

ВЛИЯНИЕ ФТИВАЗИДА И СРЕПТОМИЦИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ФОСФОРНОГО ОБМЕНА ТКАНЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Х. НОРМАН

В последние годы возрос интерес к воздействию противотуберкулезных антибактериальных препаратов на организм больного. До сих пор окончательно не выяснено, какое влияние оказывает длительное применение стрептомицина и фтивазида на обмен веществ в тканях и, в частности, на фосфорный обмен. В то же время из литературных данных известно, что при заболевании туберкулезом в тканях изменяется ферментная активность, угнетаются окислительные процессы и нарушается обмен веществ.

Е. А. Кафиева [4] указывает, что для туберкулеза характерно усиление гликолиза и распада белков. Проведенные ею исследования показали, что усиление гликолиза в тканях зависит от фазы туберкулезного процесса и выражено не везде одинаково. Больше всего повышается гликолиз в печени и почках и сравнительно меньше в легких. В отличие от других паренхиматозных органов, в селезенке повышение гликолиза отмечается только в начале заболевания, но не при развитом туберкулезном процессе.

Имеются также данные, указывающие на зависимость фосфорного обмена от фазы туберкулезного процесса [10, 14, 17]. Фосфорный обмен при туберкулезе больше всего изучен в тканях головного мозга и печени. Исследования С. Е. Северина [12] показали, что при экспериментальном туберкулезе включение радиоактивного фосфата в кислоторастворимые органические соединения печени происходит сравнительно быстро, но дальнейшее превращение, вследствие низкой активности фосфатаз, резко заторможено. С другой стороны, содержание кислоторастворимых фосфорорганических соединений, особенно АТФ, там снижается, а содержание минерального фосфата повышается, что было отмечено и Г. М. Ивченко [3].

С. Е. Северин считает, что при туберкулезе резервы АТФ в печени оказываются недостаточными для обеспечения энергией тех многообразных процессов, которые протекают в этом органе. Однако, по данным О. Г. Щепетильниковой [16, 17], обмен кислоторастворимых и кислотонерастворимых фосфорорганических соединений печени при этом заболевании усилен, так как относительная удельная активность фосфора этих соединений через 4 и более часов после введения радиоактивного фосфата повышается.

Исследования Ж. З. Характер [14] показали, что при туберкулезе истощение резервов АТФ наблюдается также и в ткани головного мозга. Одновременно отмечается снижение фосфора фракции кислоторастворимых соединений и повышение содержания неорганического фосфата.

Встречаются сообщения [10] о снижении содержания фосфатидов в головном мозгу и в паренхиматозных органах при туберкулезе.

О сдвигах в фосфорном обмене тканей при экспериментальном туберкулезе свидетельствуют также некоторые другие данные, полученные методом радиоактивных изотопов [2, 7, 20].

Действие фтивазида и стрептомицина на обмен фосфорных соединений при туберкулезе изучено недостаточно. В то же время имеются указания, что стрептомицин стимулирует поглощение кислорода тканями [9] и что фтивазид нормализует окислительные процессы мозга [8]. Встречаются также данные о том, что стрептомицин в больших дозах тормозит окисление пировиноградной кислоты в тканях морских свинок [6], снижает потребление кислорода, угнетает фосфорилирование и тормозит обновление белков и нуклеиновых кислот, а также синтез жирных кислот [5].

По данным Р. А. Радкевич [10], лечение туберкулезных морских свинок стрептомицином приводит к нормализации содержания фосфатидов в головном мозгу и во внутренних органах. Однако исследования М. А. Чертковой [15] показывают, что наряду с положительным действием лечение стрептомицином оказывает и отрицательное действие, которое заключается в снижении уровня макроэргов в мозговой ткани и развитии дегенеративных изменений в паренхиматозных органах.

О действии фтивазида известно, что при длительном введении его белым крысам в соединительнотканых образованиях различных тканей и органов усиливаются активность кислой фосфатазы и продуцирование рибонуклеиновых кислот [18].

Следует отметить, что в действии указанных препаратов наблюдаются некоторые различия, например, стрептомицин, в отличие от фтивазида, нормализует активность каталазы [11] и гораздо быстрее, чем фтивазид, восстанавливает обмен рибонуклеиновых кислот, однако нормализация содержания нуклеиновых кислот при лечении фтивазидом более стойкая, чем при лечении стрептомицином [19].

Нашими прерывающимися исследованиями [7] были выявлены сдвиги в поглощении тканями радиоактивного фосфора (P^{32}) при сравнительно слабо выраженном туберкулезном процессе у морских свинок. Выражались они в повышении удельной активности фосфора во фракции общего фосфора тканей через 168 часов после введения P^{32} . После лечения стрептомицином, а также фтивазидом эти показатели в лимфатических узлах и костном мозгу нормализовались.

Однако удельная активность исследованной фосфорной фракции характеризуется интенсивность включения P^{32} не только в состав органических фосфорных соединений, но и в состав внутриклеточного неорганического фосфата. Поэтому, чтобы получить более подробные данные о фосфорном обмене в тканях легких, печени, селезенки и головного мозга при туберкулезе, а также чтобы выяснить влияние, оказываемое лечением стрептомицином и фтивазидом на интенсивность обмена фосфорорганических соединений, было предпринято еще одно экспериментальное исследование, результаты которого изложены ниже.

Методика

Исследования проводились на морских свинках при различной выраженности и длительности туберкулезного процесса в сочетании с отдельным лечением стрептомицином и фтивазидом.

Были проведены две серии опытов. В первой серии животных заражали культурой туберкулезных микобактерий типа *Bovinus-8* пониженной вирулентности (0,0001 мг), что вызывало медленно прогрессирующий слабо выраженный туберкулезный процесс. Во второй серии животных заражали культурой нормальной вирулентности и большей дозой (0,001 мг), в результате чего туберкулезный процесс был выражен значительно сильнее, чем в первом случае.

В обеих сериях через месяц после заражения туберкулезом было начато лечение, которое длилось 2—3 месяца. Лечебные препараты вводились ежедневно: стрептомицин подкожно по 6000 единиц в сутки, фтивазид *per os* в первой серии опытов по 5 мг, во второй — по 15 мг в сутки.

Оценку пораженности органов туберкулезом производили после макроскопического осмотра по 22-бальной системе [1]. Гистологические исследования препаратов были произведены старшим научным сотрудником сектора морфологии института Г. Лоогна.

Для характеристики интенсивности обмена фосфорорганических соединений в тканях определялась удельная активность фосфора суммы фосфорорганических соединений. С этой целью подопытным животным вводили подкожно раствор меченого двузамещенного фосфорнокислого натрия ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{O}_4$, 2000—3000 импульсов в минуту на 1 г веса тела). Через определенное время ($1\frac{1}{2}$ часа и 168 часов) животных забивали. Кусочки тканей больших полушарий головного мозга, легких, печени и селезенки сразу же бросали в жидкий азот и растирали в порошок. В одной части измельченной замороженной ткани определяли процент включения P^{32} (от введенной активности на 1 г веса тела) и общее содержание фосфора во фракции неорганического фосфата. Для этого навеску замороженной ткани вносили в охлажденный 5% раствор трихлоруксусной кислоты и перемешивали в течение 20 минут. К части полученного трихлоруксуснокислого экстракта прибавляли 1 мл изобутилового спирта, 0,2 мл раствора молибденовокислого аммония и встряхивали в течение 30 секунд. После расслоения 0,2 мл изобутанолового экстракта наносили на мишень для определения радиоактивности (аппаратом Б и торцовым счетчиком МСТ-17), а 0,1 мл этого экстракта использовали для количественного определения фосфора путем колориметрирования после восстановления фосфорномолибденовой соли двуххлористым оловом.

В другой части измельченной ткани определяли эти же показатели для фракции общего фосфора. При этом радиоактивность устанавливали непосредственно в навеске сырой ткани, а содержание фосфора определяли после минерализации колориметрически с использованием в качестве восстановителя аскорбиновой кислоты [13].

Из разницы между соответствующими показателями фракции общего фосфора и неорганического фосфата узнавали процент включения P^{32} в органические соединения фосфора (от введенной активности на 1 г веса тела) и общее содержание фосфора в этих соединениях. После этого вычисляли удельную активность фосфора фракции фосфорорганических соединений каждой ткани путем деления процента включения P^{32} на содержание фосфора (в мг %).

В большинстве случаев вычислялись средние данные для пяти-шести одинаковых опытов. Достоверность средних арифметических показателей и достоверность разницы показателей для отдельных групп животных определялась методом вариационной статистики по величине t .

Результаты опытов

В результате проведенных исследований выяснилось, что удельная активность фосфора фракции фосфорорганических соединений тканей легких, печени, селезенки и больших полушарий головного мозга зависела от времени, прошедшего с момента заражения туберкулезом, а также от характера туберкулезного процесса.

Уже упоминалось, что в опытах первой серии туберкулезный процесс у морских свинок был выражен слабо. Средний индекс поражения органов у нелеченных животных этой группы через месяц после заражения составлял 4,4, а через три месяца — 8,4. Макроскопически отмечались спе-

цифические изменения в основном в лимфатических железах, а пораженность внутренних органов была незначительной. Гистологические исследования показали относительно мало распространенные туберкулезные изменения, характеризующиеся параспецифическими и ограниченными туберкулезными изменениями в легких и печени и более выраженными специфическими изменениями с творожистым распадом в лимфатических узлах и селезенке.

В опытах второй серии туберкулезный процесс у морских свинок быстро прогрессировал. Если через три недели после заражения специфических изменений во внутренних органах макроскопически еще не отмечалось, то через месяц в селезенке, легких и печени наблюдалось уже появление туберкулезных очагов. Средний индекс поражения в это время составлял 11,6. Через три месяца после заражения некоторые животные этой группы погибли от туберкулеза, у остальных отмечался развитый генерализованный туберкулез. Индекс поражения равнялся 18—19. Гистологические исследования выявили выраженные туберкулезные изменения во всех исследованных внутренних органах с очагами творожистого некроза, в легких, селезенке и лимфатических узлах.

После лечения стрептомицином и фтивазидом у морских свинок первой серии туберкулезных изменений в органах макроскопически почти не отмечалось. Пораженность органов у животных второй серии значительно снизилась: у леченных стрептомицином индекс равнялся 4,5, а у леченных фтивазидом — 3,5. Гистологические исследования органов леченных стрептомицином животных обнаружили изменения специфического воспаления лишь в селезенке в виде очагов продуктивного характера, в легких же наблюдались параспецифические изменения. У животных, леченных фтивазидом, наблюдались слабо выраженные изменения туберкулезного воспаления в легких и регионарных к месту заражения лимфатических узлах. В печени и селезенке признаки специфического воспаления отсутствовали.

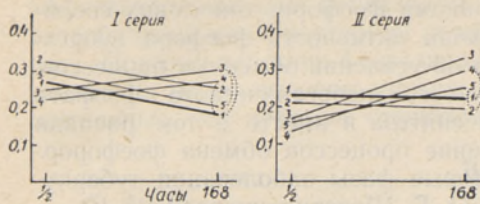
На рис. 1 А-Г показана удельная активность фосфора фракции фосфорорганических соединений исследованных тканей в обеих сериях опытов. Показатели, полученные через $1/2$ часа и 168 часов после введения P^{32} , соединены прямой линией, а достоверные различия указаны пунктирной дугой (остальные кажущиеся различия между показателями отдельных групп животных оказались статистически не достаточно достоверными).

Из рисунков видно, что удельная активность фосфора фракции фосфорорганических соединений тканей туберкулезных животных через $1/2$ часа после введения P^{32} в опытах обеих серий существенно не отличалась от нормы. Показатели удельной активности, полученные через 168 часов после введения P^{32} , у туберкулезных животных обеих серий через месяц после заражения тоже существенно не отличались от нормы. Однако через три-четыре месяца после заражения во всех тканях у животных первой серии и в печени у животных второй серии они стали значительно выше, чем у контрольных здоровых животных.

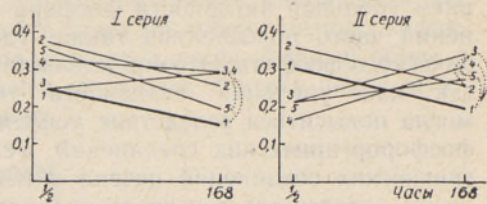
Несмотря на то, что повышение удельной активности фосфора указанной фракции легких, головного мозга и селезенки было достоверным только для животных первой серии, тенденцию к повышению ее можно было наблюдать также у животных второй серии. При этом в селезенке эти сдвиги были выражены гораздо слабее, чем в других органах (рис. 1 В, II серия).

После лечения антибактериальными препаратами удельная активность фосфора фракции фосфорорганических соединений через $1/2$ часа после введения P^{32} существенно изменилась только во второй серии в селезенке, где у леченных фтивазидом животных показатели несколько снизились

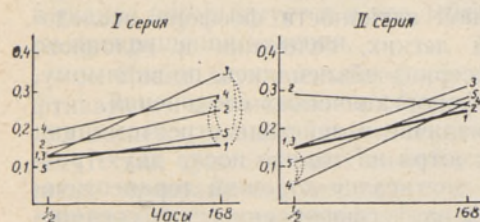
А



Б



В



Г

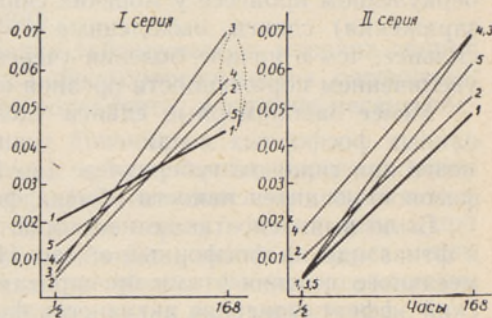


Рис. 1. Удельная активность фосфора фракции фосфорорганических соединений: А — легких, Б — печени, В — селезенки, Г — головного мозга; 1 — здоровые (норма), 2 — через месяц после заражения туберкулезом, 3 — через 3—4 месяца после заражения туберкулезом, 4 — после лечения фтивазидом, 5 — после лечения стрептомицином.

(рис. 1 В, II серия). Показатели удельной активности фосфора исследованной фракции через 168 часов после введения P^{32} у животных первой серии, леченных фтивазидом, были во всех исследованных тканях почти такими же, как у нелеченных туберкулезных животных в это время (спустя три-четыре месяца после заражения), то есть значительно более высокими, чем у здоровых животных. Такое же явление наблюдалось и во второй серии в ткани печени. Кроме того, в ткани легких, где статистическими расчетами повышения показателей у нелеченных туберкулезных животных доказать не удалось, после лечения фтивазидом удельная активность фосфора повысилась. У животных, леченных стрептомицином, эти показатели в первой серии во всех тканях почти не отличались от показателей здоровых животных, а во второй серии в ткани печени (рис. 2, II серия) располагались между показателями здоровых и нелеченных туберкулезных животных через три-четыре месяца после заражения и существенно отличались от тех и других.

Из полученных данных видно, что наиболее сильные сдвиги удельной активности фосфора фракции фосфорорганических соединений тканей в сторону повышения через 168 часов после введения P^{32} произошли у морских свинок при длительном слабо выраженном туберкулезном процессе. При выраженном туберкулезном процессе аналогичные сдвиги отмечались лишь в печени, в то время как в тканях легких, селезенки и больших полушарий головного мозга была отмечена лишь незначительная тенденция к повышению полученных показателей. Повышение удельной активности фосфора фракции фосфорорганических соединений в тканях происходило здесь за счет большего включения P^{32} . Отдельными опытами было установлено, что через 168 часов после введения в организм P^{32} последний был включен в состав как кислоторастворимых, так и кислотонерастворимых фосфорных соединений.

Наши исследования показали, что через 168 часов наряду с повышением удельной активности фосфора фракции фосфорорганических соединений часто повышалась также удельная активность фосфора неорганического фосфата. Это свидетельствует об усилении обменных процессов, так как удельная активность тканевого неорганического фосфата могла повыситься вследствие усиления синтеза и вместе с тем распада фосфорорганических соединений. Усиление процессов обмена фосфорорганических соединений печени в некоторые фазы заболевания туберкулезом подтверждается исследованиями О. Г. Щепетильниковой [16, 17].

Проведенные исследования показали, что при более длительном туберкулезном процессе у морских свинок (через три-четыре месяца после заражения) сдвиги, выявленные в фосфорном обмене, были выражены сильнее, чем в начале болезни (через месяц после заражения). Однако с увеличением пораженности органов не увеличивались.

Менее закономерные сдвиги удельной активности фосфора исследованных фосфорных соединений тканей легких, селезенки и головного мозга при тяжелом туберкулезе (во II серии) объяснялись, по-видимому, фазовостью интенсивности обмена фосфорорганических соединений.

Было выявлено также некоторое различие в действии стрептомицина и фтивазида на фосфорный обмен. Несмотря на то, что после двух-трехмесячного лечения этими препаратами достигался хороший терапевтический эффект, удельная активность фосфора фосфорорганических соединений тканей животных, леченных стрептомицином, нормализовалась. В то время как после лечения фтивазидом она была почти на том же уровне, что и у нелеченных туберкулезных животных, а при выраженном туберкулезном процессе повысилась также в ткани легких.

Через месяц после прекращения лечения стрептомицином показатели исследований почти не изменились, хотя поражение тканей несколько усилилось (см. таблицу).

Таблица

Средние показатели удельной активности фосфора фракции фосфорорганических соединений через 168 часов после введения P^{32} (опыты II серии)

Группа животных	Индекс поражения	Легкие	Печень	Селезенка	Головной мозг
Здоровые	—	$0,22 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,01$	$0,050 \pm 0,006$
Туберкулезные нелеченные	19	$0,33 \pm 0,07$	$0,33 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,03$	$0,069 \pm 0,009$
Туберкулезные, леченные фтивазидом	3,5	$0,29 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	$0,071 \pm 0,012$
Те же через месяц	2,5	$0,30 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	$0,073 \pm 0,007$
Туберкулезные, леченные стрептомицином	4,8	$0,25 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,03$	$0,062 \pm 0,014$
Те же через месяц	9,8	$0,27 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$	$0,055 \pm 0,012$

Через месяц после прекращения лечения фтивазидом поражение тканей не усилилось, а показатели удельной активности фосфора оставались повышенными, и добавилось повышение их в ткани головного мозга.

Поскольку сдвиги в фосфорном обмене большинства тканей отмечались

только при слабо выраженном туберкулезном процессе и сохранялись после эффективного лечения фтивазидом, можно предположить, что они являлись своеобразной компенсаторной реакцией в ответ на туберкулезную инфекцию. Поэтому действие фтивазида, поддерживающее фосфорный обмен в тканях на более высоком уровне, можно, очевидно, считать более положительным, чем действие стрептомицина.

Выводы

1. В тканях легких, печени, селезенки и головного мозга морских свинок в некоторые фазы туберкулезного процесса повышается интенсивность обмена фосфорорганических соединений.

2. После двух-трехмесячного лечения туберкулезных морских свинок стрептомицином интенсивность обмена фосфорорганических соединений в тканях нормализуется и это действие сохраняется в течение месяца после прекращения лечения.

3. После двух-трехмесячного лечения туберкулезных морских свинок фтивазидом интенсивность обмена фосфорорганических соединений в тканях остается повышенной и становится выше нормы в ткани легких при отсутствии существенных сдвигов у контрольных животных. Через месяц после прекращения лечения интенсивность обмена фосфорорганических соединений становится выше нормы также в ткани головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейсфейлер Ю. К., Лещинская Е. Н. Определение действительного срока годности вакцины ВЦЖ. Пробл. туберкулеза, 1942, 5—6, 42—47.
2. Захарова В. К. Распределение общего и липоидного фосфора в органах при экспериментальном туберкулезе, леченном стрептомицином. Вопр. мед. химии, 1958, т. IV, 1, 39—42.
3. Ивченко Г. М. Углеводно-фосфорный обмен и фосфорорганические соединения печени при экспериментальном туберкулезе. Дисс. на соиск. учен. степени канд. мед. наук. М., 1953.
4. Кафиева Е. А. Тканевой обмен в органах морских свинок при экспериментальном туберкулезе. Дисс. на соиск. ученой степени канд. мед. наук. М., 1947.
5. Климов А. Н., Зезеров Е. Г. О нарушении дыхания и окислительного фосфорилирования в животных тканях при действии антибиотиков и некоторых других агентов. Тр. Ин-та эксперим. медицины АМН СССР: Фосфорилирование и функция. Л., 1960, 129—136.
6. Коровкин Б. Ф. Влияние стрептомицина на обмен пировиноградной кислоты в животных тканях. Тр. Воен. мед. акад., 1957, 80, 103—146.
7. Норман Х. К. О поглощении тканями фосфора (P^{32}) при экспериментальном туберкулезе. Сб.: Исследования по туберкулезу и ревматизму. Таллин, 1960, 62—77.
8. Платонов Г. Е. К исследованию механизма терапевтического действия фтивазида. Тр. Ин-та туберкулеза АМН СССР, т. VIII: Антибактериальные препараты и реактивность макроорганизма при туберкулезе. М., 1956, 67—78.
9. Платонов Г. Е., Блох Э. Л., Прокопенко Н. Е. Влияние стрептомицина на клеточную реакцию при туберкулезной инфекции. Сб.: Стрептомицин в терапии туберкулеза. М., 1949, 5, 35—42.
10. Радкевич Р. А. Нарушение липидного состава в центральной нервной системе при туберкулезе. Сб.: Вопросы патогенеза и терапии туберкулеза. М., 1953, т. XXVII, 1, 40—51.
11. Радкевич Р. А., Бояршинова М. С. Влияние антибактериальной терапии на каталазу крови у больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1960, 4, 82—87.
12. Северин С. Е. Доклады, представленные СССР на международную конференцию по мирному использованию атомной энергии. Применение радиоактивного фосфора при изучении процессов фосфорилирования. М., 1955.
13. Фердман Д. Л., Сопин Е. Ф. Практикум по биологической химии. М., 1957.

14. Характер Ж. З. К вопросу о нарушениях высшей нервной деятельности и фосфорного обмена головного мозга при экспериментальном туберкулезе. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Львов, 1958.
15. Черткова М. А. Влияние длительной антибактериальной терапии на фосфорный обмен мозга при экспериментальном туберкулезе. Сб.: Вопросы профилактики и терапии туберкулеза. Львов, 1958, 201—209.
16. Щепетильникова О. Г. Изучение фосфорного обмена печени при экспериментальном туберкулезе методом радиоиндикации. Пробл. туберкулеза, 1958, 6, 97—100.
17. Щепетильникова О. Г. Изучение фосфорного обмена печени при экспериментальном туберкулезе. Вопр. мед. химии, 1961, т. VII, 1, 16—20.
18. Яковлева А. И. Влияние фтивазида на активность фосфатазы, содержание мукополисахаридов и рибонуклеиновой кислоты в организме экспериментальных животных. Фармакол. и токсикол., 1953, 6, 27—31.
19. Яннус Л. Э. Изменения в белковом обмене по данным гистологических исследований при экспериментальном туберкулезе, леченном стрептомицином и фтивазидом. Тр. Ин-та туберкулеза АМН СССР, т. VIII: Антибактериальные препараты и реактивность макроорганизма при туберкулезе. М., 1956, 121—130.
20. Freerksen E., Meissner J. Über die Verteilung von radioaktiven Phosphat in gesunden und tuberkulösen Tieren. Z. ges. exptl. Med., 1953, 121, 5, 442—452.

Институт экспериментальной
и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
16. VI 1961

FTIVASIIDI JA STREPTOMÜTSIINI TOIME KUDEDE FOSFORAINEVAHETUSE INTENSIIVSUSELE EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI PUHUL

H. Norman

Resümees

Uuriti ftivasiidi ja streptomütsiini toimet kopsu, maksa, põrna ja peaaegu koe fosforainevahetuse intensiivsusele. Selleks määrati fosfori eriaktiivsust kudede fosfororgaaniliste ühendite fraksioonis pärast ½ ja 168 tunni möödumist radioaktiivse fosfori (P^{32}) manustamisest. Andmed töötati läbi variatsioonstatistiliselt.

Katsed tehti tervete ja tuberkuloosist nakatatud merisigadega. Üht rühma tuberkuloosseid katseloomi raviti 2—3 kuu jooksul ftivasiidiga (5 ja 15 mg ööpäevas), teist streptomütsiiniga (6000 TÜ ööpäevas). Ravi alustati pärast ühe kuu möödumist nakatamisest.

Selgus, et ½ tundi peale P^{32} manustamist ei toimu olulisi nihkeid tuberkuloosete katseloomade kudede fosfori eriaktiivsuses. 168 tunni järel täheldati aga järgmisi nihkeid:

1) Maksas, kopsudes, põrnas ja peaaegu oli fosfori eriaktiivsus fosfororgaaniliste ühendite fraksioonis ühe kuu pärast, arvestades tuberkuloosi nakatamisest, peaaegu samasugune kui tervetel loomadel. Kuid pikema (3—4 kuud) kestusega nõrgalt väljakujunenud tuberkuloosse protsessi puhul ta ületas tunduvalt normi. Tugevasti väljakujunenud tuberkuloosse protsessi puhul olid näitajad normist kõrgemad ainult maksas.

2) Peale 2—3-kuulist ftivasiidiravi fosfori eriaktiivsus kudedes püsis kõrgeenenud tasemel ja tugevasti väljakujunenud tuberkuloosse protsessi puhul kontroll-loomadel oli kõrgeenenud ka kopsudes.

Peale ühe kuu möödumist ftivasiidiravi lõpetamisest organite kahjustus ei suurenenud, kuid ülalnimetatud nihetele lisandus veel fosfori eriaktiivsuse kõrgeenemine peaaegu.

3) Peale 2—3-kuulist streptomütsiiniravi fosfori eriaktiivsus kudedes normaliseerus. Peale ühe kuu möödumist streptomütsiiniravi lõpetamisest olulisi muutusi ei toimunud, ehkki organite kahjustus ravitud loomadel selle aja jooksul mõningal määral suurenes.

Fosforainevahetuse elavnemist kudedes tuberkuloosi puhul võib pidada nähtavasti kompensatoorseks reaktsiooniks. Uurimised näitasid, et ftivasiidiravi soodustab selle reaktsiooni tekkimist, kuid streptomütsiiniravi pärsib.

THE EFFECT OF PHTHIVAZIDUM AND STREPTOMYCIN ON THE INTENSITY OF PHOSPHORUM METABOLISM IN CASE OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS**H. Norman***Summary*

The paper deals with the study of the effect of Phthivazidum and Streptomycin on the intensity of the phosphorus metabolism of the lung, liver, spleen and brain tissue. The specific activity in the fraction of phosphor-organic compounds of tissues was determined in $\frac{1}{2}$ an hour and 168 hours after the administration of radioactive phosphorus (P^{32}). The results were worked up variation-statistically.

The experiments were carried out with healthy and tuberculosis-infected guinea pigs. One group of tuberculosis-infected experimental animals was treated with Phthivazidum (5 and 15 mg per day) during 2—3 months, and another group — with Streptomycin (6000 U per day). The treatment was commenced one month after the infection of the animals.

It appeared that in $\frac{1}{2}$ an hour after the administration of P^{32} no particular changes in the specific activity of phosphorus in the tissue of the infected animals were observed. In 168 hours the following changes were noticed:

1) In the liver, lungs, spleen and brains of the infected animals the specific activity of phosphorus of the fraction of phosphor-organic compounds was about the same as in that of the healthy ones, within a month following the infection. In a longer period, however (3—4 months), and in the case of a weakly developed tuberculous process, this activity considerably exceeded the normal. In case of an intensive tuberculous process, however, the indices proved to be above the normal level in liver tissue only.

2) After 2—3 months of treatment with Phthivazidum the specific activity of phosphorus in the tissue remained on a heightened level, and in control-animals with an intensive tuberculous process it was heightened in the lungs, as well.

In a month after the cessation of the Phthivazidum treatment the lesion of organs did not increase, but in addition to the changes mentioned above, the specific activity of phosphorus was also heightened in the brain.

3) In case of 2—3 months of Streptomycin treatment the specific activity of phosphorus in the tissues became normalized. In a month after the cessation of the Streptomycin treatment no particular changes were observed, though the lesions in the organs of the treated animals somewhat increased.

The intensification of the phosphorus metabolism in the tissues in case of tuberculosis can evidently be regarded as a compensatory reaction. The experiments have shown that Phthivazidum treatment favours the forming of this reaction, but Streptomycin has an inhibitory effect.

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

Received
June 16th, 1961