

УДК 616.5:576.893.161.21

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ТРИХОМОНАДЫ И КАК ЛЕЧИЛИ ТРИХОМОНИАЗ В «ДОМЕТРОНИДАЗОЛЬНУЮ ЭПОХУ»¹Софьин В.С., ²Горчаков Д.А.¹Информационное агентство «SarMedInfo», Саратов, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;²ММУП «Лечебный консультативный центр г. Саратова», Саратов, e-mail: gorchakov-diman@yandex.ru

Изложены существующие мнения по формированию механизмов резистентности урогенитальной трихомонады к основным на сегодняшний день лекарственным противопротозойным препаратам 5-НИ ряда. Представлены результаты собственных экспериментальных исследований, из которых сделан вывод, что резистентность *T. Vaginalis* может быть обусловлена изменением проницаемости клеточной мембраны, а также опровергнута одна из существующих гипотез, возникновения устойчивости паразита к метронидазолу. В связи с отсутствием на сегодня альтернативных метронидазолу препаратов обращается внимание к истории отечественной венерологии и методам лечения социально значимого заболевания трихомониаза до появления препаратов 5-НИ ряда. Представлены исторические данные по открытию возбудителя урогенитального трихомониаза и высказывается обоснованное предположение о роли неканонической изменчивости в адаптации простейшего паразита к медикаментозным воздействиям.

Ключевые слова: трихомониаз, урогенитальная трихомонада, резистентность к метронидазолу, механизмы резистентности, лечение трихомониаза, неканоническая изменчивость простейших

THE RESISTANCE OF UROGENITAL TRICHOMONAS AND AS TREATED TRICHOMONIASIS IN «BEFORE METRIDAZOLE AGE»¹Sofin V.S., ²Gorchakov D.A.¹Agency «SarMedInfo», Saratov, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;²Medical Advisory centre of Saratov, Saratov, e-mail: gorchakov-diman@yandex.ru

Presented existing views on the formation of mechanisms of resistance of urogenital *Trichomonas* to basic today, Antiprotozoal medicinal drugs 5-NO number. The results of own experimental researches, from which it is concluded that resistance of *T. Vaginalis* may be due to changes in the permeability of cell membranes, and also refuted one of the existing hypotheses, the occurrence of resistance of the parasite to metronidazole. In the absence of today alternative metronidazole drugs draws attention to the history of the national venereology and treatment of socially significant diseases trichomoniasis before the advent of drugs 5-NO number. Historical data on the discovery of the causative agent of urogenital trichomoniasis, and encourages an educated guess about the role of variability in non-canonical adaptations of the simplest of the parasite to the drugs' effects.

Keywords: trichomoniasis, urogenital *Trichomonas*, resistance to metronidazole, resistance mechanisms, treatment of trichomoniasis, non-canonical variation of the simplest

Начиная с 1959 года, основным эффективным оружием в борьбе с возбудителем трихомониаза *Trichomonas vaginalis*, был метронидазол и многочисленные дженерики, производные 5-нитроимидазола [11, 13, 14].

Вполне естественно, что это привело к микроэволюционным процессам в популяции Простейшего, отличающегося, сложным мобильным геномом и появлению устойчивых форм *Trichomonas vaginalis*. [6, 9, 12, 15, 19, 20, 21]. Этот факт стал известен довольно давно, но, тем не менее, до сих пор не признаётся как практикующими врачами (в первую очередь) так и учёными специалистами в области венерических болезней.

Между тем было выяснено, что устойчивость урогенитальной трихомонады к 5-НИ препаратам может быть обусловлена извращением активности пируват-ферродоксин-оксиредуктазы простейшего паразита, что приводит к снижению накопления ци-

тотоксических нитро-радикальных ионных интермедиатов [1, 8, 9, 12].

Исследования Barrientes показали, что в основе механизмов резистентности может быть нарушение транспортных систем клетки, включая феномен выброса [18].

Не исключено, что в состав микрофлоры мочеполовых трактов мужчин и женщин при определённых условиях появляются микроорганизмы, блокирующие нитро-группы метронидазола и других препаратов этого ряда [11, 12, 18, 20, 21].

Начиная с 2011 года нами проводились оригинальные экспериментальные исследования по изучению формирования резистентности простейшего при проточном культивировании *in vitro*, в условиях максимально приближенных к естественным, *in vivo* [3, 4, 5].

В ходе экспериментов была доказана «непричастность» сопутствующей микрофлоры к модификации *Trichomonas vaginalis*

и развитию устойчивости к метронидазолу [2, 3, 6].

Кроме того, был выявлен ещё один вполне вероятный механизм возникновения резистентности микропаразита – изменение проницаемости клеточной мембраны [4, 7].

К сожалению публикации не получили должного резонанса, тем более что эти эксперименты подтверждали выводы профессора С.Г. Инге-Вечтомова о наличии у простейших неканонической изменчивости, играющую громадную роль в их адаптации к воздействиям внешней среды [10].

Наследуемая модификационная изменчивость – вот одна из главных причин «неуязвимости» *Trichomonas vaginalis* [15, 16, 17].

В связи с отсутствием на сегодня альтернативных метронидазолу препаратов, возможно, полезно обратиться к истории отечественной венерологии и вспомнить как лечили социально значимое заболевание трихомониаз до появления препаратов 5-НИИ ряда [6, 7, 16, 19, 20].

В 1836 году французский врач Альфред Донне описал простейшего, жгутиконосца, которого обнаружил в соскобах из женских половых путей при остром воспалении последних, изначально полагая, что оно вызвано гонореей [11].

Приблизительно в 1845 году немецкий натуралист-зоолог Эренберг дал таксономическое название этому простейшему – *Trichomonas vaginalis* – влагалищная трихомонада. Существенную роль в формировании этиологических представлений о трихомониазе и механизмах его развития и лечения сыграли исследования отечественных учёных медиков – И.П. Лазаревича и К.Ф. Славянского [7, 19].

Считалось, что трихомонада может паразитировать только в половых путях женщин, но в 1910 году профессором кафедры кожных и венерических болезней Московского медицинского университета Иваном Фёдоровичем Зеленевым трихомонада была выделена из секрета предстательной железы у мужчин с простатитом. Интересно отметить, что И.Ф. Зеленёв был организатором Всероссийской лиги по борьбе в венерическими болезнями и основателем в 1901 году первого отечественного журнала по дерматовенерологии – «Русского журнала кожных и венерических болезней» (ныне журнал возрожден как «Российский журнал кожных и венерических болезней») [7, 11].

Однако, несмотря на очевидные доказательства паразитирования трихомонады в мужских мочеполовых путях, в 1926 году Интернациональная комиссия по зоологической номенклатуре определяет таксономическую нишу уrogenитальной трихомонады

и «узаконивает» его название – *Trichomonas vaginalis*, то есть специфического обитателя женского организма.

В 1927 г., чешский венеролог Сапек сообщил о двух случаях трихомонадного уретрита у мужчин, возникшего вследствие полового общения с женщинами, страдавшими трихомонадным кольпитом. Ему также принадлежит мысль о необходимости лечения при этой инфекции обоих супругов [7, 11].

Следует отметить, что, несмотря на выявление влагалищных трихомонад в мочеполовой системе, как у мужчин, так и женщин, эти организмы длительное время не считали этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний. Лишь в начале XX века признана патогенность уrogenитальных трихомонад и возможность их передачи половым путем.

В тоже время среди практикующих врачей стало бытовать убеждение в том, что трихомониаз не является моноэтиологической патологией и что хронически персистирующая трихомонада не нуждается в удалении. Такое мнение есть не что иное, как возврат к далекому прошлому.

До 1927 года на трихомониаз мужчин уже существовал взгляд как на сапрофитное носительство [11].

У мужчин трихомонады поражают уретру, семенные пузырьки, предстательную железу, купферовы железы, мочевой пузырь и почечные лоханки [11].

У женщин наружные половые органы, слизистую влагалища, цервикальный канал, уретру, бартолиновы железы, мочевой пузырь, яичники [11].

Как у женщин, так и у мужчин возможна хронизация инвазии, причём у мужчин чаще отмечается хроническое течение трихомонадной инвазии, приводящей к бесплодию [7, 11].

Так или иначе, с начала 20-го века дерматовенерологии, урологи и гинекологи стали понимать, что влагалищная трихомонада, хоть и относится к Простейшим, далеко не проста, и способна доставлять серьёзные неприятности заболевшим людям [7, 11, 16].

Как же лечили трихомониаз на протяжении более 50 лет до внедрения в практику метронидазола?

Трихомониаз рассматривали как одно из упорных и трудноизлечимых заболеваний мочеполового тракта человека. Это объяснялось как отсутствием специфических противопротозойных препаратов, так и слабой системой борьбы с инфекциями передаваемыми половым путем [15, 16].

Пероральные и парентеральные методы лечения в дометридазольный период были малоэффективны. Лечение трихомониаза проводили практически только местно.

В этих целях использовали более 300 лекарственных препаратов, главным образом мышьяка (осарсол, аминарсол) и нитрофуранов. Хорошие результаты давал отечественный противотрихомонадный препарат нитазол, который назначался как местно, так и перорально. Женский трихомониаз довольно успешно излечивали растительным алкалоидом лютенурином [7, 11].

Фитотерапия широко использовалась в лечении инфекций передаваемых половым путем. При трихомониазе значительную эффективность проявляли настои хвоща полевого, чистотела большого, чеснока полевого, черёмухи обыкновенной. При остром процессе использовали спринцевания, и ванночки с настоем цветков ромашки, травы шалфея, масло гвоздики [7].

Новый этап в терапии мочевого трихомониаза начался с открытия антибиотиков и синтетических бактерицидных препаратов. В 1952 г. были выделены трихомицин и аминитразол, применявшиеся в терапии трихомониаза и дававшие неплохой терапевтический эффект, особенно у мужчин [11].

С конца 30-х годов прошлого столетия в практическую медицину пришло увлечение физиотерапевтическими методами лечения практически всех заболеваний. Это электромагнитные излучения (ЭМИ), электрический ток различной мощности, ультра и инфразвук, искусственный сон и проч. Делались попытки излечения этими методами и урогенитального трихомониаза. Доходило до абсурда – больных погружали в искусственный сон на несколько дней. Состояние нервной системы этим пациентам до известной степени оздоравливали, а вот микроскопический паразит спать не хотел и продолжал свою разрушительную деятельность.

Современные исследования показали, что некоторые виды ЭМИ напротив, стимулируют жизнедеятельность трихомонады [7, 15].

Неудачами закончились также попытки лечить трихомониаз гомеопатическими средствами.

И, тем не менее, учитывая способность *Trichomonas vaginalis* активно адаптироваться к современным противотрихомонадным препаратам на основе 5-НИ? может быть, полезно заглянуть в историю лечения этой протоинвазии?

Трихомониаз относится к социально значимым заболеваниям и в борьбе с ним новое может оказаться хорошо забытым старым, но верным средством.

Список литературы

1. Белькова Ю.А., Козлов С.Н. Общие подходы к терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *Trichomonas vaginalis* // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 20-24.

2. Горчаков Д.А., Луцевич И.Н., Кобзева А.В. Модификационная изменчивость простейших как причина появления атипичных форм *N.vaginalis* // Тезисы 2-го Конгресса Континентального Конгресса МОД. – СПб. – 2011. – С.213-214.

3. Горчаков Д.А., Володько В.Р., Софьина А.В. Изучение формирования лекарственной резистентности урогенитальной трихомонады в условиях проточного культивирования // Труды Международного форума по проблемам науки, техники и образования. – Под ред. В.А. Малишкова, В.В. Вишневого. – М., 2012. – С. 122-123.

4. Горчаков Д.А., Луцевич И.Н., Софьина А.В., Софьин В.С. // Лекарственная устойчивость *TRICHOMONAS VAGINALIS* как проявление наследуемой модификационной изменчивости у простейших / Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12 (часть 1). – С. 40-43.

5. Горчаков Д.А. Софьин В.С. Луцевич И.Н. Софьина А.В. Модель мужского урологического тракта для проточного культивирования патогенных микроорганизмов // Патент России № 126703. 2012. Бюл. № 32.

6. Горчаков Д.А. Патогенетические подходы особенности урогенитального трихомониаза в гендерном аспекте: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2014. – 23 с.

7. Горчаков Д.А., Луцевич И.Н., Софьина А.В., Софьин В.С., Утц С.Р. Урогенитальный трихомониаз (история, медико-биологические аспекты) // Монография. – Саратов. – 2014. – 211 с.

8. Захаркив Ю.Ф., Позняк А.Л. и др. //Определение резистентности *Trichomonas vaginalis* к антипротозойным препаратам у больных мочевого хламидиозом. – Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. – С.-Пб., 2006 – С. 127-128.

9. Иванов А.М., Теличко И.Н., Раздольская Н.В., Криворучко А.Б., Вербов В.Н. Способ определения резистентности *Trichomonas vaginalis* к метронидазолу // Заявка на изобретение. – № 2006134593 от 20.09.2006.

10. Инге-Вечтомов С.Г. Молекулярные механизмы наследственной и ненаследственной изменчивости // В кн.: Эволюционная генетика, Л.: ЛГУ, 1982, С. 22–30.

11. Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомониаз мужчин, женщин и детей. – Санкт-Петербург, 2001. – 185 с.

12. Морева Ж.Г. О проблеме морфологической устойчивости *Trichomonas vaginalis* к действию антисептических препаратов // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 5 – С. 110–110.

13. Самохин В.Л. Клинико-фармакокинетическое обоснование применения синтетических 5 – нитроимидазолов в терапии мочевого трихомониаза.- Автореф: дис. канд. мед. наук. – М., 2003. – 21 с.

14. Самохин В.Л. К вопросу лечения секнидазолом больных трихомониазом // ИППП. – 2002. – № 4. – С. 39–40.

15. Софьин В.С., Пляченко Д.А. О возможных причинах артефактов при гиподиагностике урогенитального трихомониаза // Материалы межрег. Конф. Дерматовенерологов. – Казань. – 2005. – С.123-124.

16. Софьин В.С., Предкова С.А., Лобанова А.В. Морфофизиологические, генетические и эволюционные аспекты изучения *T.vaginalis* // Научно-медицинский Вестник СГМУ. – Саратов. – 2003. – № 2. – С. 64-7016.

17. Софьин В.С., Кобзева А.В., Шерстобитова Л.А. Медико-биологические и социальные проблемы трихомониаза // Материалы Всероссийской научно-практической конф. «Социальные проблемы медицины и экологии человека». – Саратов, 2009. – С. 468-471.

18. Barrientes F.J., Lawing L.F., Schwebke J.R.V. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates showing resistance to metronidazole and tinidazole. 45th ICAAC. Washington, 2005: 2234.

19. Dino Petrin, Kiera Delgati, Renuka Bhat. Clinical and Microbiological Aspects of *Trichomonas vaginalis* //Clinical Microbiology Reviews. – 1998. – Apr. – P. 300 – 317.

20. Dunne R.L. et al. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. R.L. Dunne et al. // Cell Research. – 2003. – 13 (4). – P. 236–249.

21. Upcroft P., Upcroft J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. Clin Microbiol Rev. – 2001. – № 14(1). – P. 150–64.