

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. АХУНБАЕВА**

**КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
имени С. Б. ДАНИЯРОВА**

Диссертационный совет Д 03.23.685

На правах рукописи
УДК 618.146-002-06:616.993.1

ДЖУМАБАЕВА САЛТАНАТ МУКАНОВНА

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРИХОМОНАДНОЙ
ИНФЕКЦИИ И МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ T.VAGINALIS К
ПРЕПАРАТАМ 5-НИТРОИМИДАЗОЛА**

14.03.09 - клиническая иммунология и аллергология

03.02.03 – микробиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Бишкек - 2025

Работа выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Научный руководитель: **Адамбесков Доктурбек Адамбескович** д.м.н., профессор академик НАН КР, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты: **Ратникова Ирина Александровна**
д.б.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории микробных препаратов
Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии Республики Казахстан, г. Алматы

Тюмонбаева Насира Бектурсуновна
к.б.н., доцент, заведующая лабораторией физиологии иммунной системы, Института горной физиологии и и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики

Ведущая организация: Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, факультет биологии и биотехнологии (050040 Республики Казахстан, г. Алматы, проспект Аль-Фараби 71)

Защита диссертации состоится 04.04.2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 03.23.685 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) биологических наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредитель Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал 2. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/032-eur-k6s-xie>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова (720017, г. Бишкек, ул. Боконбаева, 144а) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан ___04.03.2025 г___

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



И. Ш. Альджамбаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. По данным экспертов Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время во всех новых независимых государствах Восточной Европы наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Как и прежде, наибольший удельный вес в структуре всех инфекций, передающихся половым путем занимает трихомониаз (24,7%). [А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник, 2003].

Ежегодно в мире урогенитальным трихомониазом (УГТ) заболевают 170 млн. человек, при этом распространенность трихомониаза среди сексуально активных женщин достигает 30-50%. Почти одна треть всех визитов к врачу по поводу инфекционного вульвовагинита обусловлена инфицированием трихомонадами. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой возникает у мужчин и женщин. Трихомонадная инфекция может служить причиной не только бесплодия, но и различных патологий беременности, родов, послеродового периода, у новорожденных, а также детской смертности.

Проблемы в иммунном статусе у больных различными инфекциями, передающимися половым путем, в виде иммунодефицита (иммунодисбаланса) априори считаются доказанными, т.к. они были подтверждены во многих мультицентровых исследованиях, проводимых в последние годы в России и за рубежом. Так, например, всеми специалистами признается, что у больных урогенитальным трихомониазом имеется иммунологические нарушения, заключающиеся в снижении скорости иммунных реакций и преобладании иммунопатологического ответа над нормальными защитными реакциями [Д.В. Рюмин, Е.М. Савельева, 2013].

Основным средством терапии урогенитального трихомониаза является метронидазол – представитель группы 5-нитроимидазолов. Однако, длительное применение (начиная с 1959 года) метронидазола в качестве противопротозойного препарата при лечении урогенитальных инфекций привело к формированию устойчивых форм *T. vaginalis*. До сих пор неясны механизмы развития резистентности простейшего к метронидазолу. Согласно мнению некоторых авторов [Ю. А. Белькова, С. Н. Козлов, 2007; J. Kulda, 1999; T. Meri et al., 2000; D. Petrin, 1998], лекарственная устойчивость *T. vaginalis* может быть обусловлена, в первую очередь, снижением активности пируват-ферродоксин-оксиредуктазы микробной клетки, что приводит к снижению накопления цитотоксических нитро-радикальных ионных интермедиатов. Другие исследователи этого феномена утверждают, что резистентность может быть связана с нарушением транспортных систем клетки, включая феномен выброса, либо с тем, что в состав микробиоценоза

половых органов могут входить микроорганизмы, способные захватывать нитрогруппы, и тем самым снижать активность метронидазола и его аналогов. Неэффективность терапии урогенитального трихомониаза может быть обусловлена целым рядом факторов, связанных с особенностями как макро-, так и микроорганизмов. К числу наиболее частых причин неэффективности лечения большинство авторов относят недостаточно высокую комплаентность пациентов и реинфекцию, хотя в отдельных исследованиях ведущее место отводится резистентности *T.vaginalis* к метронидазолу [Махлай Н.С., 2012].

Эффект потенцирования антибактериальной активности координационного соединения (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) и метронидазола, не способного в обычных условиях проникать через наружную мембрану *T.vaginalis* к внутриклеточным мишеням, заслуживает более детального изучения в отношении возбудителей инфекций, передающихся половым путем с резистентностью к антибактериальным препаратам.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями. Исследование проведено в рамках проекта Глобального Фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД/ИППП, туберкулезом и малярией (2004 - 2016 гг), проектами, финансируемыми USAID «Профилактика ИППП и ВИЧ среди уязвимых групп РС и МСМ» с 01.01.2016 по 01.12.2017 гг. и научно-технического проекта «Разработка новых противоинфекционных препаратов» с 2014-2023 гг.

Цель исследования: изучить эффективность защитных факторов макроорганизма при трихомонадной инфекции у женщин из группы риска и особенности лекарственной устойчивости *T.vaginalis* к препаратам из группы 5-нитроимидазола, для совершенствования диагностики и лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить ассоциативные взаимоотношения *T.vaginalis* с условно-патогенными микроорганизмами.

2. Изучить защитные факторы макроорганизма при инфекциях, вызванных *T.vaginalis*.

3. Мониторинг распространенности резистентных штаммов *T.vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазола и изучение совместного действия препаратов 5-нитроимидазола и координационного соединения (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) на резистентные штаммы *T.vaginalis* методом *Checkerboard* «шахматной доски».

Научная новизна полученных результатов. Выявлены качественные изменения вагинального биотопа, свидетельствующие о глубоких нарушениях

взаимоотношений между разными видами микроорганизмов, протекающие как смешанная инвазия, с микробными ассоциациями из 3-х и более возбудителей, инфекций, передающихся половым путем.

Установлены существенные нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у секс работниц с хронической трихомонадной инфекцией, характеризующиеся наличием супрессии в Т-клеточном звене иммунной системы и дисбалансе гуморального иммунитета.

Установлено, что частота обнаружения метронидазолустойчивых штаммов *T.vaginalis* превалирует при хроническом течении трихомониаза.

Установлено, что сочетанное использование координационного соединения и метронидазола, позволяет преодолеть резистентность *T.vaginalis*, но и замедляет дальнейшую селекцию резистентных штаммов *T.vaginalis*.

Практическая значимость полученных результатов. Выявленные изменения в иммунном статусе у РС с трихомонадной инфекцией позволяют рекомендовать проведение исследования первичного и вторичного иммунного статуса при урогенитальных инфекциях.

Полученные результаты мониторинга чувствительности и резистентности *T. vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазолов позволят осуществлять мониторинг распространения резистентных штаммов трихомонад в рамках общегосударственной программы мониторинга резистентности возбудителей инфекционных заболеваний.

Полученный результат совместного использования КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) и метронидазола, позволивший преодолеть резистентность *T.vaginalis* дает перспективу получения эффективных комбинированных антипротозойных препаратов.

Результаты исследований внедрены в работу бактериологических лабораторий: метод «шахматной доски» - бактериологическая лаборатория Республиканского центра дерматовенерологии г.Бишкек (Акт внедрения 1); бактериологическая лаборатория АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» г.Алматы (Акт внедрения 2); метод внутриклеточного обнаружения метронидазола – бактериологическая лаборатория Городского кожно-венерологического диспансера г.Алматы (Акт внедрения 3).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Выявлены нарушения в вагинальном биотопе у РС с трихомонадной инфекцией, способствующие рецидиву патологического процесса. При хроническом течении чаще встречаются смешанная инвазия, микробные

ассоциации из 3-х и более возбудителей инфекций, передающихся половым путем.

2. Существенные изменения показателей адаптивного иммунитета у РС с трихомонадной инфекцией более выражены у лиц с хроническим течением инфекционного процесса.

3. Метронидазолустойчивые штаммы *T.vaginalis* встречаются чаще у РС с хроническим течением заболевания. Доказано потенцирующее действие координационного соединения на метронидазол при воздействии на устойчивые штаммы *T.vaginalis* методом «шахматной доски».

4. Результат ВЭЖХ показал внутриклеточное наличие метронидазола в низких разведениях (0,06 мкг/мл), что свидетельствует о ферментных нарушениях штаммов трихомонад.

Личный вклад соискателя. В ходе выполнения работы автором лично разработаны индивидуальные карты исследования пациентов. Все лабораторные исследования, обработка результатов исследования и написание диссертации выполнены соискателем лично.

Обсуждение результатов диссертации. По материалам диссертационной работы были опубликованы 7 статей в журналах рекомендованных НАК ПКР. Результаты исследования и основные положения диссертации доложены на научной конференции молодых ученых «Дни науки КГМА», посвященной 125-летию со дня рождения выдающегося ученого, первого ректора Кыргызской государственной медицинской академии им.И.К.Ахунбаева, профессора Б.Я. Эльберта (2016 г, г.Бишкек), на 15 ежегодной конференции молодых ученых стран СНГ, посвященной памяти профессора Б.У. Джарбусынова (2017 г, г. Алматы).

Полнота отражения научных результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертационной работы были опубликованы 7 статей, в научных журналах, рекомендованных НАК ПКР.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, основной части диссертации, включающей 3 главы, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа изложена на 148 страницах компьютерного набора, содержит 15 таблиц, 29 рисунков. Список использованной литературы состоит из 234 наименований, из них 124 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность, определены цели и задачи исследования, изложены научная новизна, практическая значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Современные представления о распространенности *T.vaginalis*, роли в развитии воспалительного процесса, состоянии системы иммунитета при инфекции и резистентность трихомонад к противопротозойным препаратам (обзор литературы). Результаты обзора литературы показали, что трихомониаз распространенная инфекция, особенно в молодом возрасте и преимущественно в группах риска (секс работницы). Инфекция имеет внесезонный характер, протекает с незначительными симптомами, встречается чаще как микст-инфекция с другими инфекциями, передающимися половым путем и при лечении чаще всего прослеживаются неудачи, связанные с лекарственной устойчивостью. В этих случаях заболевание обычно приобретает затяжное, рецидивирующее течение. Длительная этиотерапия плохо переносится пациентами, поэтому поиск новых подходов в терапии сочетанной трихомонаднокандидозной (трихомонадно-бактериальной) инфекции является весьма актуальным.

Глава 2. Материал и методы исследования.

Объект исследования. Антибиотикорезистентность трихомонад к препаратам из группы 5-нитроимидазолов, иммунный ответ при трихомониазе.

Предмет исследования. Иммунный ответ у женщин с различными клиническими формами трихомонадной инфекции. Особенности и механизмы формирования антибиотикорезистентности *T.vaginalis* к метронидазолу и способы преодоления лекарственной устойчивости.

Материал и методы исследования.

Описание групп наблюдения. Проведено клинико-лабораторное обследование на инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, гонококковая инфекция, хламидийная инфекция, урогенитальный трихомониаз, вирус простого герпеса (*Herpes virus* – 2 тип), урогенитальный уреамикоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный кандидоз) у 150 женщин, предоставляющих сексуальные услуги на платной основе (основная группа) и 139 женщин, обратившихся на плановый осмотр к гинекологу (контрольная группа). Общий объем выборки составил 289 человек.

У всех обследуемых проведено клинико-anamnestическое обследование. При сборе анамнеза обращали внимание на жалобы (зуд, боли, выделения); давность заболевания; характер половой жизни; дата последнего полового контакта; предполагаемый источник заражения, другие половые партнеры; наличие в прошлом венерических заболеваний. Диагноз урогенитального трихомониаза выставляли на основании результатов лабораторного исследования. Выявление трихомонад проводили методом исследования нативных и окрашенных препаратов водным раствором метиленового синего, посева отделяемого на питательные среды для культуральной диагностики трихомониаза. Материалом для микроскопического и культурального исследования на *T.vaginalis* служили отделяемые слизистых оболочек уретры,

уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища.

Материалом для серологического исследования на другие инфекции, передающиеся половым путем (сыворотка крови) и иммунного статуса – венозная кровь.

Лабораторные методы исследования. Микроскопические, культуральные, иммунологические, серологические, жидкостная хроматография, статистические.

Микроскопия мазка. Содержимое уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища исследовали в нативном и окрашенном препаратах. Окраску проводили 1% раствором метиленовой сини. С целью выявления гонококков и флоры применяли окраску по Граму. При микроскопии нативных и окрашенных препаратов, в отсутствие типичных трихомонад, обращали внимание на скопления лейкоцитов на клетках плоского эпителия, большое количество слизи в мазках, безъядерные клеточные образования, дрожжеподобные грибы рода *Candida* [А. М. Савичева с соавт., 2007].

Культуральный метод. Для культивирования влагалищных трихомонад использовали питательную среду «Диагност-тест» (Россия). Микроскопию и идентификацию культур производили на 3-5 день, при отрицательных результатах на 7-9-й, так как длительность цикла развития влагалищных трихомонад в культуре зависит от величины посевной дозы.

Бактериологическое исследование проводили также с целью определения микрофлоры содержимого уретры и влагалища. Культивировали материал на сывороточном бульоне, с которого впоследствии делали пересев на чашки с желточно-солевым и кровяным агаром, среды Эндо, Левина, лакто-агар.

Диагностику остальных инфекций, передающихся половым путем проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Определяли специфические антитела класса IgG и IgM к возбудителям инфекций, передающихся половым путем. Учет результатов иммуноферментного анализа проводили на спектрофотометре «Мультискан» по оптической плотности в исследуемых лунках на длине волны 492 нм согласно инструкции к тест-набору.

Иммунологический метод. Оценку иммунного статуса проводили по состоянию адаптивного иммунитета. Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по характеристике параметров лейкограмм и популяций лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3⁺); Т-хелперы/индукторы (CD4⁺); Т-супрессоры/цитотоксические (CD8⁺); В-лимфоциты (CD19⁺), ИРИ (CD4⁺/CD8⁺) на автоматическом проточном цитометре FACS Calibur фирмы «Becton Dickinson» (США), набора моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson». Выборку проводили при подсчете 10000 клеток.

Кровь для исследования брали из вены в количестве 3-5 мл в пробирку с раствором гепарина в смеси со средой Хенкса, обрабатывали моноклональными антителами определенной специфичности и инкубировали в течение 15 мин, а затем подвергали их трехкратной отмывке PBS (фосфатно-солевым буфером), центрифугировали при 2100 оборотах в мин, в течение 5 мин. Для стабилизации клеточных мембран использовали фирменный фиксирующий раствор Cell Fix фирмы «Becton Dickinson».

Для оценки гуморального звена иммунитета проводили определение содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием иммунодиффузионных планшетов (производство фирмы «Реофарм» г. Москва).

Сыворотку крови пациентов разводили в зависимости от требуемой концентрации для каждого класса, используемых иммуноглобулинов, через сутки определяли диаметр диффузии в агаре и рассчитывали концентрацию по специальной шкале. Результаты оценивали с помощью соответствующего программного обеспечения.

Определение антибиотикочувствительности и резистентности. Чувствительность трихомонад к метронидазолу *in vitro* оценивали методом серийных разведений, с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Использовали субстанцию метронидазола фирмы Sigma-Aldrich (Германия).

Для определения совместного действия КС и метронидазола применяли метод *Checkerboard* («шахматной доски»). Для этого в 96-луночном полистироловом планшете сверху вниз готовится разведение препарата А. По горизонтали готовится разведение препарата В. Добавляется суспензия культуры и инкубируется при 37⁰С, в течение 3-5 дней. Затем производится высеивание на свежие питательные среды.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)— это метод, используемый в аналитической химии для разделения, идентификации и количественного определения каждого компонента в смеси. Она основана на использовании насосов для пропускания жидкого растворителя под давлением, содержащего смесь образцов, через колонку, заполненную твердым адсорбирующим материалом. Каждый компонент в образце немного по-разному взаимодействует с адсорбентом, что приводит к разной скорости потока для различных компонентов и к разделению компонентов по мере их выхода из колонки.

Целью исследования на ВЭЖХ было определение внутриклеточного содержания лекарственного средства при культивировании *T.vaginalis* в присутствии метронидазола.

Статистическая обработка результатов. Для оценки статистической значимости полученных в ходе данного исследования результатов были применены статистические методы обработки материала Microsoft Excel с

использованием параметрических и непараметрических критериев в зависимости от типа распределения анализируемых переменных. Проведенные расчеты выполнены в соответствии с рекомендациями по обработке численных результатов экспериментов в медицине О.Ю. Ребровой (2013). Используются методы вариационной статистики с определением среднеарифметической (M), средней ошибки среднеарифметической (m), критерия Фишера (t). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$ [Е. А. Новиков, 1995].

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1 Клинико-лабораторные исследования трихомонадной инфекции у РС.

Распространенность инфекций, передаваемых половым путем у РС.

Медико-социологическое исследование проведено у 150 женщин, РС в возрасте от 20 до 40 лет, средний возраст обследованных составил 25-28 лет. Среди РС преобладали лица в возрасте от 20 до 24 лет – 65 представителей, возрастная группа от 25 до 29 лет - 30 РС, группа в возрасте от 30 до 35 лет - 28 лицами и самая возрастная группа от 35 до 40 представлена – 27 РС.

Клинико-лабораторное обследование на инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, гонококковая инфекция, хламидийная инфекция, урогенитальный трихомониаз, вирус простого герпеса (Herpes virus - 2 тип), урогенитальный уреа-микоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный кандидоз) проведено у 150 РС (основная группа) и 139 женщин, обратившихся на плановый осмотр к гинекологу (контрольная группа). Общий объем выборки составил 289 человек.

Инфекции выявлено у 100% женщин основной и у 20,1% (у 28 из 139 обследованных) контрольной групп.

При изучении структура заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем основной и контрольных групп выявили, что у более половины (у 64,0%) РС отмечена частота выявления трихомонадной инфекции – у 96 из 150, частота хламидийной инфекции составила 55,3% (у 83 РС), кандидозная инфекция зарегистрирована у 55 (36,7%) РС, установлена микоплазменная инфекция: приблизительно в одинаковых процентных соотношениях выделены *M.hominis* (24,6%) и *Ur.urealyticum* (22,3%). Также отмечен относительно высокий удельный вес герпесвирусной инфекции (Herpes virus 2 тип) – у 21,3% (32) РС. Частота выявления гонококковой и цитомегаловирусной инфекций - 4,7% и 1,4% соответственно. Результаты обследования на сифилис показали у 5 (3,4%) РС сифилис без клинических проявлений (наличие антител IgM).

У 28 женщин контрольной группы с ИППП спектр возбудителей инфекций, передающихся половым путем намного меньше в отличие от женщин из основной группы и представлен, в основном, представителями условно-патогенной микрофлоры (микоплазмы, дрожжеподобные грибы *Candida*). У более половины - в 60,7% (у 17 из 28) отмечено выявление уреаплазменной инфекции, затем идет кандидозная инфекция- 42,9% (у 12 из

28) и микоплазменная инфекция, обусловленная *M.hominis* - 35,7% случаев (у 10 женщин). Лишь по одному случаю выявлены трихомонадная (3,6%) и хламидийная (3,6%) инфекции.

У подавляющего (88,0%) числа РС с инфекциями, передающимися половым путем наблюдается микст-инфекция (у 132 из 150). Лишь у 18 (12,0%) РС – моно-инфицирование. В контрольной группе почти в равных (в 53,6% – моно-, в 46,4% - микст) соотношениях наблюдается моно-и микст-инфицирование.

Микст-инфекция у женщин основной группы представлена многочисленными вариантами различных сочетаний возбудителей инфекций, передающихся половым путем.

Отмечена наиболее высокая частота выявления трихомонадно-кандидозной инфекции – у 17,4% (в 23 случаях) РС; хламидийно-уреаплазменной – у 11,4% (в 15 случаях) и трихомонадно-хламидийно-кандидозной инфекции – у 8,3% (в 11 случаях) РС.

Сифилис выявлен у 5 РС, в одном случае в моно-инфекции, в 4-х - в сочетании с хламидийной инфекцией, хламидийно-уреаплазменной, трихомонадно-хламидийной и трихомонадно-микоплазменной инфекциями.

Из 2 случаев гонококковой инфекции – во всех отмечено сочетание с трихомонадно-кандидозной (3), хламидийно-уреаплазменной (2), трихомонадно-герпесвирусной (1) и хламидийной (1) инфекциями.

Необходимо отметить, что количество микробных ассоциантов от 3 и более наблюдалось почти у половины РС – в 44,0% (у 58 из 132). Наиболее частыми были сочетания трихомонадной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, кандидозной и герпесвирусной инфекций.

В контрольной группе, у женщин, проходивших плановый осмотр у гинеколога урогенитальные инфекции выявлены у 28 (20,1%) из 139 обследованных. У женщин контрольной группы отмечены микоплазменная инфекция, представленная двумя видами микоплазм – *U.urealyticum*, *M.hominis* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. По характеру инфицирования в отличие от лиц основной группы у более половины (53,6%) женщин контрольной группы выявлено моно-инфицирование (в 15 случаях из 28), смешанное инфицирование - у 46,4% (в 13 из 28) женщин. Моно-инфекция у 66,7% лиц представлена уреаплазменной (10) и у 33,3% - кандидозной (5) инфекциями. Ни в одном случае не выявлены сифилис и гонококковая инфекция.

У женщин основной группы с инфекциями, передающимися половым путем трихомонадная инфекция выявлена у 96 (64,0%). У подавляющего большинства – у 95,8% отмечено микст-инфицирование (у 92 из 96), лишь у 4 (4,2%) РС – моно-инфекция.

У большей части РС с трихомонадной инфекцией наблюдается сочетание с кандидозной – у 61,9% (в 57 случаях из 92) лиц, у 33,7% (в 31 случаях из 92) с хламидийной инфекцией, у 27,2% (в 25 из 92) - с микоплазменной инфекцией, обусловленной *M.hominis*, у 22,8% (в 21 из 92) – герпесвирусной (Herpes virus – 2 типа) и у 13,0% (в 12 случаях из 92) РС – уреоплазменной инфекцией.

Сочетание сифилиса с трихомонадной инфекцией наблюдалось в 2-х случаях (2,2%). В 4-х случаях – сочетание с гонококковой инфекцией (4,3%).

Количество ассоциаций возбудителей ИППП у РС с трихомонадной инфекцией у более половины (51,1%) РС с трихомонадной инфекцией отмечалось сочетание 3-х и более возбудителей урогенитальных инфекций.

Определение видового состава влагалищной микрофлоры и отделяемого из шейки матки показало высокий уровень присутствия кишечной палочки и энтеробактерий. Это свидетельствует о качественных изменениях вагинального биотопа у женщин с трихомонадной инфекцией и нарушениях взаимоотношений между разными видами микроорганизмов.

В нашем исследовании в подавляющем (65,9%) большинстве случаев наблюдалось подострое и хроническое течение трихомонадной инфекции, кроме того у 34,0% РС отмечено бессимптомное трихомонадоносительство.

У выделенных изолятов *T.vaginalis* при микроскопическом исследовании обнаруживались все формы простейшего: от грушевидной формы до шаровидной, лишенной жгутиков и подвижности.

3.2 Состояние адаптивного иммунитета у РС с трихомонадной инфекцией.

Клинико-иммунологическое исследование проведено у 96 РС с трихомонадной инфекцией и 139 здоровых женщин, обратившихся на плановый осмотр к гинекологу.

Результаты иммунологического исследования у РС с трихомонадной инфекцией показали, что средние уровни CD3⁺ в обеих исследуемых группах РС с трихомонадной инфекцией, как с острой, так и с хронической формой заболевания были в пределах нормы: $1,13 \pm 0,24$ (50,36 \pm 10,9%) и $1,92 \pm 0,54$ (59,18 \pm 24,5%) против $1,70 \pm 0,44$ (62,6 \pm 1,1%) в контроле. Результаты изучения маркера CD3⁺ не показали статистически значимых различий между средними значениями инфицированных женщин и контрольной группой ($p > 0,05$). Важно учесть, что данный показатель является одним из наиболее важных маркеров Т-лимфоцитов. Полученные данные позволяют сделать вывод, что клеточно-эффекторное звено иммунитета как в группе женщин с острой, так и с хронической трихомонадной инфекцией не было нарушено.

Средние уровни CD4⁺ также в обеих (при острой и хронической формах) обследуемых группах показали результаты, соответствующие нормальным значениям - $0,77 \pm 0,12$ (34,1 \pm 5,3 %) и $0,81 \pm 0,17$ (35,87 \pm 7,5 %), соответственно, против $0,76 \pm 0,38$ (32,95 \pm 1,1 %) в контрольной группе.

Средние уровни CD4⁺ не показали статистически значимых различий между средними значениями инфицированных женщин и контрольной группой ($p > 0,05$).

Средние уровни маркера CD8⁺ у женщин с острой формой заболевания в абсолютных числах составили $0,53 \pm 0,11$ ($26,57 \pm 11,9 \%$), с хронической – $0,5 \pm 0,04$ ($26,96 \pm 2,0 \%$) против $0,59 \pm 0,21$ ($25,20 \pm 9,0 \%$) в контроле. Средние уровни CD8⁺ не показали статистически значимых различий между средними значениями инфицированных женщин и контрольной группой ($p > 0,05$).

Абсолютные числа средних значений маркера CD16⁺ в группе женщин с острой формой заболевания составляли $0,2 \pm 0,08$ ($10,57 \pm 4,1 \%$), с хронической формой – $0,21 \pm 0,19$ ($10,6 \pm 8,5 \%$), что также соответствовало абсолютным и процентным значениям показателей контрольной группы – $0,27 \pm 0,16$ ($12,16 \pm 3,2 \%$). Средние уровни маркера CD16⁺ не показали статистически значимых различий между средними значениями инфицированных женщин и контрольной группой ($p > 0,05$).

Средние значения маркеров CD19⁺ при острой и хронической формах трихомонадной инфекции в абсолютных числах и процентном соотношении составили $0,25 \pm 0,01$ ($12,29 \pm 2,1 \%$) и $0,27 \pm 0,19$ ($12,48 \pm 6,1 \%$), соответственно, что было в пределах нормы и соответствовало показателям контрольной группы – $0,23 \pm 0,19$ ($12,6 \pm 1,1 \%$). Результаты изучения маркера CD19⁺ не показали статистически значимых различий между средними значениями инфицированных женщин и контрольной группой ($p > 0,05$).

Средние уровни иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (CD3⁺ + CD4⁺ / CD3⁺ + CD8⁺), в группе женщин с острой и хронической формой трихомонадной инфекции составляли $1,14 \pm 0,09$ и $1,19 \pm 0,20$ у.е., соответственно, были ниже нормальных значений – по сравнению с показателями лиц контрольной группы – $1,5 \pm 0,08$ у.е. Однако, статистически значимых различий между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p > 0,05$) выявлено не было.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в крови пациенток с острым течением трихомонадной инфекции против хронической имели тенденцию к повышению и составляли для фагоцитарного индекса – 83 % против 69%, что характерно для острой воспалительной реакции; активированного НСТ-теста – 62 % против 26%; спонтанного НСТ-теста – 9 % против 3%, что свидетельствует о нормальном уровне оксидативного стресса.

Среди показателей активности гуморальных факторов врожденного иммунитета у женщин обеих испытываемых групп, как с острым, так и хроническим течением трихомонадной инфекции показатели общего белка были несколько ниже нормальных значений – $67 \pm 2,1$ г/л и $65 \pm 2,2$ г/л, соответственно, против $74 \pm 8,1$ г/л – у лиц контрольной группы, показаны статистически значимые различия между средними значениями у

инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о нарушении синтеза белка или потере белка при хроническом воспалении.

Выше нормальных значений установлено содержание $\alpha 1$ -глобулинов в сыворотке крови у женщин обеих испытуемых групп. Так, средние показатели $\alpha 1$ -глобулинов у женщин с острым течением трихомонадной инфекции составили $3,5 \pm 0,8$ г/л, с хроническим – $4,2 \pm 0,8$ г/л, против показателей у лиц контрольной группы в среднем составлял $3,0 \pm 0,7$ г/л, результаты показали статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). Повышение $\alpha 1$ -глобулинов может быть связано с длительным лечением.

При исследовании $\alpha 2$ -глобулинов в сыворотке крови испытуемых выявлено сниженное содержание указанных показателей у женщин обеих групп с трихомонадной инфекцией: с острым течением содержание $\alpha 2$ -глобулинов было $6,2 \pm 0,4$ г/л, с хроническим – $7,3 \pm 1,5$ г/л., в контрольной группе составлял $8,7 \pm 1,3$ г/л. Показаны статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). Это указывает на хронический процесс инфекции.

Исследование содержания β -глобулинов в сыворотке крови пациентов с трихомонадной инфекцией показало повышенное содержание указанного показателя у женщин обеих групп – у лиц с острым течением уровень β -глобулинов составил $11,6 \pm 1,5$ г/л, с хроническим – $12,9 \pm 2,7$ г/л. против $9,1 \pm 1,9$ г/л в контрольной группе. Показаны статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). Повышение данного показателя может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса.

Повышенные показатели получены при изучении содержания γ -глобулинов в сыворотке крови у женщин с трихомонадной инфекцией. У лиц с острым течением трихомонадной инфекции составили $23,2 \pm 2,1$ г/л, с хроническим – $26,3 \pm 3,2$ г/л, против $15,5 \pm 2,1$ г/л в контрольной группе. Показаны статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$).

Сниженное содержание IgA наблюдается у лиц обеих испытуемых групп. Так, средние значения указанного иммуноглобулина в группе лиц с острым течением трихомонадной инфекции составляли $1,16 \pm 0,10$ г/л, с хроническим течением – $0,9 \pm 0,27$ г/л, против $2,11 \pm 0,10$ г/л в контрольной группе. Показаны статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). Низкий уровень IgA может быть следствием иммунодефицита, медикаментозного воздействия или хронической инфекции или медикаментозное воздействие.

Средние значения содержания IgM в обеих испытуемых группах пациентов с трихомонадной инфекцией имели некоторую тенденцию снижения по сравнению с таковыми контрольной группы - при острой форме – $0,9 \pm 0,06$ г/л и хронической – $1,0 \pm 0,44$ г/л, против $1,32 \pm 0,08$ г/л в контроле. Показаны статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). Снижение содержания IgM при хронических инфекциях говорит о том, что иммунная система может адаптироваться к возбудителю.

Ниже нормы зарегистрированы средние значения уровня IgG также в обеих испытуемых группах: при остром течении заболевания этот показатель составил $7,66 \pm 0,40$ г/л, при хроническом – $7,9 \pm 0,32$ г/л, против 12,74 в контроле. Показаны статистически значимые различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$). При хронизации инфекции уровень IgG остается на одном уровне.

Исследование уровня IgE в сыворотке крови пациентов с трихомонадной инфекцией показало значительное повышение относительно контрольных значений. У женщин с острым течением инфекционного процесса указанный показатель составил – $135,2 \pm 9,2$ КЕ/л и с хроническим течением – $141,2 \pm 5,2$ КЕ/л против $98,1 \pm 6,1$ КЕ/л в группе контроля. Показаны статистически достоверные различия между средними значениями у инфицированных женщин и контрольной группой ($p < 0,05$).

3.3 Изучение чувствительности *T.vaginalis* к препаратам группы 5-нитроимидазола (метронидазол). В работе изучена чувствительность к метронидазолу 40 штаммов *T.vaginalis*, выделенных от РС с подострым ($n=10$) и хроническим ($n=30$) течением трихомонадной инфекции.

Полученные результаты определения чувствительности клинических штаммов *T.vaginalis* при различных концентрациях метронидазола свидетельствуют, что несмотря на высокую концентрацию метронидазола в первом разведении (2000 мкг/мл) только в 29 (72,5%) пробах испытуемые штаммы *T.vaginalis* проявили чувствительность - отмечено отсутствие роста. На концентрации 1000 мкг/мл метронидазола в 11 (27,5%) пробах наблюдается отсутствие роста и в 5 (12,5%) пробах обнаруживались неподвижные клетки с сохраненной морфологией. В 4 пробах (10%) отмечены подвижные клетки грушевидной формы; в 1 (2,5%) пробе – подвижные штаммы шаровидной формы; в 1 (2,5%) – единичные, подвижные клетки с неизменной морфологией.

Ко второму (концентрация 1000 мкг/мл) разведению метронидазола резистентность проявило подавляющее большинство – 72,5% (29 из 40 исследованных штаммов) испытуемых штаммов *T.vaginalis* и лишь 27,5% (11 из 40 штаммов) оказались чувствительными.

К третьему (500 мкг/мл) и четвертому (250 мкг/мл) разведениям метронидазола устойчивость проявили все (100,0%) исследуемые штаммы *T.vaginalis*.

К разведению 2000 мкг/мл метронидазола устойчивость проявили больше половины – 29 (76,6%) исследованных штаммов, выделенных от женщин с хроническим течением трихомонадной инфекции против 1(10%) - с подострым течением.

В результате определения МИК КС выяснили, что 10 (25%) штаммов трихомонад чувствительны к аддукту в максимальной концентрации 32 мкг/мл. 12 (30 %) штаммов трихомонад проявляют чувствительность к КС в концентрации 16 мкг/мл. 5 штаммов (12,5%) чувствительны к КС в концентрации 8 мкг/мл. 7 (17,5) штаммов трихомонад чувствительны в концентрации 4 мкг/мл. 6 (15%) испытуемых штаммов трихомонад проявили чувствительность в концентрации 2 мкг/мл. *T.vaginalis* по отношению к КС демонстрируют высокую устойчивость.

Для определения совместного действия препарата 5-НИ и КС применили метод *Checkerboard* «шахматной доски». Результат совместного действия метронидазола и КС в отношении штаммов *T.vaginalis* представлен в таблице 3.3.5.

Таблица 3.3.5 – Результаты совместного действия метронидазола и КС на резистентные штаммы *T.vaginalis*

Кол-во штаммов и (%)	МИК метронидазола, мкг/ мл	Кол-во штаммов и (%)	МИК КС, мкг/мл	Кол-во штаммов и (%)	МИК метронидазола с КС, мкг/мл	Кол-во штаммов и (%)	МИК КС с метронидазолом, мкг/мл	ФИК $\leq 0,5$
1	2	3	4	5	6	7	8	9
29 (72,5)	2000	10(25)	32	19 (47,5)	500	26(65,0)	4↓*	0,5
11(27,5)	1000	12 (30)	16	17(42,5)	250	12(30,0)	4↓	0,5
-	500	5 (12,5)	8	2 (5)	125	2(5,0)	4↓	0,38
-	250	7 (17,5)	4	1(2,5)	62,5	-	-	-
-	125	6 (15)	2	1 (2,5)	31,25	-	-	-
-	62,5	-	1	-	15,6	-	-	-
Примечание: *↓- снижение								

По данным таблицы 3.3.5 наблюдается снижение МИК метронидазола у штаммов *T.vaginalis* при совместном действии метронидазола и КС. Понижение МИК метронидазола наблюдается у 26 (65,0%) штаммов *T.vaginalis* к метронидазолу до концентрации 500 мкг/мл и у 12 (30,0%) штаммов *T.vaginalis* до

250 мкг/мл. У 5% штаммов трихомонад снижается МИК метронидазола до 125 мкг/мл.

В результате совместного тестирования КС и метронидазола не было выявлено антагонистического или нейтрального взаимодействия. Значение МИК метронидазола у устойчивых штаммов *T.vaginalis* понизилась в четыре раза.

При тестировании комбинации метронидазола и КС, были получены индексы ФИК (фракционная ингибирующая концентрация) равные и меньше 0,5, что говорит о синергизме данных препаратов по отношению к штаммам трихомонад.

Эффект потенцирования антибактериальной активности КС и метронидазола, не способного в обычных условиях проникать через наружную мембрану *T.vaginalis* к внутриклеточным мишеням, заслуживает более детального изучения в отношении возбудителей инфекций, передающихся половым путем с множественной резистентностью.

Вероятно, комбинированное использование КС и метронидазола, позволит не только преодолеть резистентность *T.vaginalis*, но и несколько замедлит дальнейшую селекцию резистентных штаммов *T.vaginalis*. Требуется проведение клинических исследований для обоснования эффективности комбинированной терапии с использованием КС и метронидазола.

3.4 Внутриклеточное изучение метронидазола методом ВЭЖХ. В ходе ВЭЖХ анализа раствора очищенного бактериального лизата, содержащего метронидазол, было показано, что на хроматограммах присутствует пик со средним временем удерживания RT 7,174 мин, полностью соответствующий пику со средним временем удерживания RT 7,222 мин в стандартном образце метронидазола. Это свидетельствует о том, что в исследуемом образце присутствует метронидазол.

Результат ВЭЖХ показал внутриклеточное наличие метронидазола в низких разведениях (0,06 мкг/мл). Данный эксперимент свидетельствует, что устойчивость этих трихомонад к метронидазолу связана не с плохой проницаемостью цитоплазматической мембраны трофозойта и с не выбросом препарата из клетки, а с нарушением образования свободных радикалов и снижением концентрации цитотоксических продуктов метаболизма. Нитроимидазолы относятся к ДНК-тропным соединениям с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы – пируват ферродоксин оксиредуктаза, способные восстанавливать нитрогруппу. Препараты 5-НИ проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. После проникновения метронидазола в микробную клетку под действием нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-НИ, которые оказывают бактерицидное и протистцидное действие. Мишенью этих метаболитов являются ДНК и РНК клетки и клеточные белки. Результаты ВЭЖХ показали нарушение образования активных

метаболитов 5-НИ, чем и объясняется устойчивость выделенных нами клинических штаммов трихомонад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены качественные изменения вагинального биотопа у РС с трихомонадной инфекцией, свидетельствующие о глубоких нарушениях взаимоотношений между разными видами микроорганизмов. Выявлены нарушения между облигатными микроорганизмами, способствующие рецидивированию патологического процесса и ухудшению качества жизни.

2. Существенные нарушения показателей адаптивного иммунитета, характеризующиеся наличием супрессии в Т-клеточном звене иммунной системы и дисбалансе гуморального иммунитета, более выражены у РС с хроническим течением инфекционного процесса; при подостром течении трихомонадной инфекции выявлена лишь тенденция к снижению показателей Т-клеточного звена.

3. При определении МИК штаммов *T.vaginalis* к метронидазолу выявили устойчивость в разведении в 2000 мкг/мл 27,5 % трихомонад. К разведению в 1000 мкг/мл проявили устойчивость 72,5 % штаммов *T.vaginalis*.

При совместном тестировании метронидазола и КС методом «шахматной доски» наблюдается снижение МИК метронидазола у штаммов *T.vaginalis* в четыре раза. При тестировании комбинации метронидазола и КС, были получены индексы Фракционной Ингибирующей Концентрации равные и меньше 0,5, что говорит о синергизме данных препаратов по отношению к штаммам трихомонад.

4. Результат ВЭЖХ показал внутриклеточное наличие метронидазола в низких разведениях (0,06 мкг/мл), что свидетельствует о ферментных нарушениях штаммов трихомонад.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется проведение иммунологического обследования лиц с урогенитальной инфекцией.

Рекомендуется определение чувствительности клинических изолятов *T.vaginalis* к препаратам 5-НИ для осуществления контроля над распространением резистентных штаммов *T.vaginalis*.

Рекомендуется проводить определение внутриклеточного содержания препаратов 5-нитроимидазола методом ВЭЖХ, что даст возможность дифференциации природы устойчивости ферментных нарушений и модификационной устойчивости.

Метод исследования синергии, примененный в данном исследовании, может быть адаптирован для использования в микробиологических

лабораториях, что позволит перейти от исследовательского тестирования комбинаций антибиотиков к их рациональному применению в клинической практике. Это будет способствовать повышению квалификации специалистов лабораторий и осуществлению микробиологического тестирования изолятов, полученных от конкретных пациентов, в лабораториях с различным уровнем оснащённости при минимальных экономических затратах.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тұрғанбай, С., Аскарова, Д. А., Таганов, Ж. И., **Джумабаева, С. М.** и др. Разработка жидких лекарственных форм на основе комплексного соединения йода и изучение антимикробной активности в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / С. Тұрғанбай, Д. А. Аскарова, Ж. И. Таганов, **С. М. Джумабаева** и др. // Фармация Казахстана. – 2024. – № 3 – С. 173-183. - [Режим доступа]: DOI: 10.53511/pharmkaz.2024.66.49.020
2. **Джумабаева, С. М.**, Адамбеков, Д.А., Альджамбаева, И.Ш., и др. Зависимость резистентности к препаратам 5-нитроимидазола от формы и течения урогенитального трихомониаза. [Текст] / С. М. Джумабаева, Д. А. Адамбеков, И. Ш. Альджамбаева и др. // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2024. - № 3. – С. 71-74. - [Режим доступа]: DOI: 10.26104/NNTIK.2024.55.38.014
3. **Джумабаева, С. М.** Клеточный и гуморальный компоненты иммунной системы при трихомонадной инфекции на фоне применения метронидазола [Текст] / С. М. Джумабаева, Д. А. Адамбеков, М. Б. Лю // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 23 - 28. - [Режим доступа]: DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-23-28
4. **Джумабаева, С. М.** Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин из группы риска с трихомонадной инфекцией [Текст] / С. М. Джумабаева // Вестник Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова. – 2020. – № 3. – С. 264 - 267. - [Режим доступа]: <https://elibrary.ru.item.asp?Id=44838764>.
5. Трумова, Ж. З., Акышбаева, К. С., **Джумабаева, С. М.** Вирус иммунодефицита человека и инфекции, передаваемые половым путем, среди уязвимых групп населения в Казахстане [Текст] / Ж. З. Трумова, К. С. Акышбаева, С. М. Джумабаева // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 16 - 21. - [Режим доступа]: <https://elibrary.ru.item.asp?Id=23617612>.
6. Акышбаева, К. С., Рамазанова, Б. А., **Джумабаева, С. М.** Некоторые патогенетические аспекты урогенитального трихомониаза (литературный обзор) [Текст] / К. С. Акышбаева, Б. А. Рамазанова // Вестник Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова. – 2015. – № 1. – С. 372 - 376. - [Режим доступа]: <https://elibrary.ru.item.asp?Id=30677300>.
7. **Джумабаева, С. М.**, Джумагазиева А. Б. Чувствительность штаммов *T.vaginalis* к метронидазолу у женщин, предоставляющих сексуальные услуги [Текст] / С. М. Джумабаева, А. Б. Джумагазиева // Вестник Казахского национального медицинского университета им.С. Д. Асфендиярова. – 2017. – № 3. – С. 337 - 339. - [Режим доступа]: <https://vestnik.kaznmu.edu.kz/10.53065/kaznmu.2017.42.3.pdf>.

УЛАНТУУ

Джумабаева Салтанат Муқановнанын диссертациясы: “Трихомонас инфекциясынын иммунологиялык аспекти жана *T. vaginalismun* 5-нитроимидазолдук препараттарга туруктуулугуна мониторинг” 14.03.09 – клиникалык иммунология жана бардык клиникалык аллергология 03.02.03– микробиология, адистиктери боюнча биология илимдеринин кандидаты илимий даражасын алуу үчүн

Негизги сөздөр: Жыныстык жол менен жугуучу инфекциялар, секс-кызматкерлер (СК) трихомонас инфекциясы, моно-микст инфекция, иммундук абал, сезгичтик, каршылык.

Изилдөөнүн негизги объектиси болуп секс-кызматкерлери болгон.

Изилдөөнүн предмети: трихомонас, жыныстык катнаш аркылуу берилүүчү инфекциялары, секс кызматкерлердин иммундук абалын изилдөө жана алардан бөлүнүп алынган, штаммдарынын метронидазолго сезгичтигин аныктоо болгон.

Иштин максаты: Тобокел тобундагы аялдардын трихомонас оорусунун учурундагы, макроорганизмдин коргоочу факторлорун изилдөө. *T.vaginalistин* туруктуу штаммдарынын таралышын жана *T.vaginalistин* метронидазолго туруктуу штаммдарын аныктоо.

Изилдөө ыкмалары: клиникалык-лабораториялык жана статистикалык ыкма.

Жыныстык катнаш аркылуу берилүүчү жугуштуу оорулары менен ооруган 150 секс-кызматкерлеринин арасынан ЖКАБИ клиникалык-лаборатордук ыкма менен 100% аныкталды. Микст инфекцияларында кездешкен 95,8%да трихомоназдар (64,0%), хламидиоздор(55,3%), уреа- микоплазмасы(47,3%), кандидоз (36,7%), жана герпесвирус(21,3%) инфекцияларынын эң жогорку жыштыгы аныкталган. Көрсөтүлгөн ЖКАБИнин патогендери секс кызматкерлеринин 51,1% 3 же андан көп ЖКАБИ айкалышында болгон. СКнин 65,6%ында трихомоназа инфекциясынын курч эмес жана өнөкөт түрүнүн жүрүшү байкалган, 34.4%ында трихомоназдын симптому жок алып жүрүү формасы байкалган. СКнин сийдик жана заара чыгаруучу кындын биотобундагы сапаттык өзгөрүүлөр аныкталган, алар лактофлоранын азайышы жана оппортунисттик микрофлоранын көбөйүшү менен мүнөздөлөт. Трихомонас инфекциясы менен ооруган секс кызматкерлеринде, иммундук системасынын Т-клетка бөлүгүндө супрессиянын болушу жана гуморалдык иммунитеттин дисбаланс болушу менен мүнөздөлгөн клеткалык жана гуморалдык иммунитеттин бузулушу аныкталган. Бул өзгөрүүлөр инфекциялык процесстин өнөкөт курсу бар адамдарда көбүрөөк байкалат. 2000мкг/мл метронидазолдун концентрациясына саналган *T.vaginalis* штаммдарынын 27,5%ы 40 штаммдын. *T.vaginalis* штаммдарына КС +метронидазолдун *in vitro* ийгиликтүү айкалышкан таасири УГТ терапиясы учурунда трихомоназды жок кылуунун мүмкүн болгон жолдорун көрсөтөт.

Колдонуу областы: микробиология, иммунология, дерматовенерология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Джумабаевой Салтанат Мукановны на тему: «Иммунологические аспекты трихомонадной инфекции и мониторинг резистентности *T.vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазола» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология, 03.02.03 – микробиология

Ключевые слова. Трихомониаз, антибиотикорезистентность, метронидазол, инфекции, передающиеся половым путем, иммунитет, секс работницы.

Объект исследования. Антибиотикорезистентность трихомонад к препаратам из группы 5-нитроимидазолов, иммунный ответ при трихомониазе.

Предмет исследования. Показатели иммунного ответа у женщин с различными клиническими формами трихомонадной инфекции. Особенности и механизмы формирования антибиотикорезистентности *T.vaginalis* к метронидазолу и способы преодоления устойчивости к метронидазолу.

Цель работы: Изучить эффективность защитных факторов макроорганизма при трихомонадной инфекции у женщин из группы риска и особенности лекарственной устойчивости *T.vaginalis* к препаратам из группы 5-нитроимидазола, для совершенствования диагностики и лечения.

Методы исследования. Микроскопические, культуральные, иммунологические, серологические, жидкостная хроматография, статистические методы.

Результаты. Методы исследования на инфекции, передаваемые половым путем у 150 секс работниц позволили выявить патологию у 100% обследованных. Выявлена наиболее высокая частота трихомонадной (64,0%), хламидийной (55,3%), уреа-микоплазменной (47,3%), кандидозной (36,7%) и герпесвирусной (21,3%) инфекций, причем в 95,8% случаев это была микст инфекция. У 65,6% РС наблюдалось подострое и хроническое течение трихомонадной инфекции, у 34,4% - бессимптомное трихомонадоносительство. У секс работниц с урогенитальным трихомониазом выявлены качественные изменения вагинального биотопа, характеризующиеся сниженным содержанием нормальной микрофлоры и повышенным содержанием условно-патогенной. У секс работниц с трихомонадной инфекцией установлены нарушения показателей адаптивного иммунитета, характеризующиеся наличием супрессии в Т-клеточном звене иммунной системы и дисбалансе гуморального иммунитета. Данные изменения более выражены у лиц с хроническим течением инфекционного процесса.

К концентрации 2000 мкг/мл метронидазола устойчивость проявили– 27,5% испытуемых штаммов *T.vaginalis*, из 40 исследованных штаммов.

Успешное комбинированное действие КС и метронидазола *in vitro* на резистентные штаммы *T.vaginalis*, указывает на возможные пути элиминации трихомонад при терапии урогенитального трихомониаза.

Область применения: микробиология, иммунология, дерматовенерология.

RESUME

dissertations of Jumabayeva Saltanat Mukanovna on a theme: «Immunological aspects of trichomonas infection and monitoring of resistance *T.vaginalis* to preparations 5-nitroimidazole» on the competition of graduate degree of candidate of biological sciences on speciality 14.03.09 – clinical immunology, allergology, 03.02.03 – microbiology.

Key words: Trichomoniasis, antibiotic resistance, metronidazole, sexually transmitted infections, immunity, sex workers.

Object of study. Antibiotic resistance of trichomonads to drugs from the 5-nitroimidazole group, immune response in trichomoniasis.

Subject of the study. Indicators of immune response in women with various clinical forms of trichomonas infection. Features and mechanisms of formation of antibiotic resistance of *T. vaginalis* to metronidazole and ways to overcome resistance to metronidazole.

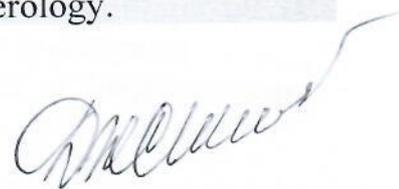
Objective: To study the effectiveness of protective factors of the macroorganism in trichomonas infection in women at risk and the characteristics of drug resistance of *T. vaginalis* to drugs from the 5-nitroimidazole group, to improve diagnostics and treatment.

Research methods: Microscopic, cultural, immunological, serological, liquid chromatography, statistical.

Apparatus: Clinical and laboratory testing for STIs in 150 SWs allowed to identify STIs in 100% of SWs. The highest frequency of trichomonas (64.0%), chlamydial (55.3%), urea-mycoplasma (47.3%), candidal (36.7%) and herpesvirus (21.3%) infections in 95.8% of those encountered in mixed infections was revealed. Clinical and laboratory testing for STIs in 150 SWs allowed to identify STIs in 100% of SWs. The highest frequency of trichomonas (64.0%), chlamydial (55.3%), urea-mycoplasma (47.3%), candidal (36.7%) and herpesvirus (21.3%) infections in 95.8% of those encountered in mixed infections was revealed. In SW with UGT, qualitative changes in the vaginal biotope were revealed, characterized by a reduced content of lactoflora and an increased content of opportunistic microflora. In patients with trichomonas infection, disturbances in the parameters of cellular and humoral immunity were established, characterized by the presence of suppression in the T-cell link of the immune system and an imbalance in humoral immunity. These changes are more pronounced in individuals with a chronic course of the infectious process. 27.5% of the tested *T.vaginalis* strains out of 40 studied strains showed resistance to a concentration of 2000 µg/ml of metronidazole.

The successful combined action of the coordination compound and metronidazole in vitro on resistant strains of *T. vaginalis* indicates possible ways of eliminating trichomonads in the treatment of trichomoniasis.

Application domain: microbiology, immunology, dermatovenerology.



Формат бумаги 60 90/16. Объем 1.5п.л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф.Басмасы»
720020 г.Бишкек, ул Ахунбаева, 92