

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МОРФОЛОГИЮ ПАЗАЗИТОВ РОДА PLASMODIUM

EFFECT OF ANTIMALARIAL DRUGS ON THE MORPHOLOGY OF PARASITES OF THE GENUS PLASMODIUM

**O. Matsaeva
A. Grinev**

Summary. Malaria remains a global health concern, exacerbated by parasite resistance and diagnostic challenges in the context of antimalarial drug use. This review consolidates data on the mechanisms of action of key antimalarial agents and their impact on Plasmodium morphology.

The study underscores that drug-induced morphological alterations (e.g., cytoplasmic degradation, pigment accumulation) significantly complicate microscopy-based diagnosis. Such changes elevate the risk of pathogen species misidentification, particularly critical in low-endemic regions and imported malaria cases. The work further highlights the imperative for implementing molecular-genetic diagnostic approaches (PCR, LAMP) to mitigate human error and enhance diagnostic accuracy.

Keywords: malaria, anti-Infective agents, diagnosis, morphology.

Мацаева Ольга Дмитриевна

Старший-исследователь,
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
trespasserolya@gmail.com

Гринев Александр Борисович

Кандидат биологических наук, доцент,
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
sagrinev@yandex.ru

Аннотация. Малярия является глобальной проблемой здравоохранения, которая усугубляется резистентностью паразитов и сложностью диагностики на фоне приема противомалярийных препаратов. Данный обзор систематизирует данные о механизмах действия основных противомалярийных препаратов и их влиянии на морфологию Plasmodium.

В работе подчеркивается, что морфологические изменения, индуцированные препаратами (например, деградация цитоплазмы, накопление пигмента), существенно осложняют микроскопическую диагностику. Это повышает риск ошибочной идентификации вида возбудителя, что критично в регионах с низкой эндемичностью и завозными случаями. В работе обоснована необходимость внедрения молекулярно-генетических методов (ПЦР, LAMP) для минимизации человеческого фактора и повышения точности диагностики.

Ключевые слова: малярия, антимикробная терапия, диагностика, морфология.

Введение

При малярии пациенты часто обращаются за медицинской помощью после самолечения. Применение химиотерапевтических препаратов с антималярийной активностью приводит к специфическим ультраструктурным изменениям морфологии паразита [3]. Такие изменения затрудняют идентификацию вида возбудителя при микроскопической диагностике и повышают риск постановки неверного диагноза. Понимание механизмов действия основных противомалярийных препаратов может способствовать увеличению эффективности диагностики и лечения малярии.

Материалы и методы

Проведен научно-информационный поиск с использованием ресурсов поисковых систем Google Scholar, PubMed и Elibrary.

Поисковый запрос формировался с использованием ключевых слов и словосочетаний: malaria, morphology

changes, antimalarial drugs, quinolines, antifolates, quinine, artemisinin, naphthoquinones, antibiotics, treatment, therapy, diagnostics, modes of action, mechanism, chemotherapy, pharmacology.

Временная глубина поиска не задавалась, проводился анализ статей, опубликованных за все время, приоритетными считались публикации, вышедшие позднее 2010 года. Критерии включения материалов в обзор: соответствие теме, наибольшее количество цитирований.

Противомалярийные препараты и схемы лечения

Противомалярийные препараты могут достигать своих мишеней либо через мембрану эритроцитов, попадая к малярийному паразиту путем диффузии, либо путем взаимодействия с белковым компонентом мембраны эритроцитов (рецепторами и транспортерами) посредством транспорта, опосредованного переносчиком [7].

Группы противомалярийных препаратов и мишени их действия указаны в табл.1.

Таблица 1.

Основные группы антималярийных препаратов и механизмы их действия

Группа препаратов	Названия препаратов	Механизм действия	Мишень
4-хинолинметанолы	Хинин сульфат, хинин дигидрохлорид, кинимакс, мефлохин (лариам)	Препараты действуют, накапливаясь в пищеварительных вакуолях паразита и образуют комплексы с гемом. Активность гемополимеразы ингибируется, что приводит к накоплению свободного не цитотоксичного гема.	Пищеварительные вакуоли
8-аминохинолины	Примахин, тафенохин		
4-аминохинолины	Хлорохин (делагил), хлорохина фосфат, нивахин		
Антифолаты (антиметаболиты)	I класса: сульфален, дапсон, сульфадоксин	Конкурентный антагонизм с ПАБК, ингибирование дигидроптеротсинтетазы паразита.	Цитозоль
	II класса: триметроприм, прогуанил (бигумаль), пириметамин (дарапим)	Ингибируют дигидрофолатредуктазу плазмодия, что блокирует биосинтез пуринов и пиримидинов. Это ингибирование приводит к нарушению ядерного деления при образовании шизонтов в печени и эритроцитах.	Цитозоль
Антибиотики (тетрациклинового ряда, макролиды)	Тетрациклин, доксициклин, клиндамицин, азитромицин	Ингибируют трансляцию белков внутри апикопласта.	Апикопласт
Артемизинины*	Артемизинин, артесунат, артемизон	Алкилирование белков и липидов. Образование свободных радикалов, повреждающих клеточные компоненты.	Эндоплазматический ретикулум, везикулярные структуры
Нафтохиноны	Автоваквон	Ингибирует митохондриальный электронный транспорт.	Митохондрии
Фенантрениметанолы	Халфан, галофентрин	Ингибируют полимеризацию гема.	Пищеварительные вакуоли

Примечания к таблице

ПАБК — парааминобензойная кислота

* Данные препараты рекомендованы к использованию, но не зарегистрированы на территории Российской Федерации [12, с. 3965].

В настоящее время не существует противомаларийных препаратов, обладающих универсальной активностью в отношении всех стадий жизненного цикла плазмодиев. Современная классификация противомаларийных средств основана на их механизме действия, выделяя шизотропные — воздействующие на бесполое формы и гамотропные — подавляющие половые стадии группы. К шизотропным препаратам относят гемошизотропные, направленные на эритроцитарные стадии паразита, и гистошизотропные, эффективные против тканевых форм, персистирующих в гепатоцитах печени.

При всех формах неосложненной малярии начинают лечение с трехдневного курса хлорохина (делагила). Первые морфологические модификации у бесполой формы плазмодиев под воздействием хлорохина проявляются через 1–2 часа после начала терапии и развиваются с течением времени. Сначала при микроскопии видны изменения малярийного пигмента. Отдельные гранулы собираются в скопления с последующим полным исчезновением из цитоплазмы. Параллельно наблюдается пикнотическая трансформация ядра на всех

стадиях развития паразита, наиболее выраженная у кольцевидных (юных) трофозоитов. Цитоплазма у юных форм конденсируется вокруг ядра, а затем полностью редуцируется, далее редуцируется ядро [3].

Половые формы демонстрируют иную динамику: гаметоциты *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* сохраняют морфологическую целостность в течение 24–72 часов (исключая *P. falciparum*), далее начинается постепенная дегенерация. Женские гаметоциты указанных видов проявляют повышенную устойчивость к деформационным изменениям по сравнению со зрелыми трофозоитами [3]. Обнаружение половых форм, подвергшихся еще неполной морфологической дегенерации, может привести к неверному суждению о продолжающемся развитии паразита.

Для предотвращения отдаленных рецидивов, обусловленных наличием гипнозоитов в печени при *P. vivax* и *P. ovale*, после основного курса назначают 14-дневный прием примахина. Этот гистошизотропный препарат также проявляет гамотропную активность, воздействуя

на гаметоциты большинства видов плазмодиев. Однако, встречаются штаммы *P. vivax*, резистентные к примахиноу. Основной механизм действия препарата связан с генерацией свободных радикалов, которые нарушают транспорт электронов в клетке плазмодия [4, с. 535].

Особую проблему представляет растущая устойчивость возбудителей малярии к традиционным и новейшим препаратам, включая производные артемизинина. Химически артемизинин представляет собой сесквитерпеновый триоксанный лактон, содержащий эндопероксидный мостик, за счет которого реализуется его противомаларийная активность [10, с. 1709]. Было показано, что артемизинин накапливается в нейтральных липидах и вызывает повреждение мембраны и рибосом паразита, вызывая окислительный стресс. Этот эффект является эндопероксидзависимым, так как аналоги, лишённые эндопероксидного мостика, не маркировали нейтральные липиды и не вызывали окислительного повреждения мембраны [8, с. 329].

В современных клинических протоколах монотерапия уступила место комбинированным схемам лечения, направленным на преодоление лекарственной устойчивости. Применяются следующие комбинированные схемы: малярон (атоваквон + прогунил), саварин (хлорохин + прогунил), коартем или риамет (артемизинин + люмефантрин), фансидар (пириметамин + сульфадоксин)¹ [1, с. 26]. Противомаларийное действие атоваквона обусловлено селективным ингибированием комплекса III (цитохромы b и c1) митохондриальной дыхательной цепи паразита. Это приводит к деполяризации мембранного потенциала митохондрий, нарушению синтеза АТФ и блокаде образования пиримидиновых оснований, что в итоге вызывает гибель плазмодия [12, с. 3964]. Прогунил, представитель класса бигуанидов, усиливает эффект атоваквона, дополнительно нарушая стабильность митохондриальных мембран и угнетая электронно-транспортные процессы [13, с. 1338]. Применение сульфаниламидов, пириметамин (тиндуридин), их комбинированных форм (фансидар, метакельфин), а также тетрациклинов провоцирует характерные ультраструктурные изменения малярийного плазмодия. На начальных этапах воздействия отмечается увеличение количества видимых зерен пигмента, ядро становится светлым и диффузным. На последующих стадиях дегенерации ядро полностью исчезает, а вслед за ним цитоплазма. Из-за артефактов распределения хроматина, цитоплазматических изменений и аномалий пигментации, *P. vivax* или *P. ovale* могут быть ошибочно диагностированы как *P. malariae* [3].

Профилактика

Профилактический прием противомаларийных средств рекомендован лицам, планирующим посещение

¹ препараты назначаются в дозировках, согласно клиническим рекомендациям.

эндемичных по малярии регионов. К современным препаратам для химиопрофилактики относятся мефлохин (лариам) и комбинированное средство атоваквон-прогунил (маларон). Выбор схемы определяется региональным профилем резистентности *Plasmodium falciparum*, а также переносимостью препаратов. В районах с подтвержденной устойчивостью к хлорохину мефлохин остается препаратом первого ряда. Однако, мефлохин является более слабым основанием, чем хлорохин. Из-за этого [6, с. 424], имеет меньшее сродство к гемю по сравнению с хлорохином [5, с. 1547]. Мефлохин не имеет пероксидазной активности против кристаллов гемозоина *Plasmodium* [6, с. 423]. Тем не менее, было показано, что мефлохин эффективен в предотвращении полимеризации молекул гема *in vitro* [11, с. 168]. Также существуют и другие механизмы действия мефлохина. Мефлохин останавливает синтез белка в *Plasmodium falciparum*, действуя на цитозольные 80S-рибосомы паразита [14]. Мефлохин влияет на функцию различных липидсвязывающих белков плазмодия. Недавние исследования показали, что мефлохин конкурентно ингибирует связывание ацил-CoA с белками, связывающими ацил-CoA (Pf-ACBP: Pf-ACBP16, Pf-ACBP99 и Pf-ACBP749) с *P. falciparum* [9, с. 907].

В очагах, где сохраняется чувствительность *P. falciparum* к хлорохину, а также при риске заражения *P. ovale* (возбудитель трехдневной малярии) и *P. malariae* (четырёхдневная малярия), допустимо применение хлорохина в монотерапии или в комбинации с прогунилом. В отдельных эндемичных зонах используется фиксированная комбинация прогунила и хлорохина — саварин [2, с. 19]. Профилактический прием химиопрепаратов не всегда предупреждает развитие малярии. Однако, на данный момент считается, что химиопрофилактика способствует предотвращению тяжелого течения болезни и летальных исходов. Предположительно, химиопрофилактика вызывает изменения морфологии паразитов. Это связано с действием препаратов на структуру плазмодия (табл. 1).

Обсуждение

Механизмы действия многих препаратов еще не до конца изучены. Мишени приложения антималярийных препаратов необходимо понимать для создания новых лекарств и совершенствования диагностики. Прием противомаларийных препаратов может индуцировать артефакты, имитирующие признаки других видов плазмодиев (снижение пигментации, фрагментация ядра). В таких случаях ключевое значение приобретает динамическое наблюдение за паразитемией и сопоставление данных микроскопии с клинико-эпидемиологическим контекстом. Профессиональный анализ всех вышеперечисленных факторов требует высококлассной подготовки специалистов микробиологов и значительного опыта, что может быть трудно реализуемо

в регионах, где малярия встречается как редкое завозное заболевание.

Наиболее перспективным направлением развития этого вопроса вероятно являются молекулярно-генетические подходы к диагностике малярийной инфекции, такие как различные разновидности ПЦР, петлевая изотермическая амплификация. Их чувствительность даже при невысоком уровне паразитемии и нетребовательность к уровню опыта сотрудника делает их удачным решением, однако многообразие таких подходов может ставить в тупик.

Заключение

Применение противомаларийных препаратов приводит к специфическим изменениям морфологии малярийных плазмодиев, которые существенно осложняют

микроскопическую диагностику. Самолечение противомаларийными препаратами вызывает специфические ультраструктурные изменения *Plasmodium*, затрудняющие микроскопическую диагностику. Такие препараты, как 4-аминохинолины, артемизинины и комбинированные схемы, провоцируют деградацию цитоплазмы, пикноз ядра и аномалии пигментации, что может имитировать морфологию других видов плазмодиев. Рост резистентности, включая устойчивость к артемизининам и примахину, требует перехода к комбинированной терапии и поиска новых мишеней.

Профилактический прием антималярийных препаратов снижает риск тяжелых форм заболевания, но может привести к затруднениям при микроскопии из-за наличия артефактов. Для минимизации диагностических ошибок ключевое значение имеют молекулярные методы — ПЦР, изотермическая амплификация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божко В.Г. и др. Малярия: диагностика, лечение, профилактика // *Лекарственный вестник*. — 2010. — Т. 5. — №. 6. — С. 23–28.
2. Божко В.Г. Малярия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики / В.Г. Божко, Е.А. Беликова // *Лекарственный вестник*. — 2018. — Т. 12. — № 4(72). — С. 13–20.
3. Методические указания МУК 3.2.987–00 «Паразитологическая диагностика малярии» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 19 октября 2000 г.). Доступен по адресу: <https://base.garant.ru/4183233/>. Ссылка активна на 20 апреля 2025 года.
4. Bates M.D., Meshnick S.R., Sigler C.I., Leland P., Hollingdale M.R. In vitro effects of primaquine and primaquine metabolites on exoerythrocytic stages of *Plasmodium berghei*. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42(6):532–537. doi:10.4269/ajtmh.1990.42.532
5. Chou A.C., Chevli R., Fitch C.D. Ferriprotoporphyrin IX fulfills the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasites. *Biochemistry*. 1980;19(8):1543–1549. doi:10.1021/bi00549a600
6. Chou A.C., Fitch C.D. Control of heme polymerase by chloroquine and other quinoline derivatives. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(1):422–427. doi:10.1006/bbrc.1993.2060
7. El Saftawy E., Farag M.F., Gebreil H.H., et al. Malaria: biochemical, physiological, diagnostic, and therapeutic updates. *PeerJ*. 2024;12: e17084. Published 2024 Mar 22. doi:10.7717/peerj.17084
8. Hartwig C.L., Rosenthal A.S., D'Angelo J., Griffin C.E., Posner G.H., Cooper R.A. Accumulation of artemisinin trioxane derivatives within neutral lipids of *Plasmodium falciparum* malaria parasites is endoperoxide-dependent. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(3):322–336. doi: 10.1016/j.bcp.2008.10.015
9. Kumar A., Ghosh D.K., Ali J., Ranjan A. Characterization of Lipid Binding Properties of *Plasmodium falciparum* Acyl-Coenzyme A Binding Proteins and Their Competitive Inhibition by Mefloquine. *ACS Chem Biol*. 2019;14(5):901–915. doi:10.1021/acscchembio.9b00003
10. O'Neill P.M., Barton V.E., Ward S.A. The molecular mechanism of action of artemisinin—the debate continues. *Molecules*. 2010;15(3):1705–1721. Published 2010 Mar 12. doi:10.3390/molecules15031705
11. Slater A.F., Cerami A. Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites. *Nature*. 1992;355(6356):167–169. doi:10.1038/355167a0
12. Srivastava I.K., Rottenberg H., Vaidya A.B. Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malarial parasite. *J. Biol Chem*. 1997; 272(7):3961–3966. doi:10.1074/jbc.272.7.3961
13. Srivastava I.K., Vaidya A.B. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1334–1339. doi:10.1128/AAC.43.6.1334
14. Wong W., Bai X.C., Sleebs B.E., et al. Mefloquine targets the *Plasmodium falciparum* 80S ribosome to inhibit protein synthesis. *Nat Microbiol*. 2017; 2:17031. Published 2017 Mar 13. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.31

© Мацаева Ольга Дмитриевна (trespasserolya@gmail.com); Гринев Александр Борисович (sagrinev@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»