

**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 - 2024

Работа выполнена в Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

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

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится _____ 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. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: _____

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://www.vak.kg>

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

И. Ш. Альджамбаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. По данным экспертов Европейского регионального бюро 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 ИППП занимает трихомониаз (24,7%).

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 ИППП 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 дисбаланс всех звеньев иммунитета, заключающийся в снижении скорости иммунных реакций и преобладании иммунопатологического ответа над нормальными защитными реакциями.

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 УГТ 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 [В. М. Красовский, 2008; Ж. Г. Морева, 2005; J. D. Sobel, 2001; R. L. Dunne et al., 2003]. 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 статьях ведущее место отводится резистентности *T.vaginalis* к метронидазолу.

Эффект потенцирования антибактериальной активности КС (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 множественной резистентностью.

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 со СПИДом, туберкулезом и малярией, проектами, финансируемыми USAID «Профилактика ИППП и ВИЧ среди уязвимых групп РС и MSM» с 01.01.2016 по 01.12.2017 гг. и в рамках НТП Министерства образования и науки РК «Экспрессия генов в клетках органов, ответственных за сперматогенез при урогенитальной трихомонадной инфекции».

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-НИ и КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) на резистентные штаммы *T.vaginalis* методом *Checkerboard* «шахматной доски».

Научная новизна полученных результатов. На основании данных микробиологического анализа у РС с трихомонадной инфекцией выявлены качественные изменения вагинального биотопа, свидетельствующие о глубоких нарушениях взаимоотношений между разными видами микроорганизмов. Показано, что хроническое течение заболевания чаще, чем подострое протекает как смешанная инвазия, с микробными ассоциациями из 3-х и более возбудителей ИППП.

Установлены существенные нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у РС с трихомонадной инфекцией, характеризующиеся наличием супрессии в Т-клеточном звене иммунной системы и дисбалансе гуморального иммунитета. Выявленные изменения более выражены у РС с хронической формой трихомонадной инфекции.

Установлена зависимость частоты обнаружения метронидазолостойчивых штаммов *T.vaginalis* от особенностей клинического течения трихомонадной инфекции. Метронидазолостойчивые штаммы *T.vaginalis* встречаются чаще у РС с хроническим течением, чем у РС с подострым трихомониазом.

Данные по определению степени чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу свидетельствуют о высокой резистентности выделенных штаммов *T.vaginalis*. Эффект синергизма КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) и метронидазола показал метод «шахматной доски».

Практическая значимость полученных результатов. Выявленные изменения в иммунном статусе у РС с трихомонадной инфекцией позволят практическому здравоохранению рекомендовать проведение более углубленного лабораторного обследования с изучением иммунной реактивности лиц, страдающих УГТ с целью коррекции выявленных нарушений.

Полученные результаты мониторинга чувствительности и резистентности *T. vaginalis* позволят обосновать необходимость постоянного контроля над распространением резистентных линий указанных штаммов в рамках общегосударственной программы мониторинга резистентности возбудителей инфекционных заболеваний.

Совместное 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.

Результаты исследований могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов с целью расширения знаний о характере и степени нарушений иммунного статуса у больных урогенитальным трихомониазом.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Установлена связь структуры микробиоценоза у РС с трихомонадной инфекцией с особенностями клинического течения заболевания. Выявленные нарушения в вагинальном биотопе у РС с трихомонадной инфекцией могут способствовать рецидиву патологического процесса. При хроническом течении чаще встречаются смешанная инвазия, микробные ассоциации из 3-х и более возбудителей ИППП.

Существенные изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у РС с трихомонадной инфекцией касаются всех изученных показателей и более выражены у лиц с хроническим течением инфекционного процесса.

Метронидазол устойчивые штаммы *T.vaginalis* встречаются чаще у РС с хроническим течением заболевания. Данные по определению степени чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу будут способствовать оптимизации мер мониторинга по предотвращению распространения резистентных штаммов *T.vaginalis*.

Комбинация препаратов КС и метронидазола при терапии УГТ может способствовать успешной терапии.

Личный вклад соискателя. Все лабораторные исследования, обработка результатов исследования и написание диссертации выполнены соискателем лично.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции студентов «Дни науки КГМА-2016», посвященной 125-летию со дня рождения выдающегося ученого, первого ректора КГМА, профессора Б.Я. Эльберта; на 15 ежегодной конференции молодых ученых-медиков стран СНГ, посвященной памяти профессора Б.У. Джарбусынова (Алматы, 2017).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Основные результаты диссертации опубликованы в журналах, вошедших в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных президиумом ВАК Кыргызской Республики.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, основной части диссертации, включающей 3 главы, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа изложена на 152 листах компьютерного набора, содержит 14 таблиц, 1 рисунок. Список использованной литературы состоит из 220 наименований, из них 88 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Глава 1. (обзор литературы).

Глава 2. «Методология и методы исследования»

Объект исследования: антибиотикорезистентность как процесс, затрагивающий все больший спектр микроорганизмов, создающий в результате основу для нарушения адаптивного иммунитета, проблемы с возможностью успешного лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Предмет исследования: антибиотикорезистентность *T.vaginalis*, методы выявления антибиотикорезистентности к противопротозойным препаратам, анализ причин, пути преодоления резистентности.

Материал и методы исследования.

Описание групп наблюдения. Проведено клинико-лабораторное обследование на ИППП (сифилис, гонококковая инфекция, хламидийная инфекция, урогенитальный трихомониаз, вирус простого герпеса (ВПГ – 2 тип), урогенитальный уреа-микоплазмоз, 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-анамнестическое обследование. При сборе анамнеза обращали внимание на жалобы – чувство зуда, боли, выделения; давность заболевания; характер половой жизни; дата последнего полового контакта; собирались сведения о предполагаемом источнике заражения и других половых партнерах; отмечалось в прошлом наличие 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, цервикального канала, заднего свода влагалища.

Материалом для исследования на другие ИППП и иммунного статуса – венозная кровь.

Лабораторные методы исследования

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 или вокруг них, 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. Стерильной бактериологической петлей производили посев материала на сывороточный бульон, с которого впоследствии делали пересев на чашки с желточно-солевым и кровяным агаром, среды Эндо, Левина, лакто-агар.

Диагностику остальных ИППП проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа крови (ИФА) с использованием диагностических тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Определяли типоспецифические сывороточные антитела класса IgG («анамнестические») и IgM («острые») к возбудителям ИППП. Учет результатов ИФА проводили на спектрофотометре «Мультискан» по оптической плотности в исследуемых лунках на длине волны 492 нм. Результаты выражали величиной титра антител.

Иммунологический метод. Оценку иммунного статуса проводили по состоянию гуморального и клеточного звеньев 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 концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А,М,С 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 чувствительности. 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 *Checkenboard* («шахматной доски»). Для этого в 96-луночном полистероловом 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.

ВЭЖХ. 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. Проведение ВЭЖХ требует подготовительные работы: приготовление суспензии культур, воздействие лекарственным препаратом, трехкратная отмывка от препаратов, разрушение клеток и подготовка супернатанта для замера.

Статистическая обработка результатов. Для оценки достоверности полученных в ходе данного исследования результатов были применены статистические методы обработки материала. Использованы методы вариационной статистики с определением среднеарифметической (М), средней

ошибки среднеарифметической (m), критерия Фишера (t). Результаты считались достоверными при $p < 0,05$ [Е. А. Новиков, 1995].

Клинико-лабораторная характеристика трихомонадной инфекции у РС. Медико-социологическое исследование проведено у 150 женщин, работниц секс-бизнеса (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 ИППП (сифилис, гонококковая инфекция, хламидийная инфекция, урогенитальный трихомониаз, вирус простого герпеса (ВПГ-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.

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

При изучении структура заболеваемости ИППП 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 (ВПГ II тип) – у 21,3% (32) РС. Частота выявления гонококковой и цитомегаловирусной инфекций - 4,7% и 1,4% соответственно. Результаты обследования на сифилис показали у 11 (7,3%) РС наличие сифилиса в прошлом (по выявлению антител, принадлежащих к иммуноглобулинам классов IgG и данным анамнеза) и 5(3,4%) РС сифилис без клинических проявлений (наличие антител принадлежащих к иммуноглобулинам классов IgM).

У 28 женщин контрольной группы с ИППП спектр возбудителей ИППП 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 ИППП 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 ИППП.

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 7 случаев гонококковой инфекции – во всех отмечено сочетание с трихомонадно-кандидозной (у 3), хламидийно-уреаплазменной (у 2), трихомонадно-герпесвирусной (у 1) и хламидийной (у 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 ИППП 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 (у 10) и у 33,3% - кандидозной (у 5) инфекциями. Ни в одном случае не выявлены сифилис и гонококковая инфекция.

У женщин основной группы с ИППП 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 случае 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 (ВПГ- 2) и у 13,0% (в 12 случаях из 92) РС – уреаплазменной 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 ИППП.

Определение видового состава влагалищной микрофлоры и отделяемого из шейки матки показало высокий уровень присутствие 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.

Состояние клеточного и гуморального звеньев 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%; активированного НСТ-теста – 62 % против 26%; спонтанного НСТ-теста – 9 % против 3%.

Среди показателей активности гуморальных факторов врожденного иммунитета у женщин обеих испытуемых 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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

Средние значения 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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

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%) пробах – 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 концентрации 1000 мкг/мл проявили устойчивость более половины – 8 (26,6%) испытуемых штаммов, выделенных от женщин с хроническим течением трихомонадной инфекции против 4 (40,0%) штаммов, выделенных от женщин с подострым течением заболевания.

К разведению 2000 мкг/мл метронидазола устойчивость проявили больше половины – 23 (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 в(%)	МИК метронидазола, мкг/мл	Кол-во штаммов и в(%)	МИК КС, мкг/мл	Кол-во штаммов и в(%)	МИК метронидазола с КС, мкг/мл	Кол-во штаммов и в(%)	МИК КС с метронидазолом, мкг/мл	ФИК $\leq 0,5$
29 (72,5)	2000	10(25)	32	19 (47,5)	500	25(62,5)	8	0,5
11(27,5)	1000	12 (30)	16	17(42,5)	250	19(47,5)	4	0,5
-	500	5 (12,5)	8	2 (5)	125	3(7,5)	2	0,38
-	250	7 (17,5)	4	1(2,5)	63	3(7,5)	1	0,31
-	125	6 (15)	2	1 (2,5)	32	1(2,5)	0,5	0,28
-	-	-	1	-	-	1(2,5)	0,25	0,16
-	-	-	0,5	-	-	1(2,5)	0,13	0,1

По данным таблицы 8 наблюдается снижение МИК метронидазола у штаммов *T.vaginalis* при совместном действии метронидазола и КС. Понижение МИК метронидазола у 19(47,5%) штаммов *T.vaginalis* к метронидазолу до концентрации 500 мкг/мл и у 17(42,5%) штаммов *T.vaginalis* до 250 мкг/мл. У 5% штаммов трихомонад снижение МИК метронидазола до 125 мкг/мл. У 2,5% трихомонад МИК снизилась до 63 и 32 мкг/мл.

В результате совместного тестирования КС и метронидазола не было выявлено антагонистического или нейтрального взаимодействия. Значение МИК метронидазола у 47,5% штаммов *T.vaginalis* понизилась с 2000 мкг/мл до 500 мкг/мл, у 42,5% штаммов *T.vaginalis* понизилась с 1000 до концентрации 250 мкг/мл. У 2,5% штаммов наблюдается снижение МИК с 125 мкг/мл до 32 мкг/мл.

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.

При совместном тестировании устойчивых к метронидазолу и КС штаммов *T.vaginalis* методом «шахматной доски» наблюдается снижение МИК у 47,5% штаммов *T.vaginalis* в четыре раза (с 2000 мкг/мл до 500 мкг/мл); у 42,5% штаммов снижение в четыре раза (с 1000 мкг/мл до 250 мкг/мл). У 2,5% штаммов трихомонад наблюдается снижение чувствительности по отношению к метронидазолу почти в четыре раза (со 125 мкг/мл до 32 мкг/мл).

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.

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 трофозоида 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 – нитроредуктазы, способные восстанавливать нитрогруппу. Препараты 5-НИМЗ проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксина с нитросоединениями. После проникновения метронидазола в микробную клетку под действием нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-НИМЗ, которые оказывают бактерицидное и протистоцидное действие. Мишенью этих метаболитов являются ДНК и РНК клетки и клеточные белки. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Этот процесс одновременно сопровождается образованием свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК.

Эти процессы приводят к гибели клетки. Результаты ВЭЖХ показали нарушение образования активных метаболитов 5-НИМЗ, 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. Выявленные нарушения между облигатными микроорганизмами могут способствовать рецидивированию патологического процесса и ухудшению качества жизни.

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

3. Отсутствие роста отмечен в 29 (72,5%) случаях в самой большой (2000 мкг/мл) концентрации метронидазола. К концентрации 1000 мкг/мл разведению метронидазола устойчивость проявили – 27,5% (11 из 40 штаммов) испытуемых штаммов *T.vaginalis*. К третьему (500 мкг/мл) и четвертому (250 мкг/мл) разведениям метронидазола устойчивость проявили все (100,0%) исследуемые штаммы *T.vaginalis*.

T.vaginalis по отношению к КС демонстрируют высокую устойчивость. 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.

4. При совместном тестировании метронидазола и КС наблюдается снижение МИК метронидазола и КС у штаммов *T.vaginalis*: у 19 (47,5%) штаммов *T.vaginalis* к метронидазолу МИК снизилось до концентрации 500 мкг/мл и у 17 (42,5%) штаммов *T.vaginalis* до 250 мкг/мл. У 5% штаммов трихомонад снижение МИК метронидазола до 125 мкг/мл. У 2,5% трихомонад МИК снизилась до 63 и 32 мкг/мл.

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

5. Результат ВЭЖХ показал внутриклеточное наличие метронидазола в низких разведениях (0,06 мкг/мл), что свидетельствует о генетической мутации этих штаммов трихомонад

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью коррекции иммунных нарушений рекомендуется проведение более углубленного лабораторного обследования с изучением иммунной реактивности у больных УГТ.

Для осуществления контроля над распространением резистентных штаммов *T.vaginalis* и мониторинга резистентности указанных штаммов рекомендуется определение чувствительности клинических изолятов к препаратам 5-НИ.

Совместное использование КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) и метронидазола, позволит не только преодолеть резистентность *T.vaginalis*, но и несколько замедлит дальнейшую селекцию резистентных штаммов *T.vaginalis*.

Поскольку в настоящее время назначение комбинированной антибиотикотерапии проводится эмпирически и в случае ее клинической неэффективности необходима микробиологическая верификация диагноза с последующим рациональным выбором этиотропного лечения. Описанные методы исследования синергии могут быть адаптированы для микробиологических лабораторий с целью перехода от исследовательского тестирования комбинаций антибиотиков к рациональному, клинически значимому. Это позволит повысить компетентность специалистов и проводить микробиологическое тестирование изолятов, выделенных от конкретного пациента, в лабораториях любой оснащенности с минимальными экономическими затратами.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. Джумабаева, С. М. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин из группы риска с трихомонадной инфекцией [Текст] / С. М. Джумабаева // Вестник КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова. – 2020. – № 3. – С. 264-267.

3. 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.

4. Акышбаева, К. С., Рамазанова Б.А., **Джумабаева С.М.** Некоторые патогенетические аспекты урогенитального трихомониаза (литературный обзор) [Текст] / К. С. Акышбаева, Б. А. Рамазанова // Вестник КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова. – 2015. – № 1. – С. 372-376.

5. **Джумабаева, С. М.** Зависимость резистентности *Trichomonas vaginalis* к препаратам 5-нитроимидозола от формы и течения урогенитального трихомониаза [Текст] / С. М. Джумабаева, Д. А. Адамбеков и др. // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2024. – №3. – С.

6. **Джумабаева, С. М.** Урогенитальный трихомониаз: современный взгляд на проблему» (Обзор литературы) [Текст] / С. М. Джумабаева, А. Б. Джумагазиева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №1- 2. – С. 25-44

7. Разработка жидких лекарственных форм на основе комплексного соединения иода 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.

8. The epidemiological situation of STI among adolescents in the Republic of Kazakhstan depending on the area of residence [Текст] / М. Shakirov, А. Baev, V. Dzhusupgalieva, А. Таубаева, I. Vuiko, N. Tonkonogova, G. Kabazieva // Вопросы дерматологии и венерологии. – 2016. – №1-2 – С.65-73.

9. **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 КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова. – 2017. – №3. – С.334 -336.

Джумабаева Салтанат Муканованын “Трихоманаз инфекциясынын иммунологиялык аспекти жана *T.Vaginalis*тин 5-нитроимидазолдук дары-дармектенине туруктуулугуна болгон мониторинги” деген темадагы 02.03.03 микробиология жана 03.14.09- клиникалык иммунология жана алергология адистиги боюнча биология илимдеринин кандидатынын илимий даражасын алуу үчүн диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

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

Изилдөөнүн объектиси болуп секс-кызматкерлери болгон.

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

Иштин максаты: Тобокел тобундагы аялдардын трихоманас оорусунун учурундагы, макроорганизмдин коргоочу факторлорун изилдөө. *T.Vaginalis*тин туруктуу штаммдарынын таралышын жана *T.Vaginalis*тин 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 трихоманаздар (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 трихоманаз инфекциясынын курч эмес жана өнөкөт түрүнүн жүрүшү байкалган, 34,4%ында трихоманаздын 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. Трихоманас 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 трихоманазды жок кылуунун мүмкүн болгон жолдорун көрсөтөт.

Колдонуу областы: микробиология, иммунология, дерматовенерология.

РЕЗЮМЕ

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

Ключевые слова: инфекции передающиеся половым путем, работницы секс-бизнеса, трихомонадная инфекция, моно-, микст-инфекция, иммунный статус, чувствительность, резистентность.

Объектом исследования являлись работницы секс-бизнеса (РС).

Предметом исследования являлось обследование РС на ИППП, трихомонадную инфекцию, исследование иммунного статуса РС с УГТ, определение чувствительности к метронидазолу штаммов *T.vaginalis*, выделенных у РС.

Цель работы: изучение защитных факторов макроорганизма при трихомонадной инфекции у женщин из группы риска, мониторинг распространенности резистентных штаммов *T.vaginalis* и совместное действие КС с метронидазолом на резистентные штаммы *T.vaginalis*.

Методы исследования: клиничко-лабораторные, статистические.

Клиничко-лабораторное исследование на ИППП у 150 РС позволило выявить ИППП у 100% РС. Выявлена наиболее высокая частота трихомонадной (64,0%), хламидийной (55,3%), уреа-микоплазменной (47,3%), кандидозной (36,7%) и герпесвирусной (21,3%) инфекций в 95,8% встречавшихся в микст-инфекции. Указанные возбудители ИППП у 51,1% РС находились в сочетании из 3-х и более ИППП. У 65,6% РС наблюдалось подострое и хроническое течение трихомонадной инфекции, у 34,4% - бессимптомное трихомонадоносительство. У РС с УГТ выявлены качественные изменения вагинального биотопа, характеризующееся сниженным содержанием лактофлоры и повышенным содержанием условно-патогенной микрофлоры. У РС с трихомонадной инфекцией установлены нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев 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 УГТ.

Область применения: микробиология, иммунология, дерматовенерология.

RESUME

dissertations of Dzhumabaeva 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 03.02.03 – microbiology, 14.03.09 – clinical immunology, allergology

Keywords: sexually transmitted infections, commercial sex workers, infection of trichomoniasis, conditionally-pathogenic microorganisms, mono-infection, mixt-infection, immune status, sensitiveness, resistance.

A research object were commercial sex workers (SW).

The article of research was an inspection of SW on STI, trichomoniasis infection, research of immune status SW with UGT, determination of sensitiveness to metronidazole stamms of T.vaginalis distinguished at SW.

Aim of work: Study of protective factors of macroorganism at a trichomoniasis infection for women from a high-risk group and monitoring of prevalence of resistance stamms of T.vaginalis.

Research methods: clinical-laboratory, statistical.

Apparatus: immuno enzyme analyzer, spectrophotometer of "Multiskan", the automatic running citometre firms "Becton Dickinson", binocular microscope of firm "Zeiss". Clinical-laboratory research on STI at 150 SW allowed it is educed STI at 100% SW. Most high-frequency is educed by a trichomonas (64,0%), chlamydia (55,3%), ureamycoplasma (47,3%) candida (36,7%) and herpesviruses (21,3%) infections in 95,8% meeting in mixt-infection. The indicated causative agents of STI 51,1% SW had in combination from 3th and more STI. 65,6% SW had a subsharp and chronic flow of trichomonas infection, at 34,4% - asymptomatic carrier. At SW with UGT the quality changes of vaginal biotope are educed, being characterized mionectic maintenance of lactoflora and enhanceable maintenance of conditionally-pathogenic microflora. The high level of infecting a collibacillus and enterobacteria is shown.

At SW with a trichomonas infection substantial violations of indexes are set cellular and gumoral links of immunity, being characterized a presence suppressions in T-cell link of the immune system and disbalance of gumoral immunity. These changes are more expressed at persons with the chronic flow of infectious process.

To the first (concentration 2000 µg/ml) dilution of metronidazole, 27.5% (11 out of 40 strains) of the tested T. vaginalis strains showed resistance.

Application domain: microbiology, immunology, dermatovenerology.

Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 1,5 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92