гических свойств *M. tuberculosis (T. avium)*, что приводит к появлению ее атипичных вариантов.

2. Под влиянием стрептомицина микобактерии теряют кислотоустойчивость, что исключает возможность их выявления в мазках из патологического материала по методу Циль—Нильсена.

3. Метод Боя—Поляковой позволяет выявлять не только типичные варианты микобактерий (яркое золотисто-оранжевое свечение), но и атипичные (зеленоватое свечение).

Изучение чувствительности сальмонелл к антибиотикам при комбинированном применении

Ф. Е. ТИМОФЕЕВ, И. А. ТКАЧИК, А. К. СВИРИДЧУК

Многочисленные данные литературы (В. К. Кузьмин, И. М. Терешин, 1962; Н. Г. Оганесян, Т. А. Демченко, 1958; А. М. Гнетыев, 1959; Л. Г. Кузьмина, 1966; А. Д. Коваленко, 1964) свидетельствуют о появлении в природе микробов, устойчивых к антибиотикам.

Общеизвестно, что возникновение лекарственноустойчивых форм микроорганизмов — результат их изменчивости, развивающейся под влиянием химиотерапевтических препаратов, которая способствует понижению чувствительности микробной клетки к действию лекарственного вещества.

Количество возбудителей инфекционных болезней, устойчивых к антибиотикам, из года в год заметно повышается, что является серьезной угрозой для дальнейшего применения этих лекарственных препаратов. Кроме того, патогенные микробы, резистентные к антибиотикам, являются иногда причиной хронических и рецидивирующих заболеваний.

Лекарственная устойчивость микробов может проявляться в различной степени: от небольшого снижения чувствительности к препарату до полной ее потери. Для предупреждения образования лекарственноустойчивых форм микробов, в частности, сальмонелл, разрабатываются различные методы. Одним из главных способов, позволяющих предупредить развитие антибиотикорезистентности у микробов, является применение сочетаний различных антибиотиков (А. Д. Тимченко, А. Д. Харченко, 1964; А. В. Фортушный, П. Н. Шмидов, О. П. Тимошенко, 1965).

Перед нами была поставлена задача: изучить чувствительность сальмонелл как к отдельным антибиотикам, так и к различным сочетаниям этих препаратов. В работе использовались по два штамма *S. suipestifer* и *S. enteritidis,* а также семь антибиотиков — стрептомицин, тетрациклин, левомицетин, эритромицин, олеандомицин, неомицин и олететрин.

В первом опыте методом бумажных дисков определяли активность антибактериального действия антибиотиков при их раздельном применении: на поверхность агара в чашках Петри, засеянного сальмонеллами, накладывали пинцетом четыре бумажных диска с антибиотиками. Таким образом, каждая чашка служила для испытания антибактериального действия четырех различных антибиотиков. Чашки помещали в термостат на 18—25 часов, затем измеряли с помощью миллиметровой бумаги. Зона до 15 *мм* означала, что сальмонеллы малочувствительны к данному антибиотику, зона более 24 *мм* свидетельствовала о высокой чувствительности их к препарату.

При изучении антибактериального действия антибиотиков, взятых в двойном или тройном сочетании, второй и третий опыты проводили так же, как первый, с той лишь разницей, что бумажные диски с антибиотиками, предварительно увлажненные конденсационной водой, накладывали один на другой. Так, например, чувствительность сальмонелл к тетрациклину в сочетании с левомицетином определяли наложением диска, пропитанного тетрациклином, на диск, содержащий левомицетин. Помимо определения антибиотикочувствительности сальмонелл два последних опыта позволили выявить характер взаимодействия антибиотиков. Результаты всех трех опы-

тов представлены соответственно в таблицах 1, 2 и 3.

Как показывают полученные данные, при испытании антимикробного действия отдельных антибиотиков сальмонеллы оказались наиболее чувствительны к левомицетину (зона 20—36 *мм*) и неомицину (зона 28—34 *мм*). При использовании антибиотиков в двойном сочетании сальмонеллы были высокочувствительны к восьми комбинациям этих препаратов (зона 28—46 *мм*), особенно к тетрациклину с левомицетином и левомицетину со стрептомицином. В этих случаях наблюдается выраженный синергизм их антибактериального действия: зона угнетения роста сальмонелл при этом составляла 40—46 *мм*, тогда как при раздельном применении тетрациклина не превышала 15 *мм*, эритромицина — 17, неомицина — 34 и левомицетина — 36 *мм*.

Использование антибиотиков в тройном сочетании показало, что сальмонеллы, в зависимости от штамма, чувствительны к 8—9 из них. Наиболее активное антимикробное действие установлено при одновременном применении тетрациклина с эритромицином и левомицетином (зона угнетения роста микробов 38—44 *мм*), левомицетина с эритромицином и стрептомицином (зона 38—40 *мм*), тетрациклина с левомицетином и неомицином (38—49 *мм*), неомицина с левомицетином и стрептомицином (44 *мм*). Во всех случаях отмечен синергизм их антимикробного действия.

Размер бактериостатической дозы отдельных антибиотиков и взятых в сочетании определяли в четвертом опыте методом серийных разведений. В целях приготовления различных разведений этих препаратов в пробирки разливали по 1 *мл* мясо-пептонного бульона, расставляли их рядами (по 10) и добавляли в 1-ю пробирку каждого ряда один или два (в случае комбинации препаратов) антибиотика в определенной концентрации. Из 1-й пробирки 1 *мл* переносили во 2-ю, из 2-й в 3-ю и т. д. до 9-й, из которой 1 *мл* жидкости выливали. В результате получали разведения антибиотиков в 1 *мл* бульона. Затем во все пробирки, начиная с 10-й (контроль роста культуры сальмонелл), вносили по одной капле 48-часовой бульонной культуры изучаемых штаммов сальмонелл (каждый штамм отдельно) и помещали их в термостат. Через сутки проводили учет результатов, сравнивая ха-

Таблица 1

Определение чувствительности сальмонелл к антибиотикам при их раздельном применении

Наименование микробов	Диаметр зоны угнетения роста сальмонелл в *мм* под влиянием						
	тетрациклина	хлортетрациклина	тетрамицина	эритромицина	левомицетина	стрептомицина	неомицина
S. suipestifer I	12	10	10	16	30	22	28
S. suipestifer II	13	15	15	17	36	20	34
S. enteritidis I	14	14	14	16	30	20	32

Таблица 2

Чувствительность сальмонелл к антибиотикам в двойном сочетании

Наименование антибиотиков	Диаметр зоны угнетения роста сальмонелл, *мм*		
	S. suipestifer I	*S. suipestifer II*	*S. enteritidis III*
Т+э	32	32	28
Т+л	42	46	38
Т+н	24	36	26
Т+с	28	32	28
Э+л	44	44	40
Э+н	30	26	26
Э+с	32	34	30
Л+н	46	42	40
Л+с	44	46	44
Н+с	24	26	26

Обозначения: С — стрептомицин
Т — тетрациклин
Л — левомицетин
Э — эритромицин
Н — неомицин

Знак + указывает на использование антибиотиков в сочетании.

рактер роста микробов в испытуемых и контрольных пробирках. Прозрачность среды с антибиотиками и культурой при интенсивном росте сальмонелл в контроле (помутнение среды) свидетельствовала о бактериостатическом действии антибиотических препаратов. Результаты приведены в табл. 4.

Этот эксперимент подтвердил данные, полученные в первых трех опытах. Бактериостатические дозы неоми-

Таблица 3

Чувствительность сальмонелл к антибиотикам в тройном сочетании

Наименование антибиотиков	Диаметр зоны задержания роста, *мм*		
	S. suipestifer I	*S. suipestifer II*	*S. enteritidis I*
Н+л+с	40	40	40
Л+э+с	38	46	38
Т+э+л	44	38	38
Т+л+н	38	40	38
Л+н+э	32	28	26
Т+н+э	32	38	34
Т+э+с	32	28	28
Т+н+с	32	26	36
Н+э+с	Не исследовали		

Обозначения см. в табл. 2.

Таблица 4

Бактериостатические дозы отдельных антибиотиков и их синергидных сочетаний, установленные методом серийных разведений при использовании различных видов сальмонелл

Микробы	Бактериостатическое действие, *ед/м*[1]								
	неомицина	стрептомицина	тетрациклина	левомицетина	олеандомицина	олететрина	неомицина + левомицетина	тетрациклина + левомицетина	неомицина + стрептомицина
S. suipestifer I	1,95	7,8	100	12	312	0,5	1 2	3,1; 7,25	25
S. suipestifer II	0,97	125	1,6	12	312	0,5	0,25;0,62	0,39;0,8	25 25
S. enteritidis I	0,48	3,9	0,8	6	312	0,5	0,02;0,4	0,39;0,8	6,25,6,2
S. enteritidis II	0,48	3,9	0,4	6	156	1,0	0,31;3,5	0,25;0,62	12;5;12

Доза левомицетина выражена в *мкг/мл*

цина, тетрациклина, олететрина и левомицетина составляли 0,48—12 *ед/мл*. Стрептомицин и олеандомицин задерживали рост сальмонелл в более высоких дозах 3,9—125—312 *ед/мл*, что свидетельствовало о некоторой устойчивости изучаемых штаммов возбудителя к этим антибиотическим препаратам.

Использование антибиотиков в двойных сочетаниях показало, что их бактериостатическая доза значительно снижается по сравнению с дозой при раздельном применении этих препаратов. Так, при добавлении в пробирку неомицина в сочетании с левомицетином бактериостати-

ческий эффект достигается при уменьшении их доз соответственно в 2—6 (*S. suipestifer* I), 4—19 (*S. suipestifer* II), 24—15 (*S. enteritidis* I) раз и т. д. Синергизм бактериостатического действия был наиболее заметен при сочетании неомицина с левомицетином и тетрациклина с левомицетином и отсутствовал при комбинированном использовании неомицина со стрептомицином. Антибактериальное действие этих антибиотиков, несмотря на их совместное применение, проявлялось только в больших дозах.

Проведенная работа свидетельствует о возможности усиления антибактериального действия антибиотиков в отношении сальмонелл при комбинированном применении, т. е. в двойных и тройных сочетаниях с одновременным уменьшением их концентрации в среде.

Выводы

1. Методом бумажных дисков установлена высокая чувствительность сальмонелл к левомицетину и неомицину, а также к некоторым двойным (тетрациклин + левомицетин, эритромицин + левомицетин, левомицетин + неомицин) и тройным (тетрациклин + эритромицин + левомицетин, левомицетин + эритромицин + стрептомицин) сочетаниям антибиотиков.

2. В результате использования метода серийных разведений выявлены минимальные бактериостатические дозы антибиотиков при их раздельном и комбинированном применении.

3. Использование антибиотиков в двойных синергидных сочетаниях позволяет получить бактериостатический эффект при одновременном уменьшении дозы в 2—24 раза.