

Մ. Կ. ՍԵՎԱԿ, ԲԱՐԲԱՐԱ ԷՇՏՈՆ

ԴԵՂԱԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ԶԱՐԳԱՑՈՒՄՆ ՈՒ ԿԱՆԽՈՒՄԸ

Շրջապատի նոր պայմանների նկատմամբ բոլոր օրգանիզմների կողմից ցուցաբերված դիմադրողականության զարգացման ունակությունը հանդիսա-
ցել է երկրագնդում կյանքի շարունակման կարևոր գործոն: Բայց և այնպես,
որոշ էակների վրա այն ունեցել է հակառակ ազդեցություն: Այս տեսակետից,
մարդկանց համար ամենավնասակարը որոշ միկրոբների կողմից՝ նրանց դեմ
զգտագործվող «հրաշագործ» դեղանյութերի նկատմամբ ձեռք բերված կայու-
նությունն է:

Պաթոգեն միկրոօրգանիզմների մահացու դեղանյութերի նկատմամբ կա-
յուն շտամներ առաջացնելու յուրահատուկ ունակությունը, որոնք հետագա-
յում ձեռք են բերում այս նույն դեղանյութերի ներկայությամբ նույնիսկ աճե-
լու և բազմանալու ունակություն, չէր պարզվել մինչև ներկա դարի առաջին
տասնամյակում Պոլ Էռլիխի և աշխատակիցների կատարած հայտնի քիմիա-
բուժական հետազոտությունները: Տարիների ընթացքում դեղանյութերի ավելի
շատ տեսակների հանդես գալը և լայն կիրառումը այս հարցին տվեցին ավելի
յուրջ բնույթ: Ժամանակակից քիմիաբուժության զարգացմամբ սուլֆոնամի-
դային պրեպարատների և անտիբիոտիկների նկատմամբ առաջացած միկրո-
բային կայունությունը դարձավ բժշկական և գիտական խնդիր: Վերջերս հայտ-
նի է դարձել, որ նույնպիսի հարմարվողականություն տեղի է ունենում նաև
չարորակ ուռուցքային բջիջներում ճառագայթմամբ և քիմիական նյութերով
բուժելիս, և որ վիրուսները նույնպես կարող են առաջացնել նման դեղակա-
յունություն, որով և խանգարվում է վիրուսային ինֆեկցիաների բուժումը:

Այս ազդեցությունների վտանգը պատճառ հանդիսացավ ծավալուն հե-
տազոտությունների՝ դրանք հասկանալու և դրանց դեմ պայքարելու նպատա-
կով: Փորձերը կատարվում են զանազան անտիբիոտիկներով՝ առանձին և
խմբերով վերցրած: Հետազոտվում է անտիբիոտիկների ազդման մեխանիզ-
մը, համեմատվում են նորմալ և կայուն շտամների բիոքիմիական և գենե-
տիկ տարբերությունները: Այս հետազոտությունները դեռևս չեն բերել անտի-
բիոտիկների նկատմամբ կայուն միկրոբներ կամ այլ միկրոօրգանիզմներ
առաջացնելու հաստատ միջոցառումների: Անտիբիոտիկների կամ դեղանյու-
թերի սինթետիկ զուգակցումը փորձի կամ սխալի միջոցով լի է անորոշույն-
ներով կամ էլ կարող է բերել հակառակ ազդեցության: Այս փորձերը չեն բե-
րել մի դեկավար սկզբունքի մշակման, որով հնարավոր լիներ պայքարել դե-
ղակայունության երևույթի դեմ:

Դեղակայուն շտամների առաջացման կանխումը¹

Նախորդ հոդվածներում [1, 2] հաղորդվել էր, որ սպերմինը որևէ անտիբիոտիկի հետ զուգակցելիս կանխում է դեղակայուն շտամների առաջացումը *Staphylococcus aureus*-ից, *Escherichia coli*-ից և *Aerobacter aerogenes*-ից: Այս աշխատանքում հակամալերիային դեղանյութ ատաբերինը («քինակրին») օգտագործվում է սպերմինի փոխարեն: Ատաբերինն օգտագործվել է ելնելով նրանից, որ սպերմինի և ստրեպտոմիցինի նման այն կայուն միացություն է տալիս նուկլեաթթուների հետ, իսկ հայտնի է, որ դիմադրողականության հատկանիշի կոդը գտնվում է DNA-ի (դեզոքսիրիբոնուկլեաթթվի) մեջ [3]:

Սրանից ելնելով մեզ մոտ միտք առաջացավ, որ ատաբերինի զուգակցումը DNA-ի հետ կարող է կանխել անտիբիոտիկի հանդեպ դիմադրողականության առաջացնող հատկությանը նորմալ բակտերիաների մոտ: Այս գործող հիպոթեզը համալրվում է հետևյալ արդյունքներով:

Ատաբերինի և այլ անտիբիոտիկների հետ ստացված արդյունքները ներկայացվում են 1 աղյուսակում: Կարելի է տեսնել, որ խլորոմիցետինը, տետրացիկլինը, էրիթրոմիցինը, նովոբիոցինը, պենիցիլինը, սուլֆաթիազոլը և ստրեպտոմիցինը՝ յուրաքանչյուրն ատաբերինի հետ միասին ունեն բակտերիոցիդ ազդեցություն: Ատաբերինի բացակայության դեպքում առաջանում է ավելի մեծ դիմադրողականություն ունեցող մի ստաֆիլոկոկային շտամ: Նույն ձևով, ինչպես ցույց է տրված 2 և 4 աղյուսակներում, *E. coli*-ի դիմադրողական շտամ չի առաջանում ատաբերինը ստրեպտոմիցինի կամ սուլֆաթիազոլի հետ տալիս: 3-րդ աղյուսակի տվյալները ցույց են տալիս, որ *E. coli*-ի ստրեպտոմիցինի նկատմամբ կայուն շտամները կարողանում են աճել ստրեպտոմիցինի և 250 մկգ ատաբերինի պայմաններում: Մյուս կողմից, նույն կայուն շտամը ոչնչանում է նույնիսկ 1 մկգ սուլֆաթիազոլի և 100 մկգ ատաբերինի դեպքում: Այս միջավայրը սննդային ազարի վրա չի ապահովում որևէ գաղութի աճ:

Հատուկ ուշադրության է արժանի P-ամինոբենզոյաթթվի (PABA) ազդեցությունը սուլֆաթիազոլային արգելակման վրա՝ ատաբերինի ներկայությամբ և առանց ատաբերինի (աղյուսակ 1, սիստեմներ 27—29): Ատաբերինի բացակայության դեպքում սուլֆաթիազոլի արգելակող ազդեցությունը կամ բացակայում է, կամ հեշտությամբ հակադրվում է PABA-ի կողմից: Ատաբերինի առկայության պայմաններում, երբ PABA-ն ավելի թույլ է նախազգում սուլֆաթիազոլային արգելակման վրա, բակտերիայի վրա ատաբերինի և սուլֆաթիազոլի յուրահատուկ կանխող ազդեցությունը վերջապես անհետանում է:

Մի բակտերիային շտամ, որը մեկ անգամ աճեցվում է ստրեպտոմիցինի առկայությամբ, հետո հաջող կերպով աճում է այս անտիբիոտիկի և սպերմինի կամ ատաբերինի զուգակցման պայմաններում: Այլ խոսքով, եթե կայունությունը մեկ անգամ ձեռք է բերվում որևէ շտամի կողմից, ատաբերինի կամ սպերմինի և անտիբիոտիկի զուգորդումը անազդեցիկ է դառնում: Այսպես օրինակ, 100 մկգ/մլ ստրեպտոմիցինի մեջ մի անգամ աճած պոպուլյացիայի 2 բջիջներ 100 միլիոն զգայուն նորմալ բջիջներին ավելացնելիս ազատ աճում են ստրեպտոմիցինի և սպերմինի կամ ատաբերինի առկայության պայ-

¹ Այս աշխատանքում օգտագործված էքսպերիմենտալ պայմանները նույնն են, ինչ որ նախկին ուսումնասիրություններում (1, 2):

Staphylococcus aureus 3A-ի զգայուն պոպուլացիայից անտիբիոտիկակայուն շտամների առաջացման կանխումը

Աճման սիստեմ (ավելացված նյութերը մկգ/մլ)	Աճը ըստ պոպուլյացիայի ցուցանիշների հետևյալ ժամերի ընթացքում							
	0	14—18	43—46	65—90	114—118	138—148	168—186	209—312
Ոչինչ	3	276	248	—	—	—	—	—
Ատաբրին 80	8	230	214	—	—	—	—	—
Ատաբրին 160	5	194	204	—	—	—	—	—
Քլորոմիցետին 7	8	26	38	37	—	232	—	—
Քլորոմիցետին 8	3	17	22	19	—	20	150	—
Քլորոմիցետին 7+ատաբրին 160	9	16	23	23	—	24	31	—
Քլորոմիցետին 8+ատաբրին 160	6	21	23	25	—	27	33	—
Տետրացիկլին 1,0	5	18	16	16	—	235	232	—
Տետրացիկլին 2,5	3	16	18	18	—	21	22	250
Տետրացիկլին 1,0+ատաբրին 160	2	16	20	17	—	20	24	20
Տետրացիկլին 2,5+ատաբրին 160	3	15	21	20	—	26	28	30
Էրիթրոմիցին 2,5	2	15	13	98	—	226	—	—
Էրիթրոմիցին 2,5+ատաբրին 80	0	13	14	14	—	20	—	—
Էրիթրոմիցին 2,5+ատաբրին 160	8	26	26	26	—	26	26	26
Նոփոթինոցին 5	7	14	20	214	—	—	—	—
Ատաբրին 100	8	216	220	—	—	—	—	—
Նոփոթինոցին 5+ատաբրին 100	9	18	28	27	—	25	24	—
Պենիցիլին 0,2 (պատվաստանյութ, 0,5+10 ⁸ /5մլ)	7	152	132	—	—	—	—	—
Պենիցիլին 0,5	9	62	152	—	—	—	—	—
— Ատաբրին 100	7	218	216	—	—	—	—	—
Պենիցիլին 0,2+ատաբրին 100	3	—	—	5	5	5	—	11
Պենիցիլին 0,5+ատաբրին 100								
Սուլֆաթիազոլ (պատվաստանյութ 25 բջիջ/5 մլ)	0	—	—	2	2	4	—	8
— PABA 5—40	0	32	256	—	—	—	—	—
— Ատաբրին 100	0	0	0	5	—	27	180	—
— Ատաբրին 100+PABA 5—40	0	0	0	3	—	157	158	—
Սուլֆաթիազոլ 100	0	0	37	157	215	—	—	—
Սուլֆաթիազոլ 100+PABA 5	0	47	236	—	—	—	—	—
Սուլֆաթիազոլ 100+ատաբրին 100	0	0	1	8	—	15	22	—
Սուլֆաթիազոլ 100+ատաբրին 100+PABA 5	0	3	8	72	—	185	193	—

Աճման մեջավայր. աղեր—գլյուկոզա+1% կադեինի հիդրոլիզատ+20 մկգ տրիպտոֆան+1 մկգ թիամին+1 մկգ նիկոտինամիդ: Պատվաստանյութ՝ 1×10⁸ բջիջ/5 մլ. մեջավայր, հավաքված 0,5% գլյուկոզա-մասջրային խառնուրդի մեջ աճման դեպքում:

մասններում: Արդյունքները ցույց են տալիս, որ մեր սիստեմը ընտրողաբար ոչնչացնում է բոլոր 100 միլիոն զգայուն բջիջները և թույլ է տալիս միայն երկու իրոք կայուն, բջիջների բազմացումը: Ուստի, եթե 100 միլիոն նորմալ բջիջների մեջ լինեին թեկուզ միայն երկու բնականորեն կայունություն ձեռք բերած բջիջներ մեր սիստեմը ընտրողաբար թույլ կտար նրանց բազմացումը անտիբիոտիկի և սպերմինի կամ ատաբերինի խառնուրդում: Մյուս կողմից, պետք է նշել այն փաստը, որ կայուն շտամն առաջանում է 100 միլիոն նորմալ բակտերիաներից, որոնք աճեցվել են միայն անտիբիոտիկ պարունակող միջավայրում: Ուստի, կարելի է եզրակացնել, որ այս նորմալ բակտերիաների մեջ հանդես են գալիս որոշ մուտանտներ, որոնք օժտված են կայուն դառնալու ունակությամբ: Անտիբիոտիկը արագացնում է նրանց կայունություն ձեռք բերելու հատկությունը: Ատաբերինը կամ սպերմինը անտիբիոտիկի հետ զուգորդելիս, վերջինիս այսպիսի միջամտությունը կանխվում է:

Խաչաձև կայունություն ունեցող շտամների առաջացման որոշումը և կանխումը

Ինչպես արդեն քննարկվեց այստեղ, ատաբերինը կամ սպերմինը անտիբիոտիկի հետ զուգորդվելիս կորցնում են իրենց ազդեցությունը, երբ բակտերիային շտամը ձեռք է բերել դիմադրողականություն տվյալ անտիբիոտիկի հանդեպ մեկ կամ ավելի նախնական աճեցման միջոցով: Սակայն ատաբերինը կամ սպերմինը խիստ ազդեցիկ են դառնում մի այլ անտիբիոտիկի հետ զուգորդելիս, որի ազդեցությանը բակտերիային շտամը նախօրոք չի ենթարկվել: Սպերմինի կամ ատաբերինի բացակայության դեպքում մի անտիբիոտիկի նկատմամբ կայունություն ձեռք բերած շտամը կարող է կայուն դառնալ նաև երկրորդ կամ երրորդ անտիբիոտիկի նկատմամբ: Սովորաբար, պենիցիլինի նկատմամբ կայունություն ձեռք բերած շտամի՝ ստրեպտոմիցինի ներկայությամբ զարգանալու ունակությունը վերագրվում է այս վերջին անտիբիոտիկի ոչ սպեցիֆիկ խաչաձև կայունությանը: Ելնելով անտիբիոտիկների նկատմամբ կայունություն ձեռք բերած շտամների գոյություն ունեցող «ընտրական տեսությունից», վերոհիշյալ փաստերին կարելի է տալ երկու մեկնաբանություն. առաջինը, որ պենիցիլինակայուն բջիջները, որոնք օգտագործվել են որպես պատվաստանյութ՝ կրկնակի մուտանտներ են, և երկրորդը, որ նրանք պարունակում են որոշակի քանակությամբ կրկնակի մուտանտներ, որոնք ընտրվել են ստրեպտոմիցինի միջոցով, տալով կոկերի մի պոպուլյացիա, որ կայուն է երկու անտիբիոտիկների հանդեպ: Սակայն, ելնելով այն փաստից, որ ստրեպտոմիցինակայուն բջիջները չեն ենթարկվում ստրեպտոմիցինի և սպերմինի կամ ատաբերինի միացյալ ազդեցությանը, ինչպես նաև նկատի ունենալով այն, որ պենիցիլինակայուն բջիջները ոչնչանում են ստրեպտոմիցինի և սպերմինի կամ ատաբերինի զուգակցումից, տրամաբանական կլիներ եզրակացնել, որ պենիցիլինակայուն շտամը ոչ կրկնակի կայունություն ունեցող մուտանտ է և ոչ էլ ունի ոչ սպեցիֆիկ խաչաձև կայունություն ստրեպտոմիցինի հանդեպ՝ նախքան վերջինիս ազդեցությանը ենթարկվելը: Վերոհիշյալ փաստերի հիման վրա, կարելի է հետևաբար ենթադրել, որ պենիցիլինակայուն շտամից ստրեպտոմիցինակայուն շտամի աստիճանական առաջացումը արդյունք է կայունության նոր հատկանիշի ձեռք բերման: Սպերմինի կամ ատաբերինի առկայու-

թյան դեպքում կայունության նոր հատկանիշի ձեռք բերում տեղի չի ունենում [1]:

Հիվանդանոցների լաբորատորիաներում այս սիստեմը տալիս է հուսալի և դործնական մի մեթոդ, որոշելու համար կրում է արդյոք շտամը խաչաձև

Աղյուսակ 2

Նորմալ Escherichia coli-ի շտամից դեղակայուն շտամների առաջացման կանխումը ստրեպտոմիցինի և ատաբրինի զուգակցման դեպքում

Աճման սիստեմները (ավելացումները մկգ/մլ)	Աճը ըստ պղտորման ցուցանիշների հետևյալ ժամերի ընթացքում			
	0	21	45	117
Ոչինչ	7	167	—	—
Ստրեպտոմիցին 10	13	143	—	—
Ստրեպտոմիցին 30	8	23	162	—
— ատաբրին 40	11	98	156	—
Ստրեպտոմիցին 10 + ատաբրին 40	9	6	6	4
Ստրեպտոմիցին 30 + ատաբրին 40	15	14	16	15

Պատվաստանյութ 2×10^8 բջիջ 5/մլ, աղեր-դլյուկոզա $10/0$ կազեինի հիդրոլիզատի միջավայրում: Աճը դլյուկոզա-մասջրային խառնուրդում վերևում եղած կոնտրոլ թվերի կեսն է: Սակայն, դեղանյութերի ազդեցությունը աճման վրա նույնն է:

կայունություն այլ անտիբիոտիկների նկատմամբ թե՛ ոչ: Այս սիստեմը օգտագործելով կարելի է նաև որոշել, թե որ անտիբիոտիկը սպեքմինի կամ ատաբրինի հետ զուգորդելիս ամենաազդեցիկն է կանխելու համար արդեն կայուն շտամից լրացուցիչ դիմադրողական հատկանիշներ ունեցող շտամի առաջացումը:

Կայուն շտամների առաջացման կանխումը «ընտրությունը» բացառող սիստեմներում

1-ին աղյուսակում բերված արդյունքները Staphylococcus aureus-ի զգայուն շտամի վրա որևէ դեղորայքի և ատաբրինի ցուցաբերած բնորոշ ազդեցության ուղղակի էքսպերիմենտալ տվյալների արտացոլումն է: Այս փորձերում մուտանտներ ընտրելու հնարավորությունը՝ որպես կայուն շտամներ, որոնք ըստ «ընտրողական տեսության» բնականորեն գոյություն ունեն, ժխտվում է: Աճի արագությունը որոշվում է գաղութի քանակներով: Որպես պատվաստանյութ օգտագործվել է յուրաքանչյուր 5 մլ միջավայրին՝ 20—25 բջիջ: Հեղուկ միջավայրում աճի գաղութային հաշվարկը կատարվել է 0, 18, 24, 42, 72 ժամվա ընթացքում: 100 մգկ սուլֆաթիազոլ կամ 100 մկգ ատաբրին պարունակող սիստեմներում ոչ մի ժամանակամիջոցում բջիջների քանակի նվազում չի նկատվել: Երբ սուլֆաթիազոլին ավելացվում է ատաբրին՝ բջիջների քանակը, կայուն է առաջին 24 ժամում, այնուհետև աստիճանաբար նվազում է և 72 ժամ հետո ոչ մի գաղութ չի աճում:

Այն փաստը, որ երբ սուլֆաթիազոլը կամ ատաբրինը առանձին են վերցնում բջիջների քանակը անփոփոխ է մնում մի քանի ժամ նախքան նրանց բազմացումը, պարզորեն ցույց է տալիս, որ բջիջները չեն ոչնչացել և ենթա-

դրավող «բնականորեն հանդիպող մուտանտների» ոչ մի ընտրություն տեղի չի ունեցել սկզբնական պատվաստանյութից, որը պարունակել է 4—5 բջիջ/մլ: Այսպիսի հնարավորությունը բացառվում է նաև ելնելով այն փաստից, որ բոլոր բջիջները ոչնչացվել են սուլֆաթիազոլի և ատաբերինի միասին ավելացնելու դեպքում, որը կարելի է բացատրել բոլորի նորմալ զգայնությամբ: Սակայն այն փաստը, որ նորմալ բջիջները աճում են սուլֆաթիազոլի առկայությամբ մի փոքր ուշացումով, ցույց է տալիս, որ դեղանյութը ազդել է բջիջի նյութափոխանակության վրա, որի շնորհիվ չեզոքացվել է սուլֆաթիազոլի բակտերիոստատիկ ազդեցությունը: Այս ուսումնասիրությունների եզրակացությունները հաստատվում են դոկտորներ Իշիի [10] և Յոկոտայի [11] հետ կատարած մեր նախկին հետազոտություններով, որտեղ ցույց է տրված, որ սուլֆաթիազոլի ենթամահացու քանակները օգտագործելու դեպքում բջիջների 50—82%-ն իր գոյությունը պահպանում է, որը որոշվել է գաղութների հաշվարկումով, այդ ժամանակ բջիջների մեծ մասում նկատվում է ֆուլթիլիսինթեզող ֆերմենտների ավելացում, որով և դեղանյութի արգելակող ազդեցությունը հակազդվում է:

Մի այլ անակնկալ դիտում, որը վերջերս է նկատվել և որի մասին խոսվելու է այլ հոդվածում, այն է, որ ստաֆիլոկոկները խոր փոփոխության են ենթարկվում մեկ կամ երկու անգամ միայն սուլֆաթիազոլի միջավայրում աճեցնելիս, նրանք խիստ զգայուն են դառնում մաքուր ատաբերինի հանդեպ: Ինչպես ցույց է տրված 1-ին աղյուսակում, նորմալ բջիջները, որոնք նախօրոք չեն աճեցվել սուլֆաթիազոլի միջավայրում առանց դժվարության դիմանում են ատաբերինի ազդեցությանը:

Ք ն ն ա Ր Կ ու մ

Տարբեր հազորդումներում նշվել է, որ DNA-ն բակտերիաների դեղակայուն հատկանիշի ծագման օջախն է հանդիսանում [3]: Ուստի մենք մտածեցինք, որ որևէ նյութ, որն ընդունակ է DNA-ի հետ սերտ կապվելու, պետք է այս կամ այն կերպ ազդի բակտերիաների դիմադրողականության հատկանիշի զարգացման վրա: Ստրեպտոմիցինը [4], սպերմինը [5] և ատաբերինը («քինակրին») [6] ինչպես և դիամինոակրիդինները, ինչպիսին է ակրիդին նարընջազույնը [7], կապվում են նուկլեինաթթվի հետ: DNA-ն պարունակում է թթուֆոսֆատային խմբեր, սպերմինը պարունակում է 2 երկրորդային և 2 առաջնային ամինո խումբ, ատաբերինը պարունակում է բացի ակրիդինային կորիզից նաև մեկ երկրորդային և մեկ երրորդային հիմնային ամինոխմբեր՝ մոլեկուլի ալիֆատիկ կողմնային շղթայում, իսկ ստրեպտոմիցինը ունի երկու գուանիդին և մեկ երրորդային հիմնային ամին խմբեր: DNA-ի թթվային խումբերը և այլ նյութերի հիմնային խմբերը փոխազդում են միմյանց հետ տալով տարբեր կայունություն ունեցող զանազան միացություններ:

Ստրեպտոմիցին—DNA, սպերմին—DNA և ատաբերին—DNA միացությունները նստվածքներ են տալիս: Սպերմինը և ստրեպտոմիցինը DNA-ին միանալիս տալիս են շղիալիզավող միացություններ [8], նրանք «ցելոֆանային» թաղանթի միջով չեն անցնում, որը ցույց է տալիս, որ այս բաղադրությունները հեշտությամբ չեն դիսոցվում:

Ռեակցիայի մեջ մտնող նյութերի միջև տեղի ունեցող մրցակցության էմպիրական բնույթը: Նկատի ունենալով միատեսակ հիմնային խմբերի առկա-

յությունը սպերմինի, ատաբրինի և ստրեպտոմիցինի մեջ, պետք է հաշվի առնել DNA-ի և բակտերիալ կառուցվածքային տարրերի թթվային խմբերի հանդեպ նրանց միջև տեղի ունեցող մրցակցությունը: E. coli-ի ութոսոմային սիստեմում C^{14} -վալինի ներդրումը մրցակցաբար արգելակվում է սպերմինի և տեմում C^{14} -վալինի ներդրումը արգելակվում է 36%-ով ստրեպտոմիցինի կողմից [8]: C^{14} -վալինի ներդրումը արգելակվում է 36%-ով 100 մկգ սպերմինի և 92%-ով 100 մկգ ստրեպտոմիցինի կողմից: Ստրեպտոմիցինի արգելակող ազդեցությունը իջնում է 44%-ով սպերմինի առկայության դեպքում: Արգելակման այս նվազումը կախված չէ մրցակիցների ավելացման

Աղյուսակ 3

Escherichia coli-ի ղեղակայուն շտամի աճման կասեցման խափանումը ստրեպտոմիցինի և ատաբրինի զուգակցման դեպքում

Աճման սիստեմ (ավելացումները մկգ/մլ)	Աճը ըստ պրոտրոման ցուցանիշների հետևյալ ժամերի ընթացքում				
	0	4	22	47	118
Ոչինչ	0	41	61	67	74
Ստրեպտոմիցին 1.000	5	38	61	68	78
— Ատաբրին 250	10	33	74	91	100
Ստրեպտոմիցին 100 + ատաբրին 250	8	27	57	61	70

Պատվաստանյութ. 10×10^8 բջիջ 5/մլ, 0,5% զլյուկոզամասջրում:

հերթականությունից: Այս արդյունքները կարելի է մեկնաբանել, ելնելով սպերմինի՝ տվյալ սիստեմի ընդհանուր ռեակտիվ կենտրոնների հանդեպ ունեցած զգալի քիմիական խնամակցությունից, որի հետևանքով նա նվազեցնում է ստրեպտոմիցինի արգելակումը, հասցնելով այն իր սեփական արգելակման մակարդակին: Այս երևույթը կապված նրանց զուգակցված ազդեցության հետ զգայուն բակտերիաների վրա հարց է առաջացնում կարող է արդյո՞ք ստրեպտոմիցինը մրցակցաբար փոխարինել սպերմինին, դուրս մղելով նրան բակտերիային DNA-ի հետ կապված կոմպլեքսից և այսպիսով չեզոքացնել նրանց միացյալ ներգործությունը՝ կայուն շտամների առաջացումը կանխելու գործում: Այսպիսի իրադրություն կստացվեր, եթե ստրեպտոմիցինը կարողանար փոխարինել սպերմինին բակտերիաների ռեակտիվ կենտրոններում, մի երևույթ, որը չի նկատվել:

Սպերմինը իր 2 երկրորդային և երկու առաջնային հիմնային ամին խմբերով խիստ ակտիվ է: Սպերմինիցինը որն ունի մեկ երկրորդային և երկու առաջնային հիմնային ամին խմբեր, նվազ ակտիվ է: Ի հակադրություն դրան, պուտրեսցինը և կադավերինը միայն երկու առաջնային ամին խմբերով և ադամախինը մեկ գուանիդին և մեկ առաջնային ամին խմբերով ակտիվ չեն: Ընդհանրապես, ալկիլամինների հիմնային հատկությունը ավելի մեծ է, քան ամոնիակինը և աճում է ներմուծվող ալկիլների թիվը մեծացնելիս: Այս հիման վրա երրորդային ամին խումբը կմիանա DNA-ի թվային խմբերին ավելի սերտորեն՝ քան երկրորդայինը, իսկ այս վերջինը ավելի սերտորեն՝ քան առաջնային ալկիլամինային խմբերը: Պուտրեսցինի, կադավերինի և ադամախինի հավանաբար նրանց առավել թույլ կապվելու հետևանքով է, որով նրանք ավելի հեշտությամբ են տեղակայվում ստրեպտոմիցինով: Այս մասին են խոսում Ֆելսենֆելդի և Հուանգի [9] կողմից ստացված տվյալները:

որոնց համաձայն սպերմինը ավելի ամուր է միանում նուկլեաթթուներին, քան պատրեսցինը:

Ակրիֆլավինի և ակրիդին նարնջագույնի մրցակցական տեղակալումը ստրեպտոմիցինով նրանց DNA-ին միացությունից [7] քիչ է համատեղվում այն արդյունքների հետ, որոնք ստացված են ատաբերինի դեպքում: Քանի որ ակրիֆլավինի երկու առաջնային ամին խմբերը և ակրիդին նարնջագույնի երկու դիմեթիլամին խմբերը անմիջապես միացված են արոմատիկ կորիզին, դրանց կարելի է համարել ավելի թույլ հիմքեր, քան առաջնային, երկրորդային, երրորդային ալիֆատիկ ամինները: Այս տարբերությունը բխում է ալիֆատիկ ռադիկալի հիմնային բնույթից, ի հակադրություն արոմատիկ ռադիկալի թթվային բնույթի: Ուստի դրանց խնամակցության աստիճանը DNA-ի հետ տարբեր կլինի: Ստրեպտոմիցինը կարող է հեշտությամբ տեղակալել արոմատիկ ամիններին, բայց չի կարող տեղակալել ալիֆատիկ ամիններին, կամ կտեղակալի նրանց ավելի մեծ դժվարությամբ: Հետևաբար, դիմադրողականության առաջացումը կանխելու տեսակետից ակրիֆլավինը կամ ակրիդին նարնջագույնը կարելի է համեմատել պոտրեսցինի, կադավերինի և ագմատինի հետ: Ի հակադրություն դրան, կարելի է սպասել, որ ատաբերինը սպերմինի նման ավելի ամուր կմիանա DNA-ին՝ շնորհիվ ճյուղավորված ալիֆատիկ կողմնային շղթայում իր ունեցած երկրորդային և երրորդային ամին խմբերի: Երկու միջավայրում էլ՝ աղեր-գլյուկոզա-կազեին հիդրոլիզատ կամ գլյուկոզա-մասջուր աճման միջավայրի հետ դրված փորձերում ստրեպտոմիցինի կողմից ատաբերինի տեղակալման ոչ մի փաստ չի նկատվել: Չի նկատվել նաև նման փաստ գլյուկոզա-մասջուրում աճող ստաֆիլոկոկերի մոտ: Սակայն, երբեմն ստաֆիլոկոկերը աճել են աղեր-գլյուկոզա-կազեին հիդրոլիզատի միջավայրում, որը պարունակում էր ստրեպտոմիցին, ատաբերին և 3% ֆոսֆատային աղեր: Միջավայրի ֆոսֆատի խտության իջեցումը 3%-ից 1%-ի կանխում է ստաֆիլոկոկերի աճը ստրեպտոմիցինի և ատաբերինի ներկայությամբ 163 ժամ ինկուբացիոն ժամանակաշրջանում: Այսպիսով, ստրեպտոմիցինը չի տեղակալում ատաբերինին այս սիստեմներում:

Աղյուսակ 1-ում բերված այլ անտիբիոտիկների կառուցվածքի համեմատությունից երևում է, որ նրանցից ոչ մեկը չունի այնպիսի ամին խմբեր, որոնց կարելի է նմանեցնել ստրեպտոմիցինամինի խմբին: Ուստի չի կարելի սպասել, որ նրանք մրցակցության հետևանքով կկարողանան տեղակալել ատաբերինին: Փաստորեն նրանցից յուրաքանչյուրը ատաբերինի հետ միասին կանխում է ստաֆիլոկոկերի զգայուն պոպուլյացիայից կայուն շտամների առաջացումը:

Երբ DNA-ն դիտում ենք որպես ստրեպտոմիցինի ներգործության վայր կայունության երևույթի միջամտության հարցում, պետք է նաև հաշվի առնել այն փաստը, թե արդյոք կարելի է աղյուսակներում բերված մյուս դեղորայքային փաստը, թե արդյոք կարելի է աղյուսակներում բերված մյուս դեղորայքային գործունեությունը համեմատել ստրեպտոմիցինի ազդեցության հետ: Ներկայումս այս հարցի ուղղակի պատասխանը մենք չունենք: Սակայն, անկախ նրանից, թե բակտերիային կառուցվածքի որ մասի միջոցով են այս դեղանյութերը հակաբակտերիային ազդեցություն ցուցաբերում, փաստը մնում է այն, որ նրանց կայունությունը առաջացնող էֆեկտները իրականանում են վերջին հաշվով DNA-ի միջոցով: Հետևաբար կարելի է ենթադրել, որ բջջի կառուցվածքային մասերը փոխադարձաբար սերտ կապված են ինչպես միմյանց, այնպես էլ DNA-ի հետ [10, 11]:

Սպերմինի հավանական դերի մասին խոսելիս նշվեց, որ [2] ատաբերինը DNA-ի հետ զուգակցելիս կանխում է դեղանյութերի կայունությունն առաջացնող կատալիտիկ ֆունկցիան, քանի որ ոչ սպերմինը, ոչ էլ ատաբերինը որևէ ազդեցություն չեն գործում երբ արդեն հանդես է եկել կայուն վիճակը:

Բակտերիաների փոխակերպումը «ընդհանուր գոյավիճակի» ատաբերինի կողմից և դեղանյութի կրկնակի դերը: Բակտերիաների տարբեր տեսակների վրա ներգործելիս սպերմինը կամ ատաբերինը բերում են նրանց մի «ընդհանուր գոյավիճակի»՝ ազդելով երկու զլխավոր ուղղությամբ: Նախ, որպես դրական

Աղյուսակ 4

Սուլֆաթիազոլակայուն շտամների առաջացման կանխումը Escherichia coli-ի զգայուն և ստրեստոմիցինակայուն շտամներից սուլֆաթիազոլի և ատաբերինի զուգակցման դեպքում

Աճման սիստեմը (ավելացումները մկգ/մլ-ով)	Զգայուն շտամ						Կայուն 1,000 մկգ ստրեստոմիցին /մլ-ի նկատմամբ/					
	Աճման պոտորման ցուցանիշները հետևյալ ժամերի ընթացքում											
	0	18	42	71	137	160	0	18	42	71	137	160
Ոչինչ	10	161	197	—	—	—	4	160	144	—	—	—
ST* 1	1	85	140	—	—	—	4	160	124	—	—	—
ST 10	4	8	7	6	—	157	8	12	15	112	222	—
Ատաբերին 50	9	113	174	—	—	—	8	105	127	—	—	—
Ատաբերին 100	2	61	184	—	—	—	0	0	17	87	154	—
ST 10 + ատաբերին 50	0	0	0	0	—	4	0	1	1	0	6	7
ST 1 + ատաբերին 100	1	2	2	2	—	13	0	2	1	1	8	11

Պատվաստանյութ 1×10^6 բջիջ/մլ ադեր-զլյուկոզա- 10% կազեինի հիդրոլիզատ միջավայրում:

ST—սուլֆաթիազոլ:

կատալիզատոր դեղանյութը նպաստում է առանձին բջիջներից կայուն ձևերի առաջացմանը, որոնք կայուն հատկանիշ ձեռք բերելով ունակ են պահպանելու այն: Երկրորդ, որպես բացասական կատալիզատոր դեղանյութը հակաբակտերիային դեր է խաղում, համաձայն իր ազդեցության յուրահատուկ եղանակի: Սպերմինը կամ ատաբերինը, որոնք «ընդհանուր գոյավիճակ» են առաջացնում, կանխում են դեղանյութի առաջին ազդեցությունը: Ատաբերինի կամ սպերմինի կողմից առաջին այս ազդեցության վերացումը հնարավորություն է տալիս նորմալ բջիջների դեղանյութերի հակաբակտերիային ներգործության ազդեցության նկատմամբ կայունություն ձեռք բերելու: Այս փոխհարաբերությունը կարելի է ավելի լավ հասկանալ, եթե նկատի առնենք այն փաստը, որ երբ սուլֆաթիազոլը հակադրվում է PABA-ի կողմից (աղյուսակ 1, սիստեմներ 28 և 29), նրա բակտերիաստատիկ կամ ատաբերինից կախված հակաբակտերիային ազդեցությունը վերանում է, որի հետևանքով սուլֆաթիազոլի հանդեպ ավելի կայուն շտամներ, քան նախնական բակտերիաներն են չեն առաջանում:

Թվում է թե վերոհիշյալ մեկնաբանությունը հաստատվում է այն փաստով, որ երբ որևէ անտիբիոտիկ, ինչպես օրինակ, ստրեստոմիցինը, առաջ է բերել կայունության երևույթը ատաբերինազերծ կամ սպերմինազերծ սիստեմում, ապա դրանից հետո ատաբերինի կամ սպերմինի հետ, անտիբիոտիկի զուգորդումը անազդեցիկ է դառնում: Այլ խոսքով, անտիբիոտիկի կայունությունն առաջացնող դերը պետք է արգելակվի ատաբերինով կամ սպերմինով՝ նախքան անտի-

բիոտիկի բակտերիային բջիջների վրա թողած բակտերիոցիդ ազդեցությունը: Քննարկված հարցերի կապակցությամբ, կարելի է գուցե սպերմինի կամ ատաբերինի ազդեցությունը համեմատել ատաբերինի կողմից DNA վրա DNA-ազային արգելակման հետ, որով ատաբերինը կանխում է տվյալ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնների սուբստրատի հետ միանալու հնարավորությունը: Այսպիսով, կապվելով DNA-ի հետ ատաբերինը դարձնում է նրան անընդունակ փոփոխվելու անտիբիոտիկի ազդեցության ներքո, որով անտիբիոտիկի առաջին ազդեցությունը չի իրականանում, մինչդեռ երկրորդը՝ նրա բակտերիոցիդ դերը, առաջնային նշանակություն է ստանում՝ կանխելով կայուն շտամի առաջացումը:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Բերված տվյալներից 3 կարևոր փաստ է բխում.

- ա) դեղանյութերի օգտագործվող կոնցենտրացիաներում 100 միլիոն նորմալ բջիջ ունեցող պատվաստանյութից կայուն շտամներ են առաջանում.
- բ) այսպիսի պատվաստանյութից կայուն շտամների առաջացումը կանխվում է, երբ որևէ դեղանյութ զուգորդվում է ատաբերինի կամ սպերմինի հետ.
- գ) շտամների աճը, որոնք նախապես ցանված են միայն դեղանյութի միջավայրում, չի կասեցվում ատաբերինի կամ սպերմինի զուգակցումից դեղանյութի հետ:

Ըստ «Ընտրության տեսության» դրույթների, դեղանյութը ոչ մի ֆունկցիա չի կատարում բնական բջիջներում կատալիզի գործում կամ նրանցում դեղակայունություն ստեղծելու հարցում: Դեղանյութը որևէ ազդեցություն չունի կայուն բջիջների վրա, ոչոնց առկայությունը ենթադրվում է նորմալ պոպուլյացիայի մեջ: Արդ բջիջներ, որոնք առաջին անգամ բազմացել են դեղանյութի ցածր քանակների առկայությամբ, պետք է որ օժտված լինեն կայունության միևնույն հատկանիշներով, ինչպիսիք ունեն նրանք սկզբում նորմալ բակտերիային պոպուլյացիայի պատվաստանյութի մեջ: Ելնելով դրանից, դեղանյութի և ատաբերինի զուգորդումը, որը ի վիճակի է կանխելու կայուն բակտերիաների բազմացումը, պետք է չխանգարի դեղակայուն բջիջների բազմացումը: Նախկին և ներկա հետազոտություններում բերված էքսպերիմենտալ տվյալները [1, 2] չեն հաստատում «ընտրական տեսության» այս դրույթները: Հարյուրավոր պատվաստներ, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է 100 միլիոն նորմալ բջիջ և ի վիճակի է կայուն շտամներ արտադրել միայն դեղանյութի առկայության դեպքում, դեղանյութի և սպերմինի կամ ատաբերինի զուգակցման պայմաններում ոչ մի կայուն շտամ չեն առաջացնում: Հենվելով այս փաստերի վրա պետք է ենթադրել, որ սպերմինի կամ ատաբերինի բացակայության դեպքում դեղանյութերը պետք է որ ընտրողաբար կատալիզի բջիջների կայունություն ձեռք բերելու ունակությունը: Դեռ ավելին, նախկինում հաղորդված արդյունքները [10] ցույց են տալիս, որ սուլֆաթիազոլը մասսայական վերափոխում է առաջացնում բակտերիաների ֆերմենտատիվ սիստեմի մեջ: Այն արդյունքները, որոնք ստացվել են որպես պատվաստանյութ 20—30 բջիջ վերցնելու դեպքում ցույց են տալիս, որ այս դեղանյութը առաջացնում է կայունության երևույթ ընտրողական պրոցեսի բացակայության պայմաններում:

Նախկինում ցույց է տրվել, որ ատաբերինը հակամալերիային գործոն է և քանի որ վերջերս կատարված կլինիկական փորձարկումներում անտիբիոտիկ-

ների հետ այն ոչ մի անցանկալի երևույթ չի առաջացրել, սկսած է հույս հայտնել, որ մենք բակտերիաների դեղակայունության պրոբլեմը լուծելու ճիշտ ճանապարհի վրա ենք: Հավանական է նույնպես, որ այս ուսումնասիրության մեջ առաջ քաշված սկզբունքը կարող է օգտակար լինել նաև ոչ բակտերիային սիստեմներում, ինչպիսիք են քաղցկեղային և վիրուսային սիստեմները:

Պենսիլվանիայի համալսարանի

բժշկական ֆակուլտետի միկրոբիոլոգիայի ամբիոն:

ԱՄՆ, Ֆիլադելֆիա

Ստացված է 5/IV 1965 թ.

М. К. СЕВАК, БАРБАРА ЭШТОН

РАЗВИТИЕ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

Р е з ю м е

В настоящей статье авторами рассмотрен ряд вопросов, касающихся резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Установлено, что атабрин и спермин значительно повышают чувствительность резистентных патогенных микроорганизмов к антибиотикам.

В механизме действия атабрина и спермина основное значение придается их соединению с нуклеиновыми кислотами микроорганизмов.

Գ Ր Ա Վ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

1. Sevag M. G. and Drabble W. T. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 8, 446 (1962).
2. Drabble W. T. and Sevag M. G. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 3, 649 (Amer. Soc. Microbiol. Ann Arbor, Michigan, 1962).
3. Hotchkiss R. D. The Harvey Lectures, 49, 122 (1953—1954).
4. Cohen S. S. J. Biol. Chem., 168, 511 (1947).
5. Ames B. N. and Rubin D. T. J. Biol. Chem., 235, 769 (1960).
6. Le Pecq J. B., Le Talaer, J. Y. Festy B. and Truhaut R. C. R. Acad. Sci. Paris, 254, 3918 (1962).
7. Massart L., Peeters G. and Van Houcke. A. Experientia, 3, 289 (1947).
8. Drabble W. T. and Sevag M. G. (unpublished results).
9. Felsenfeld G. and Huang S. Biochim. Biophys. Acta, 37, 425 (1960).
10. Sevag M. G. and Ishii K. Proc. Roy. Soc. B. 149, 63 (1958).
11. Sevag M. G. and Yokota T. Proc. Roy. Soc. B, 1953, 220 (1960).