt madalama uropiiriinitundlikkusega, tekkis algloomade kasv isegi ainult 4 päeva seisnud uropiiriinilahuse 1:7000 kasutamisel. Näib olevat tõenäoline, et uropiiriini toime vähenemine ravimilahuse seismisel oleneb teataval määral ka tüve uropiiriinitundlikkusest.

Uropiiriini protistotsiidse toime sõltuvust lahuse valmistamise ajast täheldasime ka Tallinna Farmatseutilises Tehases erinevatel aegadel valmistatud ja ampulleeritud ravimil (tabel 4).

Nende katsete põhjal selgus, et ampullides lühiajaliselt (kuni 8 päeva) seisnud uropiiriinilahuse protistotsiidne toime oli peaaegu samasugune kui meie poolt külvi päeval valmistatud värskel ravimilahusel. Samuti nagu värskest valmistatud, ainult korgitud kolbides hoitud ravimil vähenes seismisel ka ampulleeritud uropiiriinilahuse protistotsiidne toime. Nii selgus, et 13 päeva ampullides seisnud uropiiriinilahuse toime oli tunduvalt väiksem kui 8 päeva vanusel ravimil. Kauasemal seismisel (22 päeva ja üle selle) langes protistotsiidne toime veelgi.



Et meie valmistatud uropiriinilahuse protistotsiidne toime langes suhteliselt kiiremini kui tehases ampulleeritud ravimil, oli tõenäoliselt tingitud sellest, et korgitud kolbides seisnud ravim lagunes kiiremini kui minimaalse vaba õhuruumiga kinnijoodetud ampullides. Esitatu põhjal võib teha järelduse, et uropiriin nagu väga paljud teisedki ravimid ei ole vesilahuses püsiv. Kasutatav on seega ainult värske või ainult väga lühiajaliselt seisnud ravimilahus. Saadud tulemused kinnitavad meie hüpoteesi selle kohta, et protistotsiidsest toimib just uropiriini lagunemisel *in statu nascendi* vabanen mingi toimeaine. Et Gunteri ning Katsi [1] arvates vabaneb organismis uropiriini lõhustumisel formaldehüüd, võib oletada, et just see bakteritsiidne aine toimis ka meie katsetes protistotsiidsest.

Et käesoleva töö ülesandeks oli ainult värske uropiriinilahuse toime uurimine, ei saanud me kasutatud lahjendite suhteliselt väikese diapasooni tõttu määrata seisnud ravimilahuste piirkontsentratsioone. Edaspidi pakub kahtlematult suurt huvi taoliste katsete jätkamine.

Arvestades asjaolu, et seismisel uropiriinilahuse protistotsiidne toime tunduvalt langeb, ei saanud me uurida selle ravimi toimet *Trichomonas vaginalis*'ele *in vivo* loomkatsetes, milleks oleks pidanud kogu katse vältel valmistama värsket steriilset ravimilahust. Seetõttu saab uropiriini toimet *in vivo* uurida alles pärast seda, kui on leitud stabiilsema ravimilahuse valmistamise meetoodika või preparaadi vorm, mis võimaldaks valmistada steriilset ravimilahust *ex tempore*.

Aluseks võttes aga seda, et uropiriinil on tugeva protistotsiidse toime kõrval Gunteri ning Katsi [1] andmeil ka tugev antiflogistiline toime, võib seda ravimit soovitada aprobeerida lokaalseks urogenitaaltrakti trikhomoniaasi raviks.

Tabel 4

### Ampulleeritud uropiriinilahuse protistotsiidse toime sõltuvus valmistamise ajast

Tüve nr.	Kontsentratsioon								
	1:7000	1:8000	1:9000	1:10 000	1:12 000	1:14 000	1:16 000	1:18 000	1:20 000
Külvi päeval meie poolt valmistatud uropiriinilahus									
1	—	—	—	—	—	—	—	+	+
2	—	—	—	—	—	—	—	—	+
7	—	—	—	—	—	—	—	+	+
8 päeva ampullides seisnud TFT* uropiriinilahus									
1	—	—	—	—	—	—	—	—	+
2	—	—	—	—	—	—	—	—	+
3	—	—	—	—	—	—	—	+	+
13 päeva ampullides seisnud TFT uropiriinilahus									
3	—	—	—	—	—	+	+	+	+
7	—	—	—	—	—	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22 päeva ampullides seisnud TFT uropiriinilahus									
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	—	—	—	—	—	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1½—2 aastat ampullides seisnud TFT uropiriinilahus									
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\* Tallinna Farmatseutiline Tehas.

### Kokkuvõte

1. Uropiriin toimib *Trichomonas vaginalis*'ele *in vitro* protistotsiidsest lahjendustes 1:16 000 kuni 1:20 000 (50—70 γ/ml kohta).

2. Uropiriini toime *Trichomonas vaginalis*'ele *in vitro* on 30—40 korda tugevam kui osarsoolil ja 1½—2 korda tugevam kui sanasiinil.



3. Värskest valmistatud uropiriinilahusel on kõige tugevam protistotsiidne toime; see väheneb tunduvalt ravimilahuse seismisel isegi lühemat aega.

4. Arvestades uropiriini suhteliselt tugevat protistotsiidset toimet, võiks seda ravimit aprobeerida urogenitaaltrakti trihhomoniasse lokaalseks raviks.

5. Uropiriini parenteraalseks kasutamiseks tuleb leida stabiilsema ravimilahuse valmistamise meetodika või preparaadi vorm, mis võimaldaks valmistada steriilset ravimilahust *ex tempore*.

## KIRJANDUS

1. Гунтер А. П., Кац А. И., О противовоспалительном действии «уропирина». Nõukogude Eesti Tervishoid, 1955, nr. 3, lk. 138—143.
2. Rõigas, E., Meeste urogenitaaltrakti trihhomoniasse diagnostikast. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1958, nr. 5, lk. 40—45.
3. Teras, J., Eksperimentaalne uurimus *Trichomonas vaginalis*'e patogeensusest. Dissertatsioon meditsiiniteaduste kandidaadi teadusliku kraadi saamiseks. Käsikiri Tartu Riikliku Ülikooli Raamatukogus. 1954.
4. Teras, J., Mõningate ravimite toimest *Trichomonas vaginalis*'ele *in vitro* ja *in vivo*. Käsikiri ENSV TA Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis. 1956.
5. Teras, J., Mõningate ravimite toimest *Trichomonas vaginalis*'ele. I. Osarsooli, sanasiini ja nende komplekssest toimest *in vitro*. ENSV TA Toimet. Biol. Seeria, 1957, nr. 4, lk. 355—363.
6. Teras, J., Mõningate ravimite toimest *Trichomonas vaginalis*'ele. II. Osarsooli, sanasiini ja nende komplekssest toimest *in vivo*. ENSV TA Toimet. Biol. Seeria, 1958, nr. 1, lk. 3—9.
7. Терас Ю. Х., Еще раз о действии осарсола на влагалищную трихомонаду. Акушерство и гинекология, 1958, № 3, lk. 77—81.
8. Les infections à *Trichomonas*, Premier Symposium Européen. Reims 28—30 mai 1957. Masson et C<sup>ie</sup>, Paris, 1957.
9. Seneca, H., Ides, D., The *in vivo* effect of various antibiotics on *Trichomonas vaginalis*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1953, vol. 2, No. 6, lk. 1045—1049.
10. Wilkins, J. R., Henshaw, C. T., The effect of endomycin and other antibiotics on *Trichomonas vaginalis* *in vitro*. Exptl. Parasitol., 1954, vol. 3, No. 3, lk. 417—424.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia Eksperimentaalse  
ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse  
12. I 1959

## О ТРИХОМОНАДОЦИДНОМ ДЕЙСТВИИ УРОПИРИНА

Ю. Х. Тераc,

кандидат медицинских наук

### Резюме

Сектор протозоологии Института экспериментальной и клинической медицины Академии наук Эстонской ССР в последние годы производил исследования действия различных лекарственных веществ на *Trichomonas vaginalis* *in vitro* [4—7].

Исследованию подвергся также синтезированный на Таллинском фармацевтическом заводе препарат — уропирин, действие которого было изучено на восьми штаммах вагинальной трихомонады.

Получение чистых культур простейших и изучение воздействия на них исследуемого препарата проводилось в уже ранее предложенной автором питательной среде «TV-1» [4].

Результаты работы показали, что все исследованные штаммы простейшего были чувствительны к уропирину в границах разведений от 1:16 000 до 1:20 000 (т. е. 50—70 γ/мл).



Проведенное параллельно исследование чувствительности трех штаммов простейших к осарсолу и саназину показало, что уропирин обладает в 30 раз более сильным протистотрицидным действием, чем осарсол и в 1,5—2 раза более сильным действием, чем саназин. Наиболее выраженным протистотрицидным действием обладали свежизготовленные растворы уропирина, причем даже недолговременное хранение препарата значительно ослабляло его протистотрицидное действие.

Принимая во внимание сравнительно сильное протистотрицидное действие уропирина, последний может быть рекомендован для местного лечения трихомониаза урогенитального тракта. Для парентерального введения необходимо выработать методику изготовления более стабильного раствора препарата или иную форму его для приготовления стерильного раствора *ex tempore*.

Институт экспериментальной и клинической медицины  
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию  
12 I 1959

## ON THE TRICHOMONACIDIC ACTION OF UROPIRIN

J. Teras

### Summary

At the sector of protozoology of the Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Academy of Sciences of the Estonian S.S.R. the action of various drugs on *Trichomonas vaginalis in vitro* has been investigated [4,5,6,7]. Among other drugs uropirin — a medicament synthesized at the Tallinn Pharmaceutical Factory — has been investigated. Uropirin, according to Gunter and Kats[1], is a product of urotropin, aspirin and ethylalcohol. The medicament is a white crystalline powder, soluble in water, the watersolution being of a slightly acid reaction. As this bactericidal, according to Gunter and Kats[1], has a strong anti-inflammatory effect if applied intravenously in cases of rheumatism, the protistocidal action of uropirin has been investigated.

In order to obtain pure cultures as well as for uropirin investigation, the formerly described medium «TV-1»[4] has been used.

The results of the investigations have shown that all strains under observation were susceptible to uropirin in dilutions of 1:16 000 up to 1:20 000 (i. e. per 50—70  $\gamma$ /ml).

Besides uropirin susceptibility of strains of *Trichomonas vaginalis* their osarsolum and sanasinum sensitivity has been defined. It appeared that the trichomonacidic effect of uropirin *in vitro* is about 30 times stronger than of osarsolum and about 1.5 to 2 times stronger than that of sanasinum.

The protistocidal action of freshly prepared dilution of uropirin was much stronger than that of the dilution which had been left to stand for even a short while.

As uropirin has distinguished itself by its comparatively strong trichomonacidic action, it could be applied in the local treatment of trichomoniasis of the genito-urinary tract.

For parenteral use of uropirin it is necessary to find a way of preparing a more stable dilution or a form of medicament that would enable the preparation of a sterile dilution *ex tempore*.

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

Received  
Jan. 12th, 1959