

DIBASOOLI, PENTOKSÜÜLI JA DIMEDROOLI TOIMEST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*'E STREPTOMÜTSIINI- TUNDLIKKUSELE

J. TERAS,

meditsiiniteaduste kandidaat

I. LAAN, E. RÕIGAS

Mitmesuguste antituberkuloosete ravimite suhtes ravimiresistentsete *Mycobacterium tuberculosis*'e tüvede tekkimise vältimine on tänapäeval üheks väga aktuaalseks küsimuseks tuberkuloosivastases võitluses. Seoses sellega pööratakse kogu maailmas erilist tähelepanu tuberkuloosibakterite streptomütsiiniresistentsuse tekkimisele ja võimaluste leidmisele selle vältimiseks. Nagu näitavad väga paljude autorite uurimused [6, 8, 10 jt.], on 15 aasta jooksul, mille kestel streptomütsiini tuberkuloosi raviks üldse on kasutatud, välja kujunenud nimetatud ravimi suhtes väga resistentsed tuberkuloosibakterite tüved. See ei piira mitte ainult streptomütsiini kasutamist ja efektiivsust igal üksikul juhul, vaid on ka väga suure epidemiooloogilise tähtsusega [19]. Nii on viimastel aastatel üha sagedamini täheldatud streptomütsiiniresistentsete tuberkuloosibakterite esinemist ka streptomütsiiniga mitteravitatud tuberkuloosihagetel [1, 2, 6].

Tuberkuloosibakterite streptomütsiiniresistentsuse tekkimist on mõningal määral õnnestunud pidurdada sellega, et streptomütsiini manustatakse koos teiste tuberkuloosivastaste ravimitega [9, 18]. Samuti on mõningate nn. mittespetsiifiliste ravimite kasutamisel koos streptomütsiiniga täheldatud parema raviefekti kõrval [4, 5] ka teatavat streptomütsiiniresistentsuse tekke pidurdust [7, 11].

Arvestades seda, et ENSV TA Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis on viimastel aastatel uuritud mitmesuguste desensibiliseerivate ja põletikuvastaste ravimite toimet eksperimentaalse tuberkuloosi kulule [13, 15, 16, 17], pidasime vajalikuks nende tööde kompleksis uurida dibasooli, pentoksüüli ja dimedrooli toimet tuberkuloosibakterite streptomütsiinitundlikkusele.

Metoodika

Käesolevas töös kasutasime streptomütsiinitundlikkuse kaudseks määramiseks *Mycobacterium tuberculosis typus bovinus* nr. 8 nelja nädala vanuse kultuuriga infitseeritud merisigadelt isoleeritud tüvesid. Infitseerimiseks süstisime igale meriseale parempoolse kubeme piirkonda naha alla 1 ml kultuuri suspensiooni 10^{-5} mg/ml.

Uuritud 61 tüvest oli 4 tüve isoleeritud dibasooliga, 8 tüve pentoksüüliga, 7 tüve dimedrooliga, 9 tüve streptomütsiiniga, 8 tüve dibasooli + streptomütsiiniga, 8 tüve pentoksüüli + streptomütsiiniga ja 9 tüve dimedrooli + streptomütsiiniga ravitud merisigadelt. Kontrollrühma 8 tüve oli isoleeritud ravimata merisigadelt.

Pentoksüüli manustati igale meriseale 10 mg, dibasooli ja dimedrooli kumbagi 5 mg üks kord päevas *per os*. Streptomütsiini süstiti 3000 γ päevas naha alla. Kahe ravimi

kombinatsiooniga ravitud loomadele manustati mõlemat ravimit eespool nimetatud annustes.

Dibasooli, pentoksüüli ja dimedrooliga alustati ravi 32 päeva pärast katseloomade nakatamist ja ravi kestis kuni 178 päeva. Streptomütsiini ja kahe ravimi kombinatsiooniga hakati ravima 62 päeva pärast nakatamist, kusjuures ravi kestis kuni 148 päeva. Seejärel merisead surmati.

Katseloomi jälgis ja ravis pärast nakatamist G. Mihhailets, kes hindas ja kirjeldas ka ravi tulemusi [16].

Kõikidel juhtudel isoleerisime tuberkuloosibakterid merisigade põrnast, kasutades põhiliselt Masur-Helbergi [14] meetodit, mida töö käigus modifitseerisime. Saadud uurimismaterjali külvasime Petragnani söötmetele, mille koostises asendasime 1 g peptooni 1,25 g asparagiiniga [12].

Olenevalt tuberkuloositekitajate kasvu intensiivsusest kasutasime saadud kultuuri 1—2½ kuu pärast streptomütsiinitundlikkuse määramiseks. Selleks valmistasime Drea[3] järgi tuberkuloosibakterite suspensiooni, suspendeerides 2 mg kultuuri 1 ml steriilses füsioloogilises lahuses. Sellist suspensiooni külvasime nii kontrollsöötmetele kui ka kõikidele streptomütsiini erinevaid kontsentratsioone sisaldavatele söötmetele 0,1 ml. Streptomütsiinitundlikkuse määramiseks kasutasime Petragnani söötmes streptomütsiini kontsentratsioon 1, 3, 5, 10, 25 ja 50γ ühe ml söötme kohta.

Kultuuride kasvu jälgisime üks kord nädalas kolme kuu vältel. Selle perioodi lõpul valmistasime kõikidest kultuuridest ägepreparaadid, mis värvisime Ziehl-Neelseni järgi ja mikroskopeerisime. Uurimistulemuste analüüsil kasutasime ainult neid tüvesid, kus mikroskoopiline kontroll kinnitas tuberkuloosibakterite kasvu.

Töö tulemuste hindamise ja analüüsimise hõlbustamiseks väljendasime merisigadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkuse indeksitena. Nende arvutamisel võtsime aluseks ravimilahjendi, milles tüvi kasvas, kasvu intensiivsuse ja selle, kas kasv tekkis esimesel, teisel või kolmandal kuul. Tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkuse võrdlemiseks eri rühmade vahel kasutasime keskmisi indekseid, mis saadi kogu rühma tüvede indeksite summa jagamisel katseloomade arvuga.

Uurimistulemused

Töö tulemuste analüüsimisel selgus, et kuigi ükski kasutatud ravim peale streptomütsiini ei mõjutanud merisigadel oluliselt tuberkuloosi kulgu, ei olnud katseloomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkus eri rühmades ühesugune. Nii oli vastav keskmine indeks kõikides katserühmades suurem kui kontrollrühmas.

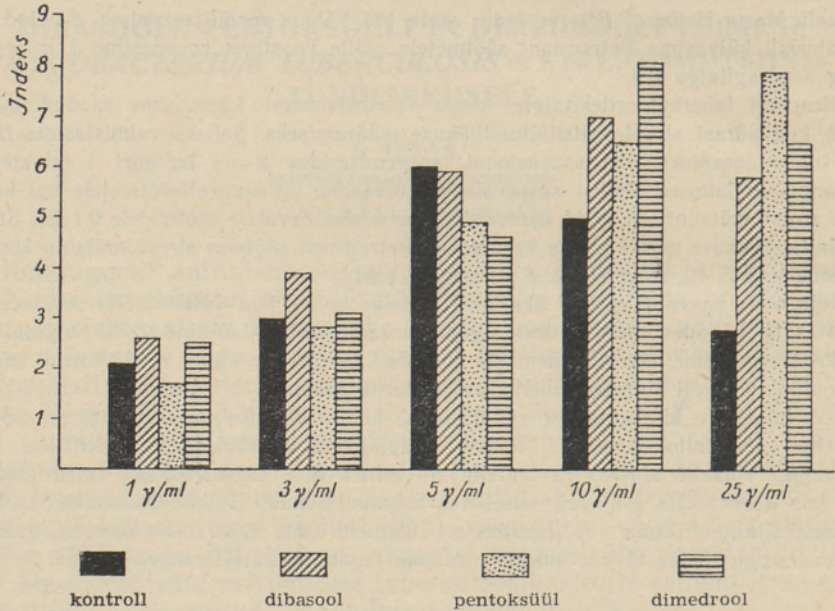
Parema ülevaate saamiseks esitame tabelis 1 dibasooli, pentoksüüli ja dimedrooliga ravitud merisigadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkuse indeksid üksikute kasutatud streptomütsiini-lahjenduste kaupa.

Tabel 1

Dibasooliga, pentoksüüliliga ja dimedrooliga ravitud merisigadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkuse keskmised indeksid

Ravim	Streptomütsiini kontsentratsioon						Rühma keskmine indeks
	I. 1 γ/ml	II 3 γ/ml	III 5 γ/ml	IV 10 γ/ml	V 25 γ/ml	VI 50 γ/ml	
Kontroll	2,1	3,0	6,0	5,0	2,8	—	19
Dibasool	2,6	3,9	5,9	7,0	5,8	—	25
Pentoksüül	1,7	2,8	4,9	6,5	7,9	—	24
Dimedrool	2,5	3,1	4,6	8,1	6,5	—	25

Tabelist nähtub, et nii dibasooli, pentoksüüli kui ka dimedrooli rühmade tuberkuloosibakterite tüvede tundlikkus streptomütsiini I, II ja III kontsentratsiooni suhtes ei erine oluliselt kontrollrühma tüvede tundlikkusest samade ravimilahjenduste suhtes. Erinevused avaldusid juba tunduvalt selgemini IV ja V kontsentratsioonis. Keskmiste indeksite põhjal selgub, et kontrollrühma tüved olid kõigi kasutatud streptomütsiinilahjenduste suhtes märksa tundlikumad kui dibasooli, pentoksüüli ja dimedrooliga ravitud loomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüved (joon. 1).



Joon. 1. Dibasooli, pentoksüüli ja dimedrooli rühmade keskmised indeksid üksikute streptomütsiini lahjenduste puhul.

Et streptomütsiini VI kontsentratsioonis ei kasvanud kogu jälgimisperioodi jooksul ükski uuritud rühmade tüvi, nähtub, et kõnesolevate ravimitega ravitud loomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkus oli kontrollrühma tüvedega võrreldes küll suhteliselt madalam, kuid selgelt väljendunud streptomütsiiniresistentsust nende ravimite manustamisel ei tekkinud.

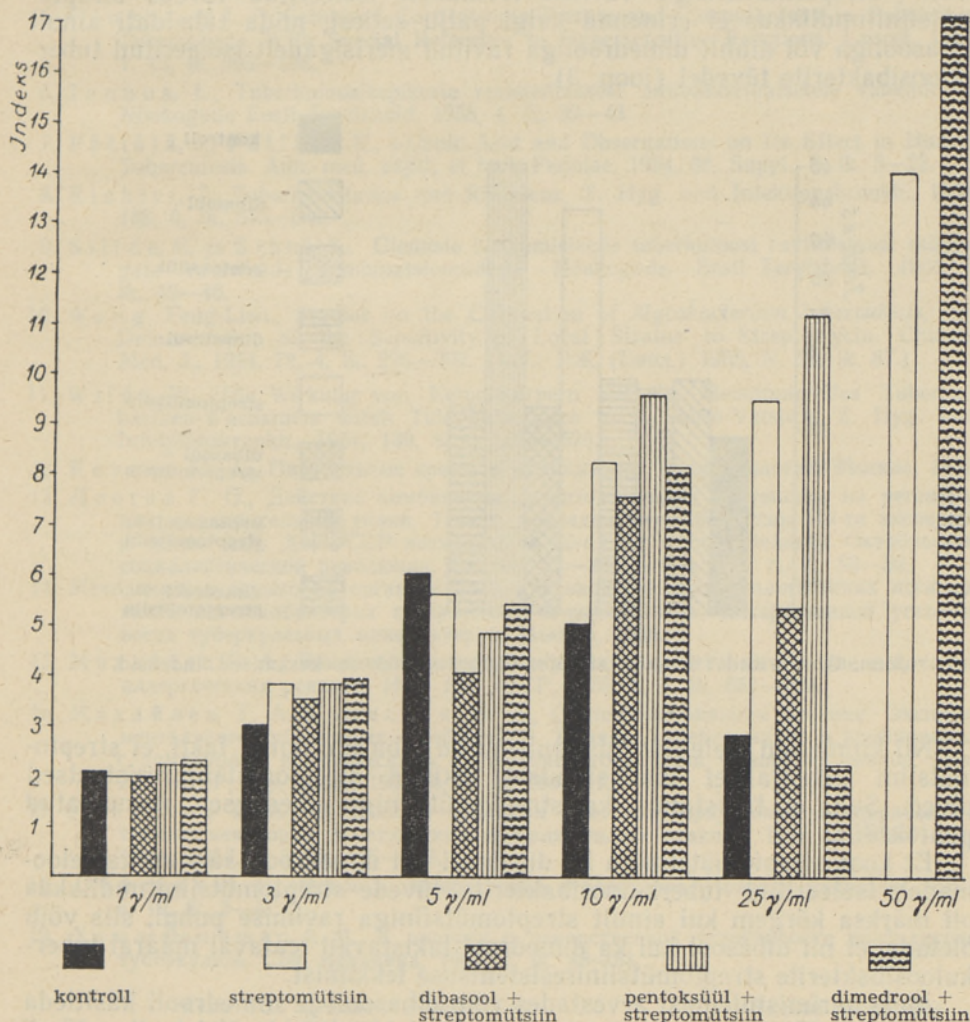
Kas taoline suhteliselt madalam streptomütsiinitundlikkus oli vastavate ravimite otsese toime tulemus tuberkuloosibakteritesse või põhjustasid tundlikkuse langust ravimite manustamise tagajärjel makroorganismis tekkinud muutused — see küsimus vajab edaspidist üksikasjalikumat uurimist. Arvestades aga seda, et nii dibasooli, pentoksüüli kui ka dimedrooli manustati katseloomadele suhteliselt suurtes annustes pika perioodi jooksul, võib oletada, et nende rühmade tüvede suhteliselt madalam streptomütsiinitundlikkus oli tingitud esmajoones makroorganismis tekkinud muutustest.

Analüüsid esimesel streptomütsiiniga, kuid samuti streptomütsiini + dibasooli, streptomütsiini + pentoksüüli või streptomütsiini + dimedrooliga ravitud loomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkust selgus, et ka siin oli see kontrollrühma tüvedest üldiselt madalam. Parema ülevaate saamiseks esitame tabelis 2 ka nende rühmade tüvede streptomütsiinitundlikkuse keskmised indeksid üksikute kasutatud streptomütsiinilahjenduste kaupa.

Tabel 2

Streptomütsiiniga, dibasooli + streptomütsiiniga, pentoksüüli + streptomütsiiniga ja dimedrooli + streptomütsiiniga ravitud merisigadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkuse keskmised indeksid

Ravim	Streptomütsiini kontsentratsioon						Rühma keskmine indeks
	I 1 γ/ml	II 3 γ/ml	III 5 γ/ml	IV 10 γ/ml	V 25 γ/ml	VI 50 γ/ml	
Kontroll	2,1	3,0	6,0	5,0	2,8	—	19
Streptomütsiin	2,0	3,8	5,6	8,2	9,4	13,9	43
Dibasool + streptomütsiin	2,0	3,5	4,0	7,5	5,3	—	22
Pentoksüül + streptomütsiin	2,2	3,8	4,8	9,5	11,1	17,0	48
Dimedrool + streptomütsiin	2,3	3,9	5,4	8,1	2,2	—	22



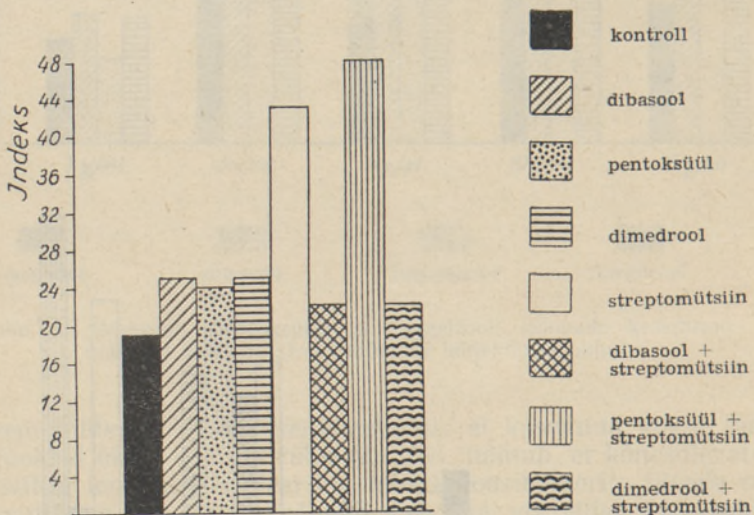
Joon. 2. Streptomütsiini ja kombineeritud ravi rühmade keskmised indeksid üksikute streptomütsiini lahenduste puhul.

Tabelist nähtub, et ka nende rühmade tuberkuloosibakterite tüvede tundlikkus streptomütsiini I, II ja III kontsentratsiooni suhtes ei erine oluliselt kontrollrühma tüvede tundlikkusest samades ravimilahjendustes. Erinevused avaldusid käesolevalgi korral selgelt alles alates IV kontsentratsioonist.

Kõige madalam streptomütsiinitundlikkus oli neil tüvedel, mis isoleeriti ainult streptomütsiiniga ja pentoksüüli + streptomütsiiniga ravitud merisigadelt. Nende rühmade tüved, erinevalt teistest, andsid kasvu ka VI kontsentratsiooni puhul. Katsetulemuste põhjal võib ütelda, et kõnesolevad tüved olid muutunud streptomütsiiniresistentseks.

Erilist tähelepanu väärib asjaolu, et streptomütsiiniga samaaegselt dibasooli või dimedrooli saanud loomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkus oli märksa kõrgem kui ainult streptomütsiiniga ja pentoksüüli + streptomütsiiniga ravitud loomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvedel (joon. 2).

Samuti on huvitav see, et dibasooli + streptomütsiiniga ja dimedrooli + streptomütsiiniga ravitud loomadelt isoleeritud tüvede streptomütsiinitundlikkus ei erinenud kuigi palju sellest, mida täheldati ainult dibasooliga või ainult dimedrooliga ravitud merisigadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvedel (joon. 3).



Joon. 3. Uuritud rühmade streptomütsiinitundlikkuse keskmised indeksid.

Nii kinnitasid meie uurimise tulemused juba üldtuntud fakti, et streptomütsiini pikaajalisel manustamisel tekivad streptomütsiiniresistentsed tüved. Seda ei takistanud ka streptomütsiiniga üheaegselt manustatud pentoksüül.

Et koos streptomütsiiniga ka dibasooli või dimedrooli saanud katseloomadelt isoleeritud tuberkuloosibakterite tüvede streptomütsiinitundlikkus oli märksa kõrgem kui ainult streptomütsiiniga ravimise puhul, siis võib oletada, et nii dibasool kui ka dimedrool takistavad teataval määral tuberkuloosibakterite streptomütsiiniresistentsuse tekkimist.

Meie uurimistulemusi arvestades võib dibasooli ja dimedrooli käsitleda kui streptomütsiiniresistentsuse tekkimise pidurdajaid. Neist dimedrooli juba kasutataksegi praktilises meditsiinis teatavil juhtudel tuberkuloosi korral desensibiliseeriva vahendina.

Nende desensibiliseerivate ainete kasutamine tuberkuloosi raviks on näidustatud ka seetõttu, et enamik tuberkuloosivastaseid ravimeid ei oma antihistamiinset ega antiallergilist^[15], samuti mitte põletikuvastast toimet^[17].

KIRJANDUS

- Chaves, A. D., Robins, A. R., Abeles, H., Peizer, L. R., Dangler, G., Widelock, D., The Prevalence of Streptomycin- and Isoniazid-Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Patients with Newly Discovered and Untreated Active Pulmonary Tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc., 1955, 72, 2, lk. 143—150.
- Cummings, M. M., Livings, D. G., The Prevalence of Streptomycin-Resistant Tubercle Bacilli Among 5526 Patients Admitted Consecutively to Hospitals. Amer. Rev. Tuberc., 1954, 70, 4, lk. 637—640.
- Drea, W. F., The Metabolism of the Tubercle Bacillus, Springfield (Illinois), 1953, lk. 448.
- Gillissen, G., Die Kombinationsbehandlung der experimentellen Tuberkulose mit Kobalt und Streptomycin. Arch. Hyg. und Bakteriol., 1953, 137, 8, lk. 606—614.
- Houghton, L. E., Combined Corticotropin Therapy and Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. With Special Reference to Hypersensitive Reactions. Lancet, 1954, 1, 12, lk. 595—598.
- Jannus, L., Tuberkuloosikepikeste resistentsusest antibakteriaalsetele vahenditele. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1958, 4, lk. 39—43.
- Pätiälä, J., Pätiälä, R., I-Uscic Acid and Observations on Its Effect in Human Tuberculosis. Ann. med. exptl. et biol. Fenniae, 1954, 32, Suppl., 8, lk. 3—22.
- Richter, J., Tuberkulostatica und Resistenz. Z. Hyg. und Infektionskrankh., 1954, 138, 6, lk. 535—541.
- Siirde, E. ja Sibul, S., Ulemiste hingamisteede tuberkuloosi ravitulemusi mõningate raviviiside kombinatsioonidega. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1954, 1, lk. 40—46.
- Wang Feng-Lien., Studies on the Cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*. III. Determination of the Sensitivity of Local Strains to Streptomycin. Chinese Med. J., 1954, 72, 4, lk. 296—302. (Ref.: PЖ (Биол.) 1955, N. 21, lk. 87.)
- Wilde, W., Die Wirkung von Keton-Körpern auf die Hemmung des Tuberkelbacillen-Wachstums durch Tuberkulostatica im *in vitro*-Versuch. Z. Hyg. und Infektionskrankh., 1954, 139, 6, lk. 524—526.
- Козлов Ю. А., Питательные среды в медицинской микробиологии. Москва, 1950.
- Логна Г. О., Действие комбинации стрептомицина и пентоксила на регенерацию соединительной ткани. Тезисы докладов научной сессии Ин-та эксперим. и клин. мед. АН ЭССР посвященной 40-ой годовщине Великой Октябрьской социалистической революции. Таллин, 27—28 ноября 1957 г., lk. 58—59.
- Методическое письмо об организации и производстве бактериологических исследований на микобактерии туберкулеза и определении лекарственной устойчивости туберкулезных микобактерий. Москва, 1956.
- Михайлец Г. А., Влияние противотуберкулезных средств на течение некоторых аллергических реакций. Изв. АН ЭССР, 1955, 4, 4, lk. 652—660.
- Михайлец Г. А., Крынская И. Л., О комбинированном лечении экспериментального туберкулеза. Сообщение 1. Влияние стрептомицина в комбинациях с димедролом и пентоксилом на течение туберкулеза у морских свинок. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1957, 6, 3, lk. 203—212.
- Михайлец Г. А., О влиянии основных противотуберкулезных препаратов на течение некоторых асептических воспалительных реакций. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1957, 6, 2, lk. 115—119.
- Ойфебах М. И., Новое в химиотерапии туберкулеза. Новости медицины, 1950, в. 19, lk. 3—8.
- Хома-Леминко А. М., К вопросу о лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Сов. медицина, 1957, 3, lk. 48—51.

ДЕЙСТВИЕ ДИБАЗОЛА, ПЕНТОКСИЛА И ДИМЕДРОЛА НА СТРЕПТОМИЦИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Ю. Х. Тeras,
кандидат медицинских наук
И. А. Лаан, Э. М. Рыйгас

Резюме

В Институте экспериментальной и клинической медицины АН ЭССР в последние годы проведен ряд исследований действия различных десенсибилизирующих и противотуберкулезных препаратов на течение экспериментального туберкулеза. В комплексе работ этого направления изучалось действие дибазола, пентоксила и димедрола на чувствительность к стрептомицину штаммов возбудителей туберкулеза, выделенных из селезенки 61 морской свинки, предварительно инфицированных четырехнедельной культурой *Mycobacterium tuberculosis typus bovinus* № 8, и леченных дибазолом, пентоксидом, димедролом и стрептомицином порознь, а также стрептомицином в комбинации с одним из трех вышеупомянутых препаратов.

Морские свинки получали в день по 10 мг пентоксила и по 5 мг дибазола или димедрола per os и 3000 гамма стрептомицина подкожно. При комбинированном введении дозы препаратов не изменялись.

Введение дибазола, пентоксила и димедрола начиналось спустя 32 дня после заражения животных и продолжалось до 178 дней. Введение стрептомицина, а также комбинированное введение его с одним из упомянутых выше препаратов начиналось спустя 62 дня после заражения и длилось до 148 дней.

По окончании опытов животные умерщвлялись.

Наблюдение результатов лечения зараженных подопытных животных проводил Г. А. Михайлец. Им же дана оценка и описание результатов лечения^[16].

Чувствительность выделенных штаммов к стрептомицину исследовалась в содержащих по 1, 3, 5, 10, 25 и 50 гамма стрептомицина и 1 мл среды Петраньяни, в которых вместо 1,0 г пептона было добавлено 1,25 г аспарагина^[12].

Анализ результатов исследования показал, что чувствительность к стрептомицину штаммов возбудителя туберкулеза, выделенных от животных, леченных порознь дибазолом, пентоксидом или димедролом, была относительно ниже, чем у контрольной группы. Ясно выраженной стрептомициноустойчивости от назначения этих препаратов не возникало. Стрептомициноустойчивость приобрели только штаммы, выделенные от животных, леченных стрептомицином, а также стрептомицином и пентоксидом.

Чувствительность к стрептомицину штаммов, выделенных у животных, леченных стрептомицином в комбинации с дибазолом или димедролом, была значительно выше, чем штаммов, выделенных от животных, леченных только стрептомицином или стрептомицином с пентоксидом.

Интересно отметить, что чувствительность к стрептомицину штаммов, выделенных у животных, леченных дибазолом в комбинации с стрептомицином и димедролом совместно со стрептомицином, существенно не отличалась от чувствительности штаммов, выделенных от животных, леченных только дибазолом или димедролом.

Можно предполагать, что как дибазол, так и димедрол в какой-то мере препятствуют возникновению стрептомициноустойчивости возбудителя туберкулеза.

Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
26 I 1959

ON THE ACTION OF DIBAZOLE, PENTOXYLE AND DIMEDROLE
ON THE STREPTOMYCIN SENSITIVITY OF THE *MYCOBACTERIUM*
TUBERCULOSIS

J. Teras, I. Laan, E. Rõigas

Summary

At the Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Academy of Sciences of the Estonian S.S.R. the action of various desensitizing and anti-inflammatory drugs in experimental tuberculosis has been studied. In connection with these investigations it was considered necessary to study the action of dibazole, pentoxyle and dimedrole on the streptomycin sensitivity of tubercle bacilli.

For the investigations the strains of tubercle bacilli isolated from the spleens of 61 guinea pigs inoculated with cultures of *Mycobacterium tuberculosis typus bovinus* No. 8 incubated during 4 weeks were used. The strains were isolated from the experimental animals treated with dibazole, pentoxyle, dimedrole, streptomycin, dibazole + streptomycin, pentoxyle + streptomycin and dimedrole + streptomycin.

Pentoxyle was administered by 10 mg., dibazole and dimedrole by 5 mg. to each guinea pig once a day *per os*, streptomycin injected by 3000 γ daily subcutaneously, in the cases of combined treatment the dosage of each remedy was the same as above.

The treatment with dibazole, pentoxyle and dimedrole separately was started 32 days after the inoculation and was carried on for 178 days; the treatment with streptomycin and the combined treatment was started 62 days after the inoculation and carried on during 148 days. After that the animals were killed.

The treatment and the observations of guinea pigs were carried out by G. Mikhailets [16].

The streptomycin sensitivity of each strain of tubercle bacilli was investigated using the medium of Petraghani; to each ml. of medium accordingly 1; 3; 5; 10; 25 and 50 γ of streptomycin were added.

During these investigations it was discovered that the streptomycin sensitivity of the strains of the tubercle bacilli isolated from animals treated with dibazole, pentoxyle or dimedrole was relatively lower than that of the control strains, but no distinct development of streptomycin resistance was discovered. The latter was observed only in strains isolated from animals treated with streptomycin or pentoxyle + streptomycin.

In spite of streptomycin administration the strains isolated from animals treated simultaneously with dibazole or dimedrole showed a much more elevated streptomycin sensitivity than the strains isolated from the animals treated only with streptomycin or with pentoxyle + streptomycin. It is interesting to note that the streptomycin sensitivity of the strains isolated from the animals treated with dibazole + streptomycin and dimedrole + streptomycin did not essentially differ from the sensitivity of the strains isolated from animals treated with dibazole or dimedrole only.

There is some reason to assume that both dibazole and dimedrole could prevent, in some degree, the development of the streptomycin resistance of tubercle bacilli.

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

Received
Febr. 2nd, 1959