Метиленовый синий: новые возможности применения

Метиленовый синий (МС) является давно известным медицинским антисептическим веществом. Его впервые синтезировал в 1876 г. Генрих Каро, работавший на крупнейший в мире химический концерн Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF), что положило начало развитию химии фенотиазинов [2]. Как продукт анилинового производства, получаемый из N,N-диметиланилина, МС может поступать в сточные воды и в больших концентрациях загрязнять водные ресурсы в регионах химической промышленности [20, 21].

На данный момент МС применяется гораздо реже, чем в начале XX века, его коммерческие препараты до недавнего времени в нашей стране отсутствовали. Согласно обзорам иностранной литературы, использование препаратов МС имеет широкие перспективы в контексте использования в случаях резистентности микробной флоры к антибактериальным препаратам.

МС продолжает оставаться признанным антисептиком, применяемым в промышленности и медицине, что подтверждается целым рядом современных научных исследований [22-26]. В урологической практике использование МС традиционно заключалось в обработке им дефектов кожи в качестве антисептика, а также в введении препарата внутривенно при хромоцистоскопии, с визуальной оценкой интенсивности окраски струи мочи, выделяющейся из мочеточниковых устьев. Последний метод имеет историческое значение, поскольку его заменили более точные визуализационные технологии (эндоскопические, МРТ). Препараты МС (метилтиониния хлорид, хромосмон) традиционно использовали с целью детоксикации при острых отравлениях цианидами, окисью углерода, сероводородом, метгемоглобинобразующими ядами, а также при амилоидозе и гиперпаратиреоидизме в качестве акцептора и донатора ионов водорода в организме. Также ранее были проведены исследования, посвященные оценке эффективности селективного окрашивания опухолей мочевого пузыря при внутрипузырном введении 0,1% раствора МС, что способствовало улучшению их эндоскопической идентификации при отсутствии окрашивания нормального уротелия, участков воспаления и гиперплазии [28]

В настоящее время ось интересов к эффектам МС сместилась в сторону перспектив его применения у лиц с дизурией, которая часто сопровождает уропатии инфекционного и неинфекционного генеза. Под дизурией традиционно понимают чувство дискомфорта, жжения или ощущение боли во время мочеиспускания (симптомы нижних мочевых путей – СНМП). Даже с учетом значительного нарушения качества жизни пациентов с дизурией и высокого риска формирования осложнений, нередко проводится только патогенетическое лечение дизурии, а проявления основного заболевания остаются без должного внимания [29-36].

Коммерческие фенотиазиновые красители – МС (метилтиониния хлорид) и толуидиновый синий (ТС) являются эффективными фотосенсибилизирующими агентами для инактивации патогенных организмов, включая вирусы, бактерии и грибы [37]. Бактерицидные свойства МС используются в различных отраслях медицины, в частности при инактивации различных вирусов в процессе криоконсервации плазмы крови доноров [38, 39], в качестве антифунгицидного и антибактериального веществ [40-43]. Было установлено, что лимфоциты, которые могут содержать вирусы и вызывать заболевания при переливании крови, чувствительны к фотоинактивации диметил-метиленовым синим [44].
В существующих исследованиях сравнительного бактерицидного эффекта МС и ТС установлено, что оба красителя сопоставимы по эффектам фотоповреждения различных видов аденовирусов [45], вирусов везикулярного стоматита и простого герпеса, пародонтопатогенных бактерий (грамположительных и грамотрицательных) и грибов *Kluyveromyces fragilis* и *Candida albicans* [46]. МС эффективен против вирусов *Influenza* и *Helicobacter* [47]. Хотя фенотиазиновые красители имеют большой потенциал в лечении бактериальных, грибковых и вирусных заболеваний, в литературе содержится не много исследований, посвященных данной теме, и они разрознены [47-50].

Патогенетические механизмы действия метиленового синего

В исследовании бактерицидной активности суспензии *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Hemophilus influenzae, Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* в физиологическом растворе обрабатывали растворами МС и ТС. Оба красителя уничтожили все исследованные бактерии под лазерным излучением. Полная фотодеструкция микроорганизмов была достигнута при концентрациях ТС в 1,5-7 раз ниже, чем у МС. ТС проявляет большую бактерицидную активность, чем МС, против большинства бактерий в темноте и на свету. В основном эти результаты согласуются с соответствующими коэффициентами распределения красителей [51]. Спектрофотометрически было установлено, что между красителями и бактериями произошла метахроматическая реакция, а бактерии вызывали дополнительную димеризацию МС и ТС. Грамотрицательные бактерии индуцировали димеризацию красителя более интенсивно, чем грамположительные. Эти результаты подтверждают важную роль димеров красителей в бактериальном фотоповреждении [52].

Как ТС, так и МС образуют метахроматические комплексы с липополисахаридами (ЛПС). Высокую фотобактерицидную эффективность ТС можно объяснить его сродством к ЛПС. ЛПС в основном участвуют в процессе фотосенсибилизации, опосредованном ТС, в то время как белки наружной мембраны, вероятно, в большей степени задействованы в фотокиллинге, индуцированном МС [53].

Роль МС в фотодинамической терапии против классических микробных штаммов и грибов *Candida albicans* хорошо известна. В настоящее время была установлена способность МС эффективно ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis*. Установлено, что МС в дозе 15,62 мкг/мл способен вызывать мембранное возмущение с усиленным образованием активных форм кислорода и повреждением ДНК у микобактерий. В исследовании указывается эффективность антимикробного действия МС на *Candida* и *Mycobacterium* [54].

Эффект противогрибкового влияния МС заключается в развитии митохондриальной дисфункции, нарушении окислительно-восстановительного и мембранного потенциала в клетках *C. albicans* и двух видов *Candida*. Было установлено, что МС ингибирует переход дрожжей в гиф у *C. albicans*, что является одним из основных признаков вирулентности и указывает на высокую перспективность применения его в стратегиях лечения *Candida* [56].

Перспективы применения метиленового синего при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Отдельно следует рассмотреть перспективы применения препаратов МС, в частности метилтиониния хлорида, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – распространенном заболевании мужской половой сферы, с преимущественным проявлением у лиц после 50 лет. ДГПЖ возникает у мужчин в возрасте 30 лет и старше (в среднем у 20% мужчин в возрасте 40 лет и у 90% – в возрасте 90 лет), однако клинические проявления в виде СНМП появляются после 45-50 лет [57]. Увеличение частоты впервые возникших случаев ДГПЖ на протяжении последнего десятилетия является актуальной проблемой современной урологии.

К СНМП традиционно относят:

- вялую струю мочи;
- императивные позывы к мочеиспусканию днем и ночью;
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря;
- выделение мочи в виде капель в конце акта;
- недержание при переполнении мочевого пузыря;
- острую задержку мочи. Острая задержка мочи (частота 3,0/1000 пациентов в год в возрасте 40-49 лет и 34,7/1000 – в возрасте 70-79 лет) является состоянием, требующим

немедленного вмешательства, в отличие от хронической ретенции мочи [58].

Закономерным следствием срыва защитных механизмов компенсации при повреждении стенки мочевого пузыря на почве хронической ретенции мочи при ДГПЖ является нарушение процессов репарации слизистой оболочки. Воспалительно-дистрофические процессы в слизистой при указанных условиях протекают на фоне гипоксии и выраженного оксидативного стресса в подслизистом слое, с последовательными процессами гипертрофии, а затем атрофии детрузора. Такие условия исключают эффективный физиологический механизм элиминации бактерий из мочевого пузыря с током мочи, формируя условия развития и персистенции очагового бактериального воспаления. Хроническая ретенция мочи создает предпосылки и для возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса, усугубляя его рецидивирующий воспалительный процесс с повреждением защитного слоя гликозаминогликанов и формированием условий для адгезии уропатогенов с последующим образованием биопленок [59].

Признаки ИМП при хронической задержке мочи на фоне ДГПЖ наблюдаются в среднем у 29,2-36,4% пациентов [60], в то время как бессимптомная бактериурия выявляется значительно чаще – у 44,7-45% (доля уропатогенных штаммов *E. coli* составляет от 48 до 71%) [61].

Бессимптомная бактериурия как фактор риска развития ИМП представляет огромный интерес, поскольку может повлиять на течение и прогноз заболевания у больных ДГПЖ. Необходимость профилактической санации мочевых путей перед выполнением трансуретральной резекции простаты или трансуретральной простатэктомии отражена в рекомендациях как Европейской [58], так и Американской ассоциации урологов. Следует отметить, что тактика ведения пациентов с бессимптомной бактериурией перед оперативным вмешательством продолжает обсуждаться, и применение метилтиониния хлорида можно рассматривать как инструмент подготовки ДГПЖ к хирургическому вмешательству.

Метилтиониния хлорид обладает всеми свойствами, необходимыми в данной клинической ситуации, а именно:

- способен проникать в толщу уротелия и биопленок благодаря малому молекулярному весу;
- обладает уросептическим бактерицидным эффектом по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (группа *Enterobacteriaceae* с ведущим штаммом *E. coli*);
- облегчает экстернализацию, а также элиминацию микробного агента (устранение возбудителя, находящегося в глубоких слоях уротелия на границе с подслизистым слоем) (рисунок), что особенно важно для предупреждения рецидивов ИМП.

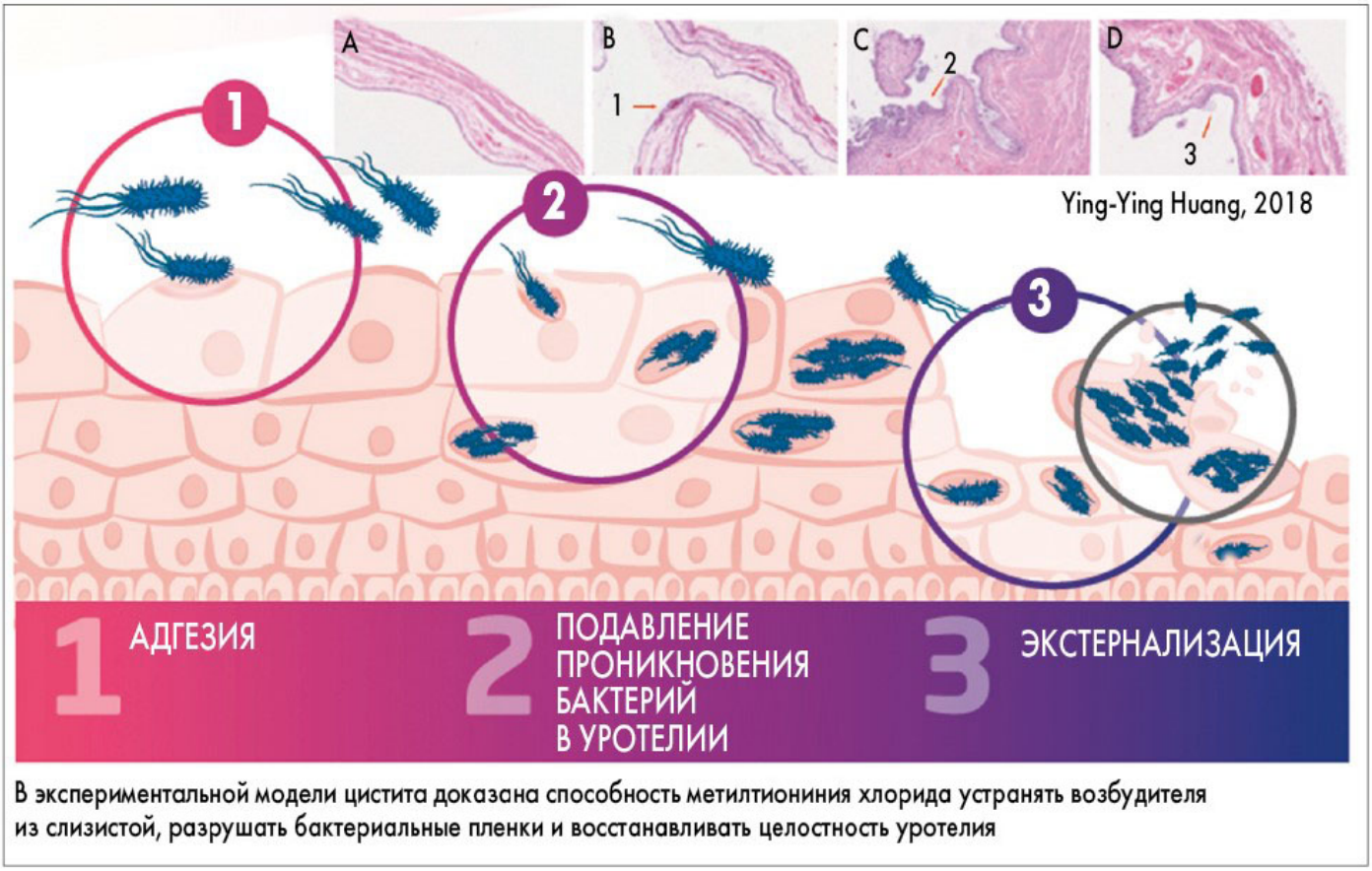

Рис. Противомикробное действие метилтиониния хлорида при экспериментальном цистите (адапт. по Huang Y., Wintner A., Seed P.C. et al. Sci Rep 8, 7257 (2018))

Применение МС в случаях ИМП открывает большие возможности влияния на патогенную микрофлору без использования традиционных антибактериальных препаратов. В настоящее время в Украине единственным средством, содержащим метилтиониния хлорид, остается Пембина-Блю (компания Creo Pharm). Механизм фармакологического действия Пембина-Блю заключается в способности при контакте с микробной клеткой вызывать энергозависимое мембранное возмущение ее структур с усиленным образованием активных форм кислорода и повреждением ее ДНК. Образование указанных малорастворимых комплексных соединений с мукополисахаридами и белками бактериальной клетки в верхних и нижних мочевыводящих путях способствует гибели или резкому снижению жизнеспособности различных патогенных микроорганизмов, а растительные компоненты (шалфей) способны потенцировать уросептический эффект МС.