

Ю. З. Тер-Захарян

## Чувствительность дизентерийных микробов, выделяемых в гор. Ереване, к химиотерапевтическим веществам

В настоящее время химиотерапевтические вещества играют большую и все увеличивающуюся роль в лечении бактериальной дизентерии.

Начиная с 1941 г., при лечении бактериальной дизентерии широкое применение нашли сульфамидные препараты.

Однако вскоре, после первых блестящих успехов сульфамидотерапии, начали появляться работы, устанавливающие наличие сульфамидоустойчивых рас микробов.

Согласно литературным данным [1, 2, 3, 4] выделяемые за последние годы в различных районах Советского Союза дизентерийные штаммы в большинстве случаев являются сульфамидоустойчивыми. В связи с этим эффективность действия сульфамидных препаратов значительно снизилась.

В 1949 г. были синтезированы новые препараты—синтомицин и левомицетин, которые оказались очень активными по отношению к дизентерийным микробам и приобрели широкое распространение при лечении бактериальной дизентерии [5, 6, 7, 8, 9].

Кроме этого, имеется ряд указаний об активности стрептомицина при лечении бактериальной дизентерии и применении его при остротоксических формах [10, 11, 12].

Таким образом, в настоящее время для лечения дизентерии мы располагаем рядом химиотерапевтических средств: сульфамидами, которые еще не вполне потеряли свое значение, синтомицином и стрептомицином.

Нам представлялось целесообразным изучить чувствительность возбудителей дизентерии, выделенных в Ереване, ко всем этим применяемым препаратам.

Была изучена чувствительность 120 культур к сульфатиазолу (натриевая соль), к стрептомицину и синтомицину. 7 штаммов было выделено от больных в период 1942—1948 гг., 10 штаммов—в 1949 г., 7 штаммов—в 1950 г., 23 штамма—в 1951 г., 73 штамма—в 1952 г.

Из исследованных нами штаммов 102 относились к группе Флекснера, 10—к виду Зонне, 7—к виду Григорьева-Шига, 1 штамм—к виду Штуцера-Шимитца.

Для точного определения степени чувствительности исследуемых культур мы пользовались жидкой синтетической средой, которую применяли Биргер и Зац [1], не содержащей никаких веществ, которые могли бы оказать антагонистическое действие на сульфатиазол, стрептомицин и синтомицин.

Каждый штамм дизентерийной палочки испытывался в опытах с различными концентрациями сульфатиазола натрия, выраженными в долях молярного раствора (М/25, М/100, М/500, М/1000, М/10000, М/50000, М/100000 и М/300000).

К сульфамидочувствительным мы условно отнесли культуры, не дающие роста при разведении препарата от 1/300000 до 1/1000 М. К сульфамидоустойчивым отнесли культуры, которые росли при разведении препарата от 1/1000 до 1/100 М.

Из испытанных нами 7 штаммов палочек Григорьева-Шига 6 оказались чувствительными; из 10 культур Зонне чувствительными были 7; из 102 культур Флекснера чувствительными были всего 35 (таблица 1).

Таблица 1

Вид возбудителя дизентерии	Общее количество культур	Чувствительность дизентерийных палочек					
		К сульфатиазолу натрия		К синтомицину		К стрептомицину	
		чувствительных	устойчивых	чувствительных	устойчивых	чувствительных	устойчивых
Григорьева-Шига	7	6	1	6	1	6	1
Штуцера-Шмитца	1	—	1	—	1	1	—
Флекснера	102	35	67	65	37	37	65
Зонне	10	7	3	2	8	4	6

В опытах со стрептомицином были взяты концентрации от 32 до 0,1 единиц/мл. Для определения чувствительности к синтомицину были использованы концентрации от 25 до 0,1  $\gamma$ /мл.

При учете степени чувствительности к стрептомицину и синтомицину мы чисто условно отнесли к чувствительным те культуры, рост которых подавлялся стрептомицином в концентрации от 0,1 до 2 ед./мл, а синтомицином в концентрации от 0,1 до 2,5  $\gamma$ /мл. В группу устойчивых вошли культуры, рост которых подавлялся стрептомицином в концентрации от 4 до 16 ед./мл, а синтомицином в концентрации от 5  $\gamma$ /мл и выше.

Высокочувствительными к стрептомицину и синтомицину оказались палочки Григорьева-Шига. Возбудители дизентерии Зонне и Флекснера более устойчивы к этим препаратам (таблица 1).

Бактериостатическая концентрация сульфатиазола для дизентерийных бактерий колебалась от М/100 до М/300000, т. е. разница между крайними степенями чувствительности различных штаммов достигала 3000. Между крайними степенями чувствительности к стрептомицину нами отмечена разница в 320 раз, а к синтомицину—в 125 раз.

Мы имели возможность изучить наш материал также и по годам, т. е. в динамике, с 1942 по 1952 гг. включительно (таблица 2).

Отмечается, что в начале сульфамидной эры преобладали высокочувствительные к сульфатиазолу культуры. В 1950 г. нам удалось обнаружить всего 1 сульфамидочувствительный штамм.

Таблица 2

Год	Общее количество культур	Чувствительность дизентерийных культур					
		к сульфатиазолу натрия		к синтомицину		к стрептомицину	
		чувствительных	устойчивых	чувствительных	устойчивых	чувствительных	устойчивых
1942—1948	7	6	1	4	3	7	—
1949	10	5	5	6	4	10	—
1950	7	1	6	4	3	4	3
1951	23	8	15	9	14	18	5
1952	73	28	45	50	23	9	64
Итого	120	48	72	73	47	48	72

Таким образом, полученные в Ереване данные совпадают с результатами аналогичных исследований, проведенных в различных местностях Советского Союза. Вместе с тем, следует отметить, что в Ереване процесс образования сульфамидоустойчивости дизентерийных штаммов не зашел так далеко, как в других районах Советского Союза.

По нашему мнению, это явление можно объяснить тем, что сульфамидные препараты при лечении дизентерии стали применяться в Армении позже, чем в некоторых других областях.

В 1951 и 1952 гг. наблюдалось некоторое уменьшение количества устойчивых к сульфамидам дизентерийных культур. Среди выделенных за эти годы дизентерийных палочек количество сульфамидоустойчивых снизилось с 85 до 61,7%.

Как видно из представленной таблицы 2, в 1942—1949 гг. встречаются только стрептомициночувствительные культуры. Начиная с 1950 по 1952 гг. идет заметное нарастание устойчивых к стрептомицину форм бактерий. Дать объяснение полученным данным со стрептомицином не представляется возможным. Нам кажется, что такое нарастание устойчивости связано с относительностью самого понятия «антибактериальная чувствительность», которая значительно колеблется благодаря различной чувствительности разных штаммов одного и того же вида.

Нарастание устойчивости к синтомицину изученных нами культур по годам не наблюдалось.

Нас интересовал также вопрос перекрестной устойчивости. Полученные данные позволяют сделать заключение, что штаммы, приобретшие устойчивость к сульфамидным препаратам, могут сохранить чувствительность к другим химиотерапевтическим средствам—стрептомицину и синтомицину.

Было интересно выяснить, что представляют собой чувствительные и устойчивые к сульфамидам микробы, выделенные от больных дизентерией в отношении морфологии клеток и форм колоний, биохимических, культуральных и серологических свойств, вирулентности и стабильности устойчивых форм бактерий. Изучение этих свойств представлялось целесообразным, поскольку не вполне еще изучен вопрос о том, какими изменения-

ми свойств характеризуются микробы, приобретшие устойчивость к сульфамидам. В настоящее время проблема изменчивости микробной клетки приобретает особое значение в связи с появлением многих новых лекарственных веществ.

В связи с этим мы уделили особое внимание изучению морфологии колоний 120 дизентерийных культур. Посевы на агаровых пластинках после 24-часового роста при 37° оставлялись на длительное время при комнатной температуре, что позволяло выявить изменения, происходящие в морфологии колоний.

По внешнему виду колонии чувствительных и устойчивых штаммов дизентерийных культур ничем не отличались друг от друга. Нужно отметить, что штаммы дизентерии Флекснера, как устойчивые, так и чувствительные, как правило, давали на мясопептонном агаре S и R формы, колебания их в количестве и в том и в другом случае были одинаковы, так что вывести какие-либо закономерности нам не удалось.

Следует отметить, что выделенные нами высокоустойчивые культуры дизентерийных палочек всех видов дают обильный рост на синтетической среде, чувствительные же штаммы растут скудно, а иногда и совсем не растут. Создается впечатление, что устойчивые штаммы дизентерийных палочек сами продуцируют питательные вещества, нужные для их роста.

Также изучались изменения морфологии бактериальной клетки. При микроскопировании фиксированных мазков, приготовленных из 18—20-часовых дизентерийных культур, не было обнаружено изменений ни в размерах и форме палочек, ни в окраске по Граму.

Наши исследования показали, что культуры дизентерийных палочек Флекснера, чувствительные и устойчивые к сульфатаиазолу, не утратили способности ферментировать характерные для этих культур сахара с образованием кислот и не изменили своих культуральных свойств. Аналогичные данные нами получены и в отношении культур Зонне.

При выяснении связи между сульфамидоустойчивостью дизентерийных культур и серологическими свойствами их мы пользовались агглютинирующими сыворотками. Из 102 культур Флекснера проагглютинировалось 67 устойчивых штаммов и 29 из 35 чувствительных. Можно лишь констатировать, что сыворотки иммунные агглютинируют культуры разной степени чувствительности, и, следовательно, наш материал не дает оснований связывать высокую сульфамидоустойчивость дизентерийных палочек Флекснера с отсутствием типичных серологических свойств у них.

Приобретение сульфамидоустойчивости не сказывается и на антигенном аппарате дизентерийных микробов Флекснера. Так, сыворотка кролика, иммунизированного культурой устойчивого штамма, в одинаковой степени агглютинировала как собственную, так и другие сульфамидоустойчивые и сульфамидочувствительные культуры.

Для выяснения вирулентности выделенных от больных сульфамидоустойчивых культур Флекснера мы поставили опыт по заражению мышей дизентерийными культурами: устойчивым штаммом № 4 и чувствительным штаммом № 12 к сульфатаиазолу. Минимальная смертельная доза

для чувствительного штамма равна 200 млн. микробных тел, для устойчивого—400 млн. микробных тел. Эта разница не выходит за пределы возможной ошибки.

Степень устойчивости культур, выделенных от больных дизентерией, к сульфатиазолу натрия не изменялась при пересевах в течение двух лет наблюдения. Таким образом, были подтверждены данные о стойкости устойчивых культур дизентерийных палочек при многократных пересевах.

Весь представленный материал говорит о том, что дизентерийные палочки различной степени устойчивости, выделенные от больных дизентерией, не обнаруживают каких-либо резких морфологических и биохимических изменений.

Те данные, которые приводятся авторами в пользу резкого изменения природы культур, приобретших устойчивость, получены в эксперименте *in vitro* и не могут быть отождествлены с данными, полученными *in vivo* в сложных условиях макроорганизма.

### В ы в о д ы

1. Естественные колебания чувствительности дизентерийных бактерий к сульфатиазолу, синтомицину и стрептомицину в значительной степени определяются видовой принадлежностью штамма:

а) среди изученных нами культур дизентерийных бактерий, выделенных от больных, наиболее чувствительными к сульфатиазолу оказались палочки Григорьева-Шига, средней устойчивости—Зонне, наиболее устойчивы—Флекснера;

б) по степени чувствительности к синтомицину на первом месте вид Григорьева-Шига, на втором—Флекснера, на третьем—Зонне;

в) наиболее чувствительны к стрептомицину палочки Григорьева-Шига, средней устойчивости—Зонне, наиболее устойчивы палочки Флекснера.

2. Обнаруженные колебания чувствительности дизентерийных бактерий, выделенных от больных к сульфонамидам, синтомицину и стрептомицину, связанные с видовой принадлежностью, должны учитываться при лечебном применении химиотерапевтических препаратов.

3. Выделенные (1942—1952 гг.) от больных дизентерией штаммы оказались в большинстве (60%) устойчивыми к действию сульфатиазола.

4. Те же штаммы обнаружили полную чувствительность к синтомицину и стрептомицину.

5. Нарастание устойчивости по годам дизентерийных штаммов к синтомицину не наблюдалось.

6. Изучение чувствительности дизентерийных штаммов к сульфатиазолу, к стрептомицину и синтомицину указывает на распространение в Ереване штаммов, отличающихся разной степенью чувствительности к этим препаратам. При этом между крайними степенями чувствительности нами отмечена разница в 3000 раз для сульфатиазола, в 320 раз для стрептомицина и в 125 раз для синтомицина.

7. Изучение свойств сульфамидоустойчивых культур дизентерийных палочек, выделенных от больных, показало, что по морфологическим, культуральным, ферментативным и антигенным свойствам они не отличаются от чувствительных штаммов.

8. Культуры дизентерийных палочек, выделенные от больных, как сульфамидочувствительные, так и сульфамидоустойчивые были в одинаковой степени вирулентны для мышей.

9. Сульфамидоустойчивость является стойким изменением микробной клетки, сохраняющейся при длительном хранении культуры, при многократных пересевах на питательные среды.

10. Резкие изменения природы дизентерийных палочек, наблюдаемые при искусственной адаптации их к химиотерапевтическим веществам *in vitro*, не наблюдаются у штаммов, выделенных в клинике.

Лаборатория фармацевтической  
химии АН Арм. ССР

Поступило 12 XII 1953 г.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биргер О. Г. и Зац Р. М. Бюллетень Эксперим. биологии и медицины, т. 26, вып. 6, 12, 444, 1948.
2. Смолянская А. З. ЖМЭИ, 3, 16, 1950.
3. Горбунова С. В. ЖМЭИ, 3, 70, 1951.
4. Орлова В. А. и Егельская Г. В. ЖМЭИ, 3, 59, 1952.
5. Аванесова А. Г. Педиатрия, 4, 71, 1952.
6. Воротынцева Н. В. Педиатрия, 3, 50, 1952.
7. Погосткина М. А. Педиатрия, 3, 73, 1952.
8. Доброхотова А. И. и Воротынцева Н. В. Советская медицина, 4, 6, 1951.
9. Либов А. Л. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, 19, 1, 17, 1951.
10. Хохол Е. Н. Педиатрия, 3, 13, 1952.
11. Добровольская В. В. Педиатрия, 3, 14, 1953.
12. Ермолева З. В., Шерман Р. З., Равич Б. В., Якимова М. П. Клиническая медицина, т. 31, 2, 26, 1953.

#### Շու. Զ. Տեր-Ջաքարյան

### ԵՐԵՎԱՆ ՔՄՂԱՓՈՒՄ ԱՆՋԱՏՎՈՂ ԴԻՁԵՆՏԵՐԻԱՅԻ ՄԻԿՐՈԲՆԵՐԻ ԶԳԱՅՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՆԴԵՊ ՔԻՄԻՈՏԵՐԱՊԵՎՏԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ

#### Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ներկայումս բակտերիալ դիզենտերիայի բուժման համար մենք ունենք մի շարք փմիոտերապակտիկ նյութեր:

Սուլֆամիդները, որոնք գեռևս չեն կորցրել իրենց նշանակությունը՝ սինտոմիցին և սարեպտոմիցին:

Ուսումնասիրված է եղել Երևան քաղաքում անջատված 120 դիզենտերիայի կուլտուրաների զգայնությունը հանգեպ վերոնշիջյալ փմիոտերապակտիկ պրեպարատներին:

Կատարված փորձերի արդյունքները թույլ են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները:

1. դիզենտերիայի բակտերիաների զգայնության բնական տատա-

նուճներ սուլֆատիազոլ սինտոմիցինի և ստրեպտոմիցինի նկատմամբ, մեծ մասամբ ընորոշվում են շտամմի տեսակային պատկանելիությամբ:

ա) մեր կողմից ուսումնասիրված դիզենտերիայի բակտերիաների կուլտուրաներից (որոնք անջատված են եղել հիվանդներից) ամենամեծ զգայնությունը հանդեպ սուլֆատիազոլի ցուցարբերել է Շիգի ցուպիկը, միջին կայունությունը Ջոննեի ցուպիկը, իսկ Ֆլեկսների ցուպիկն ամենակայունն է եղել:

բ) զգայնության տատանումները սինտոմիցինի նկատմամբ հատուկ են դիզենտերիայի ոչ բոլոր շտամմների հավասար չափով: Ջգայնության տեսակետից առաջին տեղը գրավում է Շիգի ցուպիկը, երկրորդ տեղը Ֆլեկսների, երրորդը՝ Ջոննեի ցուպիկը:

գ) ստրեպտոմիցինի հանդեպ ամենազգայունը Շիգի ցուպիկն է, միջին զգայնության Ջոննեինը, ամենակայունը՝ Ֆլեկսների:

2. Դիզենտերիայի բակտերիաների զգայնության տատանումները հանդեպ սուլֆամիդների, սինտոմիցինի ու ստրեպտոմիցինի, կապված են նրանց տեսակային պատկանելիության հետ և պետք է հաշվի առնվեն քիմիոտերապևտիկ պրեպարատներն օգտագործելիս:

3. 1942—52 թթ. դիզենտերիայով հիվանդներից անջատված շտամմների մեծ մասը (60%) կայուն են սուլֆատիազոլի հանդեպ:

4. Նույն շտամմների հանդեպ սինտոմիցինի ու ստրեպտոմիցինի լրիվ զգայնություն են հայտնաբերել:

5. Սինտոմիցինի նկատմամբ դիզենտերիայի շտամմների կայունության աճ տարիների ընթացքում չի նկատվել:

6. Սուլֆատիազոլի, ստրեպտոմիցինի ու սինտոմիցինի նկատմամբ դիզենտերիայի շտամմների կայունության ուսումնասիրություններն ասում են այն մասին, որ Հայաստանում տարածված են զգայնության զանազան աստիճան ունեցող դիզենտերիայի շտամմներ, ընդ որում նկատվել է, որ ծայրային աստիճանների մեջ եղած զգայնության տարբերությունը սուլֆատիազոլի համար 3000 անգամ է, ստրեպտոմիցինի համար՝ 320 անգամ, սինտոմիցինի համար՝ 125 անգամ:

7. Հիվանդներից անջատված սուլֆամիդային պրեպարատների հանդեպ կայունություն հանդես բերող ցուպիկների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ոչ մորֆոլոգիական, ոչ կուլտուրալ, ոչ ֆերմենտատիվ, ոչ էլ անտիգենային հատկություններով նրանք չեն տարբերվում զգայուն շտամմներից:

8. Հիվանդներից անջատված սուլֆամիդային պրեպարատների նկատմամբ կայունություն և զգայնություն հանդես բերող դիզենտերիայի ցուպիկները նույն աստիճանի վիրուլենտ են մկներին համար:

9. Սուլֆամիդային կայունությունը միկրոբային քիմիայի մի այնպիսի փոփոխություն է, որը կայուն է մնում կուլտուրաների երկար պահպանման ընթացքում և բազմաթիվ վերացանքերի ժամանակ:

10. Դիզենտերիայի ցուպիկների բնության այն խիստ փոփոխությունը, որը հանդես է գալիս նրանց արհեստական ադապտացիայի ժամանակ՝ հանդեպ քիմիոտերապևտիկ նյութերի *in vitro* չի նկատվում այն շտամմների մեջ, որոնք անջատված են եղել հիվանդներից: