

ХИМИОТЕРАПИЯ

Г. М. Пароникян

Изучение трихомонацидной активности монадина

(Представлено А. Л. Мнджояном 23 I 1953)

Жгутиковое простейшее, *Trichomonas vaginalis* является причиной широко распространенного заболевания женской половой сферы—трихомонадного кольпита. По литературным данным, *Trich. vaginalis* обнаруживается у 27,5—64,5% общего количества гинекологических больных (1, 2, 3). Следует отметить, что кроме женщин, данное простейшее обнаруживается у 15—37% мужчин, страдающих неспецифическими уретритами и простатитами (4, 5, 6).

Несмотря на широкое распространение трихомониаза среди населения, достаточно эффективных химиотерапевтических средств против указанной инфекции пока еще нет. Те методы лечения, которые применяются сейчас, являются эмпирическими и ненадежными.

Задача изыскания новых более эффективных химиотерапевтических средств для борьбы с трихомонадной инфекцией весьма актуальна.

Исходя из этих соображений, в лаборатории фармацевтической химии Академии наук Арм. ССР в 1948 году, под руководством А. Л. Мнджояна, был синтезирован новый препарат *монадин*. Препарат представляет собой крупнокристаллический порошок белого цвета с точкой плавления 82—83°. В воде растворяется в разведении 1:200. По химическому строению препарат относится к группе уретанов, получается из доступного и дешевого сырья.

Известно, что среди прочих свойств производные уретанового ряда обладают протистоцидным действием. В связи с этим, изучение полученного нами препарата в указанном направлении представляет большой интерес.

Испытание препарата in vitro. Протистоцидное действие монадина изучалось *in vitro* на культуре *Trichomonas vaginalis*. В опытах были использованы 15 штаммов, выделенных нами от больных на различных стадиях инфекции, не подвергавшихся лечению.

Испытание препарата *in vitro* проводилось двумя методами. На покровные стекла наносились равные капли различных разведений испытуемого препарата в физиологическом растворе. В каждую кап-

лю прибавлялась одна петля нативной среды (содержимое влагиалища, взятое у больной перед опытом), содержащая в большом количестве активные трихомонады. Покровное стекло покрывалось предметным с луночкой, края которой смазывались вазелином. В приготовленных таким образом висячих каплях находилось в среднем 4—5 трихомонад в поле зрения микроскопа (600 X). Контролем служила взвесь трихомонад в физиологическом растворе. Опытные и контрольные висячие капли помещались во влажную камеру и переносились в термостат при температуре 37°C.

Результат действия испытуемого препарата на трихомонады учитывался непосредственным наблюдением под микроскопом.

С этой целью висячие капли в разное время выносились из термостата и микроскопировались. Микроскопирование производилось сразу же после постановки опыта и в дальнейшем повторялось через 10, 20, 40 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 и 24 часа.

Другой метод заключался в том, что в стерильные склянки из-под пенициллина разливалось по 8 см³ различных разведений монадина. В каждую склянку вносились по 0,4 см³ культуры *Trich. vaginalis*, содержащих 400 тысяч активных особей, подсчитанных гемцитометром. Простейшие, взятые в опыт, культивировались на среде Павловой совместно с сопутствующей бактериальной флорой. Контролем служила взвесь трихомонад на питательной среде без препарата. Опытные и контрольные склянки хранились в термостате при температуре 37°C. Окончательный результат действия препарата на флягеллят в склянках учитывался через 48 часов после начала опыта. Со дна каждой склянки доставалось содержимое и микроскопировалось. Из тех склянок, где отсутствовали подвижные трихомонады, производились посевы на питательную среду, для проверки их жизнеспособности.

Результаты, полученные при испытании препарата *in vitro* указанными выше двумя методами, оказались почти одинаковыми. Эти опыты дали возможность выявить протистоцидные свойства монадина и вариации естественной чувствительности всех взятых в опыт штаммов к этому препарату. По степени чувствительности к препарату штаммы можно разделить на три группы. В первую группу отобраны наиболее чувствительные к действию препарата (8 штаммов), во вторую группу—штаммы средней чувствительности (5 штаммов), в третью—наиболее устойчивые (2 штамма). Результаты исследований приведены на рис. 1, где по линии ординат отложен титр разведения препарата, а по линии абсцисс—время гибели трихомонад.

Как видно из рисунка 1, при разведении препарата 1:100 все штаммы погибают в течение 20—40 минут; при разведении 1:200 штаммы первой группы погибают в течение 40 минут, штаммы второй группы—в течении 60 минут, устойчивые штаммы—за два с лишним часа. Примерно такую же картину можно видеть и при последующих разведениях препарата; так, при разведении 1:500 трихо-

Как видно из таблицы, монадин в разведении 1:1000 убивает все штаммы трихомонад в течение 24 часов. Осарсол в той же концентрации убивает не все штаммы трихомонад за указанное время, штаммы третьей группы оказались устойчивыми к нему. Из этой же таблицы видно, что в одних и тех же концентрациях гибель простейших под воздействием монадина наступает раньше чем у осарсола. Таким образом, можно констатировать, что монадин обладает заметным действием на трихомонад и своими протистоцидными свойствами отличается от осарсола.

В параллельных опытах изучалось влияние нормальной лошадиной сыворотки и нативной среды на силу протистоцидного действия монадина. В результате опытов выяснилось, что сыворотка (в количестве 25%) и нативная среда заметно не влияют на активность испытуемого препарата.

Испытание препарата in vivo. Результаты, полученные нами при испытании препарата in vitro, послужили основанием для дальнейшего его изучения в опытах in vivo.

Опыты in vivo на экспериментальной трихомонадной инфекции, разработанной нами, проводились на белых мышах. В опыт брались 3 группы мышей по 20 штук в каждой группе, одинаковых по возрасту и весу. Трихомонады, культивируемые нами на среде Павловой и очищенные от сопутствующей микрофлоры добавлением антибиотиков, вводились подкожно мышам первой группы. Лечение мышей монадином начиналось спустя 6 часов после заражения и проводилось в дальнейшем один раз в сутки в течение 4 дней. Мышам подкожно вводилось по 0,5 см³ раствора препарата 1:200 (разведение готовилось на физиологическом растворе), что в общей сложности на курс лечения одной мыши составляло 10 мг препарата. Второй группе мышей вводили только культуру (контроль инфекции), третьей группе вводили только препарат. Инфекция у мышей проявляется местно, в виде абсцесса на месте введения чистой культуры *Trichomonas vaginalis*. В таблице 2 приведены результаты опытов по лечению мышей монадином.

Таблица 2

Животные, взятые в опыт	Трихомонадных абсцессов нет	Наличие активных трихомонад в абсцессе		
		нет	1--4 в п/зр. микроскопа	5 и выше в п/зр. микроск.
Мыши, леченные монадином	20%	60%	20%	нет
Мыши, нелеченные (контрольные)	—	—	45%	55%

Из данных таблицы 2 видно, что у леченных мышей к концу опыта в 20% случаев трихомонадные абсцессы полностью исчезли, у 60% мышей в абсцессе активных трихомонад не удалось найти,

и только у 20% мышей в абсцессах были обнаружены активные трихомонады: 1—4 в поле зрения микроскопа (300 X). У всех контрольных мышей (нелеченных) трихомонадные абсцессы сохранились. Активные трихомонады в этих абсцессах обнаруживались во всех случаях, причем количество трихомонад в абсцессах было значительно больше, чем у леченных мышей.

Результаты, полученные в опытах *in vivo*, показывают, что монадин оказывает выраженное лечебное действие при экспериментальной трихомонадной инфекции белых мышей.

Токсические свойства монадина. Определение острой токсичности: мышам, весом 18—20 г, подкожно вводилась доза препарата от 50 до 400 мг/кг, на каждую дозу бралось по 5 мышей. 50-процентная смертельная доза методом суммирования оказалась равной 300 мг/кг, хорошо переносимой дозой—150 мг/кг. При введении препарата через рот токсической дозой оказалось 1500 мг/кг, хорошо переносимой дозой—1000 мг/кг.

Кролику вводилось в ушную вену в течение первого часа 10 мг/кг, второго часа—20 мг/кг, третьего часа—40 мг/кг препарата, что в сумме составляет 70 мг/кг препарата. Признаков отравления не наблюдалось, только было заметно незначительное двигательное возбуждение в течение 10—15 минут после введения, а затем незначительное угнетение.

Децеребрированной кошке в течение 5 часов было введено внутривенно 90 мг/кг препарата (в течение первого часа 5 мг/кг, второго часа—10 мг/кг, третьего часа—15 мг/кг, четвертого часа—20 мг/кг и пятого часа—40 мг/кг препарата). Никаких изменений со стороны дыхания и кровяного давления не наблюдалось.

Определение хронической токсичности: в опыт бралось 20 кроликов весом 2,0—2,5 кг. 10 кроликам ежедневно, в течение 15 дней, вводилось подкожно 75 мг препарата на один кг веса животного. 10 контрольным кроликам подкожно вводился физиологический раствор. У опытных и контрольных кроликов изучались картина крови, ректальная температура и вес. Кровь кролика исследовалась до введения препарата и в течение опыта через каждые 5 дней. Вес и ректальная температура отмечались ежедневно. В течение указанного времени никаких заметных изменений со стороны крови, веса и температуры у подопытных кроликов не наблюдалось.

Местное действие препарата: действие препарата на слизистые оболочки изучалось путем однократного накапывания в конъюнктивный мешок кролика 8,5% раствора препарата в глицерине. Контролем служил второй глаз кролика, куда вносилась капля чистого глицерина. Наблюдение длилось 24 часа. За это время препарат не оказал заметного действия. На основании всех приведенных данных можно сделать заключение, что испытуемый препарат слабо токсичен и в лечебных дозах не оказывает токсического действия.

Выводы: Изложенные нами экспериментальные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Монадин обладает выраженной активностью по отношению к культуре *Trichomonas vaginalis*, превышающей таковую осарсола.

2. Протистоцидное действие монадина не снижается в присутствии белка сыворотки.

3. Монадин оказывает сильное лечебное действие при экспериментальной трихомонадной инфекции белых мышей.

4. Испытуемый препарат в лечебной дозе не обладает токсическим действием.

5. Учитывая указанные свойства монадина, мы считаем возможным рекомендовать его для клинического испытания при лечении трихомонадного кольпита.

Лаборатория фармацевтической химии
АН Армянской ССР

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Մոնադինի տրիխոմոնազիդ ակտիվության ուսումնասիրությունը

Նոր տրիխոմոնազիդ պրեպարատ-մոնադինը սինթեզված է Հայկական ՍՍՌ Գիտությունների ակադեմիայի դեղագործական քիմիայի լաբորատորիայում: Մոնադինի ուսումնասիրությունը կատարված է *in vitro* *Trichomonas vaginalis* կուլտուրայի 15 շտամների վրա և *in vivo* սպիտակ մկների տրիխոմոնազ ինֆեկցիայի էքսպերիմենտալ մոդելի վրա: Ուսումնասիրված են նաև մոնադինի տոքսիկ հատկությունները:

Մեր կողմից շարադրված էքսպերիմենտալ տվյալները թույլ են տալիս անել հետևյալ եզրակացությունները:

1. Մոնադինը ունի դրալի ակտիվություն *Trich. vaginalis*-ի նկատմամբ, որը գերազանցում է օսարսոլի ակտիվությունը:

2. Մոնադինի պրոտիստոցիդ ազդեցությունը չի պակասում սիճուկի սպիտակուցի ներկայությամբ:

3. Մոնադինը ցույց է տալիս ուժեղ բուժիչ ազդեցություն սպիտակ մկների տրիխոմոնազ ինֆեկցիայի էքսպերիմենտալ մոդելի վրա:

4. Հետազոտվող պրեպարատը բուժիչ դրոշմում չունի տոքսիկ ազդեցություն:

5. Նկատի ունենալով մոնադինի վերոհիշյալ հատկությունները, մենք հնարավոր ենք գտնում հանձնարարել նրան կլինիկական ուսումնասիրության — տրիխոմոնազ կուլտի-տի բուժման ժամանակ:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Е. А. Молдавская, Свет, Акуш. и гинекол., 10, 1171—1174, 1936. ² Е. А. Вязь-менская, Акуш. и гинекол., 2, 79—82, 1938. ³ Е. Г. Суворкина, Акуш. и гинекол., 6, 44—46, 1950. ⁴ В. Ф. Печерский, Сов. мед., 3, 21—23, 1951. ⁵ Л. Фее, Am. J. Trop. Med., 24, 195—219, 1944. ⁶ P. Pot, Ven. Dis. Inf., 25, 6, 163—167 1944.

