

3  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Hedysarum grandiflorum* Pall.  
Копеечник крупноцветковый  
Вельмовский П.В.



2022

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2022

УДК 579.61

*Ю.И. Черкасова, Ю.Л. Мячина, Д.А. Крайникова*

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗБУДИТЕЛЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА**

Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

Представленный обзор литературы содержит актуальную информацию о морфологии возбудителя *Trichomonas vaginalis* и патогенезе трихомонадной инфекции. Особое внимание уделяется механизмам реализации устойчивости трихомонад и способам их преодоления в практической медицине.

*Ключевые слова:* трихомониаз, *Trichomonas vaginalis*, антибиотикорезистентность, антимикробная терапия, гидрогеносомы, ионы железа, метронидазол.

---

---

*Y.I. Cherkasova, Y.L. Myachina, D.A. Krajnikova*

## **MODERN IDEAS ABOUT THE CAUSATIVE AGENT OF UROGENITAL TRICHOMONIASIS**

Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

The presented review of the literature contains up-to-date information on the morphology of the pathogen *Trichomonas vaginalis* and the pathogenesis of Trichomonas infection. Special attention is paid to the mechanisms of implementation of the stability of the trichomonas and ways to overcome them in practical medicine.

*Key words:* trichomoniasis, *Trichomonas vaginalis*, antimicrobial therapy, drug resistance, ferrous ions, hydrogenosomes, metronidazole.

### **Введение**

На сегодняшний день трихомонадная инфекция считается одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. были зарегистрированы 156 миллионов новых случаев инфицирования трихомонадами [41]. Однако только часть пациентов имеют жалобы и типичные клинические проявления трихомониаза, такие как пенистые выделения из уретры и влагалища, дизурия, зуд, дискомфорт или болезненность. Особое беспокойство представляют бессимптомные случаи течения трихомонадной инфекции, в таком случае пациент не обращается за медицинской помощью и является источником распространения трихомонад в популяции. Согласно опубликованным данным, уровень бессимптомных случаев достигает 50% от общей забо-

леваемости трихомониазом [77]. Помимо этого, все чаще встречаются случаи рецидивирующего трихомониаза, в том числе после многократного этиотропного лечения, что обусловлено реализацией механизмов резистентности трихомонад к препаратам 5-нитроимидазольного ряда, снижением абсорбции, биодоступности и активации препарата.

Ранее было описано, что отдаленными последствиями трихомонадной инфекции урогенитального тракта у женщин могут быть бесплодие, воспалительные заболевания органов малого таза, рак шейки матки, невынашивание беременности и другие осложнения пренатального и постнатального периодов [19, 61]. У мужчин трихомониаз может привести к бесплодию, раку предстательной железы. Кроме того, у лиц обоих полов трихомонадная инфекция сочетается с высоким риском наличия других ИППП, таких как ВИЧ, ВПЧ, цитомегаловирус, гонорея, хламидиоз [4, 35, 45].

Резюмируя все вышеописанное, можно заключить, что трихомонадная инфекция остается острой медико-социальной проблемой.

**Таксономия и морфология возбудителя трихомониаза.** Возбудителем трихомониаза является *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) – жгутиковый простейший паразит, который обладает тропностью к плоскому эпителию урогенитального тракта человека. Согласно таксономии *T. vaginalis* – одноклеточный паразит, который относится к царству высших протистов – *Protozoa*, классу жгутиковых – *Flagella*, семейству – *Trichomonadidae*, роду – *Trichomonas* [38].

Впервые влагалищная трихомонада была обнаружена и описана французским анатомом Донне в 1836 г. в монографии «Вагинальные выделения» [76]. На сегодняшний день достоверно известно, что размеры влагалищной трихомонады могут варьировать от 8 до 40 мкм. Форма микроорганизма зависит от ряда факторов, например от характера окружающей среды, наличия/отсутствия бактериальных клеток. Описано, что в аксеничной культуре трихомонады имеют грушевидную или овальную форму, но при прикреплении к эпителиоцитам клетка трихомонады принимает форму, подобную амебе [14].

При помощи электронного микроскопа было установлено, что снаружи клетки расположена тонкая оболочка – перипласт, которая покрывает все тело трихомонады, включая жгутики, аксостиль и ундулирующую мембрану [39].

Ядро у *T. vaginalis* овальное, расположено эксцентрично, как правило, содержит 5-6 ядрышек и окружено пористой ядерной оболочкой, которая со-

стоит из трех листков. Наружный листок ядерной оболочки покрыт множественными рибосомами [67].

Цитоскелет *T. vaginalis* состоит из тубулиновых и актиновых волокон. Основным элементом опорной системы простейшего принято считать аксостиль. Он представляет собой полую структуру, стенки которой имеют вид продольных параллельных трубочек. Аксостиль начинается в ядре и проходит сквозь все тело трихомонады, деля его на две неравные части. Выходя за пределы тела клетки, аксостиль заканчивается острием равным 1/5 своей общей длины, эта часть называется спиккулой. Считается, что именно спиккула обуславливает первичное прикрепление трихомонад к эпителиальным клеткам мочеполовых путей [16, 67].

Перипласт и цитоплазма принимают участие в формировании ундулирующей мембраны, в которой содержатся пузырьки, лизосомы, что указывает на участие ундулирующей мембраны в захватывании пищевых частиц. Снаружи ундулирующая мембрана трихомонады покрыта трехслойной плазматической мембраной – пелликулой.

Фибриллярный аппарат *T. vaginalis* состоит из четырёх свободных жгутиков, которые расположены в передней части клетки и пятого возвратного жгутика, который включен в ундулирующую мембрану. Все жгутики имеют одинаковую ультраструктуру: 9 парных колечек – трубочек, расположенных по периферии, и две одиночные – в центре. Жгутики заканчиваются цилиндрическим образованием – блефаропластом, от которого тянется коста. В совокупности все вышеперечисленные ультраструктуры трихомонады обеспечивают ее характерные «дрожашие» движения [67].

Функцию митохондрий у трихомонад выполняют гидрогеносомы – структуры, расположенные в цитоплазме, участвующие в гликолизе и продуцирующие молекулярный водород как побочный продукт [65]. Принципиальное отличие гидрогеносом от митохондрий в том, что гидрогеносомы не имеют крист, ферментов митохондриальной дыхательной цепи и ДНК. В зависимости от их расположения в клетке гидрогеносомы делят на паракостальные и паракостилярные [82].

Функцию комплекса Гольджи у трихомонад выполняет парабазальный аппарат. Кроме этого, у паразита в цитоплазме расположены пищеварительные вакуоли, пузырьки, плотные гранулы, лишенные элементарной мембраны (гликоген и др.), а также слабо развитый эндоплазматический ретикулум с

небольшим количеством прикрепленных рибосом [40].

**Патогенез трихомонадной инфекции.** Заражение трихомонадной инфекцией происходит преимущественно половым путем, инкубационный период составляет от 4 до 28 дней [44]. При попадании на поверхность слизистых трихомонады приобретают амёбовидную форму – они теряют подвижность, формируют псевдоподии, происходит редукция ундулирующей мембраны, что позволяет увеличить площадь поверхностного контакта с эпителиоцитами. Прикрепление трихомонад к поверхности эпителиальных клеток обусловлено фибронектинами. *T. vaginalis* в амёбовидном состоянии проявляют выраженную цитотоксичность по отношению к эпителиоцитам уrogenитального тракта [61].

Влагалищные трихомонады помимо протеиназ продуцируют ряд веществ, которые определяют степень их патогенности, такие как молекулы адгезии [10, 32, 54, 66], липофосфогликан [15], ламинин-связывающий белок [18],  $\alpha$ -актинин, енолаза [9], фосфоглюкомутаза, гидролазы [13, 53, 60], клеточный разъединяющий фактор [33]. В совокупности все вышеперечисленное определяет проникновение трихомонад в субэпителиальную соединительную ткань, лимфатические щели и сосуды. Известно, что высвобождение клеточного разъединяющего фактора и протеиназ приводит к разрушению белковых компонентов внеклеточного матрикса – разрыхлению ткани, что также объясняет повышение риска заражения ВИЧ-инфекцией и другими ИППП, а гидролазы расщепляют гликоген с образованием углекислого газа, который определяет пенистый характер выделений [26, 42, 57, 58]. Эндотоксин трихомонад провоцирует воспалительный процесс в уrogenитальном тракте и стимулирует образование агглютинирующих и преципитирующих антител [3].

Известно, что лактобациллы являются естественным фактором защиты от ИППП. Во-первых, это обусловлено продукцией ряда биологических веществ, конкуренцией за питательные вещества [6, 56]; во-вторых, лактобациллы способны к специфической адгезии к клеткам вагинального эпителия и образованию биопленок, которые препятствуют колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [85]. Кроме того, описано, что лактобациллы ингибируют адгезию *T. vaginalis*, причем наблюдается дозозависимый эффект, что подчеркивает значимость качественного и количественного состава микробиоты влагалища в патогенезе трихомонадной инфекции и ее лечении [69]. Существует предположение, что уничтожение лактобацилл

может быть обусловлено как способностью трихомонад к фагоцитозу, так и продукцией ими протеиназ, которые могут разрушать лактобациллы [29, 82].

Трихомонады ввиду отсутствия у них соответствующих биосинтетических возможностей зависят от большого количества предварительно сформированных метаболитов в качестве питательных веществ, которые возбудитель получает из вагинального секрета эндоосмотически или путем фагоцитоза бактериальных клеток, лейкоцитов. При фагоцитозе трихомонадами возбудителей других ИППП последние становятся недоступными для иммунной системы макроорганизма и антимикробных препаратов, из-за чего явление незавершенного фагоцитоза, свойственное трихомонадам, приводит к распространению других ИППП, например гонококковой инфекции. [4, 24, 35, 57, 58].

Трихомонады не могут быть фагоцитированы полиморфноядерными лейкоцитами человека, так как размер клетки возбудителя превышает их размеры. Макрофаги, фагоцитируя трихомонады, расщепляют их белки и дополнительно стимулируют фагоцитоз, а группы нейтрофилов окружают и фрагментируют трихомонаду до оптимальных размеров, после чего фагоцитируют [63]. В свою очередь, трихомонады провоцируют нейтрофильный апоптоз через АФК-зависимую активацию каспазы-3 и снижение экспрессии Mcl-1 и апоптоз макрофагов через активацию пути цитохрома с/caspase-3/p38, митоген-активируемой протеинкиназы, что приводит к уменьшению выраженности воспалительной реакции [30]. Менструальная кровь – единственный возможный источник комплемента во влагалище, но его активность значительно ниже активности комплемента венозной крови. Описаны случаи, когда менструальная кровь вообще не проявляла активности комплемента [21]. В виду комплемент-опосредованной цитотоксичности по отношению к *T. vaginalis* во время менструаций количество трихомонад значительно снижается, но одновременно с этим увеличивается концентрация железа, доступного для трихомонад, что в свою очередь активирует некоторые факторы вирулентности и способствует обострению симптомов и персистенции трихомонадной инфекции [11, 23]. Ионы железа являются одним из самых значимых микроэлементов для жизнедеятельности и размножения *T. vaginalis*, трихомонады способны извлекать ионы железа из белков-переносчиков или при лизисе эритроцитов [36]. Так ионы железа регулирует экспрессию протеазных белков, которые разрушают С3-компонент комплемента на поверхности микроорганизма, что позволяет паразиту избегать комплемент-зависимой нейтрализации [9,

48]. Кроме вышеописанного у трихомонад описаны и иные механизмы защиты от иммунного ответа макроорганизма. Так, клеточные протеазы трихомонад разрушают IgG, IgM, IgA макроорганизма, а высокоиммуногенные растворимые антигены, секретируемые трихомонадами, способны нейтрализовать антитела и/или цитотоксические Т-лимфоциты [70]. *T. vaginalis* способны сорбировать на своей поверхности белки плазмы хозяина, тем самым избегая иммунного ответа хозяина. Таким образом, механизмы естественной иммунной системы хозяина оказываются недостаточно эффективными или вовсе неэффективными в отношении трихомонадной инфекции [9, 48].

Реакция тканей урогенитального тракта на внедрение *T. vaginalis* представляет собой неспецифическое инфильтративное воспаление, у всех больных реакция однотипна. У мужчин первично инфицируется слизистый эпителий дистальной части уретры в области ладьевидной ямки, далее инфекция распространяется по восходящему пути и может достигать предстательной железы, семенных пузырьков и др. [84]. У женщин трихомонады, инфицируют слизистую оболочку влагалища и экзоцервикса, реже – цервикального канала, вестибулярных желез, маточных труб, уретры, парауретральных ходов, мочевого пузыря. Заболевание проявляется широким спектром симптомов, начиная от состояния сильного воспаления и раздражения с пенистыми зловонными выделениями до относительно бессимптомного течения [88]. Особое беспокойство вызывают случаи с бессимптомным течением трихомониаза или слабовыраженными клиническими проявлениями и рецидивирующим течением, так как это препятствует своевременной диагностике, эффективному лечению и способствует более активному распространению инфекции в человеческой популяции.

**Современные подходы к лечению трихомонадной инфекции.** Согласно клиническим рекомендациям препаратом первой линии терапии трихомониаза является метронидазол, но также не исключается возможность применения орнидазола и тинидазола. Все вышеперечисленные препараты не обладают прямой цитотоксичностью в отношении *T. vaginalis*. Путем диффузии в виде неактивного пролекарства препарат поступает в клетку возбудителя [51, 64]. Активация препарата происходит в гидрогеносомах путем анаэробного восстановления нитрогруппы препарата при помощи пируват-ферредоксин-оксидоредуктазы с образованием цитотоксических промежуточных продуктов нитрорадикал-ионов [19, 52, 73, 86]. Также описан и не ферментативный

путь восстановления метронидазола железом и тиолами [87]. В результате ферментативного или неферментативного пути восстановления метронидазола образуются нитрорадикальные анионы, которые приводят к одно- и/или двуцепочечным разрывам ДНК *T. vaginalis*, вызывая гибель трихомонад [25, 92]. Помимо этого, 5-нитроимидазолы способны оказывать токсическое воздействие, нарушая внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс [50].

Применение вышеописанных препаратов даже при увеличении терапевтической дозы далеко не всегда позволяет достичь успешной элиминации трихомонад, что может быть обусловлено не соблюдением пациентом рекомендаций, снижением абсорбции и биодоступности препарата или реализацией механизмов устойчивости трихомонад.

**Механизмы устойчивости *T. vaginalis* к антимикробным препаратам.** Известно, что устойчивость *T. vaginalis* может быть обусловлена мутациями и полиморфизмами в генах, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме трихомонад и обеспечивают восстановление препаратов из группы производных 5-нитроимидазолов. Например, у трихомонад с аэробной резистентностью снижается транскрипция гена ферредоксина, а при анаэробной резистентности снижается или отсутствует активность пируват-ферредоксиноксидоредуктазы и гидрогеназы, что в обоих случаях приводит к снижению эффективности восстановления препарата [47]. Описан еще один механизм, определяющий резистентность некоторых изолятов трихомонад к 5-нитроимидазолам, который реализуется путем увеличения экспрессии поверхностных углеводных генов, участвующих в транспортировке препарата из клеток [37]. Ограничение железа в *T. vaginalis* приводит к подавлению активности генов, важных для энергетического метаболизма и активации 5-нитроимидазолов, что приводит к развитию устойчивости трихомонадной инфекции, в связи с этим метаболизм ионов железа в трихомонадах также рассматривается как один из механизмов резистентности [49].

Большой вклад в реализацию устойчивости трихомонад к антимикробным препаратам вносит характер их микроокружения. Существует предположение о том, что ряд представителей патocenоза может поглощать, связывать или нейтрализовывать препарат, снижая тем самым концентрацию препарата во влагалищной жидкости до сублетальной концентрации для трихомонад [27].

Способность трихомонад к фагоцитозу лактобацилл может быть клю-



чевым звеном патогенеза трихомонадной инфекции и формирования устойчивого патогеноза. Наиболее часто трихомониаз встречается одновременно с гонореей и/или бактериальным вагинозом. Состояние бактериального вагиноза характеризуется сдвигом влагалищной флоры от доминирующей *Lactobacillus* к полимикробной флоре (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia (Sneathia)*, *Mycoplasma*) [68]. Основной каркас биопленок при бактериальном вагинозе образован *Gardnerella vaginalis*, что обусловлено высокой степенью адгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам влагалища [75]. Помимо *G. vaginalis*, в биопленках обнаруживаются *Atopobium vaginae* (которые могут составлять до 40% массы биопленки), и другие БВ-ассоциированные микроорганизмы [22]. Образование биопленки – ключевой момент в развитии бактериального вагиноза и устойчивого патогеноза, поскольку биопленка обеспечивает повышенную толерантность к антимикробным препаратам и иммунному ответу хозяина. Например, *T. vaginalis* способна укрываться в биопленке, что объясняет неэффективность лечения и хроническое течение инфекции. Описано, что бактерии в биопленках при БВ выдерживают более высокие концентрации перекиси водорода и молочной кислоты в сравнении с планктонной культурой. [22]. Устойчивость *A. vaginae* к метронидазолу и их активное участие в формировании биопленок при БВ также могут объяснить устойчивость самих биопленок и микроорганизмов, скрывающихся под ними [29].

Важным моментом в устойчивости связей внутри патогеноза БВ-трихомониаз является способность *G. vaginalis* и *Prevotella* продуцировать полиамины, которые смещают значения pH влагалища в щелочную сторону, что способствует активному росту других анаэробов, связанных с БВ и *T. vaginalis* [71]. Пептидазы гарднерелл увеличивают во влагалищном секрете концентрацию аминокислот, которые являются необходимыми веществами для БВ-ассоциированных микроорганизмов и трихомонад. Так, аминокислоты, продуцируемые *Prevotella*, усиливают рост *Peptostreptococcus anaerobius*. В свою очередь, *Prevotella* и *Leptotrichia (Sneathia)* продуцируют коллагеназу и фибринолизины, которые могут разрушать слизистый барьер и способствовать отслоению эпителиальных клеток влагалища [8]. *G. vaginalis* продуцируют цитолизины, которые вызывают лизис эпителиальных клеток влагалища и эритроцитов, являющихся источником железа для трихомонад [34].

Кроме экзосимбионтов *T. vaginalis* находится в отношениях с эндосим-

бионтами. Так, трихомонады, инфицированные двуцепочечными РНК вирусами (TVV), обладают более высоким уровнем адгезии к эпителиоцитам влагалища по сравнению с неинфицированными [28, 43]. Ранее было описано, что наличие микоплазменной инфекции, вызванной *Mycoplasma hominis*, ассоциированными с трихомонадами, коррелирует с резистентностью трихомонад к метронидазолу *in vitro* [61]. Кроме того, эндосимбиоз *M. hominis* в *T. vaginalis* способствует увеличению синтеза АТФ в гидрогеносомах и приводит к увеличению скорости роста трихомонад и повышению секреции воспалительных цитокинов [31, 55]. При этом *M. hominis* может выступать в качестве триггера роста для *G. vaginalis*, что поддерживает связи внутри патоценоза [83].

На сегодняшний день нет сомнений в том, что возбудитель инфекции в патоценозе является более устойчивым, нежели в планктонной культуре. Вероятно, если учитывать микроокружение патогена при назначении терапии, то это позволит добиться более эффективной элиминации возбудителя. Литературные данные сообщают о том, что в случае применения комбинированного лечения, состоящего из тинидазола и антибиотика широкого спектра действия, в отношении трихомонадной инфекции, ранее продемонстрировавшей устойчивость к монотерапии тинидазолом, наблюдается эффективная элиминация *T. vaginalis*. Результаты данного исследования, позволяют задуматься о том, что эффективность терапии была обусловлена устранением других микроорганизмов, которые могут влиять на резистентность *T. vaginalis* [89]. Описано, что участники патоценоза могут самостоятельно или в комбинации поглощать достаточное количество лекарственного препарата, снижая таким образом эффективную концентрацию 5-нитроимидазолов в окружающей среде ниже, чем требуется для терапевтических целей [72]. Кроме того, около 17% метронидазола в вагинальной жидкости в результате его спонтанного восстановления преобразуются в 5-амино-1-β-гидроксиэтил-2-метилимидазол (AMN) который не обладает бактерицидными свойствами [27]. Смещение редокс потенциала в восстановительную область, что характерно при БВ, является еще одной из возможных причин низкой эффективности метронидазола [5].

Помимо микроокружения на устойчивость *T. vaginalis* к противотрихомонадным препаратам оказывают влияние микроэлементные характеристики вагинальной жидкости. Ранее было установлено, что ионы железа являются необходимыми для реализации экспрессии некоторых генов вирулентности

трихомонад. Ионы железа приводят к увеличению экспрессии адгезинов и снижению экспрессии ряда цистеинопротеиназ, которые определяют вирулентность трихомонад, их цитоадгезию, цитотоксичность, повреждение цитоскелета клеток хозяина, гемолиз и деградацию ингибитора секреторной лейкоцитарной протеазы [12, 17].

Ионы цинка тоже оказывают влияние на некоторые цистеинопротеиназы, что приводит к снижению трихомонадной цитотоксичности [17]. Известно, что у мужчин, содержание  $Zn^{2+}$  в нормальных концентрациях (4,5-7,0 мМ) в простатической жидкости оказывает протистоцидное действие, однако концентрации, которые обнаруживаются у мужчин с хроническим простатитом (<1,6 мМ), не обладают противотрихомонадным эффектом [46]. При культивировании трихомонад в среде с  $Zn^{2+}$  в концентрации 1,6 мМ отмечается снижение скорости роста культуры и экспрессия ряда белков, обеспечивающих выживание паразита в неблагоприятной среде мужских мочевыводящих путей, по сравнению с благоприятной вагинальной средой [17].

Известно, что у здоровых женщин во влагалищном секрете путресцин и диамины не обнаруживаются, но при трихомонадной инфекции количество путресцина составляет >2 мМ, что позволяет предположить, что *T. vaginalis* синтезирует путресцин во время инфекции. Однако, трихомонады не способны синтезировать амины *de novo*, и в качестве предшественника используют спермидин из влагалищных эпителиоцитов и эритроцитов. Ранее было описано, что полиамины участвуют в экспрессии цистеинпротеиназ участвующих в цитотоксичности, а снижение внутриклеточных уровней полиамина приводит к остановке роста и снижению уровней трихомонадной цитотоксичности [90].

### **Заключение**

Анализ литературных источников позволил установить, что причина резистентности трихомонад кроется не только в реализации факторов устойчивости возбудителя, но и в состоянии микроокружения и особенностях микроэлементных характеристик среды обитания, например цервикавагинальной жидкости. В то же время можно допустить, что значительная часть механизмов реализации трихомонад и специфики взаимоотношений внутри патоценоза остается не изученной. На основании литературных данных можно предположить, что все участники патоценоза находятся в тесных взаимовыгодных отношениях, которые способствуют поддержанию жизнеспособности патоценоза и обеспечивают устойчивость его участников к воздействию ан-

тимикробных препаратов и факторов защиты макроорганизма.

Понимая причины устойчивости трихомонадной инфекции к этиотропной терапии, можно корректировать состав патocenоза и/или микроэлементные характеристики среды обитания трихомонад с целью повышения эффективности элиминации возбудителя. Для преодоления резистентности трихомонад к этиотропной терапии на основании результатов наших исследований нами были предложены несколько способов, один из которых заключается в увеличении концентрации доступных ионов железа для трихомонад [7]. Предлагаемый способ подразумевает сочетание этиотропной терапии в отношении *T. vaginalis* и местного применения раствора, содержащего ионы железа. Мы полагаем, что увеличение концентрации доступного железа для трихомонад сопровождается увеличением метаболической активности возбудителя, а как известно, в период активного роста и деления клетки являются наиболее уязвимыми для воздействия неблагоприятных факторов [1]. С другой стороны, известно, что высокая концентрация ионов железа специфически подавляет протеолитическую активность, экспрессию и транскрипцию CP65, что отрицательно влияет на трихомонадную цитотоксичность в отношении эпителиоцитов [12]. Кроме того, ионы железа являются необходимым компонентом для реализации антипротозойного эффекта метронидазола из-за того, что ионы железа участвуют в ферментативном и неферментативном путях восстановления метронидазола в гидрогеносомах. [19, 86, 87]. Так же мы не исключаем, что при увеличении концентрации ионов железа происходит смещение редокс-потенциала в окислительную область, что может предотвратить «потери» метронидазола в цервиковагинальной жидкости в результате его спонтанного восстановления [5, 27].

Второй предлагаемый способ заключается в нарушении устойчивости сформированного патocenоза с целью увеличения биодоступности препарата для трихомонад и разрушения взаимовыгодных связей между микроорганизмами. Предлагаемый способ подразумевает сочетание этиотропной терапии в отношении *T. vaginalis* с местным применением пробиотического препарата, содержащего лактобациллы. Мы полагаем, что эффективность предлагаемого способа обусловлена антагонистически направленными воздействиями лактобацилл как в отношении трихомонад, так и в отношении *G. vaginalis* и *A. vaginae*, формирующих биопленки. Вероятно, лактобациллы, уничтожая БВ-ассоциированные микроорганизмы и разрушая биопленки, в которых могли

укрываются *T. vaginalis*, увеличивают биодоступность метронидазола для трихомонад [59, 79-81]. Кроме того, описано, что лактобациллы проявляют выраженное дозозависимое ингибирующее действие на адгезию *T. vaginalis* к эпителиоцитам влагалища, что подчеркивает значимость не только качественного, но и количественного состава микробиоты влагалища в патогенезе трихомонадной инфекции и ее лечении [69].

Преобладание лактобацилл во влагалищном биотопе позволяет сместить рН вагинальной жидкости в кислую сторону, что нарушает контактно-зависимый и контактно-независимый механизмы патогенности трихомонад, оптимумом для реализации которых являются значения рН 5,0 и более [76]. Кроме этого, в опытной группе с БВ, где помимо метронидазола применялся пробиотический препарат, зарегистрировано более интенсивное смещение редокс-потенциала в окислительную область, что могло привести к образованию активных форм кислорода, повреждающих ДНК трихомонад и приводящих к их гибели [2, 91]. Местное применение лактобацилл сопровождалось снижением активности нитратредуктазы вагинального содержимого, а как известно, этот фермент аналогично ферридоксину способен восстанавливать метронидазол до его активной анион-нитрорадикальной формы в цервиковагинальной жидкости, но для реализации цитотоксического эффекта необходимо, чтобы активация метронидазола произошла внутри клетки патогена [37]. Мы считаем, что применение пробиотического препарата позволяет добиться снижения активности нитратредуктазы вагинального содержимого и уменьшить риск спонтанного восстановления метронидазола, тем самым увеличивая биодоступность антимикробного препарата для трихомонад.

В связи с высокой распространенностью трихомонадной инфекции, ее устойчивостью к проводимой терапии, и связанных с этим последствий для здоровья популяции, существует острая необходимость в повышении эффективности устоявшихся схем лечения данной патологии. Понимание механизмов резистентности возбудителя расширяет возможности поиска новых подходов к терапии и профилактике трихомониаза. Дальнейшие исследования должны быть направлены как на изучение механизмов устойчивости возбудителя, так и на особенности взаимодействий между участниками патогенеза и их влияния на организм хозяина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н. Молекулярные механизмы персистенции бактерий. Жур-

- нал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. № 3: 271-279.
2. Беловолова Л.В. Активные формы кислорода в водных средах (обзор). Оптика и спектроскопия. 2020. Т. 128. № 7: 923-942.
  3. Купреева С.В. Влияние трихомонадной инфекции на микробиоценоз влагалища. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 4: 74-77.
  4. Савоськина В.А. Современная проблематика трихомо-ниаза: эпидемиология, клиника, течение, диагностика и терапия. Дерматология та венерология. 2017. № 3: 18-26.
  5. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С. и др. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2018. Т. 4: 113-118.
  6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов. Медицинский совет. 2019. № 12: 146-152.
  7. Черкасова Ю.И., Кремлева Е.А., Щетинина Ю. С. и др. Влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24. № 1: 77-82.
  8. Africa C.W.J., Nel J., Stemmet M. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonization. International journal of environmental research and public health. 2014. Vol. 11. № 7: 6979-7000.
  9. Alderete J.F., Millsap K.W., Lehker M.W. et al. Enzymes on microbial pathogens and *Trichomonas vaginalis*: molecular mimicry and functional diversity. Cellular microbiology. 2001. Vol. 3. № 6: 359-370.
  10. Alderete J.F., Nguyen J., Mundodi V. et al. Heme-iron increases levels of AP65-mediated adherence by *Trichomonas vaginalis*. Microbial pathogenesis. 2004. Vol. 36. № 5: 263-271.
  11. Alderete J. F., Provenzano D., Lehker M. W. Iron mediates *Trichomonas vaginalis* resistance to complement lysis. Microbial pathogenesis. 1995. Vol. 19. № 2: 93-103.
  12. Alvarez-Sánchez M. E., Carvajal-Gamez B. I., Solano-González E. et al. Polyamine depletion down-regulates expression of the *Trichomonas vaginalis* cytotoxic CP65, a 65-kDa cysteine proteinase involved in cellular damage. The international journal of biochemistry & cell biology. 2008. Vol. 40. № 11: 2442-2451.
  13. Arroyo R., Alderete J. F. *Trichomonas vaginalis* surface proteinase activity is necessary for parasite adherence to epithelial cells. Infection and immunity. 1989. Vol. 57. № 10: 2991-2997.
  14. Arroyo R., Gonzalez-Robles A., Martinez-Palomo A. et al. Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesin synthesis follows cytoadherence. Molecular microbiology. 1993. Vol. 7. № 2: 299-309.
  15. Bastida-Corcuera, F. D., Okumura, C. Y., Colocoussi A. et al. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan mutants have reduced adherence and cytotoxicity to human ectocervical cells. Eukaryotic cell. 2005. Vol. 4. № 11: 1951-1958
  16. Benchimol M., Diniz J. A. P., Ribeiro K. The fine structure of the axostyle and its associations with organelles in *Trichomonads*. Tissue and Cell. 2000. Vol. 32. № 2: 178-187.
  17. Carrillo L. I. V., Granados L. I. Q., Arroyo R. et al. The effect of Zn<sup>2+</sup> on prostatic cell cytotoxicity caused by *Trichomonas vaginalis*. Journal of integrated OMICS. 2011. Vol. 1. № 2: 198-210.
  18. Casta e Silva Filho F., De Souza W., Lopes J. D. Presence of laminin-binding proteins in trichomonads and their role in adhesion. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1988. Vol. 85. № 21: 8042-8046.
  19. Chapman A., Cammack R., Linstead D. et al. The generation of metronidazole radicals in hydrogenosomes isolated from *Trichomonas vaginalis*. Microbiology. 1985. Vol. 131. № 9: 2141-2144.
  20. Cotch M. F., Pastorek J. G., Nugent et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. Sexually transmitted diseases. 1997: 353-360.

21. Crona Guterstam Y., Strunz B., Ivarsson M. A. et al. The cytokine profile of menstrual blood. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021. Vol. 100. № 2: 339-346.
22. Danielsson D., Teigen P. K., Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011. Vol. 1230. № 1: 48-58.
23. Demes, P., Gombosova, A., Valent, M. et al. Differential susceptibility of fresh *Trichomonas vaginalis* isolates to complement in menstrual blood and cervical mucus. *Sexually Transmitted Infections*. 1988. Vol. 64. № 3: 176-179.
24. Docampo R., Ryan C. M., Miguel N. D. et al. *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. *Essays in biochemistry*. 2011. Vol. 51: 161-175.
25. Edwards D. I. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms II. Mechanisms of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1993. Vol.31. № 2: 201-210.
26. Edwards T., Burke P., Smalley H. et al. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Critical reviews in microbiology*. 2016. Vol. 42. № 3: 406-417.
27. Ehlhardt W. J., Beaulieu Jr B. B., Goldman P. Formation of an amino reduction product of metronidazole in bacterial cultures: lack of bactericidal activity. *Biochemical pharmacology*. 1987. Vol. 36. № 2: 259-264.
28. Fichorova R., Fraga J., Rappelli P. et al. *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonasvirus* and *Mycoplasma*. *Research in microbiology*. 2017. Vol. 168. № 9-10: 882-891.
29. Fichorova, R. N., Buck, O. R., Yamamoto, H. S. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sexually transmitted infections*. 2013. Vol. 89. № 6: 460-466.
30. Figueroa-Angulo, E. E., Rendón-Gandarilla, F. J., Puente-Rivera, J. et al. The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes and infection*. 2012. Vol. 14. № 15: 1411-1427.
31. Fiori P. L., Diaz N., Cocco A. R. et al. Association of *Trichomonas vaginalis* with its symbiont *Mycoplasma hominis* synergistically upregulates the in vitro proinflammatory response of human monocytes. *Sexually transmitted infections*. 2013. Vol. 89. № 6: 449-454.
32. Fiori P. L., Rappelli P., Addis M. F. The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*: new insights into cytopathogenicity mechanisms. *Microbes and Infection*. 1999. Vol. 1. № 2: 149-156.
33. Garber G. E., Lemchuk-Favel L. T. Association of production of cell-detaching factor with the clinical presentation of *Trichomonas vaginalis*. *Journal of clinical microbiology*. 1990. Vol. 28. № 11: 2415-2417.
34. Gelber S. E., Aguilar J. L., Lewis K. L. et al. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *Journal of bacteriology*. 2008. Vol. 190. № 11: 3896-3903.
35. Ghosh, I., Muwonge, R., Mittal, S. et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. and *Trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions. *Journal of Clinical Virology*. 2017. Vol. 87: 43-48.
36. Gorrell T. E. Effect of culture medium iron content on the biochemical composition and metabolism of *Trichomonas vaginalis*. *Journal of Bacteriology*. 1985. Vol. 161. № 3: 1228-1230.
37. Graves K. J., Novak, J., Secor, W. E. et al. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology*. 2020. Vol. 147. № 13: 1383-1391.
38. Honigberg, B. M. Taxonomy and nomenclature. In: Honigberg B. M., eds. *Trichomonads parasitic in humans*. NY: Springer, 1990: 3-4.
39. Honigberg B. M., King V. M. Structure of *Trichomonas vaginalis* Donne. *The Journal of parasitology*. 1964: 345-364.
40. Honigberg, B. M., Volkmann, D., Entzeroth, R. et al. A Freeze - Fracture Electron Micro-

- scope Study of *Trichomonas vaginalis* Donné and *Tritrichomonas foetus* (Riedm ller) 1. The Journal of protozoology. 1984. Vol. 31. № 1: 116-131.
41. Hsieh K., Melendez J. H., Gaydos C. A. et al. Bridging the gap between development of point-of-care nucleic acid testing and patient care for sexually transmitted infections. Lab on a Chip. 2022. Vol. 22. № 3: 476-511.
  42. Huffman R. D., Nawrocki L. D., Wilson, W. A. et al. Digestion of glycogen by a glucosidase released by *Trichomonas vaginalis*. Experimental parasitology. 2015. Vol. 159: 151-159.
  43. Jehee I., van der Veer C., Himschoot M. et al. Direct detection of *Trichomonas vaginalis* virus in *Trichomonas vaginalis* positive clinical samples from the Netherlands. Journal of virological methods. 2017. Vol. 250: 1-5.
  44. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. BMC infectious diseases. 2015. Vol. 15: 1-8.
  45. Kissinger P., Adamski A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. Sexually transmitted infections. 2013. Vol. 89. № 6: 426-433.
  46. Krieger J. N., Rein M. F. Zinc sensitivity of *Trichomonas vaginalis*: in vitro studies and clinical implications. Journal of Infectious Diseases. 1982. Vol. 146. № 3: 341-345.
  47. Land K. M., Delgadillo - Correa M. G., Tachezy J. et al. Targeted gene replacement of a ferredoxin gene in *Trichomonas vaginalis* does not lead to metronidazole resistance. Molecular microbiology. 2004. Vol. 51. № 1: 115-122.
  48. Lehker M. W., Alderete J. F. Biology of trichomonosis. Current opinion in infectious diseases. 2000. Vol. 13. № 1: 37-45.
  49. Lehker M. W., Alderete J. F. Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonad proteins. Molecular microbiology. 1992. Vol. 6. № 1: 123-132.
  50. Leitsch D., Kolarich D., Binder M. et al. *Trichomonas vaginalis*: metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by the flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. Molecular microbiology. 2009. Vol. 72. № 2: 518-536.
  51. Lindmark D. G., Müller M. Antitrichomonad action, mutagenicity, and reduction of metronidazole and other nitroimidazoles. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1976. Vol. 10. № 3: 476-482.
  52. Lloyd D., Kristensen B. Metronidazole inhibition of hydrogen production in vivo in drug-sensitive and resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. Microbiology. 1985. Vol. 131. № 4: 849-853.
  53. Lockwood, B. C., North, M. J., Scott, K. I. et al. The use of a highly sensitive electrophoretic method to compare the proteinases of trichomonads. Molecular and biochemical parasitology. 1987. Vol. 24. № 1: 89-95.
  54. Lubick K. J., Burgess D. E. Purification and analysis of a phospholipase A2-like lytic factor of *Trichomonas vaginalis*. Infection and immunity. 2004. Vol. 72. № 3: 1284-1290.
  55. Margarita V., Rappelli P., Dessi D., et al. Symbiotic association with *Mycoplasma hominis* can influence growth rate, ATP production, cytolysis and inflammatory response of *Trichomonas vaginalis*. Frontiers in Microbiology. 2016. Vol. 7: 953.
  56. Matu M. N., Orinda G. O., Njagi, E. N. et al. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. Anaerobe. 2010. Vol. 16. № 3: 210-215.
  57. Mavedzenge S. N., Van Der Pol B., Cheng H. et al. Epidemiological synergy of *Trichomonas vaginalis* and HIV in Zimbabwean and South African women. Sexually transmitted diseases. 2010: 460-466.
  58. McClelland R. S., Sangar  L., Hassan, W. M. et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. The Journal of infectious diseases. 2007. Vol. 195. № 5: 698-702.
  59. McMillan, A., Dell, M., Zellar, M. P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli.



- Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2011. Vol. 86. № 1: 58-64.
60. Mendoza-López M. R., Becerril-García C., Fattel-Facenda L. V. et al. CP30, a cysteine proteinase involved in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence. *Infection and immunity*. 2000. Vol. 68. № 9: 4907-4912.
  61. Mercer F., Johnson P. J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. *Trends in parasitology*. 2018. Vol. 34. № 8: 683-693.
  62. Minkoff H., Grunebaum A. N., Schwarz R. H. et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984. Vol. 150. № 8: 965-972.
  63. Müller M. Biochemistry of *Trichomonas vaginalis*. In: Honigberg B. M., eds. *Trichomonads parasitic in humans*. NY: Springer, 1990: 53-83.
  64. Müller M., Gorrell T. E. Metabolism and metronidazole uptake in *Trichomonas vaginalis* isolates with different metronidazole susceptibilities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983. Vol. 24. № 5: 667-673.
  65. Müller M., Mentel M., van Hellemond J. J. et al. Biochemistry and evolution of anaerobic energy metabolism in eukaryotes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012. Vol. 76. № 2: 444-495.
  66. Mundodi V., Kucknoor A. S., Alderete J. F. Antisense RNA decreases AP33 gene expression and cytoadherence by *T. vaginalis*. *BMC microbiology*. 2007. Vol. 7. № 1: 1-9.
  67. Nielsen M. H., Ludvik J., Nielsen R. On the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis* Donnée. *J. microscopie*. 1966. Vol. 5. № 2: 229-250.
  68. Onderdonk A. B., Delaney M. L., Fichorova R. N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clinical microbiology reviews*. 2016. Vol. 29. № 2: 223-238.
  69. Phukan N., Parsamand T., Brooks A. E. et al. The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli. *Sexually transmitted infections*. 2013. – Vol. 89. № 6: 455-459.
  70. Provenzano D., Alderete J. F. Analysis of human immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Trichomonas vaginalis*. *Infection and Immunity*. 1995. Vol. 63. № 9: 3388-3395.
  71. Pybus V., Onderdonk A. B. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *Journal of infectious diseases*. 1997. Vol. 175. № 2: 406-413.
  72. Ralph E. D., Clarke D. A. Inactivation of metronidazole by anaerobic and aerobic bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1978. Vol. 14. № 3: 377-383.
  73. Rasoloson D., Vanacova S., Tomkova E. et al. Mechanisms of in vitro development of resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis*. *Microbiology*. 2002. Vol. 148. № 8: 2467-2477.
  74. Rendón-Maldonado J. G., Espinosa-Cantellano M., González-Robles A. et al. *Trichomonas vaginalis*: in vitro phagocytosis of lactobacilli, vaginal epithelial cells, leukocytes, and erythrocytes. *Experimental parasitology*. 1998. Vol. 89. № 2: 241-250.
  75. Rosca A. S., Castro J., França, Â. et al. *Gardnerella vaginalis* dominates multi-species biofilms in both pre-conditioned and competitive in vitro biofilm formation models. *Microbial Ecology*. 2022. Vol. 84. № 4: 1278-1287.
  76. Saraf V. S., Sheikh S. A., Ahmad A. et al. Vaginal microbiome: Normalcy vs dysbiosis. *Archives of Microbiology*. 2021. Vol. 203. № 7: 3793-3802.
  77. Sherrard, J., Pitt R., Hobbs K. R. et al. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) United Kingdom national guideline on the management of *Trichomonas vaginalis* 2021. *International journal of STD & AIDS*. 2022. Vol. 33. № 8. – C. 740-750.
  78. Sood, S., Kapil, A. An update on *Trichomonas vaginalis*. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 2008. Vol. 29. № 1: 7.
  79. Srinivasan, S., Munch, M. M., Sizova, M. V. et al. More easily cultivated than identified: classical isolation with molecular identification of vaginal bacteria. *The Journal of infectious diseases*. 2016. Vol. 214. № suppl. 1: 21-28.

80. Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. American journal of obstetrics and gynecology. 2008. Vol. 198. № 1: 97 p. [Electronic edition] (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937807008150>).
81. Swidsinski, A., Verstraelen, H., Loening-Baucke, V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PloS one. 2013. Vol. 8. № 1. [Electronic edition] (URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053997>).
82. Tachezy J., Makki A., Hrdý I. The hydrogenosomes of Trichomonas vaginalis. Journal of Eukaryotic Microbiology. 2022. Vol. 69. № 6. [Electronic edition] (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jeu.12922>).
83. Taylor-Robinson D., Rosenstein I. J. Is Mycoplasma hominis a vaginal pathogen?. Sexually Transmitted Infections. 2001. Vol. 77. № 4: 302-302.
84. Van Gerwen O. T., Camino A. F., Sharma J. et al. Epidemiology, natural history, diagnosis, and treatment of Trichomonas vaginalis in men. Clinical Infectious Diseases. 2021. Vol. 73. № 6: 1119-1124.
85. Ventolini G. Vaginal Lactobacillus: biofilm formation in vivo—clinical implications. International journal of women's health. 2015. Vol. 7: 243.
86. Vidakovic M., Crossnoe C. R., Neidre C. et al. Reactivity of reduced [2Fe-2S] ferredoxins parallels host susceptibility to nitroimidazoles. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2003. Vol. 47. № 1: 302-308.
87. Willson R. L., Searle A. J. F. Metronidazole (Flagyl): iron catalysed reaction with sulphhydryl groups and tumour radiosensitisation. Nature. 1975. Vol. 255. № 5508: 498-500.
88. Wølner-Hanssen P., Krieger J. N., Stevens C. E. et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. Jama. 1989. Vol. 261. № 4: 571-576.
89. Xiao J. C., Xie L. F., Fang, S. L. et al. Symbiosis of Mycoplasma hominis in Trichomonas vaginalis may link metronidazole resistance in vitro. Parasitology research. 2006. Vol. 100. № 1: 123-130.
90. Yarlett N., Martinez M. P., Goldberg B. et al. Dependence of Trichomonas vaginalis upon polyamine backconversion. Microbiology. 2000. Vol. 146. № 10: 2715-2722.
91. Yu T. W., Anderson D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1997. Vol. 379. № 2: 201-210.
92. Zahoor A., Knight R. C., Whitty P. et al. Satranidazole: mechanism of action on DNA and structure-activity correlations. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1986. Vol. 18. № 1: 17-25.

Поступила 15.09.2022 г.

(Контактная информация: **Черкасова Юлия Игоревна** – научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000 г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел.: 89328650692; E-mail: [yulya.cherkasova.2018@mail.ru](mailto:yulya.cherkasova.2018@mail.ru))

---

---

## REFERENCES

1. Andryukov B.G., Lyapun I.N. Molecular mechanisms of bacterial persistence. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2020. No. 3: 271-279.
2. Belovolova L.V. Reactive oxygen species in aqueous media (review). Optics and spectroscopy. 2020. V. 128. No. 7: 923-942.
3. Kupreeva S.V. Influence of trichomonas infection on the microbiocenosis of the vagina. Russian journal of skin and venereal diseases. 2007. No. 4: 74-77.
4. Savoskina V.A. Modern problems of trichomoniasis: epidemiology, clinic, course, diagnosis

- and therapy. *Dermatologia and venereologia*. 2017. No. 3: 18-26.
5. Sgibnev A.V., Kremleva E.A., Shchetinina Yu.S. et al. Combined use of antimicrobial and probiotic preparations as a way to increase the effectiveness of the treatment of genital infections. *Obstetrics and gynecology*. 2018. Vol. 4: 113-118.
  6. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis. *Medical advice*. 2019. No. 12: 146-152.
  7. Yu.I. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2022. V. 24. No. 1: 77-82.
  8. Africa C.W.J., Nel J., Stemmet M. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonization. *International journal of environmental research and public health*. 2014. Vol. 11. No. 7: 6979-7000.
  9. Alderete J.F., Millsap K.W., Lehker M.W. et al. Enzymes on microbial pathogens and *Trichomonas vaginalis*: molecular mimicry and functional diversity. *Cellular microbiology*. 2001 Vol. 3. No. 6: 359-370.
  10. Alderete J.F., Nguyen J., Mundodi V. et al. Heme-iron increases levels of AP65-mediated adherence by *Trichomonas vaginalis*. *microbial pathogenesis*. 2004 Vol. 36. No. 5: 263-271.
  11. Alderete J. F., Provenzano D., Lehker M. W. Iron mediates *Trichomonas vaginalis* resistance to complement lysis. *Microbial pathogenesis*. 1995. Vol. 19. № 2: 93-103.
  12. Alvarez-Sánchez M. E., Carvajal-Gamez B. I., Solano-González E. et al. Polyamine depletion down-regulates expression of the *Trichomonas vaginalis* cytotoxic CP65, a 65-kDa cysteine proteinase involved in cellular damage. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2008. Vol. 40. № 11: 2442-2451.
  13. Arroyo R., Alderete J. F. *Trichomonas vaginalis* surface proteinase activity is necessary for parasite adherence to epithelial cells. *Infection and immunity*. 1989. Vol. 57. № 10: 2991-2997.
  14. Arroyo R., Gonzalez-Robles A., Martinez-Palomo A. et al. Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesin synthesis follows cytoadherence. *Molecular microbiology*. 1993. Vol. 7. № 2: 299-309.
  15. Bastida-Corcuera, F. D., Okumura, C. Y., Colocoussi A. et al. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan mutants have reduced adherence and cytotoxicity to human ectocervical cells. *Eukaryotic cell*. 2005. Vol. 4. № 11: 1951-1958.
  16. Benchimol M., Diniz J. A. P., Ribeiro K. The fine structure of the axostyle and its associations with organelles in *Trichomonads*. *Tissue and Cell*. 2000. Vol. 32. № 2: 178-187.
  17. Carrillo L. I. V., Granados L. I. Q., Arroyo R. et al. The effect of Zn<sup>2+</sup> on prostatic cell cytotoxicity caused by *Trichomonas vaginalis*. *Journal of integrated OMICS*. 2011. Vol. 1. № 2: 198-210.
  18. Casta e Silva Filho F., De Souza W., Lopes J. D. Presence of laminin-binding proteins in trichomonads and their role in adhesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988. Vol. 85. № 21: 8042-8046.
  19. Chapman A., Cammack R., Linstead D. et al. The generation of metronidazole radicals in hydrogenosomes isolated from *Trichomonas vaginalis*. *Microbiology*. 1985. Vol. 131. № 9: 2141-2144.
  20. Cotch M. F., Pastorek J. G., Nugent et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sexually transmitted diseases*. 1997: 353-360.
  21. Crona Guterstam Y., Strunz B., Ivarsson M. A. et al. The cytokine profile of menstrual blood. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021. Vol. 100. № 2: 339-346.
  22. Danielsson D., Teigen P. K., Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011. Vol. 1230. № 1: 48-58.
  23. Demes, P., Gombosova, A., Valent, M. et al. Differential susceptibility of fresh *Trichomonas vaginalis* isolates to complement in menstrual blood and cervical mucus. *Sexually Transmitted Infections*. 1988. Vol. 64. № 3: 176-179.
  24. Docampo R., Ryan C. M., Miguel N. D. et al. *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. *Essays in biochemistry*. 2011. Vol. 51: 161-175.

25. Edwards D. I. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms II. Mechanisms of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1993. Vol.31. № 2: 201-210.
26. Edwards T., Burke P., Smalley H. et al. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Critical reviews in microbiology*. 2016. Vol. 42. № 3: 406-417.
27. Ehlhardt W. J., Beaulieu Jr B. B., Goldman P. Formation of an amino reduction product of metronidazole in bacterial cultures: lack of bactericidal activity. *Biochemical pharmacology*. 1987. Vol. 36. № 2: 259-264.
28. Fichorova R., Fraga J., Rappelli P. et al. *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonasvirus* and *Mycoplasma*. *Research in microbiology*. 2017. Vol. 168. № 9-10: 882-891.
29. Fichorova, R. N., Buck, O. R., Yamamoto, H. S. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sexually transmitted infections*. 2013. Vol. 89. № 6: 460-466.
30. Figueroa-Angulo, E. E., Rendón-Gandarilla, F. J., Puente-Rivera, J. et al. The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes and infection*. 2012. Vol. 14. № 15: 1411-1427.
31. Fiori P. L., Diaz N., Cocco A. R. et al. Association of *Trichomonas vaginalis* with its symbiont *Mycoplasma hominis* synergistically upregulates the in vitro proinflammatory response of human monocytes. *Sexually transmitted infections*. 2013. Vol. 89. № 6: 449-454.
32. Fiori P. L., Rappelli P., Addis M. F. The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*: new insights into cytopathogenicity mechanisms. *Microbes and Infection*. 1999. Vol. 1. № 2: 149-156.
33. Garber G. E., Lemchuk-Favel L. T. Association of production of cell-detaching factor with the clinical presentation of *Trichomonas vaginalis*. *Journal of clinical microbiology*. 1990. Vol. 28. № 11: 2415-2417.
34. Gelber S. E., Aguilar J. L., Lewis K. L. et al. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *Journal of bacteriology*. 2008. Vol. 190. № 11: 3896-3903.
35. Ghosh, I., Muwonge, R., Mittal, S. et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. and *Trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions. *Journal of Clinical Virology*. 2017. Vol. 87: 43-48.
36. Gorrell T. E. Effect of culture medium iron content on the biochemical composition and metabolism of *Trichomonas vaginalis*. *Journal of Bacteriology*. 1985. Vol. 161. № 3: 1228-1230.
37. Graves K. J., Novak, J., Secor, W. E. et al. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology*. 2020. Vol. 147. № 13: 1383-1391.
38. Honigberg, B. M. Taxonomy and nomenclature. In: Honigberg B. M., eds. *Trichomonads parasitic in humans*. NY: Springer, 1990: 3-4.
39. Honigberg B. M., King V. M. Structure of *Trichomonas vaginalis* Donne. *The Journal of parasitology*. 1964: 345-364.
40. Honigberg, B. M., Volkmann, D., Entzeroth, R. et al. A Freeze-Fracture Electron Microscope Study of *Trichomonas vaginalis* Donné and *Tritrichomonas foetus* (Riedmüller) 1. *The Journal of protozoology*. 1984. Vol. 31. № 1: 116-131.
41. Hsieh K., Melendez J. H., Gaydos C. A. et al. Bridging the gap between development of point-of-care nucleic acid testing and patient care for sexually transmitted infections. *Lab on a Chip*. 2022. Vol. 22. № 3: 476-511.
42. Huffman R. D., Nawrocki L. D., Wilson, W. A. et al. Digestion of glycogen by a glucosidase released by *Trichomonas vaginalis*. *Experimental parasitology*. 2015. Vol. 159: 151-159.
43. Jehée I., van der Veer C., Himschoot M. et al. Direct detection of *Trichomonas vaginalis* virus in *Trichomonas vaginalis* positive clinical samples from the Netherlands. *Journal of viro-*

- logical methods. 2017. Vol. 250: 1-5.
44. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC infectious diseases*. 2015. Vol. 15: 1-8.
  45. Kissinger P., Adamski A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sexually transmitted infections*. 2013. Vol. 89. № 6: 426-433.
  46. Krieger J. N., Rein M. F. Zinc sensitivity of *Trichomonas vaginalis*: in vitro studies and clinical implications. *Journal of Infectious Diseases*. 1982. Vol. 146. № 3: 341-345.
  47. Land K. M., Delgadillo-Correa M. G., Tachezy J. et al. Targeted gene replacement of a ferredoxin gene in *Trichomonas vaginalis* does not lead to metronidazole resistance. *Molecular microbiology*. 2004. Vol. 51. № 1: 115-122.
  48. Lehker M. W., Alderete J. F. Biology of trichomonosis. *Current opinion in infectious diseases*. 2000. Vol. 13. № 1: 37-45.
  49. Lehker M. W., Alderete J. F. Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonad proteins. *Molecular microbiology*. 1992. Vol. 6. № 1: 123-132.
  50. Leitsch D., Kolarich D., Binder M. et al. *Trichomonas vaginalis*: metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by the flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. *Molecular microbiology*. 2009. Vol. 72. № 2: 518-536.
  51. Lindmark D. G., Müller M. Antitrichomonad action, mutagenicity, and reduction of metronidazole and other nitroimidazoles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1976. Vol. 10. № 3: 476-482.
  52. Lloyd D., Kristensen B. Metronidazole inhibition of hydrogen production in vivo in drug-sensitive and resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Microbiology*. 1985. Vol. 131. № 4: 849-853.
  53. Lockwood, B. C., North, M. J., Scott, K. I. et al. The use of a highly sensitive electrophoretic method to compare the proteinases of trichomonads. *Molecular and biochemical parasitology*. 1987. Vol. 24. № 1: 89-95.
  54. Lubick K. J., Burgess D. E. Purification and analysis of a phospholipase A2-like lytic factor of *Trichomonas vaginalis*. *Infection and immunity*. 2004. Vol. 72. № 3: 1284-1290.
  55. Margarita V., Rappelli P., Dessi D., et al. Symbiotic association with *Mycoplasma hominis* can influence growth rate, ATP production, cytolysis and inflammatory response of *Trichomonas vaginalis*. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7: 953.
  56. Matu M. N., Orinda G. O., Njagi, E. N. et al. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. *Anaerobe*. 2010. Vol. 16. № 3: 210-215.
  57. Mavedzenge S. N., Van Der Pol B., Cheng H. et al. Epidemiological synergy of *Trichomonas vaginalis* and HIV in Zimbabwean and South African women. *Sexually transmitted diseases*. 2010: 460-466.
  58. McClelland R. S., Sangaré L., Hassan, W. M. et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. *The Journal of infectious diseases*. 2007. Vol. 195. № 5: 698-702.
  59. McMillan, A., Dell, M., Zellar, M. P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011. Vol. 86. № 1: 58-64.
  60. Mendoza-López M. R., Becerril-García C., Fattel-Facenda L. V. et al. CP30, a cysteine proteinase involved in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence. *Infection and immunity*. 2000. Vol. 68. № 9: 4907-4912.
  61. Mercer F., Johnson P. J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. *Trends in parasitology*. 2018. Vol. 34. № 8: 683-693.
  62. Minkoff H., Grunebaum A. N., Schwarz R. H. et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984. Vol. 150. № 8: 965-972.

63. Müller M. Biochemistry of *Trichomonas vaginalis*. In: Honigberg B. M., eds. *Trichomonads parasitic in humans*. NY: Springer, 1990: 53-83.
64. Müller M., Gorrell T. E. Metabolism and metronidazole uptake in *Trichomonas vaginalis* isolates with different metronidazole susceptibilities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983. Vol. 24. № 5: 667-673.
65. Müller M., Mentel M., van Hellemond J. J. et al. Biochemistry and evolution of anaerobic energy metabolism in eukaryotes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012. Vol. 76. № 2: 444-495.
66. Mundodi V., Kucknoor A. S., Alderete J. F. Antisense RNA decreases AP33 gene expression and cytoadherence by *T. vaginalis*. *BMC microbiology*. 2007. Vol. 7. № 1: 1-9.
67. Nielsen M. H., Ludvik J., Nielsen R. On the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis* Donné. *J. microscopie*. 1966. Vol. 5. № 2: 229-250.
68. Onderdonk A. B., Delaney M. L., Fichorova R. N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clinical microbiology reviews*. 2016. Vol. 29. № 2: 223-238.
69. Phukan N., Parsamand T., Brooks A. E. et al. The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli. *Sexually transmitted infections*. 2013. – Vol. 89. № 6: 455-459.
70. Provenzano D., Alderete J. F. Analysis of human immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Trichomonas vaginalis*. *Infection and Immunity*. 1995. Vol. 63. № 9: 3388-3395.
71. Pybus V., Onderdonk A. B. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *Journal of infectious diseases*. 1997. Vol. 175. № 2: 406-413.
72. Ralph E. D., Clarke D. A. Inactivation of metronidazole by anaerobic and aerobic bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1978. Vol. 14. № 3: 377-383.
73. Rasoloson D., Vanacova S., Tomkova E. et al. Mechanisms of in vitro development of resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis*. *Microbiology*. 2002. Vol. 148. № 8: 2467-2477.
74. Rendón-Maldonado J. G., Espinosa-Cantellano M., González-Robles A. et al. *Trichomonas vaginalis*: in vitro phagocytosis of lactobacilli, vaginal epithelial cells, leukocytes, and erythrocytes. *Experimental parasitology*. 1998. Vol. 89. № 2: 241-250.
75. Rosca A. S., Castro J., França, A. et al. *Gardnerella vaginalis* dominates multi-species biofilms in both pre-conditioned and competitive in vitro biofilm formation models. *Microbial Ecology*. 2022. Vol. 84. № 4: 1278-1287.
76. Saraf V. S., Sheikh S. A., Ahmad A. et al. Vaginal microbiome: Normalcy vs dysbiosis. *Archives of Microbiology*. 2021. Vol. 203. № 7: 3793-3802.
77. Sherrard, J., Pitt R., Hobbs K. R. et al. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) United Kingdom national guideline on the management of *Trichomonas vaginalis* 2021. *International journal of STD & AIDS*. 2022. Vol. 33. № 8. – C. 740-750.
78. Sood, S., Kapil, A. An update on *Trichomonas vaginalis*. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 2008. Vol. 29. № 1: 7.
79. Srinivasan, S., Munch, M. M., Sizova, M. V. et al. More easily cultivated than identified: classical isolation with molecular identification of vaginal bacteria. *The Journal of infectious diseases*. 2016. Vol. 214. № suppl. 1: 21-28.
80. Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008. Vol. 198. № 1: 97 p. [Electronic edition] (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937807008150>).
81. Swidsinski, A., Verstraelen, H., Loening-Baucke, V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PloS one*. 2013. Vol. 8. № 1. [Electronic edition] (URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053997>).
82. Tachezy J., Makki A., Hrdý I. The hydrogenosomes of *Trichomonas vaginalis*. *Journal of*

- Eukaryotic Microbiology. 2022. Vol. 69. № 6. [Electronic edition] (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jeu.12922>).
83. Taylor-Robinson D., Rosenstein I. J. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen?. Sexually Transmitted Infections. 2001. Vol. 77. № 4: 302-302.
  84. Van Gerwen O. T., Camino A. F., Sharma J. et al. Epidemiology, natural history, diagnosis, and treatment of *Trichomonas vaginalis* in men. Clinical Infectious Diseases. 2021. Vol. 73. № 6: 1119-1124.
  85. Ventolini G. Vaginal Lactobacillus: biofilm formation in vivo—clinical implications. International journal of women's health. 2015. Vol. 7: 243.
  86. Vidakovic M., Crossnoe C. R., Neidre C. et al. Reactivity of reduced [2Fe-2S] ferredoxins parallels host susceptibility to nitroimidazoles. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2003. Vol. 47. № 1: 302-308.
  87. Willson R. L., Searle A. J. F. Metronidazole (Flagyl): iron catalysed reaction with sulphhydryl groups and tumour radiosensitisation. Nature. 1975. Vol. 255. № 5508: 498-500.
  88. Wølner-Hanssen P., Krieger J. N., Stevens C. E. et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. Jama. 1989. Vol. 261. № 4: 571-576.
  89. Xiao J. C., Xie L. F., Fang, S. L. et al. Symbiosis of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* may link metronidazole resistance in vitro. Parasitology research. 2006. Vol. 100. № 1: 123-130.
  90. Yarlett N., Martinez M. P., Goldberg B. et al. Dependence of *Trichomonas vaginalis* upon polyamine backconversion. Microbiology. 2000. Vol. 146. № 10: 2715-2722.
  91. Yu T. W., Anderson D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1997. Vol. 379. № 2: 201-210.
  92. Zahoor A., Knight R. C., Whitty P. et al. Satranidazole: mechanism of action on DNA and structure-activity correlations. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1986. Vol. 18. № 1: 17-25.

**Образец ссылки на статью:**

Черкасова Ю.И., Мячина Ю.Л., Крайникова Д.А. Современные представления о возбудителе урогенитального трихомониаза. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2022. 3: 22с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2022-3/Articles/CYI-2022-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2022-13004