

ХИМИОТЕРАПИЯ

Г. М. ПАРОНИКЯН

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ  
ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ\*

Ряд исследователей занимался инфицированием лабораторных животных различными видами трихомонад, однако описания вполне пригодной экспериментальной модели трихомонадной инфекции человека на животных, на которой можно было бы надежно и в то же время просто изучить новые трихомонадоцидные соединения, не имеется.

Для получения экспериментальной трихомонадной инфекции (*Trichomonas vaginalis*) мы пользовались преимущественно белыми мышами ввиду их большей доступности и пригодности для массовых опытов.

Для заражения мышей применялась 72-часовая культура *T. vaginalis* (штамм № 34), свободная от сопутствующих бактерий и выращенная на приготовленной нами среде № 2.

В опыт брались мыши весом в 20—22 г, которые были разделены на шесть групп, соответственно путям введения инфекционного материала в организм животного. В каждой группе было по 30 мышей. Мышам первой группы трихомонады вводились в нос пастеровской пипеткой, в каждую ноздрю по 2 капли, содержащие 250 000 особей. Мышам второй группы простейшие вводились в рот. Животным третьей группы — в прямую кишку. Мышам четвертой группы — подкожно в область живота. Пятой группе — в мышцу задней ноги. Мыши шестой группы заражались внутрибрюшинно. Всем мышам второй, третьей, четвертой и пятой групп инфекционный материал вводился в объеме 0,5 мл среды на мышь, содержащей по 500 000 особей. Мышам же последней группы культура вводилась в объеме 1,0 мл, т. е. по 1 000 000 особей. Контрольной группе мышей вводилась только чистая среда. Одновременно делался посев инфекционного материала на свежую среду для определения жизнеспособности трихомонад и отсутствия бактерий в культуре.

Зараженные мыши наблюдались в течение полутора месяцев. Один раз в неделю в стерильных условиях вскрывались 5 мышей из каждой группы. Исследовались легкие, печень, селезенка, кишечник и содержи-

\* Доложено на расширенном заседании ученого совета Лаборатории фармацевтической химии АН Армянской ССР, 19 июля 1953 года и на юбилейной научной сессии Института малярии и медицинской паразитологии Министерства Здравоохранения Армянской ССР 24 февраля 1954.

мое абсцесса, образовавшегося на месте введения трихомонад, путем посева на среду № 2. Изучались свежие и окрашенные мазки.

Мыши, которым культура вводилась через нос, рот и прямую кишку, после 6-недельного периода наблюдения оказались не инфицированными.

Мыши, которым материал был введен подкожно, внутримышечно и внутрибрюшинно, инфицировались. Так, при подкожном введении материала в течение первой недели после заражения появлялись небольшие абсцессы, содержащие в большом количестве активные и погибшие трихомонады. При внутримышечном заражении через 2—3 недели появлялись глубокие абсцессы с большим количеством гноя, в котором также были найдены как активные, так и погибшие трихомонады. При внутрибрюшинном заражении, при вскрытии через 3—6 недель, в брюшине были обнаружены многочисленные мелкие абсцессы, содержащие много подвижных трихомонад (табл. 1).

Таблица 1

## Данные инфицирования белых мышей

Путь введения культуры	Наличие подвижных трихомонад у инфицированных мышей по дням*					
	7	14	21	28	35	42
Подкожное . . . . .	+	—	—	—	—	—
Внутримышечное . . .	—	+	+	+	+	—
Внутрибрюшинное . . .	—	—	+	+	+	+

Установив, что подкожный путь заражения и получения трихомонадного абсцесса на месте введения чистой культуры флягеллят является наиболее доступным, быстрым и наглядным по сравнению с другими путями введения инфекционного материала, мы решили взять его в основу разрабатываемой нами модели, которая оказалась пригодной и для испытания химиотерапевтических соединений.

На основании многочисленных опытов была выработана следующая методика получения этой модели на белых мышах. У отобранных для опыта мышей область живота, примерно по средней линии, несколько выше лобка, площадью около 3×4 см освобождается от шерсти. По 0,5 мл чистой культуры, содержащей 125 000 активных трихомонад, вводится им под кожу. Для того, чтобы культура не просачивалась наружу через отверстие в коже, место укола заклеивается коллодием. Одновременно для контроля мышам другой группы вводится под кожу чистая среда.

\* Условные обозначения: + трихомонады найдены,  
— трихомонады не найдены.

Образовавшийся под кожей абсцесс (рис. 1) увеличивается до размеров фасоли, осумковывается и на 8—10 день вскрывается, гной выделяется, образовывается корка, которая вскоре отпадает.

Содержимое трихомонадного абсцесса — гной — состоит, главным образом, из активных и погибших трихомонад и большого числа лейкоцитов (рис. 2). Присутствие или отсутствие трихомонад и бактерий в абсцессе определялось бактериоскопически и путем посева.

Следующий опыт был поставлен для выяснения вопроса — происходит ли в трихомонадном абсцессе размножение или простое выживание трихомонад?

В опыт было взято три группы белых мышей. Мышам первой группы вводилось под кожу по 0,5 мл. чистой культуры *T. vaginalis*, содержащей 125000 флягеллят, мышам второй группы вводилось по 250000 флягеллят, третьей группе по 500000 флягеллят. Количество трихомонад в абсцессе подсчиты-

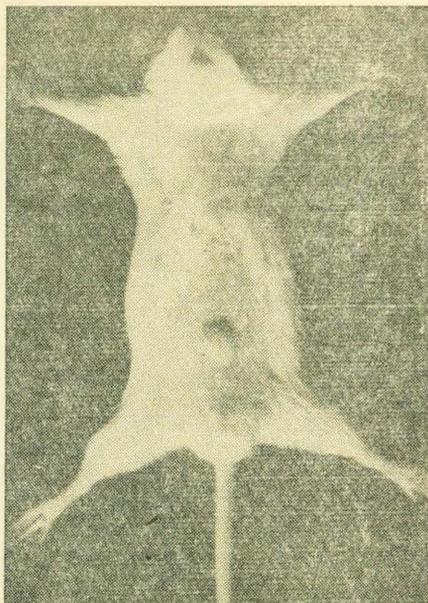


Рис. 1. Экспериментальная модель трихомонадной инфекции. Абсцесс на высоте развития инфекции.

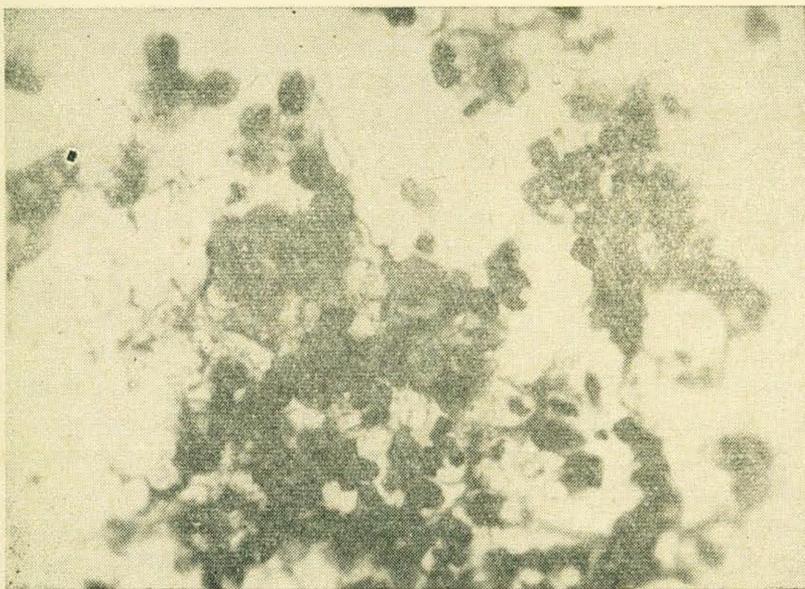


Рис. 2. Экспериментальная трихомонадная инфекция. Чистая культура *T. vaginalis* в содержимом абсцесса. Увеличение 450 х.

валось ежедневно в течение 10 дней путем микрофотографирования свежих препаратов. Трихомонады подсчитывались в 25 полях зрения и выводилось среднее число на 1 поле зрения (рис. 3).

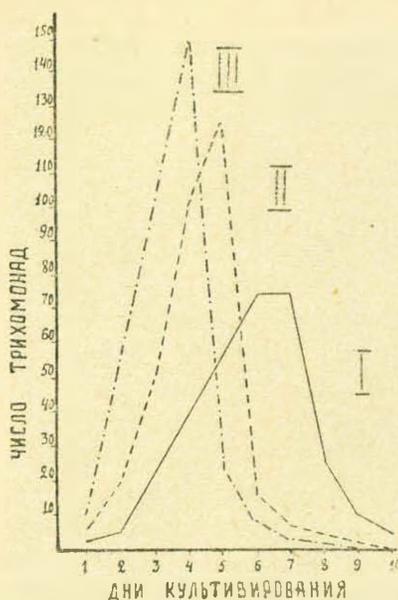


Рис. 3. Динамика роста трихомонад в абсцессах, вызванных тремя различными дозами культуры (I—125000; II—250000; III—500000).

Результаты подсчета показывают, что в абсцессах первой группы мышей размножение трихомонад шло сравнительно медленно и на 6—7 день достигало максимума, когда в поле зрения микроскопа обнаруживалось до 70 активных флягеллят. В абсцессах следующей группы мышей, которым вводилось в два раза больше трихомонад, размножение флягеллят происходит быстрее и на 5 день достигает максимума. У мышей третьей группы размножение трихомонад идет еще быстрее и уже на 4 день доходит до 150 флягеллят в поле зрения.

Таким образом в образовавшемся локализованном абсцессе трихомонады размножаются и число их увеличивается более чем в 10 раз. При этом чем больше доза инфекционного материала, тем быстрее идет размножение трихомонад.

Необходимую дозу инфекционного материала, для воспроизведения трихомонадного абсцесса, мы устанавливали в результате введения животным различного количества трихомонад (31250; 62500; 125000; 250000; 500000 и 1000000 особей). Было найдено, что начало образования абсцесса, величина и время его вскрытия находятся в прямой зависимости от дозы инфекционного материала, введенного мышам под кожу и, что доза культуры трихомонад—в 125000 особей в 0,5 мл среды, является наиболее подходящей для получения экспериментальной инфекции.

Процент заражаемости белых мышей *T. vaginalis* в наших экспериментах (на основании изучения свыше 2 000 случаев) составлял 98—100.

Разработка модели в основном была проведена при помощи чистой культуры *T. vaginalis*. Но наряду с этим проводились также многочисленные параллельные опыты с другими штаммами трихомонад (штамм №№ 23, 26, 28, 30), культивировавшихся вместе с сопутствующими бактериями.

Следует, однако, отметить, что абсцессы, вызванные смешанной культурой трихомонад, вскрываются раньше (воспалительный процесс при этом заметно усилен), часто появляются обширные некрозы прилегающих тканей, что, по всей вероятности, объясняется наличием в абсцессах бактериальной флоры.

Проводилось также гистологическое изучение трихомонадного абсцесса. Для этой цели отбирались хорошо оформившиеся 8-дневные абсцессы с хорошим ростом флягеллят. Абсцессы вырезывались в целом виде вместе с прилегающими тканями и фиксировались в течение 8 дней в 12% растворе формалина (рис. 4).

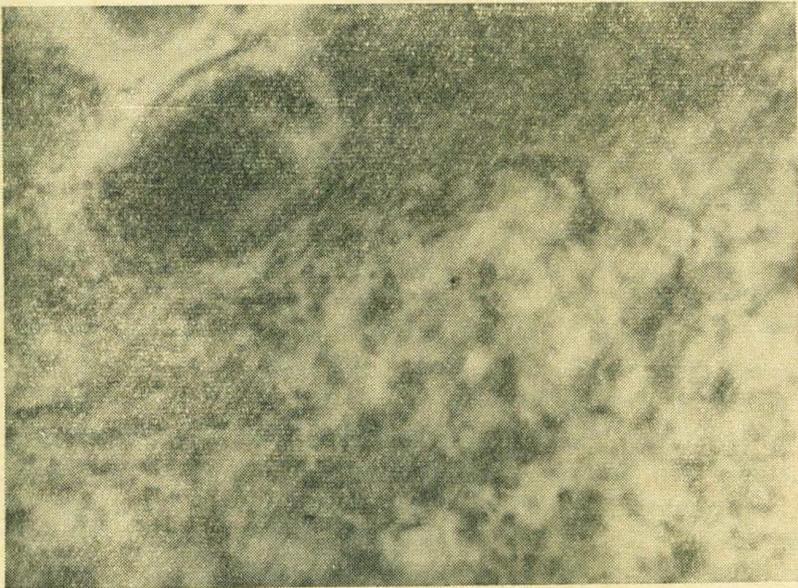


Рис. 4. Гистологический срез трихомонадного абсцесса на 8 день инфекции. Увеличение 150 х.

Гистологические исследования срезов трихомонадного абсцесса показали, что чистая культура *T. vaginalis* при введении мышам под кожу вызывает гнойный воспалительный процесс, т. е. проявляет патогенные свойства в отношении белых мышей.

**Опыты на морских свинках и кроликах.** Из литературы известно, что заражение морских свинок и кроликов *T. vaginalis* различными путями не приводят к успешным результатам. По этой причине мы пытались воспроизвести экспериментальную трихомонадную инфекцию на морских свинках и кроликах по аналогии с белыми мышами только путем введения им под кожу инфекционного материала. Опыты проводились нами по следующей методике.

В опыт были взяты 14 молодых кроликов весом 1,5—2 кг и столько же морских свинок весом 150—200 г. 6 кроликам и 6 морским свинкам вводилась под кожу в области живота чистая культура *T. vaginalis* по 1 000 000 активных особей в 1 мл среды. Шести другим кроликам и морским свинкам вводилось в том же объеме по 500 000 особей. Контрольным животным вводилась только питательная среда.

Результаты этих исследований показали, что спустя 7 дней после заражения у животных обнаруживаются единичные погибшие трихомонады

и много лейкоцитов. Через две недели были найдены только лейкоциты, причем у тех животных, которым было введено под кожу 1 000 000 трихомонад, число лейкоцитов было заметно больше. Животные, обследованные через 4 недели, также оказались не инфицированными. У контрольных животных были также обнаружены в небольшом количестве только лейкоциты. Таким образом, в течение четырехнедельного периода наблюдений ни у морских свинок, ни у кроликов трихомонадная инфекция не появилась.

### В ы в о д ы

Полученные нами экспериментальные данные дают основание сделать следующие выводы:

1. Воспроизвести экспериментальную трихомонадную инфекцию на белых мышах путем введения им чистой культуры *T. vaginalis* в нос, в рот и в прямую кишку не удастся.

2. Экспериментальную трихомонадную инфекцию на белых мышах можно получить путем введения чистой культуры *T. vaginalis* подкожно, внутримышечно и внутрибрюшинно.

3. Нами разработана экспериментальная модель трихомонадной инфекции на белых мышах путем подкожного введения чистой культуры *T. vaginalis*, которая пригодна и для проведения химиотерапевтических исследований.

4. На основании данных гистологического изучения трихомонадного абсцесса и его содержимого, мы находим возможным считать *T. vaginalis* патогенным для мышей.

5. На основании большого экспериментального материала мы установили, что заражаемость белых мышей влагалищной трихомонадой при подкожном введении равняется 98—100%.

6. Экспериментальная модель трихомонадной инфекции белых мышей, полученная культурой трихомонад вместе с бактериальной флорой, является неполноценной.

7. Воспроизвести экспериментальную трихомонадную инфекцию на морских свинках и кроликах путем введения им под кожу чистой культуры *Trichomonas vaginalis* нам не удалось.

Институт тонкой органической химии  
Академии наук Армянской ССР

Поступило 11 XII 1954

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

## ՏՐԻԽՈՄՈՆԱԴՍԵԻՆ ԻՆՖԵԿՑԻԱՅԻ ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ

## Ա մ փ ո փ ու մ

Մեր ստացած փորձնական տվյալները մեզ հիմք են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները:

1. Մեզ չհաջողվեց փորձնական արիխոմոնադային ինֆեկցիան վերստեղծել սպիտակ մկների վրա՝ նրանց քթի, բերանի և նախազիքի մեջ *T. vaginalis*-ի մաքուր կուլտուրա մտցնելու միջոցով:
2. Փորձնական արիխոմոնադային ինֆեկցիա սպիտակ մկների վրա կարելի է ստանալ *T. vaginalis*-ի մաքուր կուլտուրա մտցնելով մաշկի տակ և մկանների ու արովանամաշկի մեջ:
3. Մենք մշակել ենք արիխոմոնադային ինֆեկցիայի փորձնական մոդել սպիտակ մկների վրա՝ մաշկի տակ մտցնելով *T. vaginalis*-ի մաքուր կուլտուրա, որը պիտանի է նաև քիմիաթերապեաթի միացությունների փորձարկում կատարելու համար:
4. Տրիխոմոնադային արսցեսի և նրա պարունակության հյուսվածաբանական ռատոֆնասիբուլյան հիման վրա մենք հնարավոր ենք համարում *T. vaginalis*-ը մկների համար, մաշկի տակ մտցնելու դեպքում, համարել ախտածին:
5. Փորձնական բախականին խոշոր նյութի հիման վրա մենք պարզել ենք, որ սպիտակ մկների վարակվածությունը հեշտոցային արիխոմոնադով, մաշկի տակ մտցվելու դեպքում, հավասար է 98—100% -ի:
6. Սպիտակ մկների արիխոմոնադային ինֆեկցիայի փորձնական մոդելը, որը ստացվում է արիխոմոնադների կուլտուրայով բախերիլալ ֆլորայի հետ համատեղ, լիարժեք չէ:
7. Մեզ չհաջողվեց փորձնական արիխոմոնադային ինֆեկցիան վերստեղծել ծովախոզուկների և ճագարների վրա՝ նրանց մաշկի տակ *T. vaginalis*-ի մաքուր կուլտուրա մտցնելու միջոցով:

## ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson G., & Kupferberg A. Proct. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 67, 3, 390—397, 1948.
2. McNutt S., & Trussell R. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 46, 489—492, 1941.
3. Morgan B., Lombard L. & Pierce A. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 70, 2, 243—246, 1949.
4. Pierce A. & Morgan B. J. Infectious Diseases, Vol. 87, 1, 96—99, 1950.
5. Schnitzer R., Kelly D. & Leiwant B. J. Parasitol. Vol. 36, 4, 343—349, 1950.
6. Trussell R. & McNutt S. J. Infectious Diseases, Vol. 69, 1, 18—28, 1941.
7. Trussell R. Trichomonas vaginalis and Trichomoniasis. Oxford, 1947.
8. Wenrich D. J. Parasitol. Vol. 33, 3, 177—188, 1947.
9. Пароникян Г. М. Доклады Академии наук Армянской ССР, том XVI, № 3, 91—96, 1953.