

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ЭСТОНСКОЙ ССР. ТОМ XIII  
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ. 1964, № 4

## NEERUPEALISTE KOORE FUNKTSIONAALSED JA MORFOLOOGILISED MUUTUSED TUBERKULOOSIBAKTERITE KULTUURIGA NAKATATUD MERISIGADEL

N. HAUG, H. TURU,

meditsiinikandidaadid

Kliinilised ja eksperimentaalsed uurimused on näidanud, et krooniliste infektsioonide tagajärjel võib välja kujuneda neerupealiste koore puudulikkus. Kirurgiliste ravimeetodite kasutamisel on neerupealiste koore adekvaatne reaktsioon organismi homeostaasi säilitamiseks vajalik. Nagu näitasid meie eelmised uurimused (Haug, Turu, 1964), osutub ka ainult narkoos tugevaks stressiks, mis esitab suuremaid nõudmisi neerupealiste koore funktsioonile. Et viimasel ajal on kopsutuberkuloosihäigete ravis laialdasemalt rakendama hakatud kirurgilisi ravimeetodeid, on oluline teada, millisel määral muutub neerupealiste koore funktsionaalne seisund kroonilise tuberkuloosiprotsessi puhul.

Käesoleva töö eesmärgiks on eksperimentaalselt uurida muutusi, mis pärast katseloomade nakatamist tuberkuloosibakterite kultuuriga esinevad neerupealiste koore, ja nende muutuste seost tuberkuloosiprotsessi iseloomuga ja kuluga. Neerupealiste koore funktsionaalset seisundit hindasime 17-ketosteroidide erituse ja morfoloogiliste muutuste alusel.

### 17-ketosteroidide erituse muutused

22 merisiga (9 emast, 13 isast) nakatati nahaalusi 0,05 mg tuberkuloosibakterite (*Mycobacterium tuberculosis typus humanus H37Rv*) kultuuriga. Katseloomadel määratiti 24 tunni jooksul eritatud uriini hulk ja 17-ketosteroidide (17-KS) sisaldus selles enne nakatamist ja mitmesugustel tähtaegadel pärast nakatamist. 17-KS hulk uriinis määratiti Drektori meetodi Afinogenova modifikatsiooni (Афиногенова, 1955) järgi.

Katsetulemused näitasid, et ööpäeva jooksul eritatud 17-KS hulk on suurte individuaalsete kõikumistega (enne nakatamist 54,4—368,0 µg). Isastel merisigadel eritus 17-KS 54,4—368,0 µg, emastel 82,5—350,8 µg. Suurte individuaalsete kõikumiste tõttu polnud võimalik välja selgitada olulisi erinevusi isaste ja emaste loomade vahel. Seetõttu pole neid edaspidi ka eraldi vaadeldud. 17-KS erituse muutusi pärast loomade nakatamist väljendati protsentides iga looma kohta eraldi, lähtudes enne nakatamist esinenuid väärustusest.

Kümnel meriseal määratiti 17-KS eritus nakatamise järel kahel korral: 15—19 ja 29—33 päeva pärast nakatamist. Andmed näitasid, et ainult ühel meriseal, kellel 17-KS eritus oli enne nakatamist 56,5 µg, oli see 15-ndal nakatamisjärgsel päeval 227,0 µg. Kõigil teistel kõnesolevalt rühma loomadel 17-KS eritus selle aja jooksul langes; rühma keskmiseks erituseks oli 39,7 µg, mis moodustas 38,4% nakatamiseest väärustusest.

Teisel määramisel selgus, et 17-KS ööpäevane eritus oli veelgi vähenenud (rühma keskmise 20,6 µg, s. o. 19,6% nakatamiseest väärustusest). Esitatum andmetest nähtub, et progresseeruva tuberkuloosiprotsessi puhul langeb 17-KS ööpäevane eritus tunduvalt juba ühe kuu jooksul, arvestades nakatamisest, ja moodustab umbes  $\frac{1}{5}$  nakatamiseest väärustusest.

Kaheteistkünnel meriseal määratati 17-KS eritus nakatamise järel ühel korral: neljal loomal 49 päeva, viiel loomal 50 päeva ja kolmel loomal 56 päeva pärast nakatamist. Enne nakatamist oli 17-KS Neil keskmiselt 166,6 µg, pärast nakatamist 31,9 µg, mis moodustas 26,2% nakatamiseest väärustusest.

Katseloomade lahangul ja siseelundite mikroskoopilisel uurimisel tähdasti ulatuslikku rasket tuberkuloosiprotsessi. Kopsudes leidus laialdasi väheses fibroosiga eksudatiiv-produktiivseid koldeid, maksas ülekaalukalt produktiivse iseloomuga ning põrnas laialdasi eksudatiiv-produktiivseid koldeid.

Künnel loomal uuriti neerupealiseid histoloogiliselt. Neerupealiste kaaluindeks oli Neil 3—4-kordne, võrreldes kontroll-loomadega, ja neerupealiste koore laius ületas Neil 1,5—2-kordset vastava näitaja kontroll-loomadel. Fastsikulaattsoonis tähdeldati tugevat lipoidide depletsiooni, kusjuures võöndi keskmises osas puudusid lipoidid peaaegu täielikult. Glomeruloostsooni rakkudes oli lipoidide sisaldus tõusnud.

Katsetulemustest nähtub, et tuberkuloosikultuuriga nakatatud merisigadel väheneb 17-KS eritus pidevalt, moodustades 1—2 kuu pärast umbes  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$  nakatamiseest väärustusest. Vaatamata sellele, et 17-KS eritus ei ole tingitud ainult neerupealiste koore funktsionaalsest seisundist, vaid ka paljudest teistest faktoritest, on see siiski neerupealiste koore funktsiooni üheks objektiivseks näitajaks (Юдаев, 1956, 1961). Seetõttu võib öelda, et raske progresseeruva tuberkuloosiprotsessi puhul, mida tähdeldati surnud katseloomade lahangul, esineb neerupealiste koore alafunktsioon. 41—52 päeva pärast nakatamist surnud loomadel näitas neerupealiste morfoloogiline uurimine, et neerupealistes olid kujunenud juba kurnatusseundi nähud. On töenäoline, et neerupealiste koore alafunktsiooni ja morfoloogiliste muutuste põhjuseks on tugev intoksikatsioon, mis tuberkuloosiprotsessi progresseerumisega pidevalt süveneb. Meie katsetulemused kinnitavad mõnede teiste autorite (R. Abderhalden, G. Abderhalden, 1953; Дзюбинская, 1961; Бускина, 1962) tähelepane-kuid neerupealiste koore funktsionaalse seisundi muutustest tuberkuloosse intoksikatsiooni puhul.

### Morfoloogilised muutused neerupealiste koores

26 merisiga (18 isast, 8 emast) nakatati analoogiliselt eelmise katserühma loomadega. Neli nakatamata merisiga moodustasid kontrollrühma. Katseloomad surmati 5, 10, 15, 25, 35, 51, 52, 55 ja 58 päeva pärast nakatamist. Kolm looma surid katse välitel (47, 53 ja 61 päeva pärast nakatamist). Lahangul eemaldatud neerupealised kaaluti ning fikseeriti 4%-lises formaldehyđi vesilahuses. Külmutslöigid värviti sudaan IV küllastatud lahuses ( $70^{\circ}$  alkoholis) ja tselloidiini sisestatud lõigud raudhematoksüliini ja eosiniga. Neerupealiste koore ja selle üksikute vööndite laiuse möötmiseks ning histoloogiliste muutuste hindamiseks kasutati varem kirjeldatud metodikat (Haug, Turu 1964).

Katsetulemustest selgus, et kuni 35 päeva möödumiseni nakatamisest olid morfoloogilised muutused neerupealiste koore suhteliselt nõrgalt väljendunud. Neerupealiste kaaluindeks ja koore laius erinesid vähe kontroll-loomade omast. Lipoidide sisaldus fastikulaattsoonis vähenes nime-tatud ajavahemikul mõnevõrra, kuid glomeruloostsoonis suurennes veidi.

1,5—2 kuud pärast nakatamist surmatud loomadel oli neerupealiste kaaluindeks tunduvalt suurem (84,0—105,4) kui kontroll-loomadel (69,3). Neerupealiste koore laius oli Neil 1470—1513  $\mu$  (kontroll-loomadel 1369  $\mu$ ). Koore laiuse indeks muutus samuti kui koore laiuse absoluutsed väärtsed. Selle põhjal võib öelda, et koore laienemine oli tegelik ja tekinud erinevused polnud tingitud loomade kehakaalust. Mõõtmised näitasid, et koore laienemine toimub peamiselt sügavamate osade paksenemise arvel, kuna fastsikulaattsooni perifeerne lipoide sisaldava vööndi laius oluliselt ei muutunud. Lipoidide sisaldus fastsikulaattsoonis oli 51—58 päeva pärast nakatamist surnud loomadel mõõdukalt vähenenud, glomeruloostsooni rakkudes mõnevõrra suurenenud.

Tabel

**Morfoloogilised muutused neerupealiste koore tuberkuloosibakterite kultuuriga nakatatud merisigadel**

| Katske kestus<br>päevades | Katseloo-<br>made arv | Neerupea-<br>liste kaalu-<br>indeks | Neerupealiste<br>koore laius |        | Lipoidide<br>sisaldus   |                             |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------|-------------------------|-----------------------------|
|                           |                       |                                     | $\mu$                        | indeks | fastsikulaat-<br>tsooni | glome-<br>ruloos-<br>tsooni |
| 5                         | 2                     | 55,5                                | 947                          | 0,268  | +++<br>+++(+)<br>+++    | + (+)                       |
| 10                        | 2                     | 69,6                                | 1236                         | 0,217  | +++<br>+++(+)<br>+++    | + (+)                       |
| 15                        | 2                     | 83,1                                | 1261                         | 0,228  | +++<br>++(+)<br>++(+)   | ++                          |
| 25                        | 2                     | 57,4                                | 1261                         | 0,223  | +++<br>++(+)<br>++      | ++                          |
| 35                        | 2                     | 66,1                                | 1261                         | 0,223  | +++<br>++(+)<br>++(+)   | + (+)                       |
| 47                        | 1                     | 145,8                               | 2534                         | 0,563  | ++<br>++<br>+           | +++                         |
| 51                        | 5                     | 87,0                                | 1513                         | 0,294  | +++<br>++(+)            | + - (+)                     |
| 52                        | 4                     | 105,4                               | 1495                         | 0,291  | +++<br>++(+)            | + (+)                       |
| 53                        | 1                     | 117,8                               | 2111                         | 0,358  | +++<br>++(+)            | + (+)                       |
| 55                        | 2                     | 87,9                                | 1470                         | 0,255  | ++<br>++(+)             | + (+)                       |
| 58                        | 2                     | 84,0                                | 1507                         | 0,266  | ++<br>++(+)             | + (+)                       |
| 61                        | 1                     | 121,6                               | 1784                         | 0,364  | ++<br>++                | + (+)                       |
| Kontroll-<br>rühm         | 4                     | 69,3                                | 1369                         | 0,186  | +++<br>++<br>++         | +                           |

Nakatatud loomade neerupealiste koores täheldati ka tsütoloogilisi muutusi. Glomeruloostsooni rakud paiknesid tihedamalt, nende tüumad olid erineva kromatiinisisaldusega, esines mitoose. Intermediaartsoon oli vähesel määral paksenenud, koosnes piklikest rakkudest ja polügonaalsest üleminekurakkudest. Fastsikulaattsooni sügavamates osades leidus marginaalse vakuolisatsiooniga rakke ja tumedaid rakke rohkem kui kontroll-loomadel. Kirjeldatud tsütoloogilised muutused olid 5—35 päeva pärast nakatamist suhteliselt nõrgalt väljendunud, 1,5—2 kuud pärast nakatamist tugevasti väljendunud. Katse välitel suri kolm looma (47, 53 ja 61 päeva pärast nakatamist). Neerupealiste kaaluindeks oli Neil umbes 2-kordne ja koore laius 1,5—2-kordne, võrreldes kontroll-loomadega. Lipoidide depletsioon ilmnes kahel loomal väga tugevasti.

Neerupealiste koore morfoloogiliste muutuste dünaamiline jälgimine näitas, et peale väheste lipoidide depletsiooni esimese kuu jooksul muid olulisi nihkeid ei esinenud. 1,5—2 kuu möödumisel kujunes välja tugev hüperplaasia, millega kaasnesid mõõdukas lipoidide depletsioon ja tsütoloogilised muutused koore sügavamates osades. Surmatud katseloomade lahangul ja nende elundite histoloogilisel uurimisel täheldati keskmise raskusega tuberkuloosiprotsessi, mistöttu intoksikatsiooninähud selle rühma loomadel olid väljendunud nõrgemini kui eelmises katserühmas.

Eespool toodust nähtub, et keskmise raskusega tuberkuloosiprotsess põhjustab merisigadel 1,5—2 kuud pärast nakatamist neerupealiste koores resistentsusstaadiumile iseloomulikke morfoloogilisi muutusi. Tuberkuloosiprotsessi progresseerumisega kaasneb neerupealiste koore lipoidide depletsiooni süvenemine.

Võrreldes neerupealiste koore funktsionaalseid ja morfoloogilisi muutusi tuberkuloosibakterite kultuuriga nakatatud merisigadel, näeme, et, vaatamata neerupealiste koore hüperplaasiale ja teistele morfoloogilistele muutustele, 17-KS eritus pidevalt langeb. Seetõttu on töenäoline, et kroonilise tuberkuloosiprotsessi puhul kujuneb intoksikatsiooni tagajärvel neerupealiste koore alafunktsioon, mida tuleb arvestada tuberkuloosihai-geote ravis, eriti kirurgiliste ravimeetodite rakendamisel.

### Järeldused

1. Tuberkuloosibakterite kultuuriga nakatatud merisigadel neerupealiste koores esinevad muutused on iseloomulikud kroonilisele pingereaktsoonile (koore hüperplaasia, mõõdukas lipoidide depletsioon, tsütoloogilised muutused koore sügavamates osades).

2. Vaatamata morfoloogilistele muutustele nakatatud merisigadel, mis vihjavad neerupealiste koore aktiivsuse tõusule, langeb 17-ketosteroidide eritus uriiniga pidevalt.

3. Morfoloogilised muutused neerupealiste koores ja 17-ketosteroidide erituse alusel täheldatud funktsionaalsed muutused suurennevad tuberkuloosiprotsessi progresseerumisega ja intoksikatsiooninähitude süvenemisega.

### KIRJANDUS

Abderhalden R., Abderhalden G., 1953. Untersuchungen über den Steroidstoffwechsel von Lungentuberkulosen. Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch., 5, 2/3, 114.

Haug N., Turu H., 1964. Mõnede narkosiliikide toimel neerupealiste koores esinevatest morfoloogilistest muutustest merisigadel. ENSV TA Toimet. Biol. Seeria, 2, 140—145.

- Афиногенова С. А., 1955. О методике определения 17-кетостероидов мочи. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 5, 105—112.
- Бускина В. А., 1962. Влияние туберкулезной инфекции на функцию коры надпочечников (экспериментальное исследование). Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 4, 23—29.
- Дзюбинская Т. К., 1961. Изменение активности коры надпочечников при экспериментальном туберкулезе. Вопр. диагностики и лечения туберкулеза. Укр. инт. усовершенствования врачей. Харьков, 209—218.
- Юдаев Н. А., 1956. Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. М.
- Юдаев Н. А., 1961. Химические методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. М.

NSV Liidu Meditsiinideadustse Akadeemia  
Eesti Eksperimentaalse ja Klinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse  
11. XII 1963

**О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ  
В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ У МОРСКИХ СВИНОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ  
КУЛЬТУРОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ**

Н. Хауг, Х. Тури,  
кандидаты медицинских наук

*Резюме*

Авторами исследовалось выделение мочой 17-кетостероидов и морфологические изменения в коре надпочечников морских свинок, инфицированных подкожно культурой *Mycobacterium tuberculosis typus humanus* H37R<sub>v</sub>. Выделение 17-кетостероидов вследствие заражения снижается и через 29—33 дня составляет приблизительно  $\frac{1}{5}$  по сравнению с выделением до инфицирования. Спустя 1—2 месяца после заражения морфологические изменения (гиперплазия, умеренное обеднение липидами, цитологические изменения) характерны для состояния хронического напряжения коры надпочечников.

Эстонский институт экспериментальной  
и клинической медицины  
Академии медицинских наук СССР

Поступила в редакцию  
11. XII 1963

**THE EFFECT OF TUBERCULOUS INFECTION ON THE ADRENAL CORTEX  
IN GUINEA-PIGS**

N. Haug, H. Türi

*Summary*

The effect of tuberculous infection (*Mycobacterium tuberculosis typus humanus* H37R<sub>v</sub>) on the function and morphology of adrenal cortex in guinea-pigs has been studied. The excretion of urinary 17-ketosteroids was markedly reduced 29—33 days after the infection. Hyperplasia of adrenal cortex, moderate lipid depletion and cytological changes were noted 1—2 months after the infection.

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

Received  
Dec. 11th, 1963