

О ВЛИЯНИИ МНОГОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ НА ЗДОРОВЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

В. СУИ

Фтивазид, стрептомицин и ПАСК уже в течение многих лет с успехом применяются для лечения больных туберкулезом. При использовании указанных препаратов выяснились и отрицательные стороны их действия, наиболее существенными из которых являются появление резистентности возбудителя туберкулеза к препаратам и нежелательных побочных явлений со стороны макроорганизма. По данным клинических наблюдений и экспериментальных исследований, побочное действие фтивазида и стрептомицина выражается в основном в виде нарушений деятельности нервной системы, а ПАСК — в диспепсических явлениях. Стрептомицин и ПАСК, реже фтивазид, вызывают также аллергические состояния с сыпью.

Относительно частоты побочных явлений при лечении больных туберкулезом этими препаратами имеются различные данные. Так, при применении стрептомицина побочные явления наблюдаются у 3—20% леченных [2, 26, 13, 18]. По данным ряда авторов, фтивазид и изониазид вызывают побочные явления у 5—14% леченных больных [22, 24, 16]. Н. А. Шмелев [20] наблюдал побочных явлений меньше, а М. Е. Фон-Юнг и Р. А. Шкудович [17] — больше, чем указано выше (у 17 и 73 больных). Данные о частоте побочных явлений при применении ПАСК также весьма различны: от 2 до 20% [1, 5]. В то же время побочные явления со стороны нервной системы отмечаются всеми авторами как единичные случаи [3, 6, 8, 27].

По данным А. Е. Рабухина [4], при комбинированной антибактериальной терапии (всеми тремя препаратами одновременно) частота побочных явлений возрастает до 32,6%.

Все сказанное свидетельствует о том, что, принимая во внимание общее количество больных туберкулезом, число страдающих от побочных явлений довольно велико. Учитывая вышеизложенное, было бы необходимо попытаться произвести анализ образования этих побочных явлений. Поэтому задачей нашей работы было наблюдение за изменениями функционального состояния нервной системы у подопытных животных в связи с многократным введением им упомянутых противотуберкулезных препаратов.

Методика

При работе была использована методика, описанная Е. И. Люблиной [9, 10] для исследования сгибательного рефлекса задней конечности у кролика. При этом измеряли силу сгибательного рефлекса после воздействия раздражающего электрического тока (длительность раздражения равнялась 0,08 сек) с тремя различными силами. В течение часа каждое животное получало по 6 раздражений при каждой из трех сил тока и регистрировались соответствующие рефлекторные ответы. В общей сложности были получены ответы на 18 раздражений. Обработка полученных данных путем вы-

числения корреляции между силой раздражения и силой ответного сгибания задней гонечности кролика позволила охарактеризовать функциональное состояние нервной системы одной цифрой — коэффициентом корреляции (коэффициент корреляции рассчитывался по способу, рекомендованному для вычисления при небольшом числе наблюдений Л. Б. Либерманом [7]). Перед началом каждого опыта устанавливали порог, не зависящий от времени действия индукционного тока (долгосрочный).

Опыты были поставлены на 20 здоровых кроликах. После 6—7 предварительных опытов, произведенных с целью получения исходных данных, учитывая полученные коэффициенты корреляции между силой раздражения и силой рефлекса, всех кроликов разделили на 4 группы (по 5 животных в каждой): 1 — контрольную, 2 — получавшую стрептомицин, 3 — получавшую фтивазид и 4 — ПАСК. Таким образом, имелся двойной контроль: 1) исходные данные каждой группы до введения препарата и 2) результаты, получаемые в контрольной группе в течение всего периода опыта. Для суждения об общем состоянии животных их взвешивали по 2 раза в неделю. Заканчивали опыты умерщвлением животных ударом электрического тока (через спинной мозг), после чего взвешивались внутренние органы.

Препараты вводились в дозах, которые в наших опытах с применением метода условных рефлексов при однократном введении оказались наименьшими пороговыми дозами для отдельных кроликов, а именно: стрептомицин вводился подкожно по 50 000 ЕД/кг (в 0,85%-ном растворе хлористого натрия), фтивазид — по 125 мг/кг и ПАСК — по 1,5 г/кг зондом в ротовую полость кролика (в 2%-ном растворе желатины). Примененные дозы в несколько раз превышают обычные дозы, используемые для лечения экспериментального туберкулеза кроликов. Это было обусловлено тем, что цель настоящей работы заключалась в характеристике токсического действия препаратов, что в случае применения слишком малых доз оказалось бы невозможным. Подопытным животным вводили препараты один раз в день ежедневно в течение 68 дней. При выборе длительности срока введения исходили из того, что противотуберкулезные препараты вызывают побочные явления в основном в течение первых месяцев лечения [11, 19—21]. Кроликов исследовали по описанной методике один раз в неделю, примерно через 21—23 часа после введения очередной дозы (т. е. за 1—3 часа до введения следующей дозы).

Результаты опытов

Данные о действии стрептомицина. Уже в первые дни после введения стрептомицина уменьшилось соответствие между силой электрического раздражения и силой сгибательного рефлекса. У четырех кроликов наблюдались заметные нарушения корреляции в течение всего периода опыта. Причиной нарушения корреляции между раздражением и ответом было как чрезмерное усиление рефлекса (главным образом в начале опытов), так и ослабление его в течение одного и того же опыта. Особенно ясно это было выражено при исследовании деятельности нервной системы у кролика № 31 (см. нижеследующие протоколы).

В конце первого месяца у трех и во втором месяце у остальных двух кроликов рефлекс на кратковременное (0,08 сек) электрическое раздражение прежней силы резко ослабел. У трех кроликов ответы ослабели настолько, что их невозможно было регистрировать. Поэтому в последних опытах этим кроликам увеличили силу раздражающего тока (индукционные катушки были сближены на 2—3 см). При этом у одного кролика, у которого наблюдалось в основном падение возбудимости, корреляция немного улучшилась. Следует отметить, что изменение порога кратковременного раздражения (0,08 сек) не всегда сопровождалось изменением порога длительного раздражения. У всех кроликов, кроме одного, среди опытов с ненормальными показателями имели

Протокол № 5, от 11. III 1959 г.
Вес кролика 2570 г

Время	Сила раздражения в см по индукционной катушке			Время
	14	13	12	
	Ответ в кг			
11.55	0,7 0,7	1,7 1,5	2,2 2,2	12.05
12.17	0,7 0,7	1,5 1,3	1,7 1,6	12.29
12.39	0,7 0,7	1,4 1,3	1,7 1,4	12.49

Исходный период. Коэффициент корреляции 0,91. Порог раздражения 17 см.

Протокол № 8, от 25. III 1959 г.
Вес кролика 2630 г

Время	Сила раздражения в см по индукционной катушке			Время
	14	13	12	
	Ответ в кг			
9.35	3,4 0,7	2,0 1,7	3,4 1,8	9.45
9.55	0,7 0,7	2,3 2,7	1,6 1,7	10.05
10.17	2,0 0,7	1,7 1,8	1,7 2,0	10.27

После 8-го введения стрептомицина. Коэффициент корреляции 0,41. Порог раздражения 18 см.

Протокол № 14, от 13. V 1959 г.
Вес кролика 2600 г

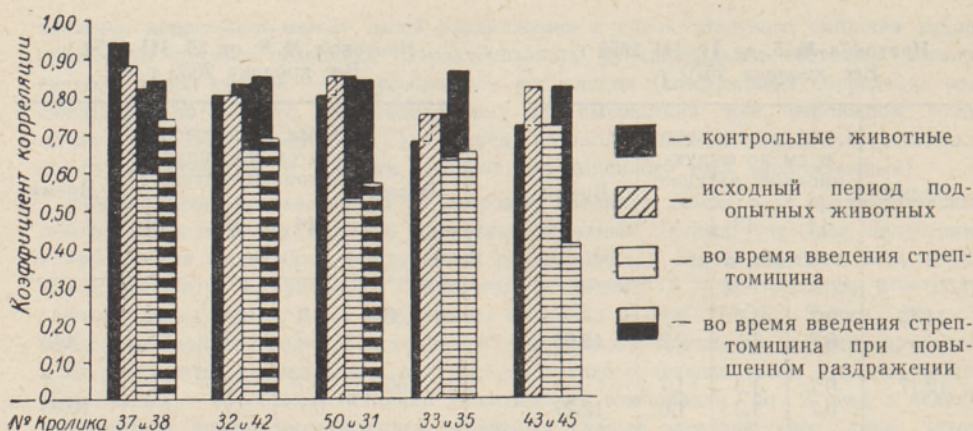
Время	Сила раздражения в см по индукционной катушке						Время
	14	13	12	11	10	9	
	Ответ в кг						
9.15	—	0,7	0,7	0,7 1,5	2,7 1,7	1,7 2,2	9.33
9.45				1 1,5	1,9 1,7	2,7 1,7	9.57
10.07				1,3 1	1 2	1,5 1,7	10.17

После 56-го введения стрептомицина. Коэффициент корреляции 0,58. Порог раздражения 15 см.

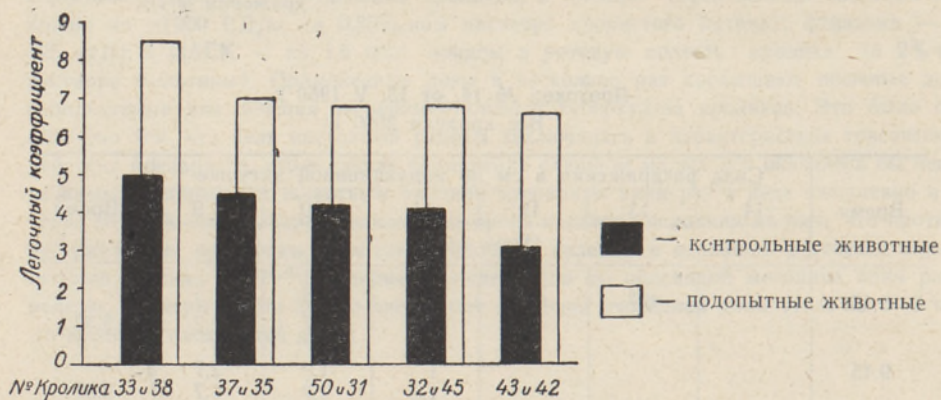
Примечание. Каждые 10 минут наносилось три раздражения разной силы, порядок раздражения каждый раз изменялся с восходящего на нисходящий и обратно.

место единичные опыты с нормальной возбудимостью и корреляцией. Изменения корреляции у отдельных кроликов при введении стрептомицина представлены на фиг. 1 в виде средних для исходного периода, трех первых и трех последних недель опыта. Данные о состоянии корреляции в последние три недели введения стрептомицина менее однородны. Однако, если сравнить средние показатели корреляции последних трех недель опыта, полученные у подопытных и контрольных животных, то различие между ними при проверке статистическим методом оказывается достоверным.

По секционным данным этой группы животных выявлено, что у всех кроликов, получивших стрептомицин, легочный коэффициент оказался значительно выше, чем у контрольных (фиг. 2).

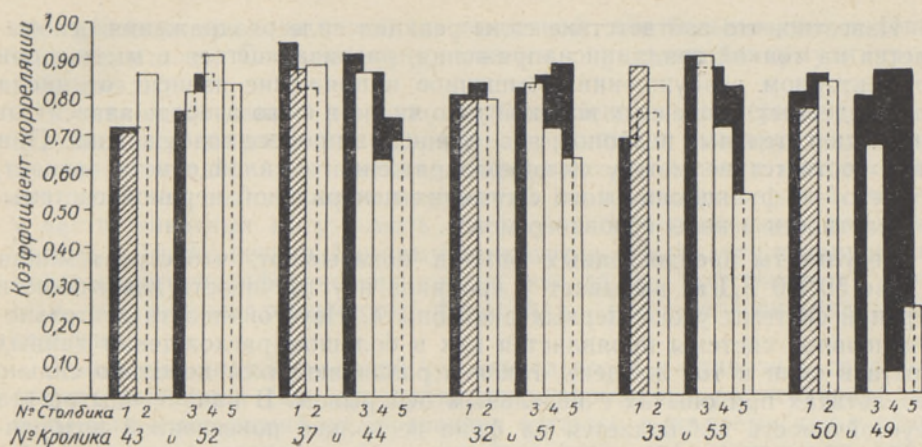


Фиг. 1. Изменения корреляции между силой раздражения и силой ответной реакции после введения стрептомицина:



Фиг. 2. Изменения легочного коэффициента после введения стрептомицина.

Данные о действии фтивазида. Соответствие между силой электрического раздражения и силой сгибательного рефлекса у всех кроликов, получавших фтивазид, было хорошим почти до окончания введения препарата. У одного из четырех, доживших до конца опыта, патологических сдвигов в деятельности нервной системы и в весе органов обнаружено не было. У трех подопытных животных коэффициент корреляции ухудшился лишь в предпоследнем опыте (примерно через 2 месяца) и заметно снизился в последнем опыте. У одного из них, у которого до этого был хороший прирост веса (149%), почти одновременно с ухудшением корреляции прекратился прирост веса и при вскрытии были обнаружены гиперемичные, заметно увеличенные легкие. Легочный коэффициент у этого кролика равнялся 11,01, средний же коэффициент для контрольной группы был всего 4,16. Пятый кролик погиб через 2 месяца после начала введения фтивазида. В последнем опыте (за 6 дней до смерти) коэффициент корреляции был меньше, чем в предыдущих опытах. Уменьшение корреляции как в этом, так и в предыдущих случаях было обусловлено заметным усилением ответа на слабое раздражение.



Фиг. 3. Изменения корреляции между силой раздражения и силой ответной реакции после введения фтивазида:

- — контрольные животные
- ▨ — исходный период подопытных животных
- — подопытные животные

Каждый первый столбик представляет средний коэффициент корреляции трех последних исходных опытов, каждый второй столбик — средний коэффициент корреляции трех первых опытов. Столбики 3—5 представляют коэффициенты корреляции трех последних опытов.

У последнего кролика одно легкое было увеличено, в бронхах и трахее имелись сгустки крови. Коэффициент веса печени у него был меньше, чем у других животных. Гистологически на фоне умеренно выраженной венозной гиперемии обнаружено глубокое дистрофическое изменение печеночной паренхимы — мутное набухание и жировое перерождение. На фиг. 3 представлены изменения коэффициента корреляции.

Данные о действии ПАСК. В этой группе животных нарушения корреляции между силой раздражения и силой сгибательного рефлекса наблюдались у трех кроликов. У двух из них в исходном периоде были отмечены также отдельные отклонения от норм. У одного из последних слабая корреляция наблюдалась на протяжении первого месяца введения ПАСК. Позже исследованный показатель рефлекторной деятельности у всех подопытных животных существенно не отличался от показателей исходного периода, а также контрольной группы.

Обсуждение результатов

Как известно, нервная система обладает свойством реагировать в соответствии с силой раздражения. Эта реакция нервной системы и вообще протоплазмы на подпороговые раздражения может считаться в настоящее время доказанной при помощи исследований местной электрической реакции на раздражение. Это означает, что в соответствии с увеличением интенсивности раздражения растет постепенно, без скачков, и местная электрическая реакция на раздражение [12].

Известно, что соответствие силы реакции силе раздражения основывается на тонкой градации напряжения, развивающегося в мышце при рефлекторном возбуждении. Мышечное напряжение зависит от числа возбужденных мышечных волокон. Это число в свою очередь зависит от числа двигательных нейронов, вовлеченных в процесс возбуждения. При этом соответствие между силой раздражения и силой ответа зависит, конечно, от функционального состояния центральной нервной системы, а в частности и коры головного мозга.

Результаты произведенных опытов показывают, что стрептомицин в дозе 50 000 ЕД/кг вызывает у кроликов неустойчивость деятельности нервной системы уже с первых дней опыта. Неустойчивость деятельности нервной системы проявляется как в большом расхождении данных опыта в один и тот же день, так и в различающихся довольно сильно результатах при опытах с недельным перерывом. В начале опытов эта неустойчивость наблюдается на фоне несколько повышенной возбудимости нервной системы. За этим следует заметное снижение возбудимости.

Учитывая сказанное, необходимо при лечении стрептомицином обратить больше внимания на появление неустойчивости нервной деятельности больных туберкулезом, как на первый показатель неблагоприятного действия препарата.

Данные настоящей работы о двух фазах действия стрептомицина: первой — повышения возбудимости и второй — падения возбудимости в некоторой степени согласуются с результатами нашей предыдущей работы, где методом измерения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и силы рефлекса было показано, что после однократного введения пороговой дозы (50 000—150 000 ЕД/кг) стрептомицина следовало колебание исследованных показателей на фоне повышенной возбудимости. Увеличенные дозы (100 000—200 000 ЕД/кг) вызвали замедление развития рефлекторного напряжения и, в особенности, ослабление силы рефлекса. В хронических опытах изменение характера действия стрептомицина было связано с увеличением общего количества введенного препарата, в острых опытах — с увеличением дозы, вводимой однократно. Необходимо еще добавить, что доза 50 000 ЕД/кг, которая при однократном введении вызвала изменение безусловного рефлекса только у одного кролика из шести, при повторном введении оказалась токсичной для всех подопытных животных. Следует отметить, однако, что в острых и хронических опытах были не одни и те же кролики.

Наши данные о падении возбудимости в ответ на кратковременное электрическое раздражение при возможности сохранения порога возбудимости на длительное раздражение заставляют вспомнить исследования Д. Н. Насонова [12], который указывал, что изменение этих двух порогов (кратковременного и долгосрочного) возбудимости происходит достаточно независимо одно от другого.

У погибших и убитых после окончания опытов животных нами определялся еще коэффициент веса органов. Важно отметить, что препарат, используемый в дозе, считавшейся переносимой, вызвал уже в течение 10 недель значительное увеличение легочного коэффициента.

Произведенные опыты показывают, что фтивазид при введении в течение двух месяцев в дозе 125 мг/кг вызывал у большинства кроликов ухудшение соответствия между силой раздражения и силой рефлекса.

Однократное введение фтивазида в дозе 125 мг/кг не вызывало нарушения безусловного рефлекса ни у одного кролика [15], а при повтор-

ном введении эта доза оказалась токсичной для большинства подопытных животных. Следовательно, имеется определенная кумуляция его действия.

Секционные данные кроликов, умерщвленных примерно через 1—2 недели после появления нарушений корреляции и умерших после двухмесячного введения фтивазида, показывают, что почти одновременно с появлением значительных нарушений деятельности нервной системы у части животных могут иметь место уже патологические изменения легких, а также печени. Поэтому приходится думать, что к нарушениям деятельности периферических нервов, что до сих пор считается основным показателем токсичности фтивазида, надо относиться крайне серьезно.

О значении индивидуальной чувствительности к фтивазиду свидетельствуют различная скорость проявления нарушений рефлекторной деятельности и изменений во внутренних органах: в то время как у одного кролика еще невозможно было отметить какие-либо поражения, другой уже погиб вследствие очевидного вредного действия фтивазида.

ПАСК при повторном введении в дозе 1,5 г/кг особых изменений в соответствии силы раздражения и силы сгибательного рефлекса у большинства подопытных животных не вызвал; исключение составил лишь один кролик.

Тот факт, что ПАСК не вызывал у подавляющего большинства наших кроликов нарушений рефлекторной деятельности, подтверждается данными О. И. Козловской [4], обнаружившей, что ПАСК быстро проникает из крови во все органы, кроме головного мозга, а также утверждением Е. Фреерксена [23] о том, что ПАСК обнаруживается в центральной нервной системе и мышцах в значительно меньших концентрациях, чем в других органах и тканях.

Выводы

1. В хронических опытах со стрептомицином коэффициент корреляции между силой раздражения и силой рефлекса уже в первые дни после начала введения оказался пониженным. Позднее отмечалось падение возбудимости при кратковременном электрокожном раздражении у всех кроликов. К концу опытов у всех подопытных животных этой группы увеличился легочный коэффициент по сравнению с контрольными.

2. При введении фтивазида нарушения учитываемой корреляции были отмечены в конце эксперимента у четырех из пяти животных. К этому же времени у двух кроликов наблюдалось заметное увеличение веса легких и у одного — некоторая атрофия печени.

3. После введения ПАСК существенных изменений корреляции не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брехов Т. М., Лекарственная болезнь, вызванная применением ПАСК. Сов. медицина, 1959, 10, 126—127.
2. Клебанов М. А., Р. О. Драбкина, Антибактериальная терапия туберкулезных больных. Киев, 1955.
3. Клионский Е. Е., О некоторых осложнениях при лечении ПАСК. Пробл. туберкулеза, 1951, 3, 47—49.
4. Козловская О. И., Всасывание, циркуляция в крови, распределение по органам и выделение из организма парааминосалициловой кислоты (ПАСК). Фармакол. и токсикол., 1956, 2, 42—46.

5. Куприянова Н. Н., Исследование чувствительности туберкулезных больных к парааминосалициловой кислоте. Клинич. медицина, 1953, т. XXXI, 4, 35—36.
6. Лапшина А. А., Оложения при комбинированном лечении стрептомицином и ПАСК (больных туберкулезом). Пробл. туберкулеза, 1953, 5, 49—54.
7. Либерман Л. Б., Вычисление коэффициента корреляции при небольшом числе наблюдений. В кн.: «Санитарная статистика в РККА». Биомедгиз, Ленинградское отд., 1935, 220—221.
8. Липовецкий М. С., Случай своеобразной реакции при лечении ПАСК. Сов. медицина, 1958, 10, 125—126.
9. Люблина Е. И., О значении изменения функционального состояния коры головного мозга, производимого микродозами бромистого натрия и кофеина для протекания сгибательного рефлекса кролика. Информационный бюллетень. Рефераты работ Гос. н.-и. ин-та гигиены труда и профзаболевания (г. Ленинград), за 1951 год. Л., 1952, 108—112.
10. Люблина Е. И., Методы изучения действия малых доз и концентрации ядов на центральную нервную систему. Пятая ленингр. конфер. по вопр. промышл. токсикологии. Тезисы докладов. Л., 1957, 33—36.
11. Мащик З., Дыхание и кровообращение у больных туберкулезом при лечении фтивазидом. Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 1957.
12. Насонов Д. Н., Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. Изд. АН СССР. М.—Л., 1959.
13. Рабухин А. Е., Лечение туберкулезного больного. М., 1953.
14. Рабухин А. Е., Лечение больного туберкулезом. М., 1960.
15. Суй В. М., О влиянии важнейших противотуберкулезных препаратов на центральную нервную систему кроликов. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1960, 4, 286—292.
16. Сумбатов Г. А., Применение фтивазида для лечения больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1953, 2, 29—36.
17. Фон-Юнг И. Е., Р. А. Шкудович, Лечение фтивазидом больных легочным туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1954, 4, 15—19.
18. Хавкин Д. А., Осложнения при лечении стрептомицином больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1958, 5, 111—113.
19. Шелковкина А. В., Фтивазид в терапии туберкулеза. Фтивазид. Химия и медицина. М., 1954, 110—114.
20. Шмелев Н. А., Клинические наблюдения под действием фтивазида на больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1953, 2, 21—29.
21. Вгоуеф, Г., I. Marghe и др., Rev. tuberk., 1954, 18, 9, 851—890. (Результаты продолжительного лечения антибактериальными препаратами (от 6 мес. до 2 лет) 200 больных туберкулезом легких. Соврем. пробл. туберкулеза, 1955, 4, 55—59.)
22. Castle, C. A., D. F. Carr, J. M. Chamberlain, N. D'Esopo, J. V. O'Connor, K. M. Ptutze, N. V. Tucker, R. H. Ebert, The Toxicity of Isoniazid. A Report of the Committee on Therapy. Amer. Rev. Tuberc., 1953, 68, 2, 302—305.
23. Freerksep, E., Beitr. Klinik Tuberk., 1954, 111, 1—2, 17—35. (Возможность действия туберкулостатических веществ в макроорганизме. Совр.м. пробл. туберкулеза, 1955, 1, 30—32).
24. Höök, O., Acta med. scand., 1953, 147, 11, 167—174. (Полиневриты, вызванные гидразидом изоникотиновой кислоты. Соврем. пробл. туберкулеза, 1954, 5, 55.)
25. Hörbein, D. H., K. Z. Zahnke, Tubercle, 1953, 102, 3—5, 135—155. (Год лечения легочного туберкулеза гидразидом изоникотиновой кислоты. Соврем. пробл. туберкулеза, 1954, 2, 36—37.)
26. Penman, A., Z. Dickson, J. Miller, Tubercle, 1957, 38, 6, 422—424. (Нейротоксические симптомы при стрептомицинолтерапии. Соврем. пробл. туберкулеза, 1958, 3 (51), 81—82.)
27. Sandler, A., Brit. J. Tuberc. a. Dis. Chest, 1955, 49, 3, 231—241. (Устранение повышенной чувствительности к стрептомицину и ПАСК. Соврем. пробл. туберкулеза, 1957, 2, 64—67.)

**TUBERKULOOSIVASTASTE PREPARAATIDE KORDUVAST TOIMEST
TERTVETESSE KATSELOOMADESSE**

V. Sui

Resümee

Elektrilise ärrituse tugevuse ja sellele vastava tagajala painutusrefleksi tugevuse põhjal uuriti E. I. Ljublina poolt kirjeldatud meetodika järgi tuberkuloosivastaste preparaatide — ftivasiidi, streptomütsiini ja PAS-i toimet tervete küülikute närvisüsteemisse. Ravimeid manustati terapeutilisi doose teataval määral ületavates annustes iga päev üks kord umbes 10 nädala vältel. Katseloomi uuriti üks kord nädalas umbes 21—23 tundi pärast annuse manustamist. Preparaadi annus on arvestatud küüliku 1 kg kehakaalu kohta. Katset näitasid järgmist:

Streptomütsiin annustes 50 000 ühikut häiris tunduvalt küüliku kesknärvisüsteemi funktsionaalset seisundit, mis väljendus kohe esimestel päevadel pärast süstimist korrelatsioonikoefitsiendi langemises ja ebapüsivaks muutumises. Korrelatsiooni halvenemine seisnes algul peamiselt refleksi jõu mitteadekvaatses suurenemises, aga vahel ka vähenemises ühe ja sama katse vältel. Hiljem toimus refleksi nõrgenemine, mis oli ilmselt tingitud erutatavuse langusest lühiajalisele elektrilisele ärritusele (0,08 sek.). Korrelatsioon oli nõrk katsete lõpuni. Katsete lõpuks oli kõigil viiel küülikul kopsu kaalu-koefitsient suurenenud.

Ftivasiid annuses 125 mg kutsus katseaja lõpul esile korrelatsioonihäireid neljal katseloomal viiest. Peaaegu samaaegselt esines nimetatud neljast kahel katseloomal tunduv kopsukoefitsiendi suurenemine ja ühel katseloomal oli maks teataval määral atrofeerunud.

PAS-i annuses 1,5 g saanud küülikul esines väheseid korrelatsioonihäireid peamiselt katseaja esimesel poolel, kuna vastavad andmed katseaja teisel poolel ei erinenud kontrollrühma omadest.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Ekspérimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
20. X 1960

**THE EFFECT OF REPEATED ADMINISTRATION OF ANTITUBERCULOTIC DRUGS
ON HEALTHY EXPERIMENTAL ANIMALS**

V. Sui

Summary

The effect of antituberculous drugs — streptomycin, phthivazidum and PAS on the nervous system of healthy rabbits has been studied by applying E. Lyublina's method of measuring the degrees of electric stimulus and of the corresponding unconditional reflex. The drugs were administered once a day for a period of 10 weeks. The experimental animals (20 rabbits) were examined once a week, about 21—23 hours after the administration of the drug.

Streptomycin in a dose of 50 000 u/kg brought about a constant decrease of the correlative coefficient, beginning with the first days after the injection up to the end of the experimental period. The excitability to electric stimulus of a short duration (0.08 sec) decreased later. At the end of the experimental period the weight coefficient of the lungs increased in all the experimental animals.

Phthivazidum in a dose of 125 mg/kg caused lesions of correlation at the end of the experimental period. At necropsy an increase of the weight coefficient of lungs was stated in two rabbits.

PAS in a dose of 1.5 g/kg caused no considerable changes in the unconditioned reflectory activity of the experimental animals.

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

Received
Oct. 20th, 1960