

СИФИЛИС И УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 618.15-002.931.612.1-07-8

Сюч Н.И.¹, Мачкалян К.Э.¹, Махнева Н.В.²

**ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ
ВЛАГАЛИЩНЫХ ТРИХОМОНАД КАК ПРИЧИНА
УСТОЙЧИВОСТИ К МЕТРОНИДАЗОЛУ**

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, г. Москва, Россия; ² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, 129110, г. Москва, Россия

В статье представлены результаты исследования влияния мутагена нитрозогуанидина на фенотипическую изменчивость влагалищных трихомонад. Выявлено образование безжгутиковых форм простейших. Предполагается взаимосвязь вялотекущих и трудно поддающихся лечению форм урогенитального трихомониаза с наличием амастиготных (безжгутиковых) форм простейших с измененным геномом, обладающих повышенным потенциалом к выживаемости.

Ключевые слова: влагалищная трихомонада; мутация; безжгутиковая форма; устойчивость к метронидазолу.

Для цитирования: Сюч Н.И., Мачкалян К.Э., Махнева Н.В. Фенотипическая изменчивость влагалищных трихомонад как причина устойчивости к метронидазолу. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(1): 64-68. DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-1-64-68

Syuch N.I., Machkalyan K.E., Makhneva N.V.²

PHENOTYPIC VARIABILITY OF TRICHOMONAS VAGINALIS AS THE CAUSE OF RESISTANCE TO METRONIDAZOLE

¹P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, 107014, Moscow, Russia; ² Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

The results of the study of the nitrosoguanidine mutagen effect on phenotypic variability of Trichomonas vaginalis are presented. Formation of non flagellated protozoa is detected. The relationship between torpid and difficult to treat forms of urogenital trichomoniasis with the presence of amastigote (non flagellated) forms with simple changes in the genome that have a high potential for survival is described.

Key words: *Trichomonas vaginalis; mutation; non flagellated form; resistance to metronidazole.*

For citation: Syuch N.I., Machkalyan K.E., Makhneva N.V. Phenotypic variability of Trichomonas vaginalis as the cause of resistance to metronidazole. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2016; 19(1): 64-68. (in Russian). DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-1-64-68

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 19 November 2015

Accepted 20 January 2016

Актуальным вопросом ведения больных мочеполовым трихомониазом (МТ) является неэффективность лечения метронидазолом. Вопрос о чувствительности штаммов *Trichomonas vaginalis* неоднократно рассматривали раньше, обсуждают его и в настоящее время. Мнения различных авторов по этому вопросу противоречивы: одни полагают, что неэффективность лечения обусловлена появлением высокорезистентных к метронидазолу штаммов влагалищных трихомонад, другие видят причину в

нерациональных схемах лечения. При этом предполагают, что в эпидемическом процессе имеют значение малосимптомные, вялые формы болезни, а также трихомонадоносительство. При этом, как правило, отсутствуют признаки воспаления, а возбудитель выявляется при рецидивах воспалительных заболеваний у одного из половых партнеров. Трихомонадоносительство способствует эпидемиологическому распространению возбудителя среди половых партнеров. Частота носительства *T.vaginalis* по данным

Для корреспонденции:

Сюч Наталья Иосифовна, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторным отделением ФКУ ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, г. Москва, Россия. E-mail: nsyuch@gmail.com.

For correspondence:

Syuch Natalie I., Doctor of Medical Sciences, Professor, P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, 107014, Moscow, Russian Federation. E-mail: nsyuch@gmail.com.

Information about authors:

Makhneva N.V., <http://orcid.org/0000-0001-6238-1804>.

Syuch N.I. <http://orcid.org/0000-0001-7404-8531>.

различных авторов составляет среди женщин 10–35%, а среди мужчин – 2–41% [1–3].

Отмечено, что штаммы простейших, выделенных от уже леченных метронидазолом больных, обладают большей устойчивостью и выдерживают *in vitro* сублетальные дозы более длительно, чем штаммы влагалищных трихомонад, выделенные от больных, не получавших ранее лечение. Эффективность терапии зависит не только от биологических свойств микроорганизма, но и от концентрации препарата в сыворотке крови, тканях, скорости его выведения из организма, дозировки лекарственного средства, методики его применения [4–8].

За время использования метронидазола разработано множество схем его применения. Большинство из них неизменно было направлено на увеличение разовых и курсовых доз препарата, что и обусловило катастрофическое нарастание устойчивости *T.vaginalis* к метронидазолу [9, 10]. Выявлены высокорезистентные штаммы влагалищных трихомонад, у которых уровень чувствительности к метронидазолу варьирует в широких пределах [8, 10–13].

Несмотря на относительно малые размеры, *T. vaginalis* имеет весьма сложную морфологию и не менее сложный метаболизм. Однако некоторые авторы отмечают, что размеры урогенитальной трихомонады весьма вариабельны и зависят от стадии заболевания, темпов роста, особенностей штамма. А. Краус [14] полагает, что величина трихомонад зависит и от стадии заболевания: мелкие особи (8–10 мкм) чаще находят при остром заболевании, крупные (до 30–45 мкм) – при хроническом.

Фенотип клетки меняется в зависимости от физико-химических условий среды и фазы роста [3]. Когда трихомонада прикрепляется к клетке хозяина, она приобретает амебовидную форму с многочисленными псевдоподиями, повторяющими контур эпителиальной клетки [15], что свидетельствует о значительной модификационной изменчивости *T. vaginalis*, выполняющей функцию адаптации.

Дискутируется вопрос о том, могут ли *T. vaginalis* кроме активно движущейся с помощью ундулирующей мембраны трофоидной формы иметь другие фенотипы, в частности неподвижные, безжгутиковые (амастиготные).

У эндопаразита окружающая среда может резко меняться на протяжении очень короткого срока (срабатывают механизмы гомеостаза), в связи с чем и процессы изменчивости паразита ускоряются до величин, не встречающихся у свободно живущих организмов. Особенно это заметно по отношению к паразитирующим простейшим, которые могут претерпевать изменения при каждом бесполом размножении. Кроме того, источником наследственной изменчивости в клонах агамных простейших могут быть и механизмы цитоплазматической наследственности [16]. На паразита влияет двоякая среда обитания: среда первого порядка – непосредственно организм хозяина, и среда второго порядка – условия, окружающие хозяина.

По данным Э.А. Баткаева, Д.В. Рюмина [17], в течение последних лет среди больных МТ увеличилась частота выявления метаболически малоактивных особей паразита, лишенных органоидов движения (блефаропласта, жгутиков и ундулирующей мембраны). Ранее И.И. Ильин [14] отметил, что у мужчин, чьи жены больны МТ, находят «своеобразные» малоподвижные клетки в нативных препаратах, отличающиеся в окрашенных мазках от «классических» трихомонад и исчезающие после проведения специфической терапии. Многие авторы считают их особой формой трихомонад. К одной из таких атипичных форм относят так называемые «круглые неподвижные формы», обнаруживаемые в нативных препаратах. Счи-

тают, что именно эти формы обладают устойчивостью к лекарственным препаратам.

«Круглые» формы трихомонад лишены или почти лишены жгутиков и ундулирующей мембраны, но способны к размножению. Одним авторам удалось получить живые типичные культуры при посеве «круглых» форм, другим – нет. Это позволило предположить, что атипичные формы трихомонад являются либо мертвыми клетками, либо особями, вступившими в шизогонию, т.е. множественное деление [18]. Переход трихомонады из одного фенотипа в другой сопровождается одновременной коррелятивной изменчивостью внутреннего строения. Амебовидные трихомонады обладают выраженной фагоцитарной активностью. Предполагают, что эта стадия развития обусловлена активизацией питания и запасанием необходимых для размножения веществ [18]. При этом амебовидные трихомонады обладают выраженной цитотоксичностью по отношению к клеткам хозяина [19]. Круглые, шаровидные трихомонады, размером от 1,5 до 4 мкм, с толстой опалесцирующей оболочкой рассматриваются как почкующиеся или делящиеся особи. Наличие таких форм в мочеполовом тракте затрудняет лечение МТ обычными методами.

Задачей настоящего исследования явилось изучение морфологической изменчивости влагалищных трихомонад под влиянием мутагена нитрозогуанидина, применяемого в биологии для воздействия на геном микроорганизмов и простейших.

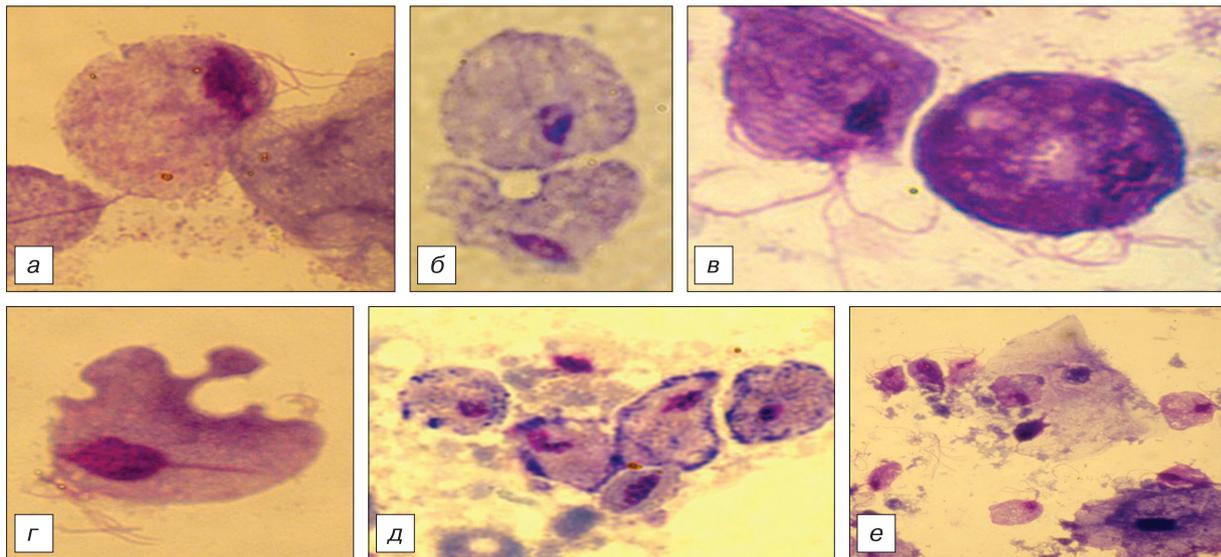
Материал и методы

Нитрозогуанидин (НГ) является одним из самых мощных и широко применяемых мутагенов. Согласно стандартной методике, исходные растворы мутагена готовят непосредственно перед использованием, растворяя его в соответствующем буфере (0,1М нитратный буфер, рН 5,5) до концентрации 1 мг/мл. Рабочая концентрация НГ составляет обычно 50–500 мкг/мл. Для воздействия на трихомонады, рабочую концентрацию мутагена получали путем разведения мутагена с помощью ацетатного буфера (рН 7,4) или питательной среды для выращивания трихомонад.

Суточную культуру трихомонад с признаками обильного роста (трихомонады в контрольной капле на предметном стекле покрывали все поле зрения) осаждали центрифугированием, промывали буферным раствором в количестве 5 мл (3 раза). После осаждения культуру в количестве 1 мл вносили в 5 пробирок, содержащих по 5 мл питательной среды для выращивания трихомонад. Первая пробирка (контроль) – без мутагена, в остальные вносили мутаген в концентрациях 50, 100, 150, 500 мкг/мл и инкубировали 15 мин при температуре 37 °С. После инкубации культуру вновь осаждали центрифугированием (1000 об/мин) и отмывали фосфатным буфером в количестве 5 мл 3 раза. После удаления буфера к осадку добавляли питательную среду для выращивания трихомонад в количестве 5 мл и оставляли в термостате при температуре 37°С на ночь. Культуру простейших оценивали ежедневно микроскопией нативного препарата со спущенным конденсором (окуляр 10, объектив 40, увеличение 400). Согласно стандартной методике для эксперимента отбирали культуру трихомонад, в которой выживаемость простейших составляла примерно 50%. Пригодную для эксперимента культуру распределяли тонким слоем по поверхности предметного стекла, высушивали на воздухе при комнатной температуре и окрашивали красителем для быстрого окрашивания по методу Романовского (Лейкоцидиф, «Лаксма»). Показателем прекращения просмотра мутированных образцов являлась полная гибель простейших.

Результаты

Под влиянием мутагена в течение 15 и 30 мин наблюдалось образование колоний простейших по 50–100 особей в каждой. При этом отмечена своеобразная ориентация трихомонад: головной конец с активно движущимися



Разнообразие морфотипов *T.vaginalis* под влиянием мутагена.

a – трихомонада без аксостилия; *б* – трихомонады с измененными ядрами без аксостилия; *в* – овальная форма трихомонады с измененным ядром; *г* – деление влагалищной трихомонады почкованием; *д* – безжгутиковые формы влагалищных трихомонад; *е* – полиморфизм влагалищных трихомонад. Отдельно лежащие жгутики.

жгутиками располагался снаружи. Наблюдался выраженный полиморфизм простейших: помимо типичных грушевидных форм трихомонад в колониях присутствовали круглые и овальные особи, содержащие в протоплазме обилие питательных частиц, а также мелкие, крупные и гигантские. Иногда наблюдались необычные удлинённые формы простейших.

В центре колоний, как правило, располагались крупные трихомонады, а вокруг мелкие, фиксированные шипиками к поверхности крупных особей. Живые трихомонады нередко были в одной колонии с мертвыми.

У округлых форм трихомонад часто наблюдался дефект опорного аппарата – аксостилия. Помимо особей с обычным аксостилем, заканчивающимся шипиком, в препаратах встречались простейшие с укороченным, изогнутым аксостилем или без него (см. **рисунок**, *a, б*). Иногда наблюдались округлые безжгутиковые формы трихомонад, лишённые аксостилия.

По мере увеличения продолжительности инкубации трихомонад с мутагеном, в культуре увеличилось число единичных свободнодвижущихся простейших, уменьшилось их количество в колониях, увеличивался полиморфизм. Преобладали овальные морфотипы простейших (см. **рисунок**, *в*). Отмечены единичные многоядерные трихомонады с множественными жгутиками на поверхности мембраны и безъядерные особи. Движения жгутиков медленные.

У некоторых особей отмечено образование вакуолей в протоплазме и возникновение каплевидных образований на поверхности (см. **рисунок**, *г*). Иногда единичная круглая вакуоль занимала почти все внутреннее пространство простейшего.

Через 24 ч от момента введения мутагена в культуру наблюдалось активное движение простейших (толчкообразные движения по прямой, вращение по часовой и против часовой стрелки). Характерно активное толчкообразное выбрасывание жгутиков и притягивание с их помощью плавающих в растворе эпителиальных клеток и питательных частиц. У шаровидных форм трихомонад отмечены медленные движения жгутиков. Изменялся тип движения простейших – от характерных толчкообразных до маятникоподобных.

В случае наличия в питательной среде эпителиальных или дрожжеподобных клеток или нитей мицелия наблюдалась фиксация трихомонад на их поверхности. При этом обращали на себя внимание гигантские формы дрожжеподобных клеток по сравнению с контролем. Под влиянием мутагена простейшие активно поглощали питательные частицы из окружающей среды.

В отличие от «классической» удлинённой формы в виде косточки сливы, в эксперименте наблюдались простейшие с изменённой формой ядра: округлым, овальным, удлинённым, изогнутым. Иногда в ядре наблюдались округлые полости.

В экспериментальных образцах помимо одноядерных особей наблюдались двухъядерные и многоядерные формы трихомонад. Отмечены единичные многоядерные особи с множественными жгутиками на поверхности мембраны и безъядерные формы.

В контрольном образце трихомонады располагались, как правило, вокруг эпителиальных клеток. Контуры простейших ровные, окраска равномерная, протоплазма мелкозернистая. При окраске по Романовскому–Гимза хорошо видны жгутики и аксостиль. Под воздействием мутагена в образцах увеличивалось количество фиксированных к эпителиальным клеткам трихомонад различной величины, формы, отличающихся тинкториальными свойствами. Трихомонады прикреплялись к поверхности клеток шипиками, головной конец простейшего со жгутиками – наружу.

Признаками старения и потери простейшими жизнеспособности являлось изменение тинкториальных свойств – усиление восприимчивости трихомонад к красителям (более темная окраска), интенсивное прокрашивание жгутиков и аксостилия.

Под влиянием мутагена возникали безжгутиковые формы простейших (см. **рисунок**, *д*). Нередко жгутики (единичные или в пучках) удавалось обнаружить вблизи от таких форм трихомонад (см. **рисунок**, *е*).

Неожиданным свойством мутированных трихомонад явилось увеличение продолжительности их жизни на 5–7 дней по сравнению с контрольным образцом. Гибель простейших в культуре наблюдалась через 5–7 дней, после воздействия мутагеном – через 8–12 дней.

Обсуждение

Нитрозогуанидин – химическое вещество, мощный мутаген, воздействующий на геном микроорганизмов и простейших. Проведенное исследование показало, что под влиянием мутагена увеличивалась жизнеспособность трихомонад, усиливался полиморфизм простейших и появлялись безжгутиковые формы. По мнению ряда авторов [2, 15, 20], причиной появления безжгутиковых и округлых форм является изменение условий внешней среды. Следовательно, безжгутиковые формы – одна из стадий развития простейшего, форма приспособления к изменению условий окружающей среды.

Важно отметить, что появление в культуре безжгутиковых форм простейших наблюдалось только при воздействии сильным раздражителем (мутагеном), вызывающим изменения на уровне генома. Слабый раздражитель – низкоинтенсивный лазер, действующий на уровне ковалентных связей, не оказывал подобного действия [25]. Проявлением действия мутагена является изменение ядер и опорного аппарата простейшего.

Круглые формы *T. vaginalis* рассматриваются как этап самосохранения, выявляются после лечения и способствуют рецидивам заболевания [22]. Прикрепляясь к клетке хозяина *T. vaginalis* приобретает амёбовидную форму с многочисленными псевдоподиями, повторяющими контур эпителиальной клетки. Для данной морфологической формы *T. vaginalis* характерна выраженная цитотоксичность по отношению к клеткам хозяина.

Изменение фенотипа *T. vaginalis* зависит от фазы роста и физико-химических факторов среды и сопровождается коррелятивной изменчивостью внутреннего строения, характеризующая ее высокие адаптационные возможности [11, 23, 24].

Многоядерные трихомонады с множественными жгутиками на поверхности мембраны представляют собой не что иное, как колонию простейших, образованную в результате изменения характера размножения по типу шизогонии или палинтомии [15, 20]. Процесс последовательных делений без стадии роста напоминает дробление яйца многоклеточных животных. С нашей точки зрения, колонии простейших с характерной ориентацией жгутиками наружу и прикреплением шипиками к поверхности крупной или гигантской трихомонады, эпителиальной клетки или мицелию, следует рассматривать как проявление адаптации простейшего к неблагоприятным условиям внешней среды, а усиление питания – как необходимую меру для обеспечения его жизнедеятельности.

Выявленные морфотипы влагалищных трихомонад могут быть связаны с особенностями адаптации простейших к изменению условий окружающей среды или с размножением. По мнению Н.М. Овчинникова [15] различные типы деления наблюдаются не как закономерная последовательность в жизненном цикле простейшего, а представляют собой различные реакции приспособления к изменяющимся условиям среды. Поэтому круглые, овальные, многоядерные, безъядерные формы вряд ли можно назвать атипичными, скорее всего, это лишь разные стадии развития паразита.

Самый распространенный способ деления простейших – бесполой (размножение делением надвое). Плоскость деления всегда совпадает с продольной осью тела. Сначала делится митотическое ядро, затем, начиная с переднего конца, все тело простейшего, в том числе и жгутики. При этом старый жгутик иногда отходит к одной из дочерних особей, а у второй образуется из кинетосомы. В других случаях жгутик отбрасывается и в обеих дочерних особях образуется вновь [20].

Выявление мутированных длительно живущих форм трихомонад (продолжительность жизни увеличивалась на 5–7 дней по сравнению с контролем) является важным результатом эксперимента. Не исключено, что внутренние и внешние факторы среды обитания могут оказывать мутирующее действие и вызывать у простейшего изменение на уровне генома, тем самым, способствуя появлению длительно живущих и резистентных к метронидазолу форм трихомонад, обладающих выраженными адаптивными способностями, обеспечивающими их выживание в экстремальных условиях. Не исключено, что случаи вялотекущего и трудно поддающегося лечению МТ, обусловлены наличием именно амастиготных (безжгутиковых) форм простейших с измененным геномом, обладающих повышенным потенциалом к выживаемости.

Результаты проведенного исследования открывают новые возможности в изучении причин устойчивости влагалищных трихомонад к метронидазолу, намечают новые пути проведения исследований, направленных на выявление факторов, способных в условиях *in vivo* вызывать мутации у простейших и повышать их устойчивость к медикаментозным средствам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боуден Ф.Дж., Гарнет Дж.П. Эпидемиология трихомониаза: параметры и анализ модели лечебных вмешательств. *Инфекции, передаваемые половым путем*. 2001; 6: 5–11.
2. Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. *Трихомониаз мужчин, женщин и детей*. СПб.: СЮЖЕТ; 2001.
3. Копылов М., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М. и др. *Урогенитальный трихомониаз: актуальные вопросы диагностики и лечения* (пособие для врачей). М.: МИА; 2001.
4. Аковбян В.А., Нестеренко В. Г. Рациональная терапия инфекций передаваемых половым путем: основные принципы и реальность. *Клиническая дерматология и венерология*. 2005; 4: 151–5.
5. Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Артеменко К.Л. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49(12): 9–13.
6. Кубанова А.А., ред. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных, лекарственные средства*. М.: ЭКС-Пресс; 2007.
7. Молочков В.А. Урогенитальный трихомониаз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2001; 3: 48–55.
8. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. *Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. т.1.
9. Ищенко Б.И., Перегудова Е.Л., Мостовая О.Т. *Ультразвуковое обследование урологических больных. Методика и нормальная эхоанатомия: Пособие для врачей-специалистов ультразвуковой диагностики и урологов*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005.
10. Чуян Е.Н., Ананченко М.Н., Трибрат Н.С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2009; 22(61): 16, 99–112.
11. Национальный стандарт «Урогенитальный трихомониаз. Неосложненная форма» (проект). *Врач. Специальный выпуск*. 2008: 48–64.
12. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole: report of the first three cases from Finland and optimization of *in vitro* susceptibility testing

- under various oxygen concentrations. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(2): 763–7.
13. Wendel K., Erbeling E., Duncan D., Rompalo A. The epidemiology of trichomoniasis in women. *Int. J. STD AIDS.* 2001; 12(Suppl. 2): 37–8.
 14. Ильин И.И. *Негонококковые уретриты у мужчин.* М.: Медицина; 1991.
 15. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. *Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение.* М.: Медицина; 1986.
 16. Юдин А.Л. О возможности генетического исследования агамно размножающихся простейших. *Протозология.* 1976; вып.1: 19–29.
 17. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Опыт применения вакцины «Срокотриховак» в комплексной терапии мочеполювого трихомониаза и бактериального вагиноза. *Инфекции, передаваемые половым путем.* 2001; 2: 32–7.
 18. Honigberg B.M. Trichomonads of importance in humane medicine. In: Kreiger J.P., ed. *Parasitic protozoa.* New York: Academic Press Inc.; 1978.
 19. Rasmussen S.E., Nielsen M.H., Lind I., Rhodes J.M. Morphological studies of the cytotoxicity of trichomonas vaginalis to normal human vaginal epithelial cells in vitro. *Genitourin. Med.* 1986; 62(4): 240–46.
 20. Догель В.А. Зоология беспозвоночных. М.: Высшая школа; 1975.
 21. Клименко Б.В. Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. *Трихомониаз мужчин, женщин и детей.* СПб.: СЮЖЕТ; 2001.
 22. Дмитриев Г.А., Сяч Н.И. *Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов).* М.: Медицинская книга; 2005.
 23. Крупаткин, А.Н. Сидоров В.В. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей.* М.: Медицина; 2005.
 24. Lama A., Kucknoor A., Mundodi V., Alderete J.F. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a surface-associated, fibronectin-binding protein of Trichomonas vaginalis. *Infect. Immun.* 2009; 77(7): 2703–11. doi: 10.1128/IAI.00157-09.
 25. Сяч Н.И., Мачкалян К.Э. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на фенотип влагалищных трихомонад. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория.* 2012; 4: 43–7.
 26. Тихомиров А.Л. Олейник Ч.Г. Урогенитальный трихомониаз. *Лечащий врач.* 2003; 7: 10–4.
 7. Molochkov V.A. Urogenital trichomoniasis and associated urogenital infections (Epidemiology, Diagnosis, Prevention, Treatment) *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznej).* 2001; 3: 48–55. (in Russian)
 8. Romanenko I.M., Kulaga V.V., Afonin S.L. *Treatment of skin and venereal diseases. Guidelines for doctors.* Moscow: Med. Inform. Agency; 2006. vol. 1. (in Russian)
 9. Ishchenko B.I., Peregudova E.L., Mostovaya O.T. *Ultrasound examination of patients with urogenital. Allowance for medical specialists of ultrasound diagnostics and urologists.* St.Petersburg: ELBI-SPb.; 2005. (in Russian)
 10. Chuyan E.N., Ananchenko M.N., Tribat N.S. Modern biophysical research methods poostessov microcirculation. *Memoirs scientific notes of Taurida National University in W.I. Vernadskogo. Series "Biology, Chemistry" (Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya, khimiya»).* 2009; 22(61): 16, 99–112. (in Russian)
 11. National standard "Uncomplicated urogenital trichomoniasis (project). *Doctor (Vrach).* 2008; (Special Issue): 48–64. (in Russian)
 12. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. Resistance of Trichomonas vaginalis to metronidazole: report of the first three cases from Finland and optimization of in vitro susceptibility testing under various oxygen concentrations. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(2): 763–7.
 13. Wendel K., Erbeling E., Duncan D., Rompalo A. The epidemiology of trichomoniasis in women. *Int. J. STD AIDS.* 2001; 12(Suppl. 2): 37–8.
 14. Ilin I.I. *NGU in men.* Moscow: Medicine; 1991. (in Russian)
 15. Ovchinnikov N.M., Delektorskiy V.V. Ultrastructure of agents of sexually transmitted diseases and its clinical significance. Moscow: Medicine; 1986. (in Russian)
 16. Yudin A.L. The possibility of genetic studies breeding simplest agamic. *Protozoology.* 1976; Issue 1: 19–29. (in Russian)
 17. Batkaev E.A., Ryumin D.V. Experience of application of the vaccine "Srocotrikhovak" in complex therapy of urogenital trichomoniasis and bacterial vaginosis. *Infections, sexually transmitted infections (Infektsii, peredavaemye polovym putem).* 2001; 2: 32–7. (in Russian)
 18. Honigberg B.M. Trichomonads of importance in humane medicine. In: Kreiger J.P., ed. *Parasitic protozoa.* New York: Academic Press Inc.; 1978.
 19. Rasmussen S.E., Nielsen M.H., Lind I., Rhodes J.M. Morphological studies of the cytotoxicity of trichomonas vaginalis to normal human vaginal epithelial cells in vitro. *Genitourin. Med.* 1986; 62(4): 240–6.
 20. Dogel W.A. *Invertebrate Zoology.* Moscow: High school; 1975. (in Russian)
 21. Klimentko B.V. Avazov E.R., Baranovskaya V.B., Stepanova M.S. *Trichomoniasis men, women, children.* St.Petersburg: SYuZhET; 2001. (in Russian)
 22. Dmitriev G.A., Syuch N.I. *Urogenital trichomoniasis (clinical and laboratory examination and management of patients).* Moscow: Medical book; 2005. (in Russian)
 23. Krupatkin A.N. Sidorov V.V. *Laser Doppler fluorimetry blood microcirculation.* Manual for physicians. Moscow: Medicina; 2005. (in Russian)
 24. Lama A., Kucknoor A., Mundodi V., Alderete J.F. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a surface-associated, fibronectin-binding protein of Trichomonas vaginalis. *Infect. Immun.* 2009; 77(7): 2703–11. doi: 10.1128/IAI.00157-09.
 25. Syuch N.I., Machkalyan K.E. The effect of low-intensity laser radiation on the phenotype of Trichomonas vaginalis. *Medical Alphabet. Modern laboratory (Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya).* 2012; 4: 43–7. (in Russian)
 26. Tikhomirov A.L. Oleynik Ch.G. Urogenital trichomoniasis. *Attending doctor (Lechashchiy vrach).* 2003; 7: 10–4. (in Russian)

REFERENCES

1. Bowden F., Garnett G. *Trichomonas vaginalis* epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions. *Infections, sexually transmitted infections (Infektsii, peredavaemye polovym putem).* 2001; 6: 5–11. (in Russian)
2. Klimentko B.V., Avazov E.R., Baranovskaya V.B., Stepanova M.S. *Trichomoniasis men, women and children.* St.Petersburg: SYuZhET; 2001. (in Russian)
3. Kopylov V.M., Bochkarev E.G., Govorun V.M., et al. *Urogenital trichomoniasis: diagnostics and treatment. Manual for physicians.* Moscow: Med. Inform. Agency; 2001. (in Russian)
4. Akovbyan V.A., Nesterenko V.G. Rational therapy of infections, sexually transmitted diseases: basic principles and reality. *Clinical dermatology and venerology (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya).* 2005; 4: 151–5. (in Russian)
5. Tets V.V., Knorring G.Yu., Artemenko N.K., Zaslavskaya N.V., Artemenko K.L. The impact of exogenous proteolytic enzymes to bacteria *Antibiotics and chemotherapy (Antibiotiki i khimioterapiya).* 2004; 49(12): 9–13. (in Russian)
6. Kubanova A.A., ed. *Methodological materials for diagnosis and treatment of the most common sexually transmitted infections (STIs), and skin diseases.* Treatment Protocol, drugs. Moscow: EKS-Press; 2007. (in Russian)

Поступила 19.11.15
Принята к печати 20.01.16