

AMINASIINI MÕJUST EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI KULULE

N. HAUG,
meditsiinikandidaat

Viimastel aastatel on kirurgiliste operatsioonide läbiviimisel hakatud narkoosi potentseerivate vahenditena laialdaselt kasutama mitmesuguseid fenotiasiinpreparaate. Nende toimel luuakse ulatuslik neurovegetatiivse ja endokriinse süsteemi blokaad, organismi vastureaktsioonid operatsioonitraumale saavad suurel määral pärsitud ja põhinarkootikumina kasutatav vahend avaldab tugevamat ning püsivamat toimet [^{5,8} jt.]. Selle tõttu on fenotiasiinpreparaatidega potentseeritud üldnarkoos leidnud laialdast kasutamist eriti torakaalkirurgias. Senini ei ole veel küllaldaselt uuritud nende vahendite kasutamise otstarbekohasust ja võimalusi kopsutuberkuloosikirurgias. Seoses mitmesuguste narkoosimeetodite mõju eksperimentaalse uurimisega organismis toimuvale tuberkuloosiprotsessile vaatlesime eraldi ka kõige olulisema ja enam kasutatava fenotiasiinpreparaadi — aminasiini — toimet spetsiifilise protsessi kulusse katseloomadel.

Aminasiin (3-dimetüülamiinopropüül-2-kloorfenotiasiin-kloorhüdraat) omab organismis väga mitmekülgset, ühtlasi selektiivset toimet. V. G. Agafonovi [⁷] andmetel on aminasiini peamiseks toimealaks kesknärvisüsteemis ajutüve retikulaarne substants. Surudes alla viimase toniseeriva ja erutava funktsiooni ajukoore suhtes, soodustab ta ajukoore talitluse nõrgenemist ja organismi vastureaktsioonide tunduvat vähenemist välistele ärritajatele, samuti ka uneseisundi kujunemist. S. D. Kaminski ja V. I. Savtšuk [¹⁰] märgivad, et aminasiin avaldab toimet nii peaju koorele kui ka koorealustele keskustele, kusjuures koor reageerib oma funktsiooni muutusega esmajärjekorras. Seda näitavad katsed, kus täheldati tingitud reflekside kadumist sel ajal, kui tingimatud refleksid püsisid veel oma algväärtuse juures. Peale eespool kirjeldatud toime kesknärvisüsteemisse omab aminasiin veel selgesti väljendunud adrenoluütilist, antiemeetilist, hüpotermilist ja intero-reseptorseid reflekse pärssivat toimet [¹²].

Vaatamata sellele, et aminasiini antihistamiiniline toime on suhteliselt nõrk, võrreldes mitmete teiste fenotiasiinpreparaatidega, avaldab ta olulist mõju põletikuprotsessidele. Peaaegu seaduspärasusena on täheldatud aminasiini (resp. largaktiili, kloorpromasiini, megafeeni) pärssivat toimet aseptilise põletiku esimese faasi — turse — väljakujunemisesse [¹³ jt.]. Nagu kirjanduses [¹³] märgitakse, takistab aminasiin ka aseptilise põletiku lõplikku paranemist ja muudab selle krooniliseks. Aminasiini saanud loomadel ei toimunud mäda spontaanset väljamurdumist, nagu seda esines kontrollrühmas, vaid põletikukolde muutus tihedaks infiltraadiks ja oli tugevasti liitunud ümbruskonna kudedega. Halpern, Dumas ja Reber (tsit. [¹³] järgi)

täheldasid tüüfusekultuuriga infitseeritud küülikutel fenegaani toimel väiksemate põletikukollete esinemist kui kontrollrühma loomadel. Hiljem aga suri fenegaani saanud loomi raskete kahjustustega siseorganites märksa suuremal arvul kui kontrollloomi. V. S. Mitrofanov jt. [13] täheldasid pneumokokkide kultuuriga infitseeritud katseloomadel aminasiini toimel põletikuprotsessi raskenemist ja katseloomade suuremat suremust, kui seda esines kontrollrühmas. Nimetatud autorid on arvamusel, et aminasiin üksnes ei suru alla põletikulist reaktsiooni, vaid nõrgestab ka organismi resistentsust infektsiooni suhtes, mistõttu, vaatamata esialgsele väiksemale põletikulisele reaktsioonile, loomi katse edaspidises kulus sureb protsessi generaliseerumise tagajärjel suuremal arvul.

Fenotiasiinpreparaatide mõju tuberkuloosile põletikule on senini veel vähe uuritud. Courmont ja Deries [1] märgivad, et nimetatud preparaadid omavad teatavat bakteriostaatilist toimet aeglaselt kasvavate bakterite, nende hulgas ka tuberkuloosikepikeste suhtes. Geigeri ja Finkelsteini [2] andmetel kloorpromasiin isegi väga väikestes kontsentratsioonides (1 : 20 000 000) pärsib täielikult tuberkuloosikepikeste kasvu. Spitz ja Levit (tsit. [4] järgi) seevastu ei saanud 127 erineva tuberkuloositüve uurimisel *in vitro* sedastada ühelgi juhul kloorpromasiini bakteriostaatilist toimet. T. N. Olenjeva [14] on kasutanud tuberkuloosi teraapias aminasiini koos spetsiifilise antibiootilise raviga. Autor täheldas kopsutuberkuloosi infiltratiivsete vormide puhul põletikukolde kiiremat ja täielikumat resorbeerumist aminasiini toimel. Seevastu F. Hänel ja G. Legatis [3], olles täheldanud spetsiifilise protsessi progresseerumist ja reparatiivsete protsesside aeglustumist, hoiatavad fenotiasiinpreparaatide kasutamise eest tuberkuloosihaigetele. A. D. Semjonov [15] soovib tuberkuloosi kliinikus kasutada mõningaid neurofüütilisi aineid neurotroopsete patogeneetiliste vahenditena, pidades neist eriti perspektiivseks aminasiini. Nagu autor märgib, vajavad need ained selles suhtes veel lähemat uurimist.

Eespool toodud kirjanduslikest andmetest nähtub, et fenotiasiinpreparaatide toimet tuberkuloosiga infitseeritud organismisse ja tuberkuloosiprotsessi kulusse on senini veel vähe uuritud ja autorite andmed, nii eksperimentaalsed kui ka kliinilised, on üksteisele vastukäivad. Kuna kõikidest kopsuoperatsioonidest moodustavad valdava osa need, mis on tehtud tuberkuloossete kahjustuste tõttu kopsus või rinnakelmel, siis on oluline teada, millist mõju avaldavad potentseeritud narkoosiks kasutatavad fenotiasiinpreparaadid tuberkuloosiprotsessi kulusse ja infitseeritud organismisse.

Käesoleva tööga püüdsime välja selgitada:

1) millist mõju avaldab kõige enam kasutatav fenotiasiinpreparaat — aminasiin — eksperimentaalse tuberkuloosiprotsessi kulule organismis;

2) missugune on infitseeritud katseloomade haiguse kulg ja tuberkuloosiprotsessi iseloom, kui aminasiini toime all kutsutakse katseloomadel esile organismi kahjustus ja spetsiifilise protsessi ägestumine (tuberkuliini süstitisega nahaalusi suurtes annustes).

Vastavalt sellele sooritati töö kahes osas.

Merisead (kehakaal 420—610 g) infitseeriti nahaalusi paremasse kubemepiirkonda 0,05 mg tuberkuloosibakterite kultuuriga (*typus humanus H₃₇R_v*). Pärast 42 päeva möödumist süstiti ühe rühma loomadele (9 merisiga) 0,5 mg aminasiini üks kord ööpäevas kolm päeva järjest. Kontrollrühma moodustasid 17 infitseeritud merisiga. Loomad surmati kuklalöögiga 57—58 päeva pärast nakatamist. Katse vältel jälgiti loomade üldseisundit, kehatemperatuuri ja kehakaalu muutusi ning lahanguul võeti vaatluse alla tuberkuloosiprotsessi ulatus ja iseloom. Patoloogilis-histoloogiliselt uuriti regionaarseid kubemelümfisõlmi, trahheobronhiaalseid

lümfisõlmi, põrna, maksa ja kopse (preparaadid värviti hematoksüliini ja eosiiniga ning van Giesoni järgi). Konsultandiks patoloogilis-histoloogilistel uurimistel oli meditsiinikandidaat L. Jannus.

Kõik aminasiini saanud katseloomad, nagu kontrollrühma loomadki, elasid katseperioodi üle, kusjuures kuni surmamiseni püsis neil hea üldseisund ja selgesti väljendunud positiivne kaaluüive. Rühma keskmine kaaluüive, alates infitseerimisest kuni aminasiini süstimiseni (42 päeva jooksul), oli +11,7%, millele pärast aminasiini süstimist kuni loomade surmamiseni (15—16 päeva jooksul) lisandus veel +7,2%. Kontrollrühma loomade keskmine kaaluüive samadel ajavahemikkudel oli vastavalt +13,1% ja +7,9%. Loomade kehatemperatuur mõlemas rühmas tõusis pärast infitseerimist 38,0—39,0° C-ni. Katse vältel see pikkamööda langes ja püsis kuni loomade surmamiseni 37,0—38,0° piires.

Lahangul ja patoloogilis-histoloogilisel uurimisel ilmnis katseloomadel selgesti väljendunud tuberkuloosiprotsess kõigis uuritud organites; kõige enam kahjustatud olid regionaarsed kubemelümfisõlmed, trahheobronhiaalsed lümfisõlmed ja põrn. Suhteliselt vähem esines tuberkuloosseid muutusi maksas ja kopsudes.

Olulisi erinevusi tuberkuloosiprotsessi ulatuses ja iseloomus aminasiini saanud loomadega kontrollrühma loomadega võrreldes ei täheldatud. Mõlemas rühmas oli spetsiifiline protsess regionaarsetes kubemelümfisõlmedes oma iseloomult alteratiiv-produktiivne, trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes eksudatiiv-produktiivne. Aminasiinirühma loomadel oli trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes vähesel hulgal ka lümfoidset kude säilinud ning spetsiifilises granulatsioonkoes esines suhteliselt vähemal hulgal nekrobiootilisi ja kaseoose nekroosi koldeid, võrreldes kontrollrühma loomadega. Rakulistest elementidest prevaleerisid regionaarsetes kubemelümfisõlmedes ja trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes produktiivse põletiku elemendid. Fibroos oli mõlemas rühmas enam-vähem ühetugevuselt kujunenud. Põrnas leidis nii aminasiini saanud loomadel kui ka kontrollloomadel mitmesuguse suurusega, kohati laatonud eksudatiiv-produktiivse iseloomuga tuberkuleid. Säilinud põrnakoes täheldati retikuloendoteliaalsete rakkude proliferatsiooni, lümfiplude ja venoossete siinuste laienemist. Nimetatud paraspsiifilised muutused olid kontrollrühma loomadel tugevamini väljendunud. Rakulistest elementidest prevaleerisid spetsiifilises granulatsioonkoes epitelioidsed rakud; peaaegu poollt loomadest leidis Pirogov-Langhansi hiidrakke, üksikutel loomadel ka võõrkeha-hiidrakkude taolisi rakke. Kolmel kontrollrühma loomal täheldati põrnas eksudatiivse põletiku elemente suhteliselt suuremal määral. Fibroos oli põrnas mõlemas rühmas peaaegu kõikidel loomadel nõrgalt väljendunud. Maksas esines sagarikkude vahemikkudes lümfoepitelioidseid, vähemal määral ka epitelioid-hiidrakulisi tuberkuleid nõrgalt väljendunud fibroosiga. Kopsude alveolaarvaheseintes täheldati peamiselt lümfoepitelioidseid tuberkuleid, milles üksikutel kontrollrühma loomadel leidis väikseid kaseoose nekroosi koldeid. Maksasagarikkude vahemikkudes, eriti aga kopsude paksenenud alveolaarvaheseintes esines lümfoidseid infiltraate ning laienenud veresooni, mis aminasiini saanud loomadel olid mõnevõrra nõrgemini väljendunud kui kontrollrühmas.

Nagu eespool toodud katsetulemustest nähtub, ei avalda aminasiini süstimine potentseeritud narkoosiks vajalikes annustes olulist mõju tuberkuloosiga infitseeritud merisigade üldseisundile ja haiguse kulule. Spetsiifilise protsessi morfoloogilises pildis on aminasiini saanud loomadel eksudatiivse põletiku elemendid, samuti ka paraspsiifilised muutused mõnevõrra nõrgemini väljendunud, mistõttu tuberkuloosiprotsess siin näib olevat produktiivsema iseloomuga kui kontrollrühmas.

Teise meie poolt teostatud küsimuse selgitamiseks infitseeriti merisead (kehakaaluga 440—700 g) samuti nagu eelmistes katserühmades. Keskmiselt 35 päeva pärast nakatamist süstiti 15 katseloomale kolm päeva järjest

aminasiini 0,5 mg ööpäevas, kusjuures teisel päeval manustati neile nahaalusi tuberkuliini 1,0 mg (1,0 mg kuivtuberkuliini 1,0 ml lahuses). Kontrollrühma loomadele (17 infitseeritud merisiga) süstiti tuberkuliini sama ajavahemiku jooksul ilma aminasiinita. Loomad surmati kuklalöögiga 55-ndal päeval pärast infitseerimist. Katsetulemuste hindamine ja lahangumaterjali uurimine toimus samuti nagu eelmistes rühmades.

Pärast tuberkuliini süstimist kujunes kontrollrühma loomadel välja väga raske šokitaoline seisund: loomad olid apaatsed, hingeldasid, isutud. Osa loomi lamas liikumatult. Kehatemperatuur tõusis 12 loomal kuni $40,0^{\circ}$ -ni, 5 loomal $38,5-39,0^{\circ}$ -ni. Järgnevate päevade jooksul reaktisioon pikkamööda nõrgenes, loomad muutusid aktiivsemateks. Enne surmamist oli loomade üldseisund hea. Kehatemperatuur püsis $37,0-38,2^{\circ}$ piires. Loomade kehakaal pärast infitseerimist kuni tuberkuliini süstimiseni suurenes keskmiselt 17,5% võrra kogu rühma kohta. Pärast tuberkuliini süstimist loomade kehakaal langes, vähenedes kuni surmamiseni kogu rühma kohta keskmiselt 2,1% võrra. Katse vältel suri üks loom 10-ndal päeval pärast tuberkuliini süstimist.

Tuberkuliini süstimine aminasiini toime all ei põhjustanud katseloomadel nii tugevat organismi üldreaktsiooni, nagu see esines kontrollrühma loomadel. Ühelgi loomal ei täheldatud šokitaolist seisundit. Kehatemperatuur tõusis pärast tuberkuliini süstimist ühel loomal $39,1^{\circ}$ -ni, 9 loomal $38,0-39,0^{\circ}$ -ni, 5 loomal $37,6-38,0^{\circ}$ -ni. Enne surmamist püsis loomade kehatemperatuur $37,0-37,5^{\circ}$ piires. Kehakaal suurenes loomadel pärast infitseerimist kuni tuberkuliini manustamiseni 17,9% võrra. Pärast tuberkuliini manustamist hakkas kehakaal langema, vähenedes kuni loomade surmamiseni kogu rühma kohta keskmiselt 5,9% võrra. Katse vältel suri 2 looma 8-ndal päeval pärast tuberkuliini süstimist.

Lahangul ja mikroskoopilisel uurimisel täheldati mõlemas rühmas selgesti väljakujunenud tuberkuloosiprotsessi kõigis uuritud organites. Tuberkuloossed kahjustused olid ulatuslikumad regionaarsetes kubemelümfisõlmedes ja trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes, kuna maksas, põrnas ja kopsudes olid spetsiifilised muutused nõrgemini väljendunud. Regionaarsetes lümfisõlmedes oli nii aminasiinirühma kui ka kontrollrühma loomadel protsess ülekaalukalt alteratiivse iseloomuga. Enamikul loomadest moodustas kogu lümfisõlme tsentraalse osa nekroos. Nekroosi ja lümfisõlme kihnu vahele jäi kitsas granulatsioonkoe riba, milles täheldati väiksemaid nekrobiotilisi ja kaseosse nekroosi koldeid. Aminasiinirühmas esines granulatsioonkude mõnevõrra ulatuslikumalt kui kontrollrühma loomadel. Spetsiifilises granulatsioonkoos prevaalerisid aminasiini saanud loomadel epiteelilised rakud, $\frac{1}{3}$ loomadel leidis ka Pirogov-Langhansi hiidrakke. Kontrollrühma loomadel täheldati eespool nimetatud elementide kõrval suhteliselt tugevat retikuloendoteliaalsete rakkude proliferatsiooni ning suuremal määral lümfoidse rea rakke. Fibroplastiline reaktsioon oli aminasiinirühmas mõnevõrra tugevamini väljendunud kui kontrollrühma loomadel. Tihedamaid kollageenkiudude kimpe, mis tungisid granulatsioonkoe sisse ja moodustasid selles väiksemaid pesakesi, esines aminasiinirühmas pooltel loomadel, kontrollrühmas umbes $\frac{1}{4}$ loomadel. Trahheobronhiaalsetes lümfisõlmedes esines mõlema rühma loomadel spetsiifiline granulatsioonkude, mis haaras $\frac{1}{3}$ loomadel suurema osa lümfisõlmest. Teistel loomadel oli lümfoidset kude säilinud suuremal määral. Aminasiinirühmas ei täheldatud spetsiifilisi muutusi kolmel loomal. Säilinud lümfoidses koes esines enamikul loomadest retikuloendoteliaalsete rakkude proliferatsioon, mis kontrollrühmas oli tugevamini väljendunud kui aminasiinirühma loomadel. Protsess oli oma iseloomult eksudatiivproduktiivne, kusjuures mõlemas rühmas peaaegu pooltel loomadel esines granulatsioonkoos väiksemaid nekrobiotilisi ja kaseosse nekroosi koldeid. Rakulistest elementidest leidis granulatsioonkoos epiteeliliseid rakke ja osal loomadest ka Pirogov-Langhansi hiidrakke. Samal ajal esines kontrollrühma loomadel suhteliselt rohkem lümfoidse rea rakke ja retikuloendoteliaalseid rakke. Fibroos oli mõlemas katserühmas peaaegu ühetugevune.

Põrnas esines mõlema rühma loomadel mitmesuguse suurusega laatonud tuberkuleid. Säilinud põrnakoes täheldati paraspsiifilisi muutusi (retikuloendoteliaalsete rakkude proliferatsiooni, laienenud lümfipilusid ja venoosseid siinuseid), mis kontrollrühma loomadel olid tugevamini väljendunud. Kahel aminasiinirühma loomal ei leidunud tuberkuloosseid muutusi. Spetsiifiline granulaatsioonkude oli aminasiinirühma loomadel mõnevõrra produktiivsema iseloomuga kui kontrollrühmas. Viimastel prevaleerisid eksudatiivse põletiku elemendid, epitelioideid rakke esines vaid $\frac{3}{4}$ loomadel, neist ühel ka Pirogov-Langhansi hiidrakke. Aminasiini saanud loomadel olid eksudatiivse põletiku elemendid nõrgemini väljendunud. Suhteliselt rohkem esines epitelioideid rakke ja Pirogov-Langhansi hiidrakke. Alteratiivsetest muutustest täheldati kaseosse nekroosi koldeid ühel aminasiinirühma loomal ja kolmel kontrollloomal. Fibroos oli enamikul loomadest nõrgalt kujunenud.

Maksas esines tuberkuloosiprotsess kontrollrühmas pooltel loomadel, aminasiinirühmas $\frac{1}{4}$ loomadel. Enamikul neist leidis lümfoepitelioideid tuberkuleid, kontrollrühmas üksikutel loomadel ka epitelioid-hiidrakulisi tuberkuleid sagarike vahemikkudes. Osal loomadel täheldati ainult lümfoideid infiltraatide ja kohati laienenud veresooni. Kolmel kontrollrühma loomal täheldati tuberkulitiivseid väikeste kaseosside koldeid. Osal loomadel esines maksarakkude rasvdüstroofiat ja ühel aminasiinirühma loomal toksilise nekroosi kolle, mille ümbruses puudus spetsiifiline koereaktsioon. Kopsude paksenenud alveolaarvaheseintes leidis kolmel aminasiinirühma loomal, kontrollrühmas peaaegu pooltel loomadel lümfoepitelioideid ja üksikuid epitelioid-hiidrakulisi tuberkuleid. Mõlemas rühmas täheldati paksenenud alveolaarvaheseintes lümfoideid infiltraatide ja kontrollrühmas ka tugevamat retikuloendoteliaalsete rakkude proliferatsiooni.

Meie katsetulemustest nähtub, et tuberkuliini süstimine nahaalusi kutsus infitseeritud katseloomadel esile väga tugeva šokitaolise üldreaktsiooni. See oli tunduvalt nõrgemini väljendunud neil loomadel, kellele eelnevalt oli süstitud aminasiini. Ka neil loomadel, kellele tuberkuliini süstiti aminasiini toime all, erines tuberkuloosiprotsessi morfoloogiline pilt kontrollrühma loomadest omast; spetsiifilise granulaatsioonkoes leidis kontrollloomadel suhteliselt rohkem retikuloendoteliaalseid ja lümfoide reas rakke; alteratiivsed muutused olid aminasiinirühmas mõnevõrra nõrgemini väljendunud; paraspsiifilised muutused lümfisõlmedes ja uuritud siseelundites olid kontrollloomadel märksa ilmekamad. Seega teises katses oli tuberkuloosiprotsessil aminasiini tõttu teataval määral soodsam iseloom kui kontrollrühmas. Kirjeldatud erinevuste põhjuseks tuleb eelkõige pidada aminasiini pärssivat mõju tuberkuliinireaktsioonile kesknärvisüsteemi osalise blokeerimise tagajärjel. Nagu I. S. Medovnikova, M. P. Pohhitonova, L. M. Model ja V. A. Ravitš-Stšerbo (tsit. [1¹] järgi) näitavad, on tuberkuliinireaktsiooni esiletulekus oluline tähtsus kesknärvisüsteemil, eriti selle vegetatiivsel osal. Lecomte ja Borensztajn [6] täheldasid tuberkuliini intrakutaanse manustamise korral tuberkuliin-positiivsetel inimestel fenotiasiinipreparaatide toimele nahareaktsiooni tunduvalt nõrgenemist. T. N. Olenjeva [1⁴] andmetel põhjustab aminasiin tuberkuloosihagidel reaktiivsuse vähenemist tuberkuliini suhtes. Süstides katseloomadele tuberkuliini aminasiini toime all, saab tuberkuliini toime organismile osaliselt pärsitud, kuna aminasiin teatavasti avaldab mõju eelkõige subkortikaalsetele vegetatiivsetele keskustele ja ajutüve retikulaarsele substantsile [7, 10 jt.]. See tõttu ei esinenud meie katsetes tuberkuliini süstimise tagajärjel aminasiini saanud loomadel nii tugevat organismi üldreaktsiooni kui kontrollrühmas ning spetsiifilise protsessi ägenemishäid olid nõrgemini väljendunud.

Teiseks faktoriks, mis avaldas meie katsetes mõju tuberkuloosiprotsessi kujunemisele, oli aminasiini enda teatav põletikuvastane toime. Nagu näitasid käesoleva töö esimese katse tulemused, ilmneb aminasiini põletikuvastane toime ka tuberkuloosse põletiku puhul. Seejuures on iseloomulik, et aminasiini mõjul vähenevad peamiselt eksudatiivse põletiku häid ja

paraspetsiifilised muutused kudedes, vähemal määral ka alteratiivsed muutused, mistõttu protsess on mõnevõrra produktiivsema iseloomuga. Teatavasti on mitmed autorid [¹³ jt.] banaalsete infektsioonide puhul kirjeldanud paiksetes põletikukolletes koereaktsiooni nõrgenemist aminasiini toimel. Katse hilisemas järgus suri sepsise tagajärjel aminasiini saanud loomi raske kahjustustega siseorganites tunduvalt rohkem kui kontroll-loomi. Meie oma katsetes ei täheldanud aminasiini toimel sidekoe reaktsiooni nõrgenemist tuberkuloosikolletes (võrreldes kontrollrühmaga) ega tuberkuloosiprotsessi progresseerumist. See lubab oletada, et aminasiin omab teatavat bakteriostaatilist toimet tuberkuloositekitajatesse, nagu on täheldanud Courmont ning Deries [¹], Geiger ning Finkelstein [²] jt. mõnede teiste fenotiasinpreparaatide puhul. See küsimus vajab veel lähemat uurimist.

Vaatamata tuberkuloosiprotsessi soodsamale kulule esines teises katseseerias aminasiini saanud loomadel pärast tuberkuliini süstimist pidev kaalukaotus, mis oli peaaegu kolm korda suurem kui kontrollrühma loomadel. Katse vältel suri 15 katseloomast 2 looma (8-ndal päeval pärast tuberkuliini süstimist), kuna kontrollrühmas suri 17 loomast üks (10-ndal päeval pärast tuberkuliini süstimist). Selle põhjuseks ei saa pidada aminasiini toksilist toimet, sellepärast et esimeses katses elasid kõik aminasiini saanud loomad kogu katseperioodi üle ja kuni surmamiseni jäi püsima selgelt väljendunud positiivne kaaluivve, mis oli enam-vähem võrdne kontrollrühma loomade omaga. Sellepärast on tõenäoline, et kaalukaotuse põhjuseks teises katseseerias oli tuberkuliinist põhjustatud intoksikatsioon, mis aminasiini saanud loomadel tuli tugevamini esile kui kontrollrühma loomadel. Nähtavasti langeb organismi resistentsus aminasiini toimel teataval määral ka siis, kui seda manustatakse väikestes annustes, mistõttu tuberkuliini toksiline toime ilmnes neil loomadel selgemini. On huvitav kõrvutada saadud tulemusi S. I. Itkini [⁹] andmetega. Nende järgi on füüsikalise hüpothermia all olevate katseloomade närvirakkudes täheldatud reversiibelseid struktuurilisi muutusi. Nagu autor märgib, mõõduisid nimetatud struktuurilised muutused füüsikalisele hüpothermia allutatud katseloomadel 23 päeva vältel, kuid elnevalt aminasiini manustamise korral alles 50—60 päeva pärast. Seega on tõenäoline, et aminasiin neuroendokriinse süsteemi pärssimise tõttu nõrgendab organismi vastureaktsioone, mis võimaldab mingisuguse välise faktori toime tugevama esiletuleku ja selle tagajärjel organismi tugevama kahjustuse.

Järeldused

1. Aminasiin potentseeritud narkoosiks kasutatavates annustes ei avalda olulist mõju tuberkuloosiga infitseeritud merisigade üldseisundile ja haiguse kulule.

2. Tuberkuloosiprotsessi morfoloogiline pilt aminasiini saanud merisigadel on mõnevõrra produktiivsema iseloomuga, eksudatiivse põletiku nähud ja paraspetsiifilised muutused spetsiifilises granulatsioonkoos ja kudedes on nõrgemini väljendunud kui kontroll-loomadel.

3. Aminasiin potentseeritud narkoosiks kasutatavates annustes ei põhjusta katseloomadel spetsiifilises granulatsioonkoos fibroplastiliste protsesside nõrgenemist ja tuberkuloosiprotsessi progresseerumist.

4. Aminasiin avaldab pärssivat mõju tuberkuliini nahaalusi süstimisest põhjustatud organismi üldreaktsioonile ja tuberkuloosiprotsessi ägenemisele tuberkuloosikultuuriga infitseeritud merisigadel.

5. Tuberkuliini nahaalusi süstimisest tingitud intoksikatsiooninähtud tulevad aminasiini mõjul tugevamini esile, põhjustades infitseeritud merisigadel kehakaalu suuremat langust ja mõnevõrra suuremat suremust.

KIRJANDUS

1. Courmont, P., Deries, G., Action antibiotique *in vitro* du 3277 R. P. sur la bacille de Koch. Compt. rend. Soc. Biol., 1951, vol. 145, 335—339.
2. Geiger, H., Finkelstein, B. A., Largactil in der Behandlung der Tuberkulose. Schweiz. Med. Wochenschr. 1954, Jg. 84, Nr. 37, 1063—1064.
3. Hänel, F., Legatis, G., Megaphen-Anwendung bei Lungentuberkulose. Tuberkulosearzt, 1954, vol. 8, Nr. 10, 636—638.
4. Kleinsorge, H., Rösner, K., Die Phenothiazinderivate in der Medizin. Klinik und Experiment. Jena, 1958, 152—157.
5. Laborit, H., Huguenard, P., Allaueme, R., Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). Presse méd., 13. février 1952, 60, 10, 206—208.
6. Lecomte, J., Borensz tajn, Ch., Action de phenergan sur l'intradermoreaction tuberculinique chez l'Homme. Compt. rend. Soc. Biol., 1953, vol. 147, 743—745.
7. Агафонов В. Г., Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. Ж. невропатол. и психиатрии, 1956, 56, 2, 94—103.
8. Жоров И. С., Общее обезболивание в хирургии. М., 1959, 377—381.
9. Иткин С. И., Реактивные и структурные изменения в вегетативной нервной системе при гипотермии. Эксперим. хирургия, 1959, 2, 53—55.
10. Каминский С. Д., Савчук В. И., О действии аминазина на высшую нервную деятельность собак. Ж. невропатол. и психиатрии, 1956, 56, 2, 104—115.
11. Кудрявцева А. П., Туберкулинодиагностика. В кн.: «Туберкулез. Руководство для врачей». М., 1955, 160—167.
12. Машковский М. Д., Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. Ж. невропатол. и психиатрии, 1956, 56, 2, 81—93.
13. Митрофанов В. С., Попененкова З. А., Толмачева Н. С., Чернух А. М., О влиянии производных фенотиазина на воспалительный процесс. В кн.: «Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда». М., 1958, 167—175.
14. Оленева Т. Н., Опыт применения аминазина при туберкулезе легких. Пробл. туберкулеза, 1958, 7, 56—61.
15. Семенов А. Д., Некоторые клиничко-физиологические обоснования патогенетической терапии туберкулеза. Авторефераты докладов XVI науч. сессии ин-та туберкулеза АМН СССР, 30. V — 2. VI 1960, 36—38.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse
12. VIII 1960

О ВОЗДЕЙСТВИИ АМИНАЗИНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Н. Хауг,

кандидат медицинских наук

Резюме

В связи с изучением влияния различных методов общего и, в особенности, потенцированного наркоза на течение экспериментального туберкулеза был рассмотрен отдельно вопрос о воздействии аминазина на зараженных туберкулезом морских свинок. Подопытные животные были заражены подкожно в правую паховую область 0,05 мг культуры туберкулезных бактерий (*typus humanus* H₃₇ R_v). Опыты проводились в двух сериях. Животным первой серии (9 морских свинок) через 42 дня после заражения вводился в течение трех дней аминазин по 0,5 мг в сутки. Все подопытные животные, включая и контрольную группу (17 инфицированных морских свинок), были умерщвлены через 57—58 дней после заражения. В ходе опыта фиксировали общее состояние животных, температуру тела и изменения в весе. При вскрытии наблюдали распространенность и характер туберкулезного процесса. Были проведены патогистологические исследования регионарных к месту заражения лимфатических узлов, трахеобронхиальных лимфатических узлов, селезенки, печени и легких (окраска препаратов гематоксилин-эозином и по ван Гизон).

Во второй серии опытов 15 инфицированным морским свинкам также вводился аминазин по 0,5 мг в сутки в течение трех дней. При этом на второй день был введен подкожно 1,0 мг туберкулина в целях обострения туберкулезного процесса. Животным контрольной группы (17 морских свинок) вводился только туберкулин в вышеуказанных дозах. Подопытные животные были умерщвлены через 54 дня после заражения. Оценка результатов опыта и гистологическое исследование органов при вскрытии проводились так же, как и в первой серии опытов.

В первой серии опытов все животные (как получившие аминазин, так и контрольные) пережили срок опыта, причем до умерщвления наблюдались ясно выраженная прибавка в весе и хорошее общее состояние животных. В морфологической картине специфического процесса у животных, получавших аминазин, наблюдались слабее выраженные явления эксудативного воспаления и параспецифические изменения, процесс носил несколько более продуктивный характер, чем у контрольных животных. Подкожное введение туберкулина вызывало у зараженных морских свинок сильную шок-подобную реакцию, а также обострение туберкулезного процесса в исследованных лимфатических узлах и внутренних органах. У животных, которым вводили туберкулин на фоне действия амиазаина, не наблюдалось столь сильной общей реакции и туберкулезный процесс протекал у них благоприятнее, чем у контрольных морских свинок. Причиной описанных различий нужно считать прежде всего тормозящее действие амиазаина на проявление туберкулиновой реакции путем частичной блокады центральной нервной системы. Вторым фактором, оказывавшим действие на формирование туберкулезного процесса, было известное противовоспалительное действие самого амиазаина. Характерно, что при воздействии амиазаина уменьшаются главным образом явления эксудативного воспаления и параспецифические изменения и в меньшей мере — альтеративные изменения, в связи с чем процесс принимает более продуктивный характер. При проведении настоящей работы в туберкулезных очагах не было замечено ослабления фибропластической реакции или прогрессирования туберкулезного воспаления в результате введения амиазаина. Описанное действие амиазаина дает основание предполагать, что он оказывает также некоторое бактериостатическое действие на возбудителей туберкулеза, что уже ранее было отмечено многими авторами в отношении некоторых других препаратов фенотиазинового ряда.

Несмотря на более благоприятное течение туберкулезного процесса у животных второй серии опытов, получавших амиазин, после введения туберкулина отмечалось падение веса, превышавшее таковое у контрольных животных почти в три раза. В течение опытов из 15 подопытных животных погибло 2 (на 8-й день после введения туберкулина), тогда как из 17 контрольных животных погибло только одно (на 10-й день). Причиной этого нельзя считать токсическое действие амиазаина, так как в первой серии опытов животные, получавшие амиазин, пережили весь период опытов и у них до умерщвления наблюдали постоянный прирост веса, не отличавшийся сколько-нибудь значительно от прироста веса контрольных животных. Весьма вероятно, что причиной падения веса у морских свинок во второй серии опытов является интоксикация в результате введения туберкулина. Очевидно, что амиазин даже в малых дозах в какой то мере понижает резистентность организма, в связи с чем токсическое действие туберкулина у животных, получавших амиазин, проявилось резче, чем у контрольных.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
12. VIII 1960

THE EFFECT OF AMINASINE ON EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

N. Haug

Summary

The effect of aminasine on the course of experimental tuberculosis has been studied. The experiments have been carried out in two series. Guinea-pigs were infected subcutaneously with 0.05 mg of the culture of tuberculosis bacilli (*typus humanus* H₃₇R_v). In the first series nine infected guinea-pigs were injected, after a lapse of 42 days from their infection, with 0.5 mg aminasine every 24 hours, three days in succession. All the animals of the experimental group, including the animals of the control group (17 infected guinea-pigs), were killed 57—58 days after infection. During the experimental period the general condition of these animals and changes in body temperature and weight were observed. At the autopsy the extent and character of tuberculosis were noted. Pato-histological investigations have been made of the inguinal lymphatic glands, tracheo-bronchiatic lymphatic

glands, spleen, liver and lungs (staining with hematoxylin-eosin and by van Gieson's method).

In the second series the infected guinea-pigs were injected, like in the first series, with 0.5 mg aminasine every 24 hours, three days in succession. On the second day these animals were injected subcutaneously with 1.0 mg tuberculin as well, in order to call forth an exacerbation of the tuberculous process. The animals of the control group (17 infected guinea-pigs) were injected only with tuberculin in the aforesaid dose. The guinea-pigs were killed 54 days after their infection. The estimation of the results of these experiments and pato-histological investigations were carried out in the same way as in the first series of experiments.

In the first series, all the aminasine-treated animals, as well as the animals of the control group, survived the experimental period, whereby a clearly pronounced gain in weight and a good general condition were noted. In the morphological picture of the specific process a more weakly expressed exudative inflammation and paraspecific changes were noted in aminasine-treated animals, and the tuberculous process had a somewhat more productive character.

The injection of tuberculin to infected guinea-pigs called forth a strongly pronounced shock-like general reaction and an exacerbation of the tuberculous process in the investigated organs. In these animals which were injected with tuberculin under the effect of aminasine, a much weaker general reaction was noted and the process of tuberculosis had a more favourable course than that of the controls. The cause of these differences is, first of all, to be found in the inhibitive effect of aminasine on the reaction of tuberculin through a partial blockade of the central nervous system. The second factor that probably influenced the formation of the tuberculous process was a certain antiflogistic effect of aminasine itself. As in the present work the results of the first experimental series showed, the antiflogistic effect is perceptible also in connection with a tuberculous inflammation. Here it is characteristic that through the effect of aminasine mainly the appearances of exudative inflammation and paraspecific changes lessen, and the process obtains a somewhat more productive character. During the execution of the present work no weakening of the fibroplastic reaction was noticed, neither did the tuberculous process become more progressive as a result of aminasine injection, as it has been described by some authors in connection with nonspecific inflammations. The described effect of aminasine gives us reason to suppose that aminasine has also a certain bacteriostatic effect on the tuberculous bacilli.

In spite of the more favourable character of the tuberculous process, the aminasine-treated animals showed, after the injection of tuberculin, a continuous loss of weight which was nearly three times as great as that of the controls. During the course of the experiment two guinea-pigs died. Out of the 17 animals of the control group one died. The toxic effect of aminasine cannot be assumed to be the cause of death, as in the first experimental group all the aminasine-treated animals survived the whole experimental period, and a clearly pronounced gain of weight was observed. Therefore it is probable that in the second series of experiments the greater mortality and greater loss of weight were due to the intoxication caused by tuberculin. Apparently aminasine, even in small doses, lessens to a certain extent the resistance of the organism and therefore the toxic effect of tuberculin is more clearly apparent in these animals.

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

Received
Aug. 12th, 1960