

Ассистент Н. Ф. ЛЫЗИКОВ

Из кафедры акушерства и гинекологии (зав. — проф. Г. Е. Гофман)

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ОДНОПРОЦЕНТНОЙ СИНТОМИЦИНОВОЙ ЭМУЛЬСИИ

Современная медицина обладает мощным и эффективным средством в виде антибиотиков в борьбе с разнообразными инфекционными заболеваниями.

В результате огромных успехов науки об антибиотиках и высокого уровня развития химико-фармацевтической промышленности в нашей стране осуществлен синтез многих антибиотиков. Синтетический способ получения антибиотиков значительно проще, доступнее и дешевле биологического способа их получения. Это открывает широкие перспективы в лечении и профилактике ряда заболеваний.

В 1949 году группой научных работников ВНИХФИ и института биологической и медицинской химии АМН СССР синтезирован аналог природного антибиотика хлоромидетина, названный синтомицином. Этот новый отечественный антибиотик, обладающий широким спектром антибактериального действия, нашел в настоящее время широкое терапевтическое применение в инфекционной, глазной, детской и других клиниках.

Удобной лекарственной формой синтомицина является 1—10% эмульсия, приготовленная Угрюмовым П. С. (1950 г.). Она имеет консистенцию сметаны, нелетуча, состоит из 1 — 10% синтомицина, тимола, дистиллированной воды, касторового масла и специального эмульгатора.

В настоящее время однопроцентная синтомициновая эмульсия, по предложению Чумакова М. П. (1951), широко применяется при лечении больных трахомой.

Козлова В. И. (1952), Дозорцева Г. Л., Лившиц Р. О. (1949) успешно применяли 10% эмульсию синтомицина при лечении трихомонадных кольпитов и воспалительных эрозий шейки матки.

В последнее время 1 — 10% синтомициновая эмульсия находит себе все более широкое применение при лечении острых гнойных воспалительных заболеваний кожи и подкожной клетчатки, инфицированных ран, ожогов, обморожений, маститов, трофических язв, трещин сосков у рожениц, сикоза и других заболеваний (Сидорина Ф. И. (1953), Першин Г. Н., Подейская Е. Н., Макаренко Т. П. (1954), Каламкарян А. А. (1954).

В акушерско-гинекологической клинике Витебского медицинского института однопроцентная синтомициновая эмульсия применяется для

профилактики офтальмобленнорреи новорожденных. Однако вопрос о биологических свойствах синтомициновой эмульсии до настоящего времени остается недостаточно освещенным в литературе. Поэтому мы провели ряд опытов по изучению стерильности эмульсии, влияния ее на культуру стафилококка и гонококка, а также действия препарата на конъюнктиву кроликов. Исследованию подвергалась однопроцентная синтомициновая эмульсия после 3—4-дневного ее пользования.

С целью изучения стерильности препарата на чашки Петри с мясо-пептонным агаром наносилось по три петли однопроцентной синтомициновой эмульсии. Шпатель Дригальского производился посев. Чашки помещались в термостат при температуре 37°. Через сутки и в последующие дни на опытных чашках отмечался рост колоний двух видов: множество мелких, сухих, сероватого цвета колоний с резко очерченными границами размером от 0,8 до 1 мм. Среди этих колоний встречались отдельные мохнатые колонии матового цвета, без ясных границ, величиной от 1 до 1,5 мм.

При бактериоскопическом исследовании мазков из мелких колоний определялась чистая культура грамположительных спор плесени. В мазках из более крупных мохнатых колоний обнаружены грамположительные мицелии и споры плесени. Рост спор и мицелий плесени нами был получен при многократном посеве однопроцентной синтомициновой эмульсии разных серий.

Из литературных данных известно, что синтомицин не оказывает антибиотического действия на грибки (Першин Г. П., 1951). Поэтому при изготовлении эмульсии синтомицина для подавления развития грибка добавляется в качестве консерванта тимол. Першин Г. П. (1954) отмечает, что не исключена возможность наличия устойчивых к тимолу форм плесени.

Практически важным показателем оценки эффективности лекарственной формы, помимо отсутствия токсического действия на клетки и ткани организма, является чувствительность к ней патогенных микробов. В связи с этим мы провели изучение действия однопроцентной синтомициновой эмульсии на культуру стафилококка и гонококка.

Для исследования была взята из кафедры микробиологии Витебского медицинского института культура № 15 золотистого гемолитического стафилококка, выделенного из зева больного ангиной.

На чашки Петри с мясо-пептонным агаром пастеровской пипеткой наносилось по капле суточной бульонной культуры стафилококка. Шпатель Дригальского производился посев культуры по всей чашке. После подсыхания поверхности агара, в 2—3 местах наносилось в виде капель или штрихов по одной петле однопроцентной синтомициновой эмульсии. Места, где была нанесена эмульсия, отмечались карандашом на дне чашки.

При осмотре чашек Петри через сутки в местах, где в виде точек была нанесена синтомициновая эмульсия, рост культуры стафилококка отсутствовал на площади диаметром от 1 до 1,4 см. Такая же ширина зон задержки роста была и на чашках, где эмульсия наносилась в виде штрихов. На остальной поверхности МПА всех чашек определялся сплошной рост культуры золотистого стафилококка. При наблюдении в термостате на протяжении трех суток величина зон задержки роста стафилококка не изменялась.

С целью определения характера действия однопроцентной синтомициновой эмульсии на культуру стафилококка, петлей произведен посев соскоба МПА с зон задержки роста (на середине между центром и границей отсутствия роста всех чашек Петри) в пробирки с мясо-пептонным бульоном и косой агар.

Пробирки помещались в термостат при температуре 37°. При наблюдении за пробирками в течение трех суток рост чистой культуры грамположительного стафилококка определялся только в двух пробирках. Посев питательной среды из зон задержки двух пробирок роста не дал.

Аналогичный опыт был проведен с культурой белого стафилококка, выделенного из здорового глаза человека.

Следует отметить, что величина зон задержки роста стафилококка в этом опыте была большей (до 2 см), чем в предыдущем. МПА после посева с участков отсутствия роста стафилококка был стерильным.

Химиотерапевтическая активность синтомицина против всех видов стафилококка в опытах *in vitro* отмечена Першиным Г. Н. (1951, 1954) и его сотрудниками.

На основании наших исследований и литературных данных мы полагаем, что однопроцентная синтомициновая эмульсия в опытах *in vitro* оказывает не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие на культуру стафилококка.

Нами были проведены опыты по изучению действия однопроцентной синтомициновой эмульсии на культуру гонококков, выделенных у 6 больных гонореей (в Белорусском научно-исследовательском, кожно-венерологическом институте).

1.	Больной Л.	История болезни № 3573/98.	Культ. гонок. № 543.
2.	" Л.	" " № 3088/60.	" " № 729.
3.	" С.	" " № 3563/99.	" " № 570.
4.	" Р.	Амбулатории	" " № 453.
5.	" Р.	История болезни № 5215/70.	" " № 430.
6.	" М.	" " № 3448/21.	" " № 780.

Для выделения чистой культуры гонококка от отделяемого мочеполовых путей больных гонореей заседалось на асцит-агар. Суточная культура гонококка заседалась на чашки Петри или пробирки с косым асцит-агаром. Через 5 минут петлей наносилась однопроцентная синтомициновая эмульсия на поверхность асцит-агара в пробирках и чашках в двух—трех местах. В качестве контроля служили пробирки с асцит-агаром, куда после посева культуры гонококков синтомициновая эмульсия не наносилась.

На контрольных пробирках с косым МПА без асцита рост микрофлоры отсутствовал. Только в одной пробирке, где был произведен посев культуры гонококка № 543 (история болезни № 3573/98), был отмечен рост единичных белых колоний грамположительного стафилококка.

В пробирках, где на косой асцит-агар после посева культуры гонококков синтомициновая эмульсия не наносилась, имелся обильный рост культуры гонококка.

В опытных пробирках и чашках Петри, на участках диаметром от 2,5 до 3 см (соответственно местам нанесения однопроцентной синтомициновой эмульсии), рост гонококков отсутствовал. На остальной поверхности асцит-агара этих чашек и пробирок, где не было эмульсии, отмечался рост культуры гонококков.

Для определения характера действия однопроцентной синтомициновой эмульсии на культуру гонококков петлей произведен посев соскоба асцит-агара из участков задержки роста на косой асцит-агар. Пробирки помещались в термостат при температуре 37°. В результате наблюдения в течение трех суток в 5 пробирках с косым асцит-агаром рост микрофлоры отсутствовал. В одной пробирке зоны задержки роста (опыт с

культурой гонококка № 543, история болезни № 3573/58) выросли единичные колонии белого стафилококка.

Следует отметить, что к концу третьих суток на зонах задержки роста гонококков в пробирках, где производился посев асцит-агара с участков отсутствия роста, можно было отметить рост отдельных колоний плесени.

Проведенные опыты дают нам основание предполагать, что однопроцентная синтомициновая эмульсия оказывает в опытах *in vitro* на культуру гонококков бактерицидное действие.

Известно, что в условиях макроорганизма действие антибиотиков на микробы происходит в более сложных условиях. Бесспорно, что при терапии антибиотиками решающая роль принадлежит макроорганизму.

Таким образом, нашими опытами было установлено, что однопроцентная синтомициновая эмульсия оказывает в большинстве случаев бактериостатическое действие на культуру стафилококка и бактерицидное — на гонококки. Консервант эмульсии синтомицина не оказывает угнетающего действия на все виды грибов.

Специальных экспериментальных гистологических исследований о действии однопроцентной синтомициновой эмульсии на конъюнктиву и роговицу новорожденных кроликов в литературе мы не нашли.

С целью изучения характера клинических и морфологических изменений, наступающих в глазу после введения в конъюнктивальный мешок однопроцентной синтомициновой эмульсии, нами проведены эксперименты на кроликах.

Мы считали нецелесообразным проводить опыты на взрослых кроликах, ибо при этом не исключена возможность наличия морфологических изменений конъюнктивы, вызванных различными этиологическими моментами в течение жизни кролика. Кроме этого, при опытах на взрослых кроликах трудно учесть возрастные биологические и морфологические особенности глаз и реактивности организма кролика.

Известно, что у кроликов в течение 9—14 дней после рождения свободные края век склеены. Поэтому нами проводились эксперименты на кроликах 10—12-дневного возраста. К опытам мы приступали в тот день, когда впервые открывалась глазная щель кролика. Эксперименты проведены на 10 здоровых кроликах.

В конъюнктивальный мешок правого глаза животных стерильной стеклянной глазной палочкой дважды, с интервалом в 3 часа, вносилась однопроцентная эмульсия синтомицина.

Левый глаз кроликов служил для контроля. После нанесения на конъюнктиву эмульсии кролики помещались в отдельные от крольчихи клетки.

Наблюдение за животными проводилось в течение трех часов от начала опыта, а потом периодически через 24, 48 и 72 часа. При этом обращалось внимание и отмечалось поведение кроликов, состояние век, конъюнктивы, отделяемое из опытного и контрольного глаза животных.

Для изучения динамики не только клинических, но и гистологических изменений в глазах кролика, опыты подразделялись на три группы. 4 кролика первой группы забиты через 24 часа, 3 второй — через 48 и 3 кролика третьей — через 72 часа от начала опыта.

Шерсть вокруг глазных щелей коротко остригалась. С помощью маленьких изогнутых ножниц оба глазных яблока вместе с веками энуклеировались и помещались в 10% раствор нейтрального формалина.

После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина в течение трех дней глаза помещались в спирты возрастающей крепости (70°, 80°, 95° и 100°). В каждом из перечисленных спиртов объекты вы-

держивались в течение двух суток. Абсолютный (100%) спирт сменялся дважды.

После обезвоживания в спиртах удалялись случайно попавшие кусочки орбиты, вскрывался задний отдел глаза в области зрительного нерва и удалялись стекловидное тело, хрусталик. В таком виде объекты помещались в смесь равных частей абсолютного спирта и эфира на сутки, затем в жидкий и густой целлюлоидин. В целлюлоидиновых растворах объекты выдерживались не менее 7—10 дней в каждом.

На деревянные колодочки глаза помещались так, чтобы срез проходил перпендикулярно глазной щели.

Срезы производились на санином микротоме толщиной 18 — 20 микрон, окрашивались гематоксилин-эозином, просветлялись ксилолом и наклеивались на стекла канадским бальзамом. После нанесения однопроцентной синтомициновой эмульсии на конъюнктиву глаза поведение всех подопытных кроликов оставалось спокойным.

При дальнейшем наблюдении за состоянием глаз кроликов отмечено, что внутриконъюнктивальное применение эмульсии не вызывает отека век и гиперемии конъюнктивы. Патологических изменений роговицы не отмечено. У всех кроликов макроскопически различия в состоянии правого и левого глаза отмечено не было.

Гистологические исследования век, склеры и роговицы показали, что у всех животных, которым в конъюнктивальный мешок была введена однопроцентная синтомициновая эмульсия, структура кожи, подкожной клетчатки, тарзальной пластинки, мейбомиевых желез и мышцы век опытного и контрольного глаза не нарушалась. Эпителий конъюнктивы век у 9 кроликов из 10 исследованных через 24, 48 и 72 часа не поражался. Только у двух кроликов (№№ 6 и 7), забитых через 24 часа, было отмечено разрыхление эпителия конъюнктивы. Среди эпителиальных клеток находились лейкоциты эозинофильного типа. Подобная инфильтрация псевдоэозинофилами в несколько меньшей степени наблюдалась в собственно оболочке конъюнктивы.

Следует отметить, что нейтрофильных лейкоцитов в морфологическом значении этого слова в крови кроликов нет. Однако в крови кролика имеется особый в морфологическом отношении вид лейкоцитов — псевдоэозинофилы. Морфология их практически неотличима от эозинофилов и дифференцировка чрезвычайно затруднительна (Никитин В. И., 1949).

При острых воспалительных процессах псевдоэозинофилы ведут себя как нейтрофилы. Массовая инфильтрация тканей кролика псевдоэозинофилами является одним из морфологических симптомов острого воспалительного процесса. Инфильтрация же единичными эозинофилами особого симптоматического значения не имеет.

В конце первых суток у всех кроликов первой группы (№№ 1, 2, 6 и 7) был отмечен небольшой отек, набухание соединительной ткани, полнокровие капилляров и мелких сосудов с набуханием их эндотелия. Незначительное разрыхление эпителия конъюнктивы и роговицы с единичными псевдоэозинофильными лейкоцитами среди его клеток было отмечено у двух кроликов (№№ 6, 7).

У животных (№№ 3, 4, 8) второй группы, забитых через 48 часов от начала опыта, установлено некоторое набухание клеток соединительной ткани собственно конъюнктивы и эндотелия капилляров, а также полнокровие мелких сосудов. У кролика № 8 отмечалась небольшая отечность собственно конъюнктивы.

Вышеописанные изменения были значительно менее выражены, чем в предыдущей группе. Морфологических изменений склеры и роговицы кроликов не отмечено.

При исследовании глаз через 72 часа от момента нанесения однопроцентной эмульсии синтомицина на конъюнктиву только у одного кролика (№ 9) из трех (№№ 5, 9, 10) было констатировано легкое разволокнение соединительной ткани собственно конъюнктивы. Полнокровия сосудов, набухания эндотелия не отмечалось. Гистологическая структура склеры и роговицы не изменена.

При гистологическом исследовании левого глаза кроликов никаких патологических изменений не было обнаружено.

Аналогичные изменения нами были установлены при микроскопическом исследовании участков конъюнктивы у 6 умерших новорожденных, профилактика офтальмолепторреи которым была проведена однопроцентной синтомициновой эмульсией.

На основании наших исследований считаем возможным сделать следующие выводы:

1. Тимол, входящий в состав эмульсии синтомицина в качестве консерванта, оказывает угнетающее действие не на все виды грибков. Отдельные виды плесени могут сохранять свою жизнеспособность в самой эмульсии.

2. Однопроцентная синтомициновая эмульсия в опытах *in vitro* оказывает на культуру стафилококка не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие.

3. На культуру гонококков однопроцентная эмульсия синтомицина действует бактерицидно.

4. Однопроцентная синтомициновая эмульсия при воздействии на глаза кроликов и новорожденных вызывает слабо выраженное полнокровие сосудов конъюнктивы, увеличение количества лейкоцитов в эпителии и подэпителиальном слое, без выраженных явлений воспаления.

Указанные изменения почти полностью исчезают к концу третьих суток. Раздражающего и повреждающего действия на роговую оболочку и склеру кроликов однопроцентная синтомициновая эмульсия не оказывает.

ЛИТЕРАТУРА

Дозорцена Г. П., Лившиц Р. О. Влагалищные трихомонады. Сборник работ Минского мединститута, 1949, стр. 156—163.

Калачкарян А. А. Лечение сикоза синтомицином, Медицинский работник от 4/V. 1954 г.

Козлова В. П. Опыт лечения трихомонадного кольпита и воспалительных уро- и шейн матки синтомициновой эмульсией. Акушерство и гинекология, 5, стр. 85—86, 1952 г.

Никитин Н. П. Ателекты крови сельскохозяйственных и лабораторных животных. М. Сельхозиздат, 1949.

Першин Г. Н., Зац Р. М., Белозерова К. А. Химотерапевтические свойства синтомицина. Гноерозные инфекции. ЖМЭИ, 12, стр. 59—64, 1951 г.

Першин Г. Н. Химотерапевтические свойства синтомицина (Обзор экспериментальных и клинических наблюдений). В кн. «Химия и медицина» — Синтомицин, стр. 12—21, 1954 г.

Першин Г. Н. Эмульсия с синтомицином. В кн. «Химия и медицина» — Синтомицин, стр. 112—113, 1951 г.

Першин Г. Н., Палайская Е. П., Макаренко Т. П. Лечение синтомицином больных с локализованными гнойными процессами. В кн. «Химия и медицина» — Синтомицин, стр. 114—122, 1954 г.

Силорина Ф. П. Лечение больных с острыми гнойными процессами эмульсией синтомицина. Советская медицина, № 9, стр. 21—24, 1953 г.

Чумаков М. П., Фрадкин М. Я., Шлыков Б. Д., Овсякин А. А., Зайцева Н. С. Новый метод борьбы с трахомой — лечение хлоромидием «Л» и синтомицином. Вестник офтальмологии, 3, г. XXX, стр. 3—9, 1951 г.