

ՏՐԻԽՈՍՈՆԱՍ ՎԱԳԻՆԱԼԻՍ ՎԻՐՈՒՄԻ (TVV) ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԱՆՑ ՄԻՉԱՍԵՌԱԿԱՆ ՏՐԻԽՈՍՈՆԻԱԶԻ ՎՐԱ

Ղարոյան Գ.Կ.

ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 29.02.2024, գրախոսված է՝ 20.03.2024, ընդունված է՝ 25.04.2024

Բանալի բառեր՝ միզասեռական տրիխոմոնիազ, վիրուլենտություն, ցիտոադեպիկոլոզություն, ցիտոտոքսիկոլոզություն, տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուս:

Համաշխարհային վիճակագրության տվյալներով միզասեռական տրիխոմոնիազը սեռական ճանապարհով ամենահաճախակի փոխանցվող ոչ վիրուսային վարակն է, գնահատվում է տարեկան մոտ 170 միլիոն դեպք: 2020-ին, ըստ ԱՀԿ տվյալների, ամբողջ աշխարհում 15-49 տարեկանների շրջանում գրանցվել է տրիխոմոնիազի 156 միլիոն դեպք (73,3 մլն կին և 82,6 մլն տղամարդ), սակայն սա չի արտացոլում վարակի հստակ տարածվածությունը, քանի որ վիճակագրությունը ստացված է ըստ դիմելիության: Վարակված կանանց 50%-ը կազմում են սիմպտոմատիկ դեպքերը, իսկ անախտանիշ դեպքերի մեծ 30%-ի դեպքում գանգատներն ի հայտ են գալիս առաջին վեց ամսվա ընթացքում [59]:

Համաձայն ՀՏԴ 10-րդ վերանայման՝ տրիխոմոնազներով ախտահարումը կոչվում է տրիխոմոնիազ [53]: Տրիխոմոնիազն ունի բժշկական, սոցիալական և տնտեսական կարևոր հետևանքներ [7]: Կանանց շրջանում միզասեռական տրիխոմոնիազը, հատկապես դրանց մշտակայող տեսակները կարող են հանգեցնել մանկաբարձական և գինեկոլոգիական մի շարք բարդությունների:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի վերաբերյալ միջազգային մասնագիտական գրականությունը, վերլուծել տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուսի (TVV) ազդեցությունը հիվանդության ընթացքի վրա, գնահատել արդիականությունը, վիրուլենտության վրա ազդող հիմնական գործոնները և կնոջ սեռական օրգանների վրա ունեցած ազդեցությունը:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ

Գ.Կ. Ղարոյան

ԵՊԲՀ մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ gegham.ghardyan@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 98 76 19 00

Տրիխոմոնազները շատ հաճախ հանդես են գալիս որպես այլ վարակների, օրինակ, խլամիդիայի, գոնոռեայի, մարդու պապիլոմավիրուսի, երկրորդ տեսակի հերպեսի հետ: Հետազոտային տրիխոմոնիազը 20-60% դեպքերում սովորաբար հանգեցնում է բակտերիալ վագինոզի առաջացմանը, իր հերթին բակտերիալ վագինոզի դեպքում մեծ է տրիխոմոնազներով վարակվելու ռիսկը: Վերջերս կարևորվում է նաև տրիխոմոնիազի կապը արգանդի վզիկի քաղցկեղի և մարդու պապիլոմավիրուսի ու ՄԻԱՎ-ի փոխանցման մեծ ռիսկի հետ, որը բացատրվում է մեխանիկական պատնեշների վնասման և տեղային իմունային վիճակի խանգարմամբ [21, 22, 27, 37]:

Պերինատալ բարդություններն են ինքնաբեր վիժումները, վաղաժամ ծննդաբերությունները, պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռումը, ցածր քաշով նորածինների ծնունդը և այլն [48]: Մանր և համահեղինակները ցույց են տվել անգամ մայրական տրիխոմոնազային վարակի և երեխաների ինտելեկտուալ զարգացման միջև կապը [35]:

Չնայած դեռևս 1800-ականներից տրիխոմոնիազը ճանաչվել է որպես սեռավարակ, սակայն նրա վիրուլենտության վրա ազդող գործոնները դեռևս լրիվ ուսումնասիրված չեն և կարիք ունեն հետագա խորացված ուսումնասիրությունների: Միջազգային մասնագիտական գրականությունից ստացված տվյալների համաձայն՝ ներկայումս տրիխոմոնազային վիրուլենտությունը պայմանավորված է երկու հիմնական գործոններով՝ ցիտոադեպիկոլոզամբ և ցիտոտոքսիկոլոզամբ [42]:

Հետազոտային տրիխոմոնազը արտաբջջային պարագիտ է, և որպես արտաբջջային մակաբույծ՝ կենսունակությունը պահելու համար անհրաժեշտ է, որ այն, քայքայելով մակերեսային լորձային շերտը, ադիեզիվ մակերեսային էպիթելային բջիջներին կամ արտաբջջային մատրիքսի այլ բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչներին: Բջիջներին, միկրոօրգանիզմներին կամ այլ մակերեսներին ադիեզիան հանգեցնում է ձվաձև ազատ լողացող մակաբույծից ամեթրաձևի վերածվելուն, որն ավելի շարժուն և կապուն է [41]:

Չեթը ցույց է տվել, որ տրիխոմոնադի այս ամեռքածն տրանսֆորմացիան և շարժումները կարևոր են էպիթելի բջիջները վնասելու և ներթափանցելու համար [24]: Սա ենթադրում է, որ մակաբույծը օգտագործում է կամ հարմարվող ոչ սպեցիֆիկ, կամ մի քանի սպեցիֆիկ կապող մեխանիզմներ՝ ադիեզիան միջնորդելու և նրա մորֆոլոգիական վերափոխմանը ազդանշան տալու համար [46]: Այս ադիեզիվ մոլեկուլները կարելի է բաժանել երեք հիմնական խմբերի. նյութափոխանակային սպիտակուցներ՝ AP23, AP33, AP51, AP65, AP120, որոնք նաև ադիեզիվ հատկություններ ունեն, մակերեսային լիպոֆոսֆոլիպիկ և թաղանթային սպիտակուցների հավաքածու, որոնցից շատերը վերջերս են հայտնաբերվել գենոմիկայի և պրոտեոմիկայի միջոցով: Այս ադիեզիվ մոլեկուլներից շատերի ակտիվությունը պայմանավորված է երկաթի իոններով [28]:

Երկայուն բջջային ադիեզիայի, ֆագոցիտոզի, ապոպտոզի և ցիտոլիզի համար բջիջները ճանաչելու գործում մեծ դեր է տրվում մակաբույծի մակերեսին տեղակայված ոչ սպեցիֆիկ մանոզային ընկալիչներին: Մանոզը տեղակայված է էպիթելային բջիջների, լեյկոցիտների, էրիթրոցիտների մակերեսին: Պարագիտի կենսագործունեության համար կարևորվում է հատկապես էրիթրոցիտների քայքայումը: Քանի որ հեշտոցային տրիխոմոնադը չունի լիպիդներ սինթեզելու ունակությունը, ուստի էրիթրոցիտները կարող են լինել ճարպաթթուների հիմնական աղբյուրը, բացի լիպիդներից, երկաթը ևս խիստ կարևոր սննդանյութ է և, ինչպես նշվեց վերևում, անհրաժեշտ է ադիեզիվ մոլեկուլների ակտիվության համար [2]:

Միզասեռական ուղու էպիթելիոցիտներին կաչելուց հետո *T. vaginalis* բջիջները կուտակվում են՝ ձևավորելով ամեռքածն բջիջների ագրեգատներ, այնուհետև տարածվում են լորձաթաղանթի երկայնքով և միջբջջային տարածություններով, քայքայում միջբջջային կապերը, բազալ թաղանթը՝ թափանցելով ենթաէպիթելային հյուսվածք [32]:

Պարագիտի ցիտոտոքսիկությանը նպաստում են արտազատված տարբեր գործոններ՝ կաթնաթթուն, հիդրոլիտիկ ֆերմենտները՝ հիալուրոնիդազը, գլիկոզիդազները, մուցինազները, ադիեզիները, թթու ֆոսֆատազը և այլն [32]: Այս վիրուլենտ գործոնների մեծ մասն արտազատվում է դասական էնդոպլազմատիկ ցանց-Գոլջիի համալիր արտազատման մեխանիզմով [51]: Ավելին՝ հեշտոցային տրիխոմոնադն ունի նաև վիրուլենտ սպիտակուցներ արտադրելու ոչ սովորական ուղիներից լիզոսոմալ ուղին և արտաբջջային վեզիկուլներ [43, 52, 60]: Վերջիններս մեծ դեր ունեն բջիջ-բջիջ հաղորդակցման մեջ (տրիխոմոնադ - այլ

մակաբույծ, տրիխոմոնա - էպիթելային բջիջ) [38, 52]: Վեզիկուլները (էկզոսոմ) պարունակում են ավելի քան 200 սպիտակուցներ և քիչ քանակությամբ գենետիկական նյութ (dsRNA) [3, 52]: *In vitro* և փորձարարական կենդանիների վրա կատարված հետազոտության տվյալներով հաստատված է, որ վեզիկուլները փոխադրում են թիրախ բջջի թաղանթային գլիկոզամինոգլիկանների հետ և էնդոցիտոզի ճանապարհով հայտնվում թիրախ բջջի ներսում՝ առաջացնելով դրանց դիսֆունկցիա: Վերջինիս շնորհիվ տրիխոմոնադները նաև հեշտոցային շրջանում են մակրոօրգանիզմի իմունաբանական-պաշտպանական այս կամ այն պատնեշը՝ երբեմն կազմալուծելով այն [39, 44]:

Բացի վերը նշված ադիեզիվությունից և ցիտոտոքսիկ գործոններ արտազատելուց, մոլեկուլային կենսաբանության զարգացումը հնարավորություն տվեց հայտնաբերելու հարուցիչ վիրուլենտության վրա ազդող ևս մեկ կարևոր գործոն՝ տրիխոմոնադների վարակվածությունը վիրուսներով [19]:

Վիրուսանման մասնիկներ տրիխոմոնադներում առաջին անգամ նկարագրվել են դեռ 1985-ին: Չետագայում հաստատվել են որպես երկշղթա ՌՆԹ պարունակող վիրուսներ, որոնք ախտահարում են նախակենդանիներին [55, 56]: Այդ ժամանակներից ի վեր զգալի առաջընթաց է գրանցվել հատկապես վիրուսի մոլեկուլային և կառուցվածքային առանձնահատկությունների ուսումնասիրման հարցում:

Տրիխոմոնաս վազինայիս վիրուսը (TVV) պատկանում է *Totiviridae* ընտանիքին, գենոմը ներկայացված է դրական և բացասական շղթա մոնոսեզմենտավորված 4,5-5,5 կիլո-բազային զույգ (kbp) ՌՆԹ-ով և ՌՆԹ-պոլիմերազ ֆերմենտով՝ գենետիկ նյութը կրկնապատկելու համար [18]: Գենոմը շրջապատված է 85 կՂա, 120 ենթամիավորից բաղկացած իկոսաէդրիկ կապսիդով: Կապսիդի եռաչափ (3D) հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ամբողջ կապսիդի վրա տեղակայված են խողովակներ (channels): Այս խողովակները հանգեցնում են վիրուսի գենետիկական նյութի արտազատմանը դեպի տրիխոմոնադի ցիտոպլազմա, որն ավելի հաճախ կարելի է հայտնաբերել Գոլջիի համալիրի, պլազմատիկ թաղանթի մոտ՝ վակուոլների և էնդոցիտոզի բջջերի մեջ [4, 5, 40]: Վիրուսային մասնիկների կապը վերը նշված ուլտրակառուցվածքների հետ հանգեցնում է տրիխոմոնադների միջև վիրուսի փոխանցմանը: Չայտնի է, որ տրիխոմոնադները բազմանում են անսեռ բաժանմամբ՝ երկուական տրոհման միջոցով, որը միտոտիկ տրոհման տեսակ է: Ենթադրվում է, որ վիրուսի փոխանցումը կատարվում է ուղղահայց հենց այս երկուական տրոհման ժամանակ

[18, 47]: Վիրուսաբուժական հետազոտություններով տրիխոմոնոսա վազինալիսի վարակվածությունը TVV-ով տատանվում է: Մի քանի ուսումնասիրություններում (Կորեա, Իրան, Եգիպտոս, Ֆիլիպիններ) արձանագրվել է ցածր վարակվածություն՝ մոտ 14-20% [8, 15, 31, 45]: Այնուամենայնիվ, շատ այլ հետազոտություններում արձանագրվել է վարակվածության բարձր մակարդակ՝ 40-100% ամբողջ աշխարհում [11, 33, 58]: Այս տոկոսային տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել տեխնիկական և կլինիկական մի շարք գործոններով: Վեղելը և համահեղինակները, ինչպես նաև Կրավեսը և համահեղինակները հայտնաբերել են, որ TVV-ներով վարակված տրիխոմոնոսները առավել հաճախադեպ են մեծ տարիքում (միջին տարիքը՝ 38 տարեկան): Չեղինակները ենթադրում էին, որ տրիխոմոնոսներով վարակված մեծ տարիքի կանայք ունեն ավելի ցածր իմունային հսկողություն TVV-ի դեմ [20, 58]: Միևնույն ժամանակ, Չեյդերը և համահեղինակները կապ չեն գտել TVV մեկուսացվածների և ավելի մեծ տարիքի միջև [26]: Այսպիսով, TVV-ի վարակվածության և տարիքի միջև կապը դեռևս հակասական է, և անհրաժեշտ է իրականացնել լրացուցիչ ուսումնասիրություններ:

Տրիխոմոնոսավիրուսները լավ հարմարեցված են տրիխոմոնոսների. դրանք առաջացնում են քիչ վնասակար ազդեցություն նախակենդանիների վրա և պահպանում են հիմնականում ոչ ցիտոպաթիկ և մշտական վարակը [57]:

Ներկայումս, հիմնվելով ֆիլոգենետիկ անալիզների և գենոմային հաջորդականության որոշման վրա, առանձնացված է TVV վիրուսի 4 շտամ՝ TVV 1, TVV 2, TVV 3, TVV 4, որոնք կարող են հայտնաբերվել ինչպես մեկուսացված, այնպես էլ տարբեր զուգակցումներով: Ներկայումս նկարագրված է նաև TVV 5 [13, 15]: Գուդմանը և այլք առաջին անգամ զեկուցեցին, որ առանձին դեպքերում որոշ պարագիտներ կարող են վարակված լինել միաժամանակ հայտնի բոլոր 4 շտամներով: Սրանցից յուրաքանչյուրը և դրանց տարբեր զուգակցումները կարող են տարբեր կերպ անդրադառնալ տրիխոմոնոսի կլինիկական պատկերին և բուժման արդյունավետությանը: TVV 1 առաջինն է հայտնաբերվել և առավել հաճախադեպ տարբերակն է, որին հաջորդում են TVV 2-ը և TVV 3-ը. առավել քիչ տարածվածը TVV 4-ն է: TVV շատ դեպքերում դիտարկվում է որպես տրիխոմոնոսների վիրուլենտության գործոն և իր հերթին մեծացնում է այլ վիրուլենտ գործոնների արտադրությունը, հարուցիչ պաթոգենությունը՝ փոփոխելով հիվանդության կլինիկական ընթացքը և բուժման արդյունավետությունը

[17]:

TVV-ները ազդում են TV-ի ընդհանուր սպիտակուցային էքսպրեսիայի, հատկապես ցիտոեին պրոտեինազների և իմունոգեն P270-ի վրա, որոնք պայմանավորված են ցիտոտոքսիկությամբ, ցիտոադիեզիվությամբ, Էպիթելի բազալ թաղանթի քայքայմամբ՝ տիրոջ իմունային համակարգից խուսափելով [19, 23, 30, 42]:

Ինչպես արդեն նշվեց, հեշտոցային Էպիթելի վրա մակաբույծի ադիեզիան պաթոգենեզի կարևոր քայլ է և, այն հատկապես կարևոր է հեշտոցային տրիխոմոնոսի գաղութացման ու կայունության ձևավորման համար [49]: Ադիեզիայի մակարդակն ավելի բարձր է տրիխոմոնոսավիրուսով վարակված տեսակների դեպքում, քան չվարակվածների և ավելի բարձր է հատկապես TVV 1 և TVV 2 շտամների դեպքում [16]:

TVV-ով վարակվածությունը վերակարգավորում է նաև բարձր իմունոգենություն ունեցող P270 սպիտակուցի ցիտոպլազմատիկ ու թաղանթային էքսպրեսիան և ցիտոեին պրոտեինազների որակական ու քանակական էքսպրեսիան [42]:

Ցիտոեին պրոտեինազների վերակարգավորումը

Չայտնի է, որ ցիտոեին պրոտեինազները այն ֆերմենտներն են, որոնք մասնակցում են սպիտակուցների քայքայմանը: Տրիխոմոնոսային այս ֆերմենտները քայքայում են հեշտոցային Էպիթելի բազալ թաղանթը և Էպիթելիոցիտների այլ բաղադրիչներ՝ ներառյալ հեմոգլոբինը, ֆիբրոնեկտինը և կոլագեն IV-ը [1]: TVV-ն մեծացնում է նաև տրիխոմոնոսներով IgA քայքայող ցիտոեին պրոտեինազների էքսպրեսիան, իսկ այս իմունոգլոբուլինը, ինչպես հայտնի է, արտազատվում է լրծաթաղանթների բջիջներով և ունի կարևոր դեր տեղային հումորալ պաշտպանության մեջ: Մեծացած այս էքսպրեսիան հանգեցնում է TV-ի ադիեզիայի և ցիտոտոքսիկության առաջընթացին, որն իր հերթին հանգեցնում է տիրոջ օրգանիզմի իմունային համակարգից խուսափելուն [42]:

Իմունոգեն P270 սպիտակուցի վերակարգավորումը

TVV ունեցող TV-ում ոչ միայն առկա է ցիտոեին պրոտեինազների մեծ էքսպրեսիա, այլև ավելացած է մակերեսային իմունոգեն P270 սպիտակուցի արտահայտումը: Ապացուցված է, որ TVV-ով վարակված TV-երը էքսպրեսում են P270 սպիտակուցը ինչպես ցիտոպլազմայում, այնպես էլ բջիջների մակերեսին: P270 մեծ էքսպրեսիայի ունակությունը դիտվել է միայն TVV պարունակող տրիխոմոնոսների դեպքում: TVV կորցնելուց հետո TV-երը կորցնում են այս հատկությունը

և իմունոգեն այս սպիտակուցը շարունակում են արտահայտել միայն ցիտոպլազմայում [30, 54]: TVV-ի առկայությունը առաջացնում է փոխլրացնող փոխհարաբերություն P270-ի և ցիտոտեին պրոտեինազների միջև, որն օգնում է տրիխոմոնիազի գոյատևմանը, և պատասխանատու են բորբոքային պատասխանի ավելացման համար: Իմունոգեն այս սպիտակուցի մեծացած էքսպրեսիան առավել բնորոշ է TVV2-ին և TVV3-ին, քան TVV1-ին և TVV 4-ին [6]:

Ֆիչորովան և համահեղինակները ստացել են հեշտոցի լորձաթաղանթի բջջային կուլտուրայի փորձարարկան *in vitro* մոդել՝ տրիխոմոնադների պաթոգենեզը բջջային և մոլեկուլային մակարոններում ուսումնասիրելու համար: Նրանք առաջին անգամ ցույց են տվել, որ TVV-ն կտրուկ վերակարգավորում է մարդու պրոբորբոքային պատասխանը, որոնք միջնորդավորված են TLR3 (toll-like receptor) և ինտերֆերոնի կարգավորիչ գործոնի (IRF)-3 ազդանշանային ուղիների միջոցով: Ավելին՝ Ֆիչորովան և համահեղինակները առաջին անգամ ցույց տվեցին, որ սովորական հակապարազիտային դեղամիջոցները, ինչպիսիք է առաջին ընտրության մետրոնիդազոլը, կարող են խորացնել TV-ով պայմանավորված բորբոքային պատասխանը, քանի որ վնասված և քայքայված պարազիտներից արտազատվում են TVV վիրիոնները, որոնք, օգտագործելով Էնդոսոմալ ազդանշանային ուղին, ավելի են ուժեղացնում հակապարազիտար իմունային համակարգը՝ ներառյալ IL-8-ը, մակրոֆագային բորբոքային սպիտակուց (MIP)-3α-ն, ICAM-1-ը, IL-1β-ը, IL-6-ը, IFN-β-ն և այլն [10, 11, 12]: Բորբոքային այս ցիտոկինների և քեմոկինների բարձր մակարդակը կանխատեսական նշանակություն ունի վաղաժամ ծննդաբերության համար [9]: Այս բացահայտումները ներառում են TVV-ն մի մեխանիզմի մեջ, որը կարող է բացատրել, թե ինչու ներկայիս հակապարազիտային թերապիայով չի կանխվում վաղաժամ ծննդաբերությունը նույնիսկ այն դեպքում, երբ դիտվել է մակաբույծի լրիվ վերացում և նույնիսկ կարող է հանգեցնել TV վարակով պայմանավորված բորբոքային բարդությունների [29]:

Մասնագիտական գրականության ուսումնասիրման տվյալներով TVV- առկայության և կլինիկական ախտանիշների միջև հարաբերակցությունը վերջնականապես պարզաբանված չէ [34, 36, 58]: Ի հակադրություն սրա՝ որոշ աղբյուրներում ցույց է տրված հստակ կապ TVV առկայության և հիվանդությանը բնորոշ որոշ ախտանիշների միջև, ինչպիսիք են հեշտոցային արտադրությունը, երիթեման և դիզուրիան [8, 13, 14, 29]: Սիմպտոմատիկ տեսակների դեպքում TVV 1-ը և TVV 2-ը ունեն յուրատեսակ

ազդեցություն: TVV 2-ը առավելապես արտահայտվում է հեշտոցի, արգանդի պարանոցի և վուլվայի երիթեմայի, դիզուրիայի, դիսպարեունիայի, քորի և հեշտոցային արտադրության ցայտուն ախտանիշներով, մինչդեռ TVV1-ի դեպքում այս ախտանիշներն ավելի մեղմ են արտահայտված [16]:

Տրիխոմոնիազի բուժման համար ներկայումս որպես ընտրության դեղամիջոցներ առաջարկվում են նիտրոիմիդազոլային շարքի դեղերը [25]: Մասնագիտական գրականությունից ստացված տվյալներով տարբեր երկրներում տրիխոմոնիազի դեպքում դիտվող դեղակայունությունը աճ է գրանցել, սակայն այն անբավարար է ուսումնասիրված: Ուսումնասիրություններից մեկում կորելյացիա է դիտվել TV-ի գենոմի կետային մուտացիայի և դեղակայունության միջև: Էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների առկայությամբ կարող է բացատրվել հեշտոցի անբարենպաստ միջավայրին, տիրոջ իմունային ռեակցիային և դեղորայքային թերապիային նրանց դիմակայելու կարողությունը: Մյուս կողմից տրիխոմոնասավիրուսով վարակվածությունը օգնում է մակաբույծին՝ նրան ավել կայուն դարձնելով հեշտոցային միկրոֆլորայի մեջ և առաջացնելով յուրահատուկ միմիկրիա՝ շեղելով դեպի հակավիրուսային իմունային պատասխանը, որը, սակայն, ի վիճակի չէ էլիմինացնելու վարակը [50]:

Այսպիսով, անհրաժեշտ է մշակել թերապևտիկ նոր ռազմավարություններ՝ կիրառելով տարբեր հակաբորբոքային մեթոդների համադրություններ և թիրախային թերապիա ոչ միայն պարազիտի, այլև նրա սիմբիոնտների դեմ:

Տրիխոմոնադները, որոնք վարակված են տրիխոմոնասավիրուսով, իրականում ցուցաբերում են մետրոնիդազոլի նկատմամբ բարձրացած զգայունություն [34]:

Ուսումնասիրված գրականության վերլուծության արդյունքում կարելի է եզրակացնել, որ TVV-ն ազդում է կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի տարբեր ասպեկտների վրա, մասնավորապես նրա որոշ տեսակներ ունեն P270 և ցիտոտեին պրոտեինազների էքսպրեսիան մեծացնելու ունակություն, որով էլ հարուցիչը պաշտպանվում է տիրոջ իմունային համակարգի պատասխանից: TVV-ի որոշ տեսակներ նաև ազդում են հիվանդի ախտանիշների ծանրության վրա: Դեռևս պարզաբանված չէ TVV-ի դերը մետրոնիդազոլի նկատմամբ ցուցաբերած կայունության հանդեպ, ինչպես նաև պարզաբանված չէ, թե ինչու TVV պարունակող TV-երն ավելի զգայուն են մետրոնիդազոլի նկատմամբ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Arroyo R. and Alderete J.F. Two *Trichomonas vaginalis* surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity. *Arch. Med. Res.*, 1995; 26: 279–285
- Arroyo R., González-Robles A., Martínez-Palomo A., Alderete J.F. Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesion synthesis follows cytoadherence. *Mol. Microbiol.*, 1993;7(2):299-309
- Artuyants A., Campos T.L., Rai A.K., Johnson P.J., Dauros-Singorenko P., Phillips A. et al. Extracellular vesicles produced by the protozoan parasite *Trichomonas vaginalis* contain a preferential cargo of tRNA-derived small RNAs. *Int. J. Parasitol.*, 2020;50:1145–1155. 10.1016/j.ijpara.2020.07.003
- Benchimol M., Chang T.H. and Alderete J.F. Visualization of new virus-like-particles in *Trichomonas vaginalis*. *Tissue Cell*, 2002; 34: 406–415
- Benchimol M., Monteiro S., Chang T.H. et al. Virus in *Trichomonas* – an ultrastructural study. *Parasitol. Int.*, 2002; 51: 293–298
- Bessarab I.N., Nakajima R., Liu H.W. et al. Identification and characterization of a type III *Trichomonas vaginalis* virus in the protozoan pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Arch. Virol.*, 2011; 156: 285–294
- Cotch M.F. Program and abstracts of the 30th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington D.C, American Society for Microbiology, 1990, Carriage of *Trichomonas vaginalis* (Tv) is associated with adverse pregnancy outcome, abstr. 681; p. 199
- El-Gayar E.K., Mokhtar A.B., Hassan W.A. Molecular characterization of double-stranded RNA virus in *Trichomonas vaginalis* Egyptian isolates and its association with pathogenicity. *Parasitol Res.*, 2016;115(10): 4027e36
- Fichorova R.N. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J. Reprod. Immunol.*, 2009;83:185e9
- Fichorova R.N., Buck O.R., Yamamoto H.S., Fashemi T., Dawood H.Y. et al. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sex Transm. Infect.*, 2013;89:460e6
- Fichorova R.N., Lee Y., Yamamoto H.S., Takagi Y., Hayes G.R. et al. Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy. *PLoS One* 2012;7:e48418
- Fichorova R.N., Trifonova R.T., Gilbert R.O., Costello C.E., Hayes G.R. et al. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2006;74:5773e9
- Fraga J., Rojas L., Sariego I. et al. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* and association with clinical presentation. *Acta Protozool.*, 2007; 46: 93–98
- Fraga J., Rojas L., Sariego I. et al. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* and correlation with genetic polymorphism of isolates. *Exp. Parasitol.*, 2011, 127, 593–599
- Fraga J., Rojas L., Sariego I. et al. Genetic characterization of three Cuban *Trichomonas vaginalis* virus. *Phylogeny of Totiviridae* family. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, 12: 113–120
- Fraga J., Rojas L., Sariego I., Fernandez-Calienes A., Nuñez F.A. Species typing of Cuban *Trichomonas vaginalis* virus by RT-PCR and association of TVV-2 with high parasite adhesion levels and high pathogenicity in patients. *Arch. Virol.*, 2012, 157:1789e95
- Goodman R.P., Freret T.S., Kula T., Geller A.M., Talkington M.W. et al. Clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* concurrently infected by strains of up to four *Trichomonasvirus* species (Family Totiviridae). *J. Virol.*, 2011;85:4258e70
- Goodman R.P., Ghabrial S.A., Fichorova R.N., Nibert M.L. *Trichomonasvirus*: a new genus of protozoan viruses in the family Totiviridae. *Arch. Virol.*, 2011, 156(1): 171–179
- Graves K.J., Ghosh A.P., Kissinger P.J., Muzny C.A. *Trichomonas vaginalis* virus: a review of the literature. *Int. J. STD AIDS*, 2019;30(5):496-504
- Graves K.J., Ghosh A.P., Schmidt N., Augostini N., Secor W.E., Schwelbe J.R., Martin D.H., Kissinger P.J., Muzny C.A. *Trichomonas vaginalis* virus among women with trichomoniasis and associations with demographics, clinical outcomes, and metronidazole resistance. *Clin. Infect. Dis.*, 2019;69(12):2170-2176
- Grodstein F., Goldman M.B., Cramer D.W. Relation of tubal infertility to a history of sexually transmitted diseases. *Am. J. Epidemiol.*, 1993;137:577–584
- Hardy P.H., Hardy J.B., Nell E.E., Graham D.A., Spence M.R., Rosenbaum R.C. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet*, 1984;iii:333–337
- He D., Pengtao G., Ju Y., Jianhua L., He L., Guocai Z., Xichen Z. Differential protein expressions in virus-infected and uninfected *Trichomonas vaginalis*. *Korean J. Parasitol.*, 2017;55(2):121-128
- Heath J.P. Behaviour and pathogenicity of *Trichomonas vaginalis* in epithelial cell cultures: a study by light and scanning electron microscopy. *Br. J. Vener. Dis.*, 1981;57(2):106-117
- Heidary S., Bandehpour M., Valadkhani Z., Seyyed-Tabaee S., Haghghi A. et al. Double-stranded RNA viral infection in Tehran *Trichomonas vaginalis* isolates. *Iran J. Parasitol.*, 2013;8:60e4
- Heidary S., Bandehpour M., Valadkhani Z., Seyyed-Tabaee S., Haghghi A., Abadi A., Kazemi B. Double-stranded RNA viral infection in Tehran *Trichomonas vaginalis* isolates. *Iran J. Parasitol.*, 2013;8(1):60-64
- Heine P., McGregor J.A. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1993;36:137–144
- Hirt R.P., Noel C.J., Sicheritz-Ponten T., Tachezy J., Fiori P.L. *Trichomonas vaginalis* surface proteins: a view from the genome. *Trends Parasitol.*, 2007;23:540–547
- 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. *J. Virol. Methods*, 2017; 250: 1–5
- Khosnab A., Alderete J.F. *Trichomonas vaginalis* with a double-stranded RNA virus has upregulated levels of phenotypically variable immunogen mRNA. *J. Virol.*, 1994;68(6):4035-4038
- Kim J.W., Chung P.R., Hwang M.K., Choi E.Y. Double-stranded RNA virus in Korean isolate IH-2 of *Trichomonas vaginalis*. *Korean J. Parasitol.*, 2007;45:87e94
- Lehker M.W., Sweeney D. Trichomonad invasion of the mucous layer requires adhesins, mucinases, and motility. *Sex Transm. Infect.*, 1999;75(4):231–238
- Luz Becker D., dos Santos O., Frasson A.P., de Vargas Rigo G., Macedo A.J. et al. High rates of double-stranded RNA viruses and *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* clinical isolates in South Brazil. *Infect. Genet. Evol.*, 2015;34:181e7
- Malla N., Kaul P., Sehgal R. et al. The presence of dsRNA virus in *Trichomonas vaginalis* isolates from symptomatic and asymptomatic Indian women and its correlation with in vitro metronidazole sensitivity. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2011; 29: 152–157
- Mann J.R., McDermott S., Barnes T.L., Hardin J., Bao H., Zhou L. Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann. Epidemiol.*, 2009;19(12):891–899
- Masha S.C., Cools P., Crucitti T. et al. Molecular typing of *Trichomonas vaginalis* isolates by actin gene sequence analysis and carriage of *T. vaginalis* viruses. *Parasit. Vectors*, 2017; 10: 537
- Minkoff H., Grunebaum A.N., Schwarz R.H., Feldman J., Cummings M.C., Clark W.L., Pringle G., McCormack W.M. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984;150:965–972
- Nieves Y.R., Coceres V.M., Midlej V., de Souza W., Benchimol M., Pereira-Neves A. et al. Membrane-shed vesicles from the parasite *Trichomonas vaginalis*: characterization and their association with cell interaction. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2018;75:2211–2226. 10.1007/s00180-017-2726-3
- Olmos-Ortiz L.M., Barajas-Mendiola M.A., Barrios-Rodiles M., Castellano L.E., Arias-Negrete S., Avila E.E. et al. *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice. *Parasite Immunol.*, 2017;39:e12426. 10.1111/PIM.12426
- Parent K.N., Takagi Y., Cardone G., Olson N.H., Ericsson M., Yang M., Lee Y., Asara J.M., Fichorova R.N., Baker T.S., Nibert M.L. Structure of a protozoan virus from the human genitourinary parasite *Trichomonas vaginalis*. *mBio* 2013;4(2):e00056-13
- Pereira-Neves A., Benchimol M. Phagocytosis by *Trichomonas vaginalis*: new insights. *Biol. Cell.*, 2007; 99:87–101

42. Provenzano D., Khoshnan A., Alderete J.F. Involvement of dsRNA virus in the protein composition and growth kinetics of host *Trichomonas vaginalis*. Arch. Virol., 1997; 142: 939-952
43. Rabouille C. Pathways of unconventional protein secretion. Trends Cell. Biol., 2017; 27: 230-240. 10.1016/j.tcb.2016.11.007
44. Rai A.K., Johnson P.J. *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles are internalized by host cells using proteoglycans and caveolin-dependent endocytosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019, 116: 21354-21360. 10.1073/pnas.1912356116
45. Rivera W.L., Justo C.A., Relucio-San Diego M.A., Loyola L.M. Detection and molecular characterization of double-stranded RNA viruses in Philippine *Trichomonas vaginalis* isolates. J. Microbiol. Immunol. Infect., 2015. pii: S1684-1182(15)00853-1
46. Ryan C.M., de Miguel N., Johnson P.J. *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. Essays Biochem., 2011; 51: 161-175
47. Schwabke J.R. and Burgess D. Trichomoniasis. Clin. Microbiol. Rev., 2004; 17: 794-803, table of contents
48. Silver B.J., Guy R.J., Kaldor J.M., Jamil M.S., Rumbold A.R. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm. Dis., 2014; 41(6):369-376
49. Singh B.N., Hayes G.R., Lucas J.J., Sommer U., Viseux N. et al. Structural details and composition of *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan in relevance to the epithelial immune function. Glycoconj. J., 2009; 26: 3e 17
50. Snipes L.J., Gamard P.M., Narcisi E.M. et al. Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates. J. Clin. Microbiol., 2000; 38: 3004-3009
51. Stáfková J., Rada P., Meloni D., Žárský V., Smutná T., Zimmann N. et al. Dynamic secretome of *Trichomonas vaginalis*: case study of β -amylases. 2018, Mol. Cell. Proteomics, 17: 304-320. 10.1074/MCP.RA117.000434
52. Tuw O., de Miguel N., Lustig G., Stevens G.C., Vashisht A.A., Wohlschlegel J.A. et al. (2013). *Trichomonas vaginalis* exosomes deliver cargo to host cells and mediate host: parasite interactions. PLoS Pathog., 9:e1003482. 10.1371/journal.ppat.1003482
53. Van Gerwen O.T., Muzny C.A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. F1000 Res. 2019; 8:F1000 Faculty Rev-1666
54. Wang A.L., Wang C.C. and Alderete J.F. *Trichomonas vaginalis* phenotypic variation occurs only among trichomonads infected with the double-stranded RNA virus. J. Exp. Med., 1987; 166: 142-150
55. Wang A.L., Wang C.C. A linear double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis*. J. Biol. Chem., 1985; 260(6):3697-3702
56. Wang A.L., Wang C.C. The double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis* may originate from virus-like particles. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986; 83(20):7956-7960
57. Wang A.L., Wang C.C. Viruses of parasitic protozoa. Parasitol. Today, 1991; 7: 76-80
58. Wendel K.A., Rompalo A.M., Erbeding E.J., Chang T.H., Alderete J.F. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* infecting patients attending a sexually transmitted diseases clinic. J. Infect. Dis., 2002; 186: 558e61
59. WHO, Trichomoniasis, 16 October 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trichomoniasis>
60. Zimmann N., Rada P., Žárský V., Smutná T., Záhonová K., Dacks J. et al. Proteomic analysis of *Trichomonas vaginalis* phagolysosome, lysosomal targeting, and unconventional secretion of cysteine peptidases. Mol. Cell. Proteomics, 2021 21:100174. 10.1016/j.mcp.2021.100174

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА TRICHOMONAS VAGINALIS НА МОЧЕПОЛОВОЙ ТРИХОМОНИАЗ

Гардян Г.К.

ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии № 2

ЕГМУ, Кафедра патологической анатомии и клинической морфологии

Ключевые слова: мочеполовой трихомониаз, вирулентность, цитодгезия, цитотоксичность, вирус *Trichomonas vaginalis*.

Трихомониаз как инфекция, передающаяся половым путем, и как причина инфекций нижнего полового тракта занимает второе место по распространенности во всем мире. В настоящее время трихомониаз как важный этиологический фактор репродуктивных заболеваний среди сексуально активного населения, приобретает все большее значение и связан с серьезными проблемами общественного здравоохранения. Профилактикой заражения является исключение некоторых социально-демографических и поведенческих факторов риска. У большинства женщин и мужчин заболевание

протекает асимптомно, в связи с чем диагностика и лечение не проводятся. За последние годы достигнуты большие успехи в эпидемиологии, диагностике и лечении трихомониаза. Большим достижением стало открытие вируса *Trichomonas vaginalis* (TVV) – TVV-инфекции трихомонад. На данный момент идентифицировано четыре вируса дцРНК. Изучение этих вирусов открывает большие горизонты относительно их роли в клиническом течении трихомониаза, развитии акушерских осложнений и практике гинекологической онкологии.

SUMMARY

EFFECT OF TRICHOMONAS VAGINALIS VIRUS ON GENITOURINARY TRICHOMONIASIS

Ghardyan G.K.

YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology N 2

YSMU, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology

Keywords: *genitourinary trichomoniasis, virulence, cytoadhesion, cytotoxicity, Trichomonas vaginalis virus.*

Trichomoniasis is considered as the second most frequent sexually transmitted infections and the second most common cause of lower genital tract infection worldwide. Because Trichomoniasis is highly prevalent in sexually active populations, it is now gaining greater recognition as an important source of reproductive morbidity and is clearly associated with significant public health problems. Certain socio-demographic and behavioral risk factors may assist in predicting the infection. A majority of women with trichomoniasis are asymptomatic; these patients

would thus escape detection and treatment under syndromic management recommendations. In recent years, many advances have been made in the epidemiology, diagnosis, and treatment of trichomoniasis. A major achievement was the discovery of trichomonas vaginalis virus (TVV) infection of trichomonads. So far, there have been four dsRNA viruses identified. The study of these viruses opens a large and wide field regarding their role in the clinical course and complications of trichomoniasis, especially from the point of view of obstetric complications and gynecological oncology.