

3. Нормализация белкового состава сыворотки крови у свиней под влиянием олеандомицина не наступала даже через 10 суток после прекращения введения.

4. Олеандомицин-фосфат не является эффективным лечебным средством при паратифозной инфекции у поросят.

Активность некоторых антибиотиков и химиопрепаратов в отношении микобактерий туберкулеза птичьего типа

В. А. КУЗНЕЦОВ

Из работ ряда авторов в последние годы видно, что активные вещества против туберкулезной инфекции находятся как среди природных антибиотиков, так и среди синтетических препаратов. Антибактериальные действия этих веществ изучали многие исследователи. Ими установлено, что применение активных химиопрепаратов и антибиотиков приводит к задержке роста и размножения, изменяет морфологические и другие свойства микобактерий.

Мы определяли чувствительность возбудителя туберкулеза птичьего типа выделенного нами штамма 7 из трупа курицы одного хозяйства Витебского района к противотуберкулезным препаратам: тибону, фтивазиду, стрептомицину и их сочетаниям, а также штамма 780, полученного из ВИЭВ, — к тубазиду и циклосерину. Эти препараты применяются в медицине для лечения больных туберкулезом.

Тибон — синтетический химиопрепарат, производный тиосемикарбазонов, химически близкий к сульфаниламидам. Представляет собой светло-желтый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде. Его высокая

антитуберкулезная активность была отмечена Домагком в 1946 г. Автор указывает, что тибон вызывает задержку роста туберкулезных бактерий в разведении 1:300 000. Ю. К. Вейсфейлер и О. О. Макеева (1950) установили, что торможение роста микобактерий туберкулеза происходит уже при разведении тибона 1:4 000 000. М. А. Клебанов и Р. О. Драбкина (1955) отмечают высокую чувствительность к тибону микобактерий туберкулеза птичьего типа в сравнении с другими типами. Е. А. Пронина (1957) пришла к выводу, что тибон весьма активный препарат по отношению к возбудителю туберкулеза. Помимо непосредственного действия на бактерии, он стимулирует активность мезенхимальных элементов, усиливает фагоцитоз. В культуре тканей полностью задерживает рост туберкулезных бактерий в концентрации 80 мг%.

Фтивазид — химиопрепарат, синтезированный в 1951—1952 гг. группой сотрудников Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института. Препарат является производным гидразина изоникотиновой кислоты, представляет собой кристаллический порошок канареечно-желтого цвета, плохо растворимый в воде, не имеющий вкуса. По данным Г. Н. Першина и О. О. Макеевой (1954), бактериостатическое действие фтивазида на туберкулезные палочки человеческого типа выражается в разведении 1:8 000 000. С. Н. Милованова сообщает, что палочки птичьего типа менее чувствительны к фтивазиду, чем туберкулезная бактерия человеческого типа. Н. И. Федоренкова (1954) указывает, что фтивазид в дозе 10γ/мл среды оказывает частичное бактериостатическое действие на туберкулезную палочку птичьего типа.

Стрептомицин — антибиотик широкого спектра действия, выделенный в 1944 г. Ваксманном с сотрудниками из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces griseus*. Синтез этого антибиотика до настоящего времени еще не осуществлен. Стрептомицин отличается большой активностью по отношению к возбудителю туберкулеза. Он задерживает развитие микобактерий туберкулеза в разведении 1:6 000 000 (М. Н. Шукина, Т. П. Сычева, 1956). Мидльбрук и Эйжн (1946) сообщают, что туберкулезные бактерии птичьего типа чувствительны к стрептомицину при содержании его 5—10 ед/мл среды. Юманс и Карлсон (1947) установили бактериостатиче-

ское действие стрептомицина на туберкулезную палочку человеческого типа при концентрации 2 ед/мл среды. Такие же результаты получила Т. С. Гинзбург (1952). Н. И. Федоренкова (1954) отмечает, что стрептомицин в дозе 10γ/мл среды оказывает явное бактериостатическое действие на бактерии туберкулеза птичьего типа. М. А. Клебанов и Р. О. Дабкина (1955) сообщают, что микобактерии туберкулеза птичьего типа в 10 раз менее чувствительны к стрептомицину, чем микобактерии человеческого типа. Р. С. Полковникова, Е. А. Финкель, В. А. Ефимова (1956) наблюдали частичную задержку роста туберкулезных бактерий птичьего типа при концентрации стрептомицина свыше 1000 ед/мл среды. Полная задержка роста происходила при концентрации 5000 ед/мл.

Тубазид — гидразид изоникотиновой кислоты — в большинстве зарубежных стран известен под названием изониазид, неотебен, нидразид, римифон и др. Домагк (1952) считает его примерно в 100 раз активнее тибона. В. В. Уткин (1958) замечает, что тубазид по терапевтическому эффекту уступает фтивазиду. Л. С. Попова (1966) наблюдала рост высокоустойчивых штаммов туберкулезной культуры птичьего типа на среде Петраньяни при добавлении 50, 100 и 200 гамм тубазид, среднеустойчивых — 5 и 10 гамм.

Циклосерин (оксамицин, серамицин) — антибиотик, выделенный в 1955 г. у одного из видов гриба *Streptomyces orchidaceus*. По сообщению Стинкена и Вольтского (1956), туберкулезные бактерии человеческого типа в 2—3 раза более чувствительны к циклосерину, чем бычьего или птичьего. Нассаль (1963) отмечает высокую устойчивость микобактерий туберкулеза птичьего типа к изониазиду, ПАСК и стрептомицину и отсутствие резистентности к циклосерину.

В своих опытах мы определяли действие вышеуказанных препаратов на возбудителя туберкулеза птичьего типа с использованием глюкозо-картофельного отвара. Исследования проводили по методике В. А. Соловьева (1952), основанной на образовании в осадке питательной среды, засеянной гомогенной взвесью микобактерий туберкулеза, типичных микроколоний на 5—10-й день культивирования. При внесении в среду препарата, задерживающего рост туберкулезных микобактерий, обра-

зования микроколоний не происходит. Испытание действия препаратов проводили в пробирках с разведениями: тибона — 1:10 000, 1:20 000, 1:40 000, 1:80 000, 1:160 000, 1:320 000; фтивазида — 1:1000; 1:2000, 1:4000, 1:8000, 1:10 000, 1:20 000, 1:40 000, 1:80 000, 1:160 000, 1:320 000; стрептомицина — 4 — 8 — 12 — 16 — 20 — 24 — 32 — 40 — 48 — 56 — 100 *ед/мл*; сочетания фтивазида и тибона — 1:10 000, 1:20 000, 1:40 000, 1:80 000, 1:160 000, 1:320 000; сочетания фтивазида и стрептомицина — 1:1000 + 48 *ед/мл*, 1:2000 + 40 *ед/мл*, 1:4000 + 32 *ед/мл*, 1:8000 + 24 *ед/мл*, 1:16 000 + 20 *ед/мл*, 1:32 000 + 16 *ед/мл*, 1:64 000 + 12 *ед/мл*, 1:128 000 + 8 *ед/мл*, 1:256 000 + 4 *ед/мл*; тубазида — 1:1000, 1:2000, 1:4000, 1:8000, 1:10 000, 1:20 000, 1:40 000, 1:80 000, 1:160 000, 1:320 000, 1:640 000; циклосерина — 1000 γ /*мл*, 400 γ /*мл*, 200 γ /*мл*, 50 γ /*мл*, 40 γ /*мл*, 20 γ /*мл*, 10 γ /*мл*, 5 γ /*мл*, 2 γ /*мл*.

Для каждого серийного разведения было по 3 контрольных пробирки, в которые препараты не вносили. Во все опытные и контрольные пробирки засеивали по две капли приготовленной взвеси туберкулезных микобактерий. Бактериальную взвесь готовили из 2—3-недельной туберкулезной культуры, выращенной на среде Петраньяни. Для этого в стерильную пробирку наливали 1,5—2 *мл* физиологического раствора, на ее стенку на 2—3 *см* выше уровня физраствора помещали кусочек культуры, снятой петлей со среды Петраньяни, растирали до однородной консистенции и смывали налитым физраствором. Полученную взвесь фильтровали через ватный фильтр, заранее приготовленный из пробирки с вставленной в нее через ватную пробку стеклянной воронкой с небольшим комочком гигроскопической ваты.

Профильтрованную бактериальную взвесь доводили путем добавления физраствора до густоты в 500 млн. микробных тел в 1 *мл* по бактериальному стандарту. Засеянные пробирки встряхивали и выдерживали в термостате при температуре 38—39° в течение 12 дней. После этого срока из поверхностного слоя осадка каждой пробирки делали толстые мазки на предметных стеклах с помощью пинеток с широко оттянутыми концами и длинной резиновой трубки, осуществляя контроль глазом. Приготовленные мазки высушивали в термостате, фиксировали на пламени спиртовки и красили по Циль—Нильсену. Окрашенные мазки после подсыхания покры-

вали тонким слоем масла и изучали под малым увеличением микроскопа.

По мазку, в котором не обнаруживалось микроколоний, определяли концентрацию препарата, полностью задерживающую рост микобактерий туберкулеза, т. е. устанавливали бактериостатический титр. Последний выражался при следующих разведениях препаратов: тибона — 1:40 000, фтивазида — 1:20 000, стрептомицина — 24 *ед/мл*, сочетания фтивазида и тибона — 1:40 000, сочетания фтивазида и стрептомицина — 1:64 000 + 12 *ед/мл*, тубазида 1:40 000, циклосерина — 20 γ /*мл*.

Микроколонии в мазках из опытных пробирок располагались в виде кучного или звездчатого скопления различной величины без образования корд-фактора (кос и жгутов), в то время как в мазках из контрольных пробирок, в которые препараты не вводили, образовавшиеся микроколонии имели вид скоплений, состоящих из длинных нитей или змеевидных жгутов. Для выяснения бактерицидной силы препаратов из пробирок, в которых не были выявлены микроколонии, производили высевы на среду Петраньяни. Пробирки с посевами заливали парафином и выдерживали в термостате при температуре 38—39° в течение двух месяцев, после чего по пробирке с отсутствием роста определяли концентрацию препарата, действующую на микобактерии бактерицидно. Это действие было отмечено при разведениях тибона 1:10 000, фтивазида 1:4000, стрептомицина 48 *ед/мл*, сочетания фтивазида и тибона 1:10 000, сочетания фтивазида и стрептомицина 1:4000 + 32 *ед/мл*, циклосерина 1000 γ /*мл*, бактерицидного действия тубазида не установлено. Выросшие колонии имели R-форму, исходная культура микобактерий на среде Петраньяни образовывала гладкие, влажные колонии. У некоторых отмечалось образование желтого пигмента. При микроскопии мазков из выросшей культуры и окрашенных по Циль—Нильсену наблюдались изогнутые, удлинённые, со значительным превышением обычных размеров, разбухшие с утолщенными концами, коккоподобные или зернистые палочки. Многие из них окрашивались в синий цвет, т. е. теряли кислотоустойчивость.

Таким образом, под действием применяемых химиопрепаратов и антибиотиков изменяются культурально-морфологические и тинкториальные свойства микобактерий туберкулеза птичьего типа.