

MÕNINGATE HEMOSTIMULAATORITE TOIMEST SIDEKOELISSE REPARATSIOONIPROTSESSISSE JA LEUKOPOEESISSE

G. LOOGNA,
meditsiinikandidaat

Nii kirurge kui ka eksperimentaatoreid on alati huvitanud küsimus, kuidas kiirendada haavade paranemist. Selle probleemi lahendamine omab tähtsust eriti niisuguste seisundite korral, mis tingivad haavaparanemise pidurdumise ühel või teisel põhjusel. Peale infektsiooni, mürgistuste, vaegtoite ja muude tegurite võivad reparatiivseid protsesse takistada ka ioniseerivast kiirgusest tingitud kahjustused. Viimaste tekkimine on võimalik seoses radioaktiivsete isotoopide ja aatomienergia üha laialdasema rakendamisega rahvamajanduses ja arstiteaduses.

Praktilise meditsiini käsituses on võrdlemisi vähe sünteetilisi ravimpreparaate, mis stimuleeriksid reparatiivseid protsesse. Meie tähelepanu äratasid selles suhtes mõningad ravimid, mida tavaliselt kasutatakse mitmesuguse etioloogiaga leukopeeniate korral. Siia kuuluvad kodumaised preparaadid tesaan, leukogeen ja pentoksüül, mis tõstavad perifeerses veres leukotsüütide arvu ka haigetel, kellel kiiritusravi tagajärjel on tekkinud leukopeenia.

Tesaan on leukopoeesi stimulaatorina kasutusel juba ammu, kuid tema muude omaduste (näit. haavaparandava toime) kohta üldiselt puuduvad andmed kätesaadavas kirjanduses. Leukogeen on võrdlemisi uus preparaat*, millest peale toksikoloogilise karakteristika on teada, et ta annab raviefekti ka toksiliste ning kiiritusleukopeeniade puhul [4] ja stimuleerib koekultuuride kasvu *in vitro* [9]. Rohkesti leidub uurimusi pentoksüüli toime kohta toksilis-infektsioossete aleukiade ja kiiritustõve ravimisel [6, 12, 14, 15]. See preparaat tõstab leukotsüütide fagotsütaarset aktiivsust [21, 22] ja avaldab põletikuvastast toimet [11]. Käesoleva töö seisukohalt on oluline teada, et pentoksüül stimuleerib regeneratiivseid ja reparatiivseid protsesse [5, 7, 11, 20].

Kirjanduse andmetest lähtudes on käesoleva uurimuse ülesandeks välja selgitada kaks momenti: 1) kas tesaan, leukogeen ja pentoksüül kahjustamata vereloome puhul avaldavad mõju leukopoeetilisele funktsioonile opereeritud katseloomadel; 2) kuidas kulgeb katseloomadel sidekoeline reparatsiooni protsess nimetatud hemostimulaatorite kasutamisel.

Meie uurijate [1, 3, 17] kogemused näitavad, et sidekoelist reparatsiooni protsessi on otstarbekohane uurida histoloogiliselt, näiteks maksakoosse tekitatud põletushaavas areneva aseptilise nekrootilise kolde organisatsiooniprotsessi najal, mis võimaldab sidekoe reaktiivsuse muutusi mitmesuguste tegurite toimel detailsemalt hinnata kui näiteks makroskoopilised vaatlused nahahaava paranemisel.

* Preparaat saadi aprobeerimiseks 1958. aastal Üleliiduliselt Keemilis-Farmatseutiliselt Teadusliku Uurimise Instituudilt (ВНИХФИ).

Metoodika

Katsed viidi läbi 70 valgel täiskasvanud rotil, kes jaotati 4—6 looma kaupa katserühmadesse vastavalt katse vältusele ja manustatavale hemostimulaatorile. Eeter-narkoosi all tehti katseloomadele laparotoomia ning tekitati vastavalt kohandatud elektrijootmiskolvi otsikuga põletushaav ühte suuremasse maksasagarasse. Verekaotus operatsiooni ajal oli minimaalne. Alates operatsioonipäevast said katseloomad, välja arvatud kontrollrühm, hemostimulaatoreid järgmistes annustes ööpäeva kohta: tesaani 10 mg/kg (3 korda päevas), leukogeeni 20 mg/kg (3 korda päevas), pentoksüüli 40 mg/kg (üks kord päevas). Preparaate manustati lahustena suu kaudu. Pärast 4, 8, 12 ja 16 päeva möödumist loomad surmati, lahati ning histoloogiliseks uurimiseks võeti maksast põletushaava kohalt koetükke, mis fikseeriti 10%-lises formaliinis ja sisestati tselloidiini. Lõigud värviti hematoksüliini ja eosiiniga ning van Giesoni järgi. Nii enne katsete alustamist kui ka surmamispäeval määrati rottidel sabast võetud veres leukotsüütide arv. 100%-ks loeti leukotsüütide arv katse alguses. Preparaatide mikroskoopilisel uurimisel hinnati kahjustuskolde struktuurilisi muutusi ja mõõdeti granulatsioonvööndi paksust nii kitsamates kui ka laiemates lõikudes ning saadud andmeid võrreldi katserühma keskmiste näitajatega (vt. tabel). Objektiivsema ülevaate saamiseks esitatakse tabelis ka vastavates katserühmades esinenud minimaalsed ja maksimaalsed granulatsioonvööndide paksuse mõõtmed.

Uurimistulemused

Perifeerse vere leukotsüütide arvust eri katserühmades annab ülevaate tabel. Nagu nähtub tabelist, tõusis kontroll-loomadel kõigi nelja katsevältuse korral leukotsüütide arv enam-vähem ühesuguselt üle esialgse taseme. Ainult 2 loomal kujunes kergekujuline leukopeenia — ühel 8. päeval (leukotsüüte 85%), teisel 16. päeval (leukotsüüte 94%). Järelikult kutsub lõikehaava tekitamine kõhuseinasse ja põletushaava tekitamine maksasse aseptilistes tingimustes enamikul loomadel esile leukotsütoosi, mis püsib veel 16. päeval pärast operatsiooni. See on kooskõlas faktiga, et operatsioonitrauma ja nekrootiline kolle organismis põhjustavad leukotsüütide arvu tõusu perifeerses veres. Arvatakse, et kärbunud kudede laguproduktid toimivad vereloomele biogeensete stimulaatoritena.

Tesaani manustamine 4 päeva vältel peaaegu ei kutsunud esile muutusi leukotsüütide arvus. Samuti ei täheldatud leukotsütoosi kujunemist operatsioonitrauma tagajärjel. Kui ravimit anti 8 päeva, tekkis kõikidel katseloomadel leukotsütoos, mis rühma keskmisena mõnevõrra ületas kontrollloomade vastava näitaja. 4 päeva hiljem (12. päevaks) oli pooltel loomadel (3-el) leukotsüütide hulk kasvanud vähem kui kontrollkatses, pooltel juhtudel esines koguni kerge leukopeenia (leukotsüüte 84%). 16. päevaks tekkis 2 rotil tugev leukotsütoos, 2-el aga valgeliblede arv veidi vähenes. Tabelis esitatud protsentuaalsetest andmetest selgub, et ainult osal loomadel tõstab tesaan leukotsüütide arvu kõrgemale kui operatsioonitrauma üksinda.

Leukogeeni andmine põhjustas esialgu kergeastmelist leukopeeniat, kuid kestvamal manustamisel andis ta (välja arvatud üks juht) tunduvalt tugevama leukopoeesi stimuleeriva efekti, kui seda täheldati kontrollrühmas.

Ka pentoksüüli manustamisel kujunes 4. päevaks mõningane leukopeenia. Edaspidi tõusis leukotsüütide arv kõikidel loomadel tunduvalt rohkem kui ravimata juhtudel.

Leukotsüütide arv ja granulatsioonvööndi mõõtmised eri katserühmades

Katse- rühmad			Katsete vältus päevades			
			4	8	12	16
Kontroll	Leukotsüüte katse lõpuks, %		114	113(3); 85(1)	124	120(4); 94(1)
	Granulatsioon- vööndi paksus, μ	rühma keskmine	68—100	169—238	122—215	122—211
		minimaalne- maksimaalne	54—110	92—275	73—348	92—238
Tesaan	Leukotsüüte katse lõpuks, %		97	120	121(3); 84(3)	180(2); 91(2)
	Granulatsioon- vööndi paksus, μ	rühma keskmine	86—104	95—181	173—300	92—316—595
		minimaalne- maksimaalne	73—128	54—275	128—550	92—825
Leukogeen	Leukotsüüte katse lõpuks, %		82	166	177(2); 104(3)	130(4); 77(1)
	Granulatsioon- vööndi paksus, μ	rühma keskmine	79—98	140—195	220—312	182—347
		minimaalne- maksimaalne	73—110	110—238	128—421	145—450
Pentoksüül	Leukotsüüte katse lõpuks, %		88	155	140(4); 86(1)	135
	Granulatsioon- vööndi paksus, μ	rühma keskmine	59—96	86—165	320—397	208—318
		minimaalne- maksimaalne	50—128	54—275	275—458	147—387

Märkus: Sulgudesse on märgitud katseloomade arv.

Tabelis esitatud arvudest nähtub, et kõigi kolme preparaadi toimel langeb 4. päevaks enam-vähem ühesugusel määral katseloomade leukotsüütide arv madalamale katse-eelsest tasemest, kuid tõuseb hemostimulaatorite andmisel 8, 12 ja 16 päeva vältel enamikul loomadelt tunduvalt üle lähtetaseme. Seejuures tesaani puhul ei kasva leukotsüütide hulk järjekindlalt. Et see tõus ei olene ainuüksi operatsioonitraumast, seda tõestavad katsetes kasutatud ravimite andmisel saadud kõrgemad näitajad kui kontrollrühmas.

Meie tähelepanek selle kohta, et pentoksüül tõstab leukotsüütide hulka perifeerses veres, on kooskõlas Lazarevi ja Felistovitši [15] andmetega. Lissavetskaja [16] soovust ei saavutanud selle preparaadiga tervetel inimestel ja katseloomadel märgatavaid nihkeid leukotsüütide arvus. On võimalik, et pentoksüül, samuti teised hemostimulaatorid, ei põhjusta leukotsüütide arvu tõusu täiesti intaktses organismis. Ka Minkina [18] histokeemilised uurimised näitavad, et see ravim ei avalda mõju tervete loomade hemopoetilisele süsteemile. Meie katsetes aga ei olnud tegemist täiesti tervete loomadega, sest neile tekitati kaks haava — üks kõhuseina, teine maksa — ja nende organismis kulges aseptiline põletik, mis mobiliseerib vereloomet ja võib selle muuta tundlikuks keemiliste ärritajate suhtes.

Vaieldav on küsimus, kas leukotsüütide arvu tõus perifeerses veres hemostimulaatorite kasutamisel on tingitud proliferatiivse protsessi intensiivistumisest vereloomekoos, nagu seda pentoksüüli puhul väidab Lazarev [15], või on tegemist ainult leukotsüütide kiirema valmimisega ja

väljauhtumisega perifeersesse verre, millisel seisukohal on Daštajants [13]. Meie katseandmetest nähtub, et hemostimulaatorid soodustavad mõningal määral sidekoe proliferatsiooni, mistõttu võib arvata, et nad seda protsessi intensiivistavad ka vereloomekoes, kui viimast pole kahjustatud või kui luuüdi funktsionaalne pidurdus ei ole tugev. On arusaadav, et vereloomel raske kurnatuse, näit. panmüeloftiisi korral ei tõuse luuüdis hemostimulaatorite toimet tuumaelementide üldarv, nagu seda näitavad luuüdi punktaatide uurimised [13].

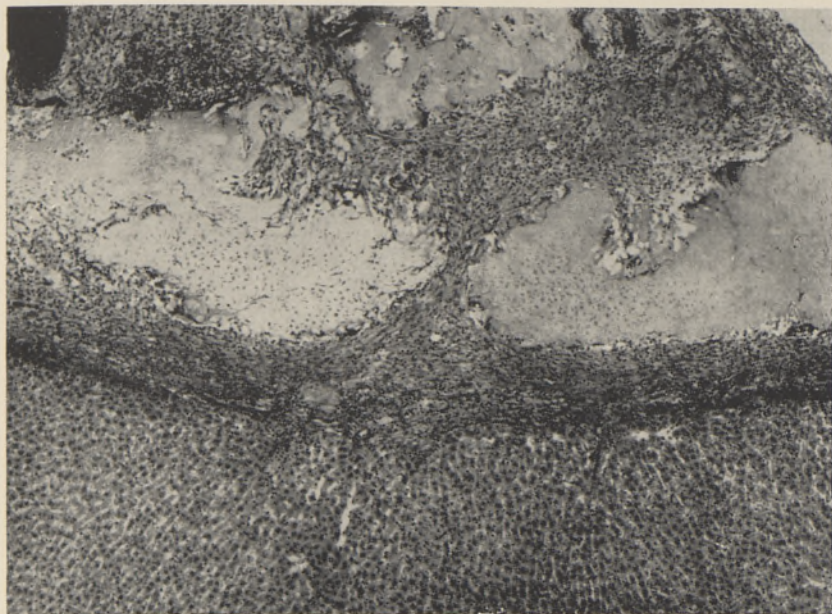
Maksakoe põletamise tagajärjel tekkinud aseptilise nekrootilise kolde organisatsiooniprotsessi histoloogilisel uurimisel selgus, et kontroll-loomadel oli kärbunud maksakoe ümber 4. katsepäevaks kujunenud keskmiselt 68—100 μ paksune granulatsioonvöönd. See koosnes peamiselt noortest sidekoerakkudest ja mõnest reast fibrotsüütidest, mille vahel esines väheseid kollageenkiude. 8. päevaks olid granulatsioonvööndi mõõtmed kahekordistunud (keskmiselt 169—238 μ) ja temas võis juba selgesti eristada nekrootilise koldega külgnevat noorte sidekoerakkude kihti ning säilinud maksakoega külgnevat valminud kihti. Viimane koosnes mitmest reast fibrotsüütidest ja kollageenkiudude kimpudest. Pärast 12 päeva möödumist oli granulatsioonvöönd ainult osal loomadel paksem kui 8. katsepäeval. Iseloomulik oli aga see, et vöönd juba ülekaalukalt koosnes valminud kihist ja et sagarike vahemike kohal ulatus granulatsioonkude sügavamale nekrootilise massi sisse. 16. päevaks ei olnud kontroll-loomadel granulatsioonvöönd 12. katsepäevaga võrreldes paksenenud, kuid valminud kiht temas oli tihedam, rakuvaesem, kusjuures kollageenkiudude kimbud olid kohati hüaliniseerunud. Samal ajal oli noorte sidekoerakkude kiht õhuke; tema ja nekrootilise massi piiril leidis hiidrakke. Ühtlasi vahas granulatsioonkude võtmelisest osast laiemate väätidena kärbunud maksakoosse, jaotades viimase kohati mitmeks väiksemaks alaks (mikrofoto 1).

Ka neis katserühmades, kus manustati hemostimulaatoreid, täheldati põhiliselt samasugust histoloogilist pilti, kuid samal ajal ilmnisid organisatsiooniprotsessis nende ravimite toimet mõningad kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed erinevused.

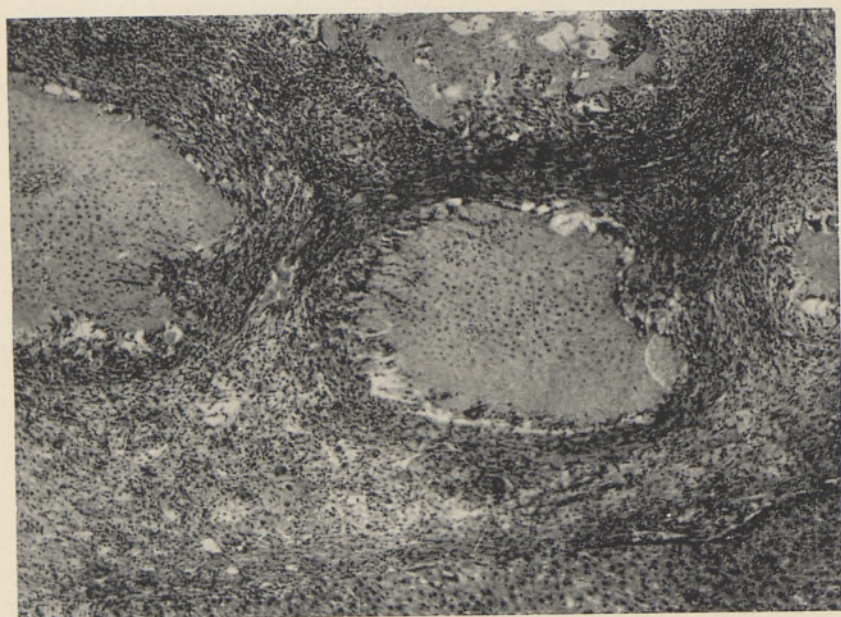
Tabelist nähtub, et tesaani, leukogeeni ja pentoksüüli manustamisel 4 ja 8 päeva vältel on granulatsioonvöönd nekrootilise kolde ümber enam-vähem niisama paks kui kontrollrühmas. Ka vööndi struktuuris ei täheldatud iseärasusi, mis kõneleksid organisatsiooniprotsessi pidurdusest või intensiivsemast kulust nimetatud ravimite toimet.

Tesaani andmisel 12 päeva vältel ilmnis juba selgesti tema soodustav toime sidekoelisse reparatsiooniprotsessisse. See ei avaldunud üksnes paksema granulatsioonvööndi arenemises, vaid mõnel juhul ka nekrootilise kolde ulatuslikus läbikasvamises sidekoeväätidega ning jaotumises väikesteks aladeks (mikrofoto 2), mida kontroll-loomadel sellisel määral ei täheldatud veel 16. päevalgi.

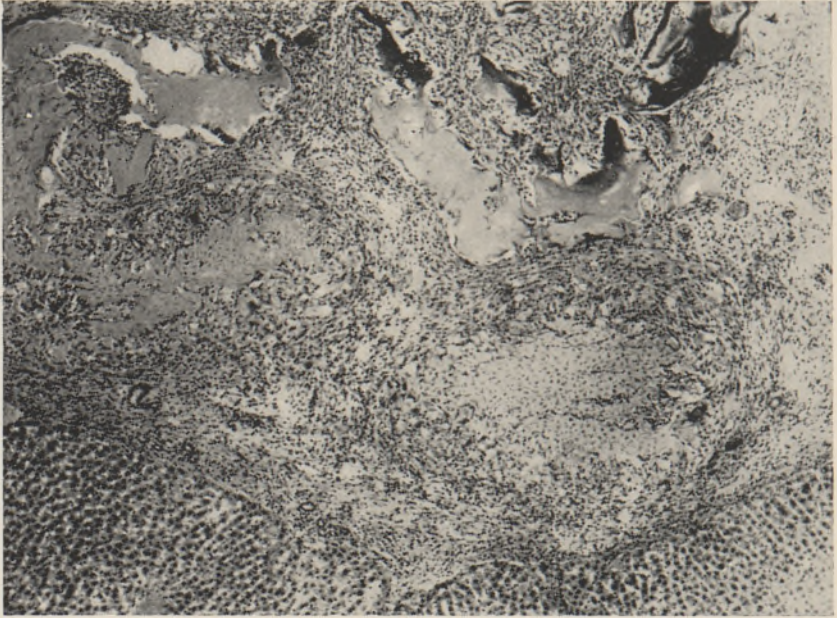
Tesaani 16-päevasel manustamisel oli granulatsioonkudet moodustunud keskmiselt kuni 2 korda rohkem kui kontroll-loomadel. Kärbunud massi oli granulatsioonkoeliste vahandite vahel säilinud veelgi vähem. Pikemate katsevältuste korral oli iseloomulik, et märgatavalt paksenenud granulatsioonvööndi puhul oli hästi arenenud ka tema rakurikas ja kohev noorte sidekoerakkude kiht. Organisatsiooniprotsessi intensiivsem kulg tesaani saanud loomadel avaldus ka selles, et noorte sidekoerakkude kihist vahas rohkesti rakke (makrofaage, fibroblaste) nekrootilise massi, kusjuures fibroblastid paiknesid selles kihis korrapäratult või oma pikiteljega perpendikulaarselt vööndi suunale. Vähem intensiivse proliferatsiooni korral, nagu seda täheldati kontroll-loomadel, asetsesid fibroblastid enam-vähem paralleelselt granulatsioonvööndile, mis kõneleb sellest, et nad hakkavad



Mikrofoto 1. Kitsas granulatsioonivöönd kontrollrühma rotil 15. päeval pärast põletushaava tekitamist maksa. (Van Giesoni värving. Suurendus 70×.)



Mikrofoto 2. Organisatsiooniprotsess rotil 12-päevasel tesaani manustamisel. Laiad granulatsioonikoe väädid on nekrootilise kolde väiksemateks aladeks jaotanud. (Van Giesoni värving. Suurendus 70×.)



Mikrofoto 3. Organisatsiooniprotsess rotil 16-päevasel leukogeeni manustamisel. Nekrootiline kolle on valdavas osas granulatsioonkoega läbi kasvanud. (Van Giesoni värving. Suurendus 70×.)



Mikrofoto 4. Organisatsiooniprotsess rotil 16-päevasel pentoksüüli manustamisel. Granulatsioonkoe vahandite vahel on vähe nekrootilist massi säilinud. (Van Giesoni värving. Suurendus 70×.)

üle minema enam diferentseerunud fibrotsüüdi vormi. Kõrvuti rohkearvuliste makrofaagidega leidis tesaani manustamisel 12 ja 16 päeva järel ka palju hiidrakke. Granulatsioonvöönd oli hästi vaskulariseerunud ja tema perifeersed kiht tunduvalt fibrotiseerunud ning kohati hüaliniseerunud.

Kirjeldataud histoloogilised muutused lubavad järeldada, et tesaan kestvamal manustamisel mõnevõrra soodustab sidekoelist reparatsiooniprotsessi maksas. Seega meie andmed kinnitavad Vermeli ja Sokolova [8] oletust (konkreetsed fakte nad ei esita), et tesaan stimuleerib sidekoe proliferatsiooni.

Leukogeen, nagu tesaangi, avaldas kestvamal manustamisel (12 ja 16 päeva kestel) sidekoe proliferatsiooni soodustavat toimet. Võrreldes kontrollrühmaga tekkis katseloomadel keskmiselt 1,4—1,8 korda rohkem granulatsioonkudet. Ka kahjustuskolde histoloogiline struktuur oli leukogeenravi korral sarnane tesaani manustamisel täheldatuga (mikrofoto 3). Nii-sugune kahe preparaadi toime sarnasus on arvatavasti seletatav sellega, et tesaan ja leukogeen on keemilise koostise poolest lähedased [8].

Pentoksüüli manustamisel katseloomadele 12 ja 16 päeva vältel ilmnes tema omadus stimuleerida organisatsiooniprotsessi; see väljendus eeskätt intensiivses sidekoe proliferatsioonis (mikrofoto 4). Need andmed on kooskõlas meie varasema uurimusega [2] ja ka teiste autorite seisukohtadega, kes on selle preparaadi toimet jälginud teistsugustel katsemudelitel. Näiteks leidis Bandman [5], et pentoksüül parandab nahahaavu 20% võrra kiiremini; Grehh [11] pani tähele, et selle ravimi andmisel kasvavad defektid küüliku kõrval 3 päeva võrra varem kinni.

Organisatsiooniprotsessi hilisemas järgus võidi pentoksüülravirühmas kõrvuti granulatsioonkoe kiirema vohamisega täheldada ka tema intensiivsemat valmimist ning üleminekut armkoeks, samuti viimase märgatavat hüaliniseerumist. Seega oleme histoloogiliselt kinnitanud Russakovi [20] kliinilist tähelepanekut operatsioonihaavade kiiremast kinnikasvamisest ning tugevamast armistumisest pentoksüüli toimet.

Nekrootilise massi ja mõnel juhul kogu kahjustuskolde märgatavat vähenemist pentoksüüli 16-päevasel manustamisel võib pidada iseloomulikuks. Sellest võib järeldada, et pentoksüül teataval määral mõjustab ka fagotsütoosi- ja resorptsiooniprotsessi. Histoloogilise uurimise põhjal ei olnud võimalik otsustada, kas leukotsüütide fagotsütaarne aktiivsus pentoksüüli toimet tõsis, nagu täheldasid Tokarev [21] ja Tšjornenki [22]. Kuid nagu meie varasemaski töös [2], nii ilmnes ka käesoleval juhul, et pentoksüüli saanud katseloomadel tekib nekrootilise massi ja granulatsioonvööndi piiril rohkesti hiidrakke, mille päritolu ja osatähtsuse kohta puuduvad senini ühtsed seisukohad. Nii Metšnikov kui ka kõik hilisemad uurijad konstateerivad hiidrakkudel fagotsütaarse funktsiooni olemasolu. Glikina ja Levin [10] märgivad, et hiidrakud soodustavad reparatiivse protsessi kulgu. Et hiidrakud ei likvideeri kərbunud kudet üksnes fagotsütoosi, vaid ka resorptsiooni [19] teel, siis saab mõistetavaks, miks pentoksüüli kasutamisel meie katsetes leidis intensiivselt vohavate granulatsioonkoeväätide vahel kərbunud maksakudet vähe (mikrofoto 4). Nekrootiliste masside kiiremale resorbeerumisele haavades pentoksüülravi korral juhib tähelepanu ka Bandman [5].

Meie katsete tulemused on teatavas vastuolus Vasjutotškina ja tema kaasautorite [7] andmetega, et juba 2-päevase pentoksüüli manustamise järel suureneb lihas-, side- ja kõhrkoes mitooside arv. Kui rakkude mitootilist aktiivsust tõstev aine mõjub organismis nii kiiresti, nagu leiab Vasjutotškina, siis oleks meie katsetes pidanud juba 4. päevaks nekrootilise kolde ümber olema kujunenud märksa laiem granulatsioonvöönd kui kontrollloomadel; seda aga ei täheldatud veel 8-ndakski päevaks. Et

pentoksüül sidekoe proliferatsiooni esimestel päevadel ei stimuleeri, võib kaudselt järeldada ka sellest, et 4. päevaks veel ei ilmnenud preparaadi leukopoeesi stimuleerivat toimet. Ei ole tõenäoline, et sidekoerakkude mitootiline aktiivsus tõuseks samal ajal, kui leukopoees on pidurdatud.

Katsete tulemusi resümeeerides võib öelda, et tesaan, leukogeen ja pentoksüül mõjustavad kestvamal manustamisel nii vereloome süsteemi kui ka sidekoelist reparatsiooniprotsessi, kusjuures nende stimuleeriv toime viimasesse ilmneb veidi hiljem kui leukopoeesisse. Mingit seaduspärast seost vereloomesse ja sidekoesse avaldatava toime intensiivsuse vahel ei saa konstateerida.

Kuna kõnesolevad preparaadid terapeutilistes annustes ei ole toksilised ja neid kasutatakse hemopoeetilise süsteemi kahjustuste likvideerimiseks, siis võiks neid meie ja teiste uurijate katsetulemuste alusel hakata aprobeerima ka kirurgilises praktikas. Edaspidise uurimistöö seisukohalt pakub huvi küsimus, kas nendel ravimitel on soodne toime sidekoelisse reparatsioonisse ka ioniseerivast kiirgusest kahjustatud organismis.

Järeldused

1. Tesaani, leukogeeni ja pentoksüüli manustamine 4 päeva vältel katseloomadele, kellele eelnevalt tehti laparotoomia ja tekitati põletushaav maksa, kutsus esile mõningate leukotsüütide arvu languse.

2. Nimetatud hemostimulaatorite manustamine 8, 12 ja 16 päeva vältel põhjustab enamikul katseloomadel tugevama leukotsütoosi tekkimist, kui see esines ainult operatsioonitrauma tagajärjel. See asjaolu näitab, et need preparaadid stimuleerivad leukopoeesi.

3. Tesaan, leukogeen ja pentoksüül ei avaldanud aseptilise nekrootilise kolde organisatsiooniprotsessis esimese nädala vältel ei pidurdavat ega soodustavat mõju. Nende ravimite andmisel 12 ja 16 päeva vältel kulges sidekoeline reparatsioon katseloomadel mõnevõrra intensiivsemalt kui kontrollrühmas, mis väljendus peamiselt granulatsioonkoe kiiremas proliferatsioonis. Pentoksüüli kasutamisel tekkis organisatsioonivööndi ja nekrootilise kolde piiril mõnevõrra rohkem hiidrakke ja granulatsioonkoe fibrotisatsioon toimus intensiivsemalt.

KIRJANDUS

1. Bogovski, P., Vaegtoite ja glükoosisüstete mõjust haava organisatsioonilise protsessi morfoloogiale (maksas). Dissertatsioon meditsiinikandidaadi kraadi taotlemiseks. Käsikiri Tartu Riikliku Ülikooli Raamatukogus, 1949.
2. Loogna, G., Aseptilise ja tuberkuloosse põletiku kulust streptomütsiinravi kombineerimisel pentoksüüliga. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1958, nr. 6, lk. 14—17.
3. Võsamäe, A., Difteeriatoksiini toimest nekrootilise kolde organisatsiooni protsessis (maksas). Dissertatsioon meditsiinikandidaadi kraadi taotlemiseks. Käsikiri Tartu Riikliku Ülikooli Raamatukogus, 1954.
4. Абатурова Е. А., Ельсяшевич Г. П., Зуикова Е. А., Влияние меркамина и лейкогена на резистентность организма к лучевой болезни. Тезисы докл. научн. конф. Центр. рентгено-радиол. ин-та по проблеме «Патогенез, клиника, терапия и профилактика лучевой болезни». Л., 1957, lk. 75—76.
5. Бандман А. Л., Влияние пентоксила на некоторые стороны течения раневого процесса. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Л., 1958.
6. Бейер В. А., Стимуляторы гемопоэза, Воен.-мед. ж., 1955, № 5, lk. 9—15.
7. Васюточкина А. М., Суглицкий А. Е., Лавренко В. В. (цит. по кн.: Лазарев Н. В., Фелистович Г. И., Пентоксил и его применение при алейкиях). Л., 1954, lk. 111—115.

8. Вермель Е. М., Соколова А. А., Борьба с лучевой болезнью при помощи тезана и кумарина. Тр. АМН СССР, Вопр. онкологии, 1954, вып. 7, лк. 225—267.
9. Временная инструкция для клинического применения препарата «Лейкоген». Утверждена фарм. ком. Уч. Сов. Минздрава СССР, 30 июня 1956.
10. Гликина М. В., Левин О. А., Цитологический анализ раневого экссудата при анаэробной инфекции. Вестн. хир. им. Грекова, 1946, т. 66, № 4, лк. 15—22.
11. Грех И. Ф., О противовоспалительном влиянии метацила и пентоксила. Фармакол. и токсикол., 1954, № 5, лк. 36—39.
12. Грех И. Ф., Влияние пентоксила на течение лучевой болезни у белых мышей. Мед. радиол., 1956, № 5, лк. 51—55.
13. Даштаянц Г. А., Рецензия на кн.: Н. В. Лазарев и Г. И. Фелистович, Пентоксил и его применение при алейкиях. Л., 1954. Клинич. медицина, 1955, № 8, лк. 92—94.
14. Домшлак М. П., Кознова Л. Б., О применении пентоксила при лучевой лейкопении у людей. Мед. радиол., 1958, т. 3, № 4, 29—33.
15. Лазарев Н. В., Фелистович Г. И., Пентоксил и его применение при алейкиях. Л., 1954.
16. Лисавецкая И. В., Влияние пентоксила на лейкоцитарный состав крови при лейкопении. Врачебн. дело, 1956, № 9, лк. 905—910.
17. Лоогна Г. О., Действие основных противотуберкулезных препаратов на процесс организации асептического некротического очага. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 1958.
18. Минкина Н. А., Гистологические изменения в некоторых органах крыс после введения пентоксила. Фармакол. и токсикол., 1958, № 6, лк. 69—74.
19. Ринчино М. Н., Морфология многоядерных гигантских клеток и их судьба в эксперименте. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Курский гос. мед. инст., 1950.
20. Русаков В. И., Применение гемоновокаина и пентоксила в хирургии. Тр. отчетн. научн. конф. Ростовского на Дону мед. ин-та. Ростов на Дону 1957, лк. 443—445.
21. Токарев Ю. Н., Влияние 1, 3, 4-триметилурацила на фагоцитарную активность лейкоцитов и основные показатели периферической крови кроликов. Тезисы докл. научн. конф. слух. академии, посв. 40-й год. Вел. окт. соц. рев. 8—9 мая. Военно-мед. академия, Л., 1957.
22. Черненький И. К., Влияние пентоксила и метацила на фагоцитарную активность лейкоцитов крови. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Л., 1955.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia

Saabus toimetusse

Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

18. I 1960

О ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ СТИМУЛЯТОРОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ПРОЦЕСС СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ РЕПАРАЦИИ И НА ЛЕЙКОПОЗ

Г. Лоогна,

кандидат медицинских наук

Резюме

Цель исследования состояла в выяснении влияния тезана, лейкогена и пентоксила на процесс соединительнотканной репарации и на лейкопоз. Опыты проводились на 70 белых крысах. Брюшная полость животных вскрывалась, и на одну из крупных долей печени наносилась ожоговая рана. Предметом гистологического исследования являлся процесс организации, развивающийся вокруг образовавшегося асептического некротического очага. Начиная со дня операции, животным, за исключением контрольной группы, вводились стимуляторы кроветворения в следующих дозах: тезан — 10 мг/кг и лейкоген — 20 мг/кг по 3 раза в сутки, пентоксил — 40 мг/кг один раз в сутки. До начала опытов и в день умерщвления определялось число лейкоцитов в периферической крови. Спустя 4, 8, 12 и 16 дней после операции животные забивались и брался материал для гистологического исследования.

Было установлено, что резаная рана кожи и ожоговая рана печени вызывают небольшое увеличение числа лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем (см. таблицу в эстонском тексте). При введении животным в течение 4 дней

гемостимуляторов у них развивалась незначительная лейкопения. При более длительном применении препаратов у большинства крыс отмечался лейкоцитоз, превышавший таковой в контрольной группе, что свидетельствует о стимулирующем действии тезана, лейкогена и пентоксила на лейкопоэз. Под влиянием тезана у части животных произошло снижение числа лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем.

Введение изучаемых препаратов в течение 4 и 8 дней не оказывало ни стимулирующего, ни тормозящего влияния на процесс соединительнотканной репарации. В опытах длительностью 12 и 16 дней выявилось свойство тезана, лейкогена и пентоксила стимулировать процесс организации асептического некротического очага, выразившееся главным образом в более интенсивной пролиферации грануляционной ткани (см. табл.). У животных, получавших пентоксил, отмечалось наличие несколько большего количества гигантских клеток инородных тел на границе между некротическим очагом и грануляционным валом; пентоксил способствовал также фибротизации грануляционной ткани.

Полученные результаты, подтверждая стимулирующее действие тезана, лейкогена и пентоксила на кроветворение, позволяют рекомендовать применение этих препаратов в хирургической практике с целью ускорения репаративных процессов.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
18. I 1960

THE EFFECT OF SOME STIMULATORS OF HEMOPOIESIS ON THE CONNECTIVE TISSUE REPARATION AND LEUCOPOIESIS

G. Loogna

Summary

The aim of this investigation was to determine the effect of some synthetic stimulators of hemopoiesis on the connective tissue reparation and on the count of leucocytes in the peripheral blood. The experiments were carried out on 70 albino rats to whom, by cauterization with electric soldering, iron necrotic focus was introduced in the liver. The process of organizing the necrotic tissue was examined histologically. The medicaments daily administered to the various groups (exclusive group 1, control animals) was the following: group 2, thesanum 10 mg/kg 3 times daily; group 3, leucogenum (2-(*a*-phenyl-*a*-carbetoxy-methyl)-thiazolidine-4-carbonic acid) 20 mg/kg 3 times daily; group 4, pentoxyle (5-oxymethyl-4-methyluracilum) 40 mg/kg daily. Before the experiments and on the day of killing the count of leucocytes was determined in the peripheral blood. In 4, 8, 12 and 16 days the rats were killed and the sections from the hepatic tissue in the region of the burn were made. The findings obtained were the following.

In control animals, on the day of killing, a slightly expressed leucocytosis was determined (Table). During the first four days after the operation, under the influence of the hemostimulators, a slightly expressed leucopenia developed. In the course of 8, 12 and 16 days, in the majority of the rats receiving the remedies, leucocytosis was observed in a higher degree than in controls. This phenomenon shows that thesanum, leucogenum and pentoxyle stimulate the leucopoiesis. But in some animals to whom thesanum was administered a decrease of the count of leucocytes was observed to be below the degree which was registered on the day of the operation. On the 4th and 8th day the process of organizing the necrotic tissue was not influenced by an administration of above-mentioned medicaments. At the experiments of a longer duration (12, 16 days) it appeared that the applied medicaments stimulated the process of organizing. This was expressed in a more intensive proliferation of the granulation tissue around the necrotic focus than it was found in controls (Table). In the rats receiving pentoxyle a greater number of giant cells of a «foreign body»-type in the granulation tissue became apparent, as well as the effect of pentoxyle to accelerate the fibro-tization of the granulation tissue.

On the basis of the results of our experiments it is possible to recommend the use of thesanum, leucogenum and pentoxyle in human surgery for stimulating the healing of wounds.

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

Received
Jan. 18th, 1960