

ХИМИОТЕРАПИЯ

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

ЗАВИСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
ПРЕПАРАТОВ ОТ ВРЕМЕНИ ИХ ВВЕДЕНИЯ И ДОЗЫ

Комбинированное лечение химиотерапевтическими препаратами все шире внедряется в клиническую практику. За последние годы комбинированное лечение получило более глубокое экспериментальное обоснование. Несмотря на это, ряд вопросов, касающихся условий проявления синергизма и антагонизма препаратов, не получил еще полного ответа.

Материал, накопленный в отношении различных инфекций, показывает, что сочетанное действие химиотерапевтических препаратов представляет очень сложное явление, зависящее от ряда факторов. Так, одна и та же пара антибиотиков может усиливать или ослаблять действие друг друга на микробы в зависимости от количественного соотношения ее компонентов, вида бактерий, их чувствительности, от времени введения препаратов [1—4].

Из литературных данных известно, что одни вещества действуют преимущественно на покоящиеся культуры, другие на размножающиеся. В связи с этим имеет большое значение количество посевного материала, так как при массивном засеве быстрее заканчивается логарифмическая фаза роста микробов и наступает стационарная, на которую препараты действуют менее активно. Кроме того следует иметь в виду, что бактерии, оставшиеся жизнеспособными после воздействия одного препарата, могут уже по иному воспринять последующее совместное действие двух препаратов.

В связи с этим было интересно изучить значение дозы и разновременность введения препаратов на эффективность их комбинированного антибактериального действия.

Опыты ставились *in vitro* на дизентерийных палочках. Исследовалось действие сульфатиазола (в виде натриевой соли), стрептомицина и синтомицина.

Для проверки эффективности смесей препаратов *in vitro* применялся метод серийных разведений. Пробирки, содержащие по 4 мл синтетической среды, засеивались 0,1 мл 18—20-часовой агаровой культурой, содержащей 10^6 микробных тел, препараты добавлялись в нужных концентрациях в объеме 0,5 мл или одновременно с посевом или спустя 2, 2,5, 3 и 4 часа. В тех случаях, когда в опыт брался

один препарат, добавлялась синтетическая среда до объема в 5 мл. Результат опыта учитывался через 24, 48 часов после инкубации при 37°. Интенсивность роста культур оценивалась путем сравнения с ростом в контрольной пробирке, не содержащей препарата, отмеченной четырьмя крестами. Соответственно этому задержка роста в той или иной подопытной пробирке обозначалась минусом или соответствующим количеством плюсов.

Опыты по совместному действию сульфатиазола и синтомицина были проведены с четырьмя сульфамидочувствительными штаммами дизентерийных палочек Флекснера (штамм 12, 2, 4 „Бабаджан“). Взятые в опыт штаммы были типичны по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам и агглютинировались сыворотками Флекснера.

Эффективность комбинированного действия от времени введения и дозы препаратов проверялась на штамме Флекснера 12 с двумя дозами сульфатиазола 0,2 г/мл и 0,1 г/мл и двумя дозами синтомицина 1 г/мл и 2 г/мл. Данные, полученные через 24 и 48 часов роста, приведены в табл. 1. При совместном введении 0,2 г/мл сульфатиазола и 1 г/мл синтомицина, добавление этих препаратов непосредственно после посева культуры, не снижало бактерицидного действия сульфатиазола. Однако в тех случаях, когда препараты добавлялись после посева культуры через 2 часа и позднее, можно было установить антагонизм.

При совместном применении 0,1 г/мл сульфатиазола и 2 г/мл или 1 г/мл синтомицина антагонистического действия не наблюдалось, независимо от времени добавления препаратов (табл. 1).

Антагонизм между сульфатиазолом и синтомицином не является взаимным, а зависит от противодействия синтомицина бактерицидной активности сульфатиазола (в дозе 2 г/мл). Обратного действия сульфатиазола на синтомицин не было обнаружено. Из приведенных экспериментов следует, что антагонизм проявлялся лишь в тех случаях, когда использовались эффективные концентрации сульфатиазола совместно с неактивными количествами синтомицина в поздние часы после посева. Аналогичные данные получены и с сульфамидочувствительными штаммами Флекснера „Бабаджан“, 2 и 4.

В опыте, поставленном с целью испытания совместного действия сульфатиазола и синтомицина в зависимости от количества посевного материала, было взято 50 000 микробных тел, вместо 200 000 в предыдущем опыте. В остальном условия опыта были те же. В данном опыте, при применении весьма активных концентраций сульфатиазола (0,2 г/мл) и неактивных концентраций синтомицина, также наблюдался антагонизм.

При применении двойной дозы синтомицина 2 г/мл, можно было установить некоторый синергизм действия в тех случаях, когда синтомицин вводился одновременно или на 0,5, 1 и 2 часа позже сульфатиазола. В другие часы введения препарата эффекта от совместного

Таблица 1

Зависимость комбинированного действия сульфатаиазола и синтомицина
от дозы и времени введения препаратов
Штамм Флекснер 12 сульфамидочувствительный (200 тыс. микробных тел)

Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия
сульфатаиазол 0,2 г/мл	синтомицин 1 г/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатаиазол 0,1 г/мл	синтомицин 2 г/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатаиазол 0,1 г/мл	синтомицин 1 г/мл	24 ч.	48 ч.	
5		++	++		5		++	++		5		++	++	
	5	++	++		5	5	+	++		5	5	++	++	
5	5	++	++	0	5	5	—	++	0	5	5	—	++	0
2		—	—		2		—	++		2		—	++	
	2	++	++		2	2	+	++		2	2	++	++	
2	2	—	++	a	2	2	+	++	0	2	2	+	++	0
2	2,5	—	++	a	2	2,5	+	++	0	2	2,5	+	++	0
2	3	—	++	a	2	3	+	++	0	2	3	+	++	0
2	4	—	++	a	2	4	+	++	0	2	4	+	++	0
2,5	2	—	++	a	2,5	2	+	++	0	2,5	2	+++	++	0
3	2	—	++	a	3	2	+	++	0	3	2	+++	++	0
4	2	—	++	a	4	2	+	++	0	4	2	+++	++	0
	2,5	++	++			2,5	++	++			2,5	++	++	
	3	++	++			3	++	++			3	++	++	
	4	++	++			4	++	++			4	++	++	
2,5		—	—		2,5		—	++		2,5		—	++	
3		—	—		3		—	++		3		—	++	
4		—	—		4		—	++		4		—	++	
4	4	—	++	a	4	4	+	++	0	4	4	+++	++	0

a—антагонизм, с—синергизм, о—отсутствие действия.

действия не обнаруживалось (табл. 2). Возможно, что этот незначительный синергизм действия зависел от засева небольшого числа микробов (50 000 микробных тел).

Изучение зависимости комбинированного действия сульфатаиазола и стрептомицина от дозы и времени введения препаратов было про-

Таблица 2

Зависимость комбинированного действия сульфатаиазола и синтомицина
от дозы и времени введения препаратов

Штамм Флекснер 12 сульфамидочувствительный (50 тыс. микробных тел)

Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия
сульфатаиазол 0,2 г/мл	синтомицин 1 г/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатаиазол 0,1 г/мл	синтомицин 2 г/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатаиазол 0,1 г/мл	синтомицин 1 г/мл	24 ч.	48 ч.	
5		++	++		5		++	++		5		++	++	
	5	++	++			5	—	++			5	++	++	
5	5	++	++	0	5	5	—	+++	0	5	5	++	++	0
2		—	—		2		—	++		2		—	++	
	2	++	++			2	+	++			2	++	++	
2	2	—	+	a	2	2	—	++	C	2	2	—	++	0
2	2,5	—	+	a	2	2,5	—	—	C	2	2,5	—	++	0
2	3	—	+	a	2	3	—	—	C	2	3	—	++	0
2	4	—	+	a	2	4	—	—	C	2	4	—	++	0
2,5	2	—	++	a	2,5	2	—	++	0	2,5	2	—	++	0
3	2	—	++	a	3	2	—	++	0	3	2	—	++	0
4	2	—	++	a	4	2	—	++	0	4	2	—	++	0
	2,5	+++	++			2,5	+	++			2,5	++	++	
	3	++	++			3	+	++			3	++	++	
	4	++	++			4	++	++			4	++	++	
2,5		—	—		2,5		—	++		2,5		—	++	
3		—	—		3		—	++		3		—	++	
4		—	—		4		—	++		4		—	++	
4	4	—	+++	a	4	4	++	++	0	4	4	+	++	0

ведено также на сульфамидочувствительных штаммах Флекснера (штаммы 2 и 4). Когда сульфатаиазол или стрептомицин применялись в бактериостатических или в суббактериостатических концентрациях (табл. 3) наблюдался синергизм действия как при одновременной даче препаратов, так и при увеличении промежутка времени между

Таблица 3

Зависимость комбинированного действия сульфатазозола и стрептомицина
от дозы и времени введения препаратов*

Штамм Флекснер 4 сульфамидочувствительный (200 тыс. микробных тел)

Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия
сульфатазозол 1 г/мл	стрептомицин 8 ед/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатазозол 0,5 г/мл	стрептомицин 16 ед/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатазозол 0,5 г/мл	стрептомицин 8 ед/мл	24 ч.	48 ч.	
5		++	+++		5		++	++		5		++	++	
	5	++	+++			5	++	++			5	++	++	
5	5	+++	+++		5	5	+++	+++		5	5	+++	+++	
2		—	+++	с	2		+++	++	с	2		++	+++	с
	2	+++	+++			2	+++	+++			2	++	+++	
2	"	—	—	с	2	2	—	—	с	2	2	+	++	с
2	2,5	—	—	с	2	2,5	—	—	с	2	2,5	+	++	с
2	3	—	—	с	2	3	—	—	с	2	3	+	++	с
2	4	—	—	с	2	4	—	—	с	2	4	++	++	о
2,5	2	—	—	с	2,5	2	—	—	с	2,5	2	++	+++	с
3	2	—	—	с	3	2	—	—	с	3	2	++	+++	с
4	2	—	—	с	4	2	—	—	с	4	2	++	++	о
	2,5	+++	++			2,5	+++	++			2,5	++	++	
	3	+++	++			3	+++	+++			3	++	++	
	4	+++	++			4	+++	+++			4	++	++	
2,5		—	++		2,5		+++	++		2,5	—	++	++	
3		—	++		3		+++	++		3	—	++	++	
4		—	++		4		+++	++		4		+++	++	
4	4	—	—	с	4	4	—	—	с	4	4	+	+++	с

введением одного препарата, а затем другого. Изменение очередности введения препаратов не отражалось на проявлении синергизма. Повидимому, синергическое действие сульфатазозола и стрептомицина носит взаимный характер,

При применении сульфатазозола в сочетании с стрептомицином в бактериоцидных и бактериостатических концентрациях ни разу не уда-

лось обнаружить антагонистического действия, независимо от времени добавления препаратов (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость комбинированного действия сульфатиазола и стрептомицина от дозы и времени введения препаратов
Штамм Флекснер 4 сульфамидочувствительный (200 тыс. микробных тел)

Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.				Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.				Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.				Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия
сульфатиазол 0,8 г/мл	стрептомицин 12 ед/мл	24 ч.	48 ч.	сульфатиазол 0,4 г/мл	стрептомицин 24 ед/мл		24 ч.	48 ч.	сульфатиазол 0,4 г/мл	стрептомицин 12 ед/мл	24 ч.	48 ч.		сульфатиазол 0,4 г/мл	стрептомицин 12 ед/мл	24 ч.	48 ч.			
5		++	++		5		++	++		5		++	++		5		++	++		
5	5	—	—	0	5	5	—	—	0	5	5	—	—	0	5	5	—	—	0	
2		—	—		2		—	—		2		—	—		2		—	—		
2	2	—	—	0	2	2	—	—	0	2	2	—	—	0	2	2	—	—	0	
2	2,5	—	—	0	2	2,5	—	—	0	2	2,5	—	—	0	2	2,5	—	—	0	
2	3	—	—	0	2	3	—	—	0	2	3	—	—	0	2	3	—	—	0	
2	4	—	—	0	2	4	—	—	0	2	4	—	—	0	2	4	—	—	0	
2,5	2	—	—	0	2,5	2	—	—	0	2,5	2	—	—	0	2,5	2	—	—	0	
3	2	—	—	0	3	2	—	—	0	3	2	—	—	0	3	2	—	—	0	
3,5	2	—	—	0	3,5	2	—	—	0	3,5	2	—	—	0	3,5	2	—	—	0	
4	2	—	—	0	4	2	—	—	0	4	2	—	—	0	4	2	—	—	0	
4	2,5	—	—	0	4	2,5	—	—	0	4	2,5	—	—	0	4	2,5	—	—	0	
4	3	—	—	0	4	3	—	—	0	4	3	—	—	0	4	3	—	—	0	
4	3,5	—	—	0	4	3,5	—	—	0	4	3,5	—	—	0	4	3,5	—	—	0	
4	4	—	—	0	4	4	—	—	0	4	4	—	—	0	4	4	—	—	0	
2,5		—	++		2,5		—	++		2,5		—	++		2,5		—	++		
3		—	++		3		—	++		3		—	++		3		—	++		
4		—	++		4		—	++		4		—	++		4		—	++		
4	4	—	++	с	4	4	—	++	о	4	4	—	++	о	4	4	—	++	о	

Многократно повторенные опыты по совместному действию сульфатиазола и стрептомицина дали аналогичные результаты.

Непостоянные результаты были получены при проверке совместного действия синтомицина и стрептомицина от времени введения и дозы препаратов. Так, при воздействии этих препаратов на сульфамидочувствительный штамм Флекснера 2, явного эффекта от действия данной комбинации не было обнаружено. Различные сочетания в дозах препаратов и в последовательности их введения во времени никак не отразились на их действии (табл. 5). При воздействии же синтомицина и стрептомицина на сульфамидочувствительный штамм Флекснера, 4 можно было установить антагонизм при добавлении пре-

Таблица 5

Зависимость комбинированного действия синтомицина и стрептомицина
от дозы и времени введения препаратов

Штамм Флекснер 2 сульфамидочувствительный (200 тыс. микробных тел)

Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия
синтомицин 10 г/мл	стрептомицин 4 ед/мл	24 ч.	48 ч.		синтомицин 5 г/мл	стрептомицин 8 ед/мл	24 ч.	48 ч.		синтомицин 5 г/мл	стрептомицин 4 ед/мл	24 ч.	48 ч.	
5	5	++	++		5	5	++	++		5	5	++	++	
5	5	++	++		5	5	++	++		5	5	++	++	
2	5	++	++	0	2	5	++	++	0	2	5	++	++	0
2	2	++	++	0	2	2	++	++	0	2	2	++	++	0
2	2,5	++	++	0	2	2,5	++	++	0	2	2,5	++	++	0
2	3	++	++	0	2	3	++	++	0	2	3	++	++	0
2	4	++	++	0	2	4	++	++	0	2	4	++	++	0
2,5	2	++	++	0	2,5	2	++	++	0	2,5	2	++	++	0
3	2	++	++	0	3	2	++	++	0	3	2	++	++	0
4	2	++	++	0	4	2	++	++	0	4	2	++	++	0
	2,5	++	++			2,5	++	++			2,5	++	++	
	3	++	++			3	++	++			3	++	++	
	4	++	++			4	++	++			4	++	++	
2,5		++	++		2,5		++	++		2,5		++	++	
3		++	++		3		++	++		3		++	++	
4		++	++		4		++	++		4		++	++	
4	4	++	++	0	4	4	++	++	0	4	4	++	++	0

препаратов через 2 часа после посева культуры. одновременно или с промежутками в 0,5, 1 и 2 часа (табл. 6).

Ранее проведенное изучение по совместному действию сульфатиазола и стрептомицина при одновременной даче этих препаратов [5] показало, что эта комбинация в эксперименте *in vivo* и *in vitro* со штаммами дизентерийных палочек обладала выраженным синергизмом. Серия проведенных опытов по зависимости комбинированного действия препаратов от времени их введения и дозы еще раз подчеркивает эффективность данной комбинации и преимущество ее перед другими сочетаниями при воздействии на дизентерийные бактерии.

При комбинации сульфатиазола и стрептомицина ярко проявлялся синергизм, независимо от времени введения препаратов, между тем как при совместном применении сульфатиазола и синтомицина, синтомицина и стрептомицина при сочетании определенных доз можно бы-

Таблица 6

Зависимость комбинированного действия синтомицина и стрептомицина
от дозы и времени введения препаратов
Штамм Флекснер 4 сульфамидочувствительный (200 тыс. микробных тел)

Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия	Время введения препаратов после посева культуры м. и ч.		Результат комбинированного действия		Оценка эффекта действия
синтомицин 5 г/мл	стрептомицин 12 ед/мл	24 ч.	48 ч.		синтомицин 2,5 г/мл	стрептомицин 24 ед/мл	24 ч.	48 ч.		синтомицин 2,5 г/мл	стрептомицин 12 ед/мл	24 ч.	48 ч.	
5		++	++		5		++	++		5		++	++	
		++	++				++	++				++	++	
		++	++				++	++				++	++	
5	5	—	—		5	5	—	—		5	5	—	—	
5	5	—	++	а	5	5	—	—	о	5	5	—	++	а
			++										++	
2		++	++		2		+++	+++		2		+++	++	
			++					++					++	
2	2	—	—		2	2	—	—		2	2	—	—	
2	2	—	++	а	2	2	—	—	о	2	2	—	++	а
			++										++	
2	2,5	—	++	а	2	2,5	—	—	о	2	2,5	—	++	а
			++										++	
2	3	—	++	а	2	3	—	—	о	2	3	—	++	а
			++										++	
2	4	—	++	а	2	4	—	—	о	2	4	—	++	а
			++										++	
2,5	2	—	++	а	2,5	2	—	—	о	2,5	2	—	++	а
			++										++	
3	2	—	++	а	3	2	—	—	о	3	2	—	++	а
			++										++	
4	2	—	++	а	4	2	—	—	о	4	2	—	++	а
			++										++	
	2,5	—	—			2,5	—	—			2,5	—	—	
	3	—	—			3	—	—			3	—	—	
	4	—	—			4	—	—			4	—	—	
2,5		++	++		2,5		+++	++		2,5		+++	++	
			++					++					++	
3		++	++		3		+++	++		3		+++	++	
			++					++					++	
4		++	++		4		+++	++		4		+++	++	
			++					++					++	
4	4	—	++	а	4	4	—	—	о	4	4	—	++	а
			++										++	

ло установить антагонизм при увеличении промежутка времени на 0,5, 1 и 2 часа между введением одного препарата, а затем другого.

В ы в о д ы

1. Сочетание бактериостатических или суббактериостатических концентраций сульфатаизола со стрептомицином усиливает антибактериальное действие этих препаратов независимо от времени и очередности введения их после засева культуры. При комбинации бактери-

цидных концентраций сульфатиазола и стрептомицина ни разу не удалось обнаружить антагонистического действия.

2. При комбинированном применении сульфатиазола и синтомицина, синтомицина и стрептомицина, при сочетании определенных доз, был установлен антагонизм в поздние часы введения препаратов после засева культуры.

3. Полученные в эксперименте данные указывают на то, что проблема синергизма и антагонизма химиотерапевтических препаратов является сложной, требующей своего дальнейшего изучения.

Вместе с тем, они устанавливают преимущество комбинации сульфатиазола и стрептомицина при одновременном введении препаратов в различных концентрациях по сравнению с другими сочетаниями при воздействии на дизентерийные палочки.

Институт тонкой органической химии

Академии наук Армянской ССР

Поступило 8 V 1957

ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ԶԱՔԱՐՅԱՆ

ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ՀԱՄԱՏԵՂ (ԿՈՄԲԻՆԱՅՎԱԾ) ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԿԱՌՈՒՄԸ ՆՐԱՆՅ ՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՅ ԵՎ ԴՈՋԱՅԻՅ

Ա մ փ ո ւ լ մ

Դրականությունը տվյալներից հայտնի է, որ որոշ նյութեր ազդում են գլխավորապես հանգիստ վիճակում գտնվող, իսկ մյուսները՝ բազմացող կուլտուրաների վրա:

Այդ կապակցությամբ մեծ նշանակություն ունի ցանքանյութերի քանակությունը, որովհետև մասնավոր ցանքի դեպքում ավելի արագ է ավարտվում միկրոբների աճի լողարիթմիկ փուլը և սկսվում է ստացրոնարը, որի վրա դեղանյութերն ավելի թույլ են ազդում: Բացի դրանից, պետք է նկատի ունենալ, որ բակտերիաները, որոնք մի պրեպարատի ազդեցությունից հետո պահպանել են իրենց կենսատեսակությունը, կարող են այլ կերպ ընկալել տրված պրեպարատների հետագա համատեղ (կոմբինացված) ազդեցությունը:

Այդ տեսակետից հետաքրքրական էր ուսումնասիրել պրեպարատների դոզաների և նրանց տարրեր ժամանակներում ներարկվող նշանակությունը դեղանյութերի համատեղ (կոմբինացված) անտրակտերիալ ազդեցության էֆեկտիվության համար:

Փորձերը ղրվել են *in vitro* դեղենտերիալի ցուպիկների վրա: Ուսումնասիրվել է սուլֆամիդազոլի (նատրիումական աղ), ստրեպտոմիցինի և սինտոմիցինի ազդեցությունը:

Սուլֆամիդազոլի և ստրեպտոմիցինի կոմբինացիայի դեպքում վառ արտահայտվում է սինէրգիզմը, անկախ պրեպարատների ներարկման ժամանակից, իսկ սուլֆամիդազոլի ու սինտոմիցինի կամ սինտոմիցինի ու ստրեպտոմիցինի

նի համատեղ կիրառման դեպքում, որոշ պոզանների զուգակցման ժամանակ կարելի է հալտնարները անտազոնիզմ, երբ այդ պրեպարատների ներարկումների միջև ընկած ժամանակաշրջանը երկարում է 0,5,1 կամ 2 ժամով:

Էքսպերիմենտալ ուսումնասիրությունների ժամանակ ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ քիմիոթերապևտիկ պրեպարատների անտազոնիզմի ու սինէրգիզմի պրոբլեմը չափազանց բարդ է և պահանջում է հետագա լուրջ ուսումնասիրություն:

Մինչև ժամանակ մեր տվյալները ցույց են տալիս սուլֆաթիազոլի և ստրեպտոմիցինի կոմբինացիայի առավելությունը մյուս կոմբինացիաների նկատմամբ: Այդ առավելությունն ավելի ակնհայտ է դառնում, երբ նշված պրեպարատների տարբեր կոնցենտրացիաները տարբեր ժամանակներում են ներարկվում զիզկնտերիալի հարուցչի կուլտուրայի մեջ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Jawetz E., Gunnison J. Speck R. Coleman Arch. Intern. Med. 87, 3, 349—359, 1951.
2. Chabbert, I. Ann. Inst. Pasteur 84, 3, 544—561, 1953.
3. Bliss E., Warth, P., Bull. I. Hopk. Hosp. 90, 2, 140—170, 1952.
4. Jawetz E., Gunnison I. Gen. Microb. 10, 2, 191—198, 1954.
5. Тер-Захарян, Ю. З. Известия Академии наук АрмССР (биол. и сельхоз. науки), VIII, 8, 1955.