

Արձանագրություն N _____ “ _____ ” _____ 20__թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

- Հայցորդ -** Գեղամ Կարապետի Ղարոյան
ԵՊԲՀ Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2
ամբիոնի ասիստենտ
- Թեզի վերնագիրը -** «Պրոտոզոային վիրուսների ազդեցությունը
տրիխոմոնիազ ունեցող հղիների հեշտոցային
միկրոֆլորայի, հղիության ընթացքի,
բարդությունների և ելքերի վրա»
- Գիտական ղեկավար** Բ. Գ. Դ., պրոֆեսոր Լուսինե Ռազմիկի Աբրահամյան,
Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2
ամբիոնի վարիչ, ՎԱՊՄԳՀԻ գլխավոր բժիշկ
- Մասնագիտական դասիչը** ԺԴ. 00. 01. «Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա»

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Չնայած ժամանակակից բժշկության մեծ առաջընթացի, մակաբույծ-նախակենդանիների առաջացած վարակները ուղղակիորեն և անուղղակիորեն մեծ վտանգ են ներկայացնում մարդկանց և կենդանիների առողջությանը, ինչպես նաև ազգային տնտեսությանը: Մարդու նախակենդանիների մակաբույծ հիվանդությունների (ՄՆՀ) տարածվածությունը գնահատվում է մոտ 790 միլիոն անհատական դեպքեր, որոնց տարեկան մահացությունը կազմում է 810,000, իսկ հաշմանդամությունը՝ 82,4 միլիոն: Մակաբույծ-տեր հարաբերությունը սիմբիոտիկ և ոչ փոխշահավետ համակցություն է, որը վնասակար ազդեցություն է ունենում տիրոջ վրա: Այսպիսի հիվանդություններից է միզասեռական տրիխոմոնիազը/տրիխոմոնոզ (*Trichomoniasis*), որը համաշխարհային վիճակագրության տվյալներով համարվում է ամենահաճախ հանդիպող սեռական ճանապարհով փոխանցվող ոչ վիրուսային վարակը: 2020թ.-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 [1]: Վարակված կանանց 50%-ը կազմում են սիմպտոմատիկ դեպքերը, իսկ անախտանիշ դեպքերի մետ 30 % մոտ գանգատները ի հայտ են գալիս առաջին վեց ամսվա ընթացքում: Համաձայն ՀՄԴ 10-րդ վերանայման, տրիխոմոնազներով/տրիխոմոնասներով ախտահարումն անվանում են տրիխոմոնիազ: Տրիխոմոնիազն ունի կարևոր բժշկական, սոցիալական և տնտեսական հետևանքներ [2,3]: Կանանց մոտ միզասեռական տրիխոմոնիազը հատկապես դրանց մշտակայող ձևերը կարող են հանգեցնել մի շարք մանկաբարձական և գինեկոլոգիական բարդությունների: Ներկայումս հարուցիչի առաջացրած պաթոլոգիական ախտանիշների բացահայտումները, որը արդեն շրջանցել է ինֆեկցիայի ստանդարտ համախտանիշները հանգեցրեց այն գիտակցմանը և գնահատմանը, որ Տրիխոմոնոս մակաբույծը ընդունակ է ինդուկցել հիվանդություն, որի նախկին դասակարգումը որպես զուտ անհանգստացնող վարակ կամ պարզապես այլ սեռական ճանապարհով փոխանցվող վարակների մարկեր, սխալ է [4]: Չնայած, որ տրիխոմոնիազը ճանաչվել է որպես սեռավարակ 1800-ականներից, նրա վիրուլենտության վրա ազդող գործոնները դեռևս լրիվ ուսումնասիրված չեն և կարիք ունեն հետագա խորացված ուսումնասիրությունների: Միջազգային մասնագիտական գրականությունից ստացված տվյալների համաձայն ներկայումս տրիխոմոնոսային վիրուլենտությունը կախված է երկու հիմնական գործոններից՝ ցիտոադիեզիվությունից և ցիտոտոքսիկությունից: Հեշտոցային տրիխոմոնոսը (*Trichomonas vaginalis* (TV) արտաբջջային պարազիտ է, և որպես արտաբջջային մակաբույծ գոյատևելու 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 մակաբույծի անցմանը ամեոբաձևի, որն ավելի շարժուն և կայուն է: Heath-ը (1981) ցույց է տվել, որ տրիխոմոնազի այս ամեոբաձև տրանսֆորմացիան և շարժումները կարևոր են էպիթելի բջիջները վնասելու և ներթափանցելու համար [5]: Սա ենթադրում է, որ մակաբույծը օգտագործում է կա՛մ հարմարվող ոչ սպեցիֆիկ, կա՛մ մի քանի սպեցիֆիկ կապող մեխանիզմներ՝ ադիեզիան միջնորդելու և նրա մորֆոլոգիական վերափոխմանը ազդանշան տալու համար: Միզասեռական ուղու էպիթելիոցիտներին կաչելուց հետո *T. vaginalis* բջիջները կուտակվում են՝ ձևավորելով ամեոբաձև բջիջների ագրեգատներ, այնուհետև տարածվում են լորձաթաղանթի երկայնքով և միջբջջային տարածություններով, քայքայում միջբջջային

կապերը, բազալ թաղանթը՝ թափանցելով ենթաէպիթելային հյուսվածք [6, 7]: Պարագիտի ցիտոտոքսիկությանը նպաստում են արտազատված տարբեր գործոններ, ինչպիսիք են կաթնաթթուն, հիդրոլիտիկ ֆերմենտները՝ հիալուրոնիդազը, գլիկոզիդազները, մուցինազները, ադեզինները, թթու ֆոսֆատազը և այլ [6]: Այս վիրուլենտ գործոնների մեծ մասը արտազատվում է դասական էնդոպլազմատիկ ցանց Գոլջիի համալիր արտազատման մեխանիզմով: Ավելին, հեշտոցային տրիխոմոնոսներն օժտված են նաև վիրուլենտ սպիտակուցների արտադրման ոչ սովորական ուղիներով՝ լիզոսոմալ ուղի և արտաբջջային վեզիկուլներ, որոնք մեծ դեր ունեն բջիջ-բջիջ հաղորդակցման մեջ (տրիխոմոնադ - այլ մակաբույծ, տրիխոմոնա- էպիթելային բջիջ) [8-9]: Վեզիկուլները (էկզոսոմ) պարունակում են ավելի քան 200 սպիտակուցներ և քիչ քանակով գենետիկական նյութ (dsRNA): In vitro և փորձարարական կենդանիների վրա կատարված հետազոտության տվյալներով հաստատված է, որ վեզիկուլները փոխազդում են թիրախ բջջի թաղանթային գլիկոզամինոգլիկանների հետ և էնդոցիտոզի ճանապարհով հայտնվում թիրախ բջջի ներսում, առաջ բերելով դրանց դիսֆունկցիա: Վերջինիս շնորհիվ տրիխոմոնադները նաև հեշտությամբ շրջանցում են մակրոօրգանիզմի իմունաբանական-պաշտպանական այս կամ այն պատնեշը, երբեմն կազմալուծելով այն [10, 11]: Պատկերը ավելի է բարդանում, երբ հիվանդությունը ընթանում է մակաբույծի կողմից առաջացրած յուրահատուկ հեշտոցային միկրոբիոտայով, որը կոչվում է community state type IV (CST-IV): Հեշտոցային տրիխոմոնիազի դեպքում բակտերիալ վագինոզի առաջացումը կազմում է 20-60% դեպքերում, իր հերթին բակտերիալ վագինոզի դեպքում մեծ է տրիխոմոնադներով վարակվելու ռիսկը: Վերջերս կարևորվում է նաև տրիխոմոնիազի կապը արգանդի վզիկի քաղցկեղի և մարդու պապիլոմավիրուսի ու ՄԻԱՎ-ի փոխանցման բարձր ռիսկի հետ, որը բացատրվում է մեխանիկական պատնեշների վնասման և տեղային իմուն վիճակի խանգարման հետ: Նկարագրված է Տրիխոմոնադների և այլ վարակների համակցությունը՝ օրինակ իլամիդիայի, գոնորեայի, մարդու պապիլոմավիրուսի, երկրորդ տիպի հերպեսի հետ: Հաղորդվել է նաև Գարդնարելա վագինալիսի և Տրիխոմոնաս վագինալիսի համակցության ազդեցությունը արգանդի վզիկի քաղցկեղի առաջացման գործընթացում: Տրիխոմոնասը նաև համարվում է միկոպլազմայի շտեմարան [12-18]: Վերջերս հեշտոցային միկրոբիոմի տեսակային կազմի հաջորդ սերնդի սերվենավորմամբ բացահայտվեց նոր միկոպլազմայի տեսակ (*Candidatus Mycoplasma girerdii*), որը 63% ով հայտնաբերվել է տրիխոմոնոս դրական հիվանդների մոտ և նախնական բնութագրվում է որպես մակաբույծի պարտադիր սիմբիոնթ [19]: Մակաբույծի և վերջիններիս հետ փոխազդեցության մեխանիզմները դեռևս լիաժեք ուսումնասիրված չեն: Հայտնի է, որ պերինատալ բարդությունները ներառում են ինքնաբեր վիժումները, վաղաժամ ծննդաբերությունները, պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռումը, ցածր քաշով նորածինների ծնունդը և այլն: Mann et all. ցույց են տվել անգամ մայրական տրիխոմոնոսային վարակի և երեխաների ինտելեկտուալ զարգացման միջև կապը [20-21]:

Հայտնի է, որ վիրուսները կարող են վարակել և բազմանալ միաբջիջ նախակենդանիների մեջ, մի երևույթ, որը կոչվում է վիրուսային մակաբուծություն կամ հիպերպարագիտիզմ: Վիրուսները, որոնք բացառապես մակաբույծում են մակաբույծ նախակենդանիների վրա, հայտնի են որպես մակաբուծական նախակենդանի վիրուսներ (parasitic protozoan viruses (PPVs)): PPV-ները ազդում են նախակենդանիների մորֆոլոգիայի, ֆենոտիպերի, պաթոգենության և աճի տեմպերի վրա՝ դառննելով ավելի բարդ մակաբույծ-տեր փոխազդեցությունները: Շատ ուսումնասիրություններ հաստատում են այն տեսությունը, որ վիրուսային վարակները փոփոխում են մակաբույծ-տեր փոխազդեցությունները և դրանց մասին գիտելիքները շատ սահմանափակ են: Վերջին տասնամյակների մոլեկուլային կենսաբանության զարգացումները հնարավորություն տվեց բացահայտել մակաբույծի վիրուլենտության վրա ազդող ևս մեկ կարևոր գործոն՝

տրիխոմոնոսներ վարակվածությունը վիրուսներով [22]: Վիրուսանման մասնիկները տրիխոմոնոսներում առաջին անգամ նկարագրվել են դեռ 1985թ-ին: Հետագայում հաստատվել են որպես երկշղթա ՌՆԹ պարունակող վիրուսներ, որոնք ախտահարում են նախակենդանիներին: Այդ ժամանակներից ի վեր զգալի առաջընթաց է գրանցվել հատկապես վիրուսի մոլեկուլային և կառուցվածքային առանձնահատկությունների ուսումնասիրման հարցում: Տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուսը, Տրիխոմոնասվիրուսը (*Trichomonas vaginalis virus (TVV)* պատկանում է *Totiviridae* ընտանիքին, գենոմը ներկայացված է դրական և բացասական շղթա մոնոսեգմենտավորված 4,5-5,5 կիլոբազային գույգ (kbp) ՌՆԹ-ով և ՌՆԹ-պոլիմերազ ֆերմենտով՝ գենետիկ նյութը կրկնապատկելու համար: Գենոմը շրջապատված է 85 կԴա, 120 ենթամիավորից բաղկացած, իկոսաեդրիկ կապսիդով: Կապսիդի եռաչափ (3D) հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ամբողջ կապսիդի վրա տեղակայված են խողովակներ (channels): Այս խողովակները նպաստում են վիրուսի գենետիկական նյութի արտազատմանը դեպի տրիխոմոնադի ցիտոպլազմա, որն ավելի հաճախ կարելի է հայտնաբերել Գոլջիի համալիրի, պլազմատիկ թաղանթի մոտ՝ վակուոլների և էնդոցիտոզի բշտերի մեջ [23-25]: Վիրուսային մասնիկների կապը վերը նշված ուլտրակառուցվածների հետ նպաստում է տրիխոմոնադների միջև վիրուսի փոխանցմանը: Հայտնի է, որ տրիխոմոնադները բազմանում են անսեռ բաժանման ձևով՝ երկուական տրոհման միջոցով, որը միտոտիկ տրոհման ձև է: Ենթադրվում է, որ վիրուսի փոխանցումը կատարվում է ուղղահայց ձևով՝ հենց այս երկուական տրոհման ժամանակ [25, 26]: Վիրուսուղղիական հետազոտություններով տրիխոմոնաս վագինալիսի վարակվածությունը TVV-ով տատանվում է լայն շրջանակներում: Մի քանի ուսումնասիրություններ (Կորեա, Իրան, Եգիպտոս, Ֆիլիպիններ) արձանագրել են ցածր վարակվածություն՝ մոտ 14-20 % [27-30]: Այնուամենայնիվ, շատ այլ հետազոտություններ արձանագրել են վարակվածության բարձր մակարդակ՝ 40-100 % ամբողջ աշխարհում [31-33]: Այս տոկոսային տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել տեխնիկական և կլինիկական մի շարք գործոններով: Wendel et al. և Graves et al. հայտնաբերել են, որ TVV-ներով վարակված տրիխոմոնադները առավել հաճախ հանդիպում են մեծ տարիքում (միջին տարիքը՝ 38 տարեկան): Հեղինակները ենթադրում էին, որ տրիխոմոնիագով վարակված մեծ տարիքի կանայք ունեն ավելի ցածր իմունային հսկողություն TVV-ի դեմ [34, 35]: Միննոյն ժամանակ, Heidary et al. կապ չեն գտել գտել TVV մեկուսացվածների և ավելի մեծ տարիքի միջև [36]: Այսպիսով, TVV-ի վարակվածության և տարիքի միջև կապը մնում է հակասական, և անհրաժեշտ են լրացուցիչ ուսումնասիրություններ: Մինչ օրս հիմնվելով ֆիլոգենետիկ վերլուծությունների և գենոմային հաջորդականությունների համեմատության վրա նկարագրվել են TVV հինգ շտամներ կամ ենթատեսակներ (TVV1, TVV2, TVV3, TVV4, TVV5): Հայտնի է, որ TVV-ի տարբեր ենթատեսակներ կարող են միաժամանակ գոյակցել նույն TV իզոլատում: Մրանցից յուրաքանչյուրը և դրանց տարբեր գուգակցումները կարող են տարբեր ձևով անդրադառնալ տրիխոմոնիագի կլինիկական պատկերի և բուժման արդյունավետության վրա: TVV 1 առաջինն է հայտնաբերվել և առավել հաճախ հանդիպող տարբերակն է, որին հաջորդում են TVV 2 և TVV 3, առավել քիչ տարածվածը TVV 4 է: TVV -5 հայտնաբերվել է վերջերս և ամենքիչն է ուսումնասիրված: TVV շատ դեպքերում դիտարկվում է որպես տրիխոմոնադների վիրուլենտության գործոն և իր հերթին բարձրացնում է այլ վիրուլենտ գործոնների արտադրությունը, հարուցիչ պաթոգենությունը՝ փոփոխելով հիվանդության կլինիկական ընթացքը և բուժման էֆֆեկտիվությունը [25]: TVV1-ը և TVV2-ը կապված են սեռական օրգանների ախտանիշների ծանրության հետ, մինչդեռ TVV2-ը և TVV3-ը ներգրավված են ցիտոպլազմայում, այնպես էլ բջիջների մակերեսին իմունոգեն P270-ի սպիտակուցի էքսպրեսիայի բարձացման մեջ, որը պատասխանատու է բորբոքային պատասխանի

ավելացման համար [37, 38]: Կարևոր է նշել, որ TVV-ի առկայությունը և նրա հարաբերակցությունը կլինիկական ախտանիշների հետ գրականության մեջ անհամատեղելի են և պահանջում են հետագա ուսումնասիրության: Գերխնդիրներից է նաև տրիխոմոնիազի բուժման տարբերակը TVV-ների առկայության դեպքում: Այս ուղղությամբ ինտենսիվ աշխատանքները շարունակվում են: Fichorova et al. առաջին անգամ ցույց են տվել, որ TVV-ն կտրուկ վերակարգավորում է մարդու պրոբոբոքային պատասխանը, որոնք միջնորդավորված են TLR3 (toll-like receptor) և ինտերֆերոնի կարգավորիչ գործոնի (IRF)-3 ազդանշանային ուղիների միջոցով: Ավելին, Fichorova et al. առաջին անգամ ցույց տվեցին, որ սովորական հակապարագիտար դեղամիջոցները, ինչպիսիք է առաջին ընտրության մետրոնիդազոլը, կարող են խորացնել TV-ի հետ կապված բորբոքային պատասխանը, քանի որ վնասված և քայքայված պարագիտներից արտագատվում են TVV վիրուսները, որոնք օգտագործելով էնդոսոմալ ազդանշանային ուղին ավելի են ուժեղացնում հակապարագիտար իմուն համակարգը, ներառյալ IL-8, մակրոֆագային բորբոքային սպիտակուց (MIP)-3 α , ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IFN- β և այլն [39-41]: Բորբոքային այս ցիտոկինների և քեմոկինների բարձր մակարդակը կանխատեսական նշանակություն ունի վաղաժամ ծննդաբերության համար [42]: Այս բացահայտումները ներառում են TVV-ն մի մեխանիզմի մեջ, որը կարող է բացատրել, թե ինչու ներկայիս հակապարագիտար թերապիան չի կանխում վաղաժամ ծննդաբերությունը, նույնիսկ այն դեպքում երբ դիտվել է մակաբույծի լրիվ վերացում և նույնիսկ կարող է բերել TV վարակի հետ կապված բորբոքային բարդությունների [43]: Տրիխոմոնիազի բուժման համար ներկայումս որպես ընտրության դեղամիջոցներ առաջարկվում են նիտրոմիդազոլային շարքի դեղերը [44]: Գրականությունից ստացված տվյալներով տարբեր երկրներում տրիխոմոնիազի ժամանակ դիտվող դեղակայունությունը աճ է գրանցել, սակայն այն անբավարար է ուսումնասիրված: Ուսումնասիրություններից մեկում կորելիացիա է դիտվել TV-ի գենոմի կետային մուտացիայի և դեղակայունության միջև: Էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների առկայությունը կարող է բացատրել հեշտոցի անբարենպաստ միջավայրին, տիրոջ իմուն ռեակցիային և դեղորայքային թերապիային նրանց դիմակայելու կարողությունը: Մյուս կողմից տրիխոմոնասվիրուսով վարակվածությունը օգնում է մակաբույծին՝ դարձնելով նրան ավել կայուն հեշտոցային միկրոֆլորայի մեջ և առաջացնելով յուրահատուկ միմիկրիա՝ շեղելով դեպի հակավիրուսային իմուն պատասխանը, որը սակայն ի վիճակի չէ էլիմինացնել վարակը: Այս տեսանկյունից կարևոր խնդիրներից է հասկանալ վիրուսային ենթատեսակներից կապված հեշտոցի միկրոբիոտայի կազմի և ֆունկցիոնալ ներուժը, որոնք հնարավոր է նպաստում են այս սիմբիոզի կայունացմանը և նաև այլ վարակների մոդուլացումը:

Վերոհիշյալը հիմնավորում է տրիխոմոնիազով հիվանդ հղիների շրջանում *Trichomonas vaginalis* վիրուսների դերի համալիր ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը՝ նպատակ ունենալով բարելավել ռիսկերի գնահատումը, կանխարգելման և բուժման ռազմավարությունները:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴՍԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

ա) Govender Y., Chan T., Yamamoto H. S., Budnik B., Fichorova R. N. **The role of *Trichomonas vaginalis* virus in the inflammatory response to *Trichomonas vaginalis***: *mBio*, 2016, Vol. 7, No. 4. doi:10.1128/mBio.00177-16

Govender-ի և համահեղինակների աշխատանքը նվիրված է *Trichomonas vaginalis virus*-ի (TVV) դերի ուսումնասիրությանը տրիխոմոնիազի ժամանակ առաջացող բորբոքային պատասխանի ձևավորման մեջ: Հոդվածի հիմնական նպատակն է պարզել, թե արդյոք պրոտոզոայի ներսում գտնվող վիրուսային գործոնը կարող է ազդել հյուրընկալ

օրգանիզմի իմունաբանական արձագանքի ինտենսիվության վրա և փոփոխել հիվանդության պաթոգենեզը:

Հեղինակները համեմատել են TVV-դրական և TVV-բացասական *Trichomonas vaginalis* շտամների ազդեցությունը մարդու վազինալ էպիթելային բջիջների և իմունային բջիջների վրա: Հետազոտության ընթացքում ցույց է տրվել, որ TVV-դրական շտամներով վարակումը ուղեկցվում է պրոբոբոբային ցիտոկինների՝ մասնավորապես IL-8, IL-6 և TNF- α , ավելի բարձր արտադատմամբ: Նշվում է, որ այս ազդեցությունը պայմանավորված է վիրուսային երկշղթա ՌՆԹ-ի կողմից բնածին իմունային համակարգի ակտիվացմամբ՝ TLR3-միջնորդավորված ազդանշանային ուղիների միջոցով:

Հոդվածում կարևոր դիտարկում է այն, որ հակապարազիտային բուժման ընթացքում *T. vaginalis* բջիջների քայքայումը կարող է հանգեցնել TVV-ի և նրա գենետիկական նյութի ազատմանը, ինչի արդյունքում հնարավոր է բորբոքային արձագանքի հետագա ուժեղացում: Այս եզրահանգումը հեղինակներին թույլ է տալիս ենթադրել, որ տրիխոմոնիազի որոշ դեպքերում բորբոքման արտահայտվածությունը կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն պրոտոզոայի առկայությամբ, այլ նաև նրա ներսում գտնվող վիրուսային գործոնով:

Աշխատանքի ուժեղ կողմը կայանում է կիրառված փորձարարական մոդելների և մեթոդների տրամաբանական համադրության մեջ, ինչը հնարավորություն է տալիս բացահայտել TVV-ի դերը որպես ակտիվ կենսաբանական գործոն: Հեղինակները TVV-ը ներկայացնում են ոչ թե որպես երկրորդային էնդոբիոնտ, այլ որպես պաթոգենեզի վրա ազդող գործոն, որը կարող է մոդուլացնել հյուրընկալ օրգանիզմի իմունային պատասխանը: Այս մոտեցումը ընդլայնում է տրիխոմոնիազի պաթոգենեզի ժամանակակից պատկերացումները:

Միաժամանակ, հոդվածի սահմանափակումը պայմանավորված է նրանով, որ հետազոտությունը իրականացվել է հիմնականում փորձարարական պայմաններում և չի ներառում կլինիկական տվյալների համեմատական վերլուծություն: Մասնավորապես չեն ուսումնասիրվել այն պոպուլյացիաները, որոնցում իմունային համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակը ֆիզիոլոգիապես փոփոխված է, ինչպիսիք են հղիները, ինչի պատճառով արդյունքների կլինիկական ընդհանրացումը տվյալ խմբի համար սահմանափակ է:

Այսպիսով, Govender և համահեղինակների աշխատանքը կարևոր հիմնարար հետազոտություն է, որը ցույց է տալիս *Trichomonas vaginalis virus*-ի մասնակցությունը բորբոքային գործընթացների ձևավորման մեջ և ընդգծում է տրիխոմոնիազի պաթոգենեզի բազմազործոն բնույթը: Մինևույն ժամանակ, հոդվածը սահմանափակվում է փորձարարական մոդելներով և չի ներկայացնում տվյալներ TVV-ների ազդեցության վերաբերյալ հղիության ընթացքում, ինչը մատնանշում է տվյալ ուղղությամբ հետագա կլինիկական ուսումնասիրությունների անհրաժեշտությունը:

p) Graves K. J., Ghosh A. P., Schmidt N., Augostini P., Secor W. E., Schwebke 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, Clinical Infectious Diseases*, 2019, Vol. 69, No. 12, p. 2170–2176, DOI – 10.1093/cid/ciz146

Հոդվածում ուսումնասիրվել է *Trichomonas vaginalis virus*-ների (TVV) տարածվածությունը տրիխոմոնիազով հիվանդ կանանց շրջանում և դրանց հնարավոր կապը մի շարք կլինիկական և ժողովրդագրական ցուցանիշների հետ:

Ուսումնասիրության նպատակն է եղել գնահատել TVV-ի առկայությունը *Trichomonas vaginalis*-ի իզոլյատներում և դիտարկել դրա հնարավոր արտացոլումը հիվանդության կլինիկական ընթացքի և բուժման հետ կապված որոշ տվյալների վրա:

Ուսումնասիրությունը իրականացվել է դիտողական դիզայնով: Տրիխոմոնիազով ախտորոշված կանանցից ստացված կլինիկական նմուշներից մեկուսացվել են *T. vaginalis* շտամներ, որոնցում TVV-ի առկայությունը որոշվել է մոլեկուլյար մեթոդների կիրառմամբ: Հետագայում կատարվել է TVV-դրական և TVV-բացասական իզոլյատների համեմատական վերլուծություն: Վերլուծության շրջանակում գնահատվել են հիվանդների տարիքը, սոցիալ-ժողովրդագրական որոշ տվյալներ, հիվանդության կլինիկական գանգատների բնույթը, վարակի կրկնելիության մասին տեղեկությունները, ինչպես նաև մետրոնիդազոլի նկատմամբ զգայունության ցուցանիշները:

Հոդվածում նշվում է, որ TVV-ը հաճախ հանդիպում է *T. vaginalis*-ում, ինչը հաստատում է վիրուսների լայն տարածվածությունը այս պրոտոզոայի մեջ: Մինևս ժամանակ, TVV-ի առկայությունը դիտարկվել է տարբեր կլինիկական դրսևորումների համատեքստում՝ առանց առանձնացված ենթախմբերի ձևավորման: Արդյունքները ներկայացված են համեմատական ձևով՝ ընդգծելով, որ ուսումնասիրված ցուցանիշների շրջանակում TVV-ով պարունակող և չպարունակող իզոլյատների միջև նկատելի կլինիկական տարբերություններ չեն արձանագրվել:

Աշխատանքում առանձին անդրադարձ է կատարվել նաև մետրոնիդազոլի նկատմամբ զգայունությանը՝ որպես տրիխոմոնիազի բուժման կարևոր գործոն: Այս համատեքստում ներկայացված տվյալները ցույց են տալիս, որ TVV-ի առկայությունը չի ուղեկցվել դեղի նկատմամբ զգայունության ակնհայտ փոփոխություններով: Սակայն հոդվածում նշված է, որ տվյալ վերլուծությունը հիմնված է սահմանափակ թվով չափորոշիչների վրա և չի ներառում բուժման երկարաժամկետ արդյունքների գնահատում:

Ուսումնասիրության սահմանափակումներից է դիտողական դիզայնը, որը չի թույլ տալիս գնահատել պատճառահետևանքային կապերը TVV-ի և կլինիկական ցուցանիշների միջև: Բացի այդ, վերլուծության շրջանակում չեն դիտարկվել առանձին պոպուլյացիաներ կամ հատուկ կլինիկական վիճակներ: Մասնավորապես, ուսումնասիրությունը կատարվել է ոչ հղի կանանց շրջանում, և հղիության ընթացքում տրիխոմոնիազի կլինիկական ընթացքի կամ հղիության ելքերի հետ կապված տվյալներ հոդվածում չեն ներկայացվում: Նույնպես չեն քննարկվում TVV-ի հնարավոր կենսաբանական մեխանիզմները տիրոջ օրգանիզմի մակարդակում:

ԳԻՏԱԿԱՆ ՆՈՐՈՒՅԹԸ

1. Կատարվելու է հղիների տրիխոմոնիազ հիվանդության կլինիկական ընթացքի և բարդությունների ուսումնասիրություն՝ հիվանդության հարուցիչ (*Trichomonas vaginalis*) էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների, դրանց ենթատեսակների և համակցությունների դիտարկմամբ:
2. Գնահատվելու է *Trichomonas vaginalis*-ի էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների, դրանց տարբեր տեսակների և համակցությունների հնարավոր կապը տրիխոմոնիազ ունեցող հղիների կլինիկական տարբեր փոփոխականների հետ, ինչը թույլ կտա բացահայտել վարակի ներբջջային առանձնահատկությունների և հղիության ընթացքում արձանագրվող անբարենպաստ ելքերի՝ ինքնաբեր վիժման, վաղաժամ ծննդաբերության, պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռման և մեռելաձնության միջև հնարավոր փոխկապակցությունները:

3. Ուսումնասիրվելու է *Trichomonas vaginalis*-ի էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների, դրանց տարբեր տեսակների և համակցությունների ազդեցությունը հղիների հեշտոցային միկրոբիոմի տեսակային կազմի և զուգակցված այլ սեռավարակների առանձնահատկությունների վրա:

4. Ձևակերպվելու է տրիխոմոնիազով հիվանդ հղիների բուժման և բարդությունների կանխարգելմանն ալգորիթմներ՝ հիմնված վիրուս-մակարոյծ-հյուրընկալ օրգանիզմ փոխազդեցությունների առանձնահատկությունների վրա:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել տրիխոմոնազների էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների, դրանց ենթատեսակների և զուգակցումների ազդեցությունը տրիխոմոնիազ ունեցող հղիների հեշտոցային միկրոֆլորայի, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և բարդությունների ձևավորման, ինչպես նաև հղիության անբարենպաստ ելքերի՝ ինքնաբեր վիժման, պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռման և վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկի վրա:

Այս համատեքստում առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները

1. Ուսումնասիրել տրիխոմոնազների էնդոսիմբիոնտների (Տրիխոմոնասավիրուսի 5 շտամները և հսկա վիրուսներ) բաշխում
2. Նույնակացնել ներտրիխոմոնազային վիրուսները, դրանց տեսակները և զուգակցումները կլինիկական ախտանիշների, կրկնվող տրիխոմոնիազների, ռեցիդիվների, հեշտոցային դիսբիոզների հետ:
3. Ուսումնասիրել վիրուսների ներկայության/բացակայության ազդեցությունը բուժման ելքերի վրա
4. Հեշտոցային միկրոբիոմի տեսակային կազմի փոփոխությունների վերլուծություն՝ կախված էնդոսիմբիոնտ վիրուսներից կամ նրանց զուգակցումների առկայությունից
5. Ուսումնասիրել տրիխոմոնազների ֆիզիոլոգիական և մորֆոլոգիական փոփոխությունները կախված վիրուսների ներկայությունից /բացակայությունից in vitro

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՄԱԿԸ

ա) Պրոսպեկտիվ:

Դեպք-հսկիչ հետազոտության դիզայնի համար ընտրանքի ծավալի հաշվարկը կատարվել է ըստ Ֆլեյսի հայտնի բանաձևի.

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (P_0(1 - P_0) + P_1(1 - P_1))}{(P_0 - P_1)^2}$$

$$P_1 = \frac{OR * P_0}{1 - P_0 + OR * P_0}$$

որտեղ՝

$Z_{\alpha/2}$ հավաստիության գործակիցն է 95% վստահության մակարդակի համար
և հավասար է 1.96-ի,

Z_{β} վիճակագրական հզորությանը համապատասխանող գործակիցն է.
80% հզորության դեպքում $Z_{\beta} = 0.84$,

Pօհսկիչ խմբում ուսումնասիրվող գործոնի (էքսպոզիցիայի) տարածվածությունն է,

P₁ դեպքերի խմբում նույն գործոնի սպասվող տարածվածությունն է, որը հաշվարկվում
է Odds Ratio-ի հիման վրա,

OR շանսերի հարաբերությունն է (Odds Ratio), որը բնութագրում է ուսումնասիրվող
գործոնի և էլքի միջև կապի ուժը, ընդունվել է 2,5

Հսկիչ խմբում ուսումնասիրվող գործոնի տարածվածությունը ըստ գրականության
տվյալների 30% ընդունելու, ակնկալվող ազդեցության չափը $OR = 2.5$, նշանակալիության
մակարդակը $\alpha = 0.05$ և վիճակագրական հզորությունը 80% սահմանելու դեպքում,
անհրաժեշտ նվազագույն ընտրանքի ծավալը կկազմի 79 դեպք և 79 հսկիչ:

Վիճակագրական վերլուծություն

Դեպք-հսկիչ հետազոտությունը նկարագրվելու է նկարագրական վիճակագրության
կիրառմամբ: Բոլոր ստացված տվյալները գնահատվելու են ըստ իրենց բաշխման
բնույթի: Հետազոտության մասնակիցների սոցիալ-ժողովրդագրական և կլինիկական
ցուցանիշների վերլուծության ընթացքում որակական փոփոխականները
ներկայացվելու են բացարձակ թվերով և տոկոսային արտահայտությամբ (n, %), իսկ
քանակական փոփոխականները՝ կախված բաշխումից. նորմալ բաշխման դեպքում
ներկայացվելու են միջին արժեքը և ստանդարտ շեղումը (SD) կամ միջինի ստանդարտ
սխալը (SE), իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ մեդիանը և միջքվարտիլային միջակայքը
(IQR):

Խմբերի միջև համեմատությունների իրականացման նպատակով երկու անկախ
ընտրանքների դեպքում կկիրառվի երկկողմանի t թեստ, իսկ նույն մասնակցի մոտ
ժամանակի ընթացքում քանակական ցուցանիշների փոփոխությունները գնահատելու
համար կկիրառվի կախյալ ընտրանքների t թեստ (paired samples t-test): Որակական
փոփոխականների միջև կապի գնահատման համար կօգտագործվի χ^2
(համապատասխանության գործակցի) թեստը կամ, անհրաժեշտության դեպքում, Fisher-
ի ճշգրիտ թեստը: Երկու խմբերում որակական փոփոխականների տարածվածության
համեմատության համար կկիրառվի Z թեստ:

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹՈՐ ԵՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության հիմնական խմբի մեջ ներառման չափանիշներն են.
«Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և
գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ» ՓԲԸ հաշվառված, 18-45 տարեկան, 12-
40 շաբաթական, միապտուղ հղիներ, որոնց նախածննդյան հսկողության առաջին այցին
ստացված միզասեռական քսուքի լաբորատոր հետազոտությամբ հայտնաբերվել են
տրիխոմոնոզներ՝ անկախ ախտանիշների առկայությունից կամ բացակայությունից և
հայտնել են բանավոր ու գրավոր համաձայնություն հետազոտությանը մասնակցելու
համար (տեղեկացված համաձայնագրի առկայություն): Հսկիչ խմբում կընդգրկվեն
հետազոտության մեջ ներառման նույն չափանիշներով, սակայն հեշտոցային քսուքի
լաբորատոր հետազոտությամբ տրիխոմոնոզներ չհայտնաբերված հղիներ:

Հետազոտության բացառման չափանիշներն են՝ վերջին 4 շաբաթների ընթացքում
համակարգային կամ տեղային հակաբակտերիալ, հակասնկային կամ
հակավիրուսային դեղամիջոցների օգտագործումը, հեշտոցային ակտիվ

արյունահոսությունը կամ վերջին 2 շաբաթների ընթացքում կատարված գինեկոլոգիական/հեշտոցային միջամտությունը, բազմապատուղ հղիությունը, իմունային համակարգի խանգարումները, իմունոսուպրեսիվ դեղամիջոցների կիրառումը, ինչպես նաև տեղեկացված համաձայնություն տալու անկարողությունը կամ հրաժարումը:

Հետազոտությունը բազմադիսցիպլինար է՝ կազմված կլինիկական ու լաբորատոր բաղադրիչներից: Հետազոտության հիմնական նյութ է հանդիսանում հղիներից ստացված միզասեռական քսուքը, որի նմուշառումը կատարվելու է որակավորված մանկաբարձ-գինեկոլոգների (հետազոտողներ) կողմից, այնուհետև ստացված նյութը ենթարկվելու է լաբորատոր ժամանակակից մոլեկուլային-կենսաբանական հետազոտությունների նպատակ ունենալով հայտնաբերել տրիխոմոնադ ասոցացված վիրուսները, գնահատել դրանց փոխադարձ ազդեցությունները և ուսումնասիրել հնարավոր կապերը կլինիկական պատկերի հետ: Բացի միզասեռական քսուքի նմուշառմանը կատարվելու է նաև հղիների սեռական ուղիների զննում, ամբուլատոր քարտերից և/կամ հիվանդության պատմագրերից հղիության ընթացքին, բարդություններին, ինչպես նաև տրիխոմոնիազ հիվանդությանը վերաբերվող տվյալների հավաքագրում: Արդյունքում կատարվելու է ստացված կլինիկական և լաբորատոր տվյալների համադրում, վիճակագրական վերլուծություններ, ինչպես նաև մշակվելու են հղիների տրիխոմոնիազի բարդությունների վարման և կանխարգելման գիտահեն մոտեցումներ:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

Նշված հետազոտություն կազմում է ամբիոնի գիտկան թեմայի մաս:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

| Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ | | Քանակ | Ժամանակահատված Աշուն/գարուն |
|--|-------------------------------|-----------|-----------------------------|
| 1. | Ընդհանուր կրթական դասընթացներ | 20 կրեդիտ | 2026 գարուն |
| 2. | Մասնագիտական դասընթացներ | 20 կրեդիտ | 2026 աշուն |
| 3. | Որակավորման քննություններ | | 2026, 2029 |

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

| Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ | | Ժամանակաշրջան |
|--|--|---------------|
| 1. | Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն | 2025 - 2030 |
| 2. | Հետազոտության մեթոդների տիրապետում | 2024 - 2025 |
| 3. | Ընթացիք ատեստավորում (1) | 2026 |
| 4. | Հետազոտությունների նյութերի հավաքում | 2025- 2027 |
| 5. | Ընթացիք ատեստավորում (2) | 2027 |
| 6. | Գիտական հոդվածների հրատարակում | 2024-2029 |
| 7. | Ընթացիք ատեստավորում (3) | 2028 |
| 8. | Մեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված | 2028-2029 |
| 9. | Աշխատանքի ձևակերպում | 2029 |
| 10. | Ամփոփիչ ատեստավորում | 2029 |
| 11. | Զեկույցների ներկայացում | 2026-2029 |
| 12. | Գործուղումներ | 2026-2028 |
| 13. | Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն | 2030 մայիս |
| 14. | Ատենախոսության պաշտպանություն | 2030 նոյեմբեր |

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

1. Ghardyan G, Abrahamyan L, Julhakyanyan K, Davtyan H, Martirosyan N, Arakelova E, Avagyan H, Hakobyan S, Vardanyan T, Karalyan N, Karalyan Z. Presence of Protozoan Viruses in Vaginal Samples from Pregnant Women and Their Association with Trichomoniasis. *Pathogens*. 2025 Aug 1;14(8):764. doi: 10.3390/pathogens14080764. PMID: 40872274; PMCID: PMC12389363.
2. Ղարոյան Գ. Կ. «Տրիխոմոնոս վագինալիս վիրուսի (TVV) ազդեցությունը կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի վրա» Բժշկություն, կրթություն, գիտություն, № 37, մայիս, 2024թ. , էջ 70-76, DOI:10.56936/18291775-2024.37-70
3. Աբրահամյան Ռ.Ա. , Ղարոյան Գ. Կ. , Աբրահամյան Լ. Ռ. , Աբրահամյան Ս. Հ. , Ջուլիակյան Կ. Ս. «Կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի առանձնահատկությունները», Հայաստանի բժշկագիտություն, №2, 2024թ. , էջ 19-33, DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-19

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ ՑԱՆԿ

1. WHO, Trichomoniasis, 16 October 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trichomoniasis>
2. Van Gerwen OT, Muzny CA. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1666.
3. Cotch M F. Program and abstracts of the 30th Interscience 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.
4. Van Der Pol B. *Trichomonas vaginalis* infection: the most prevalent nonviral sexually transmitted infection receives the least public health attention. *Clin. Infect. Dis.*44(1), 23–25 (2007)
5. Heath JP. 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.
6. Ryan CM, de Miguel N, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. *Essays Biochem* 2011;51:161-175
7. Leherker MW, Sweeney D. Trichomonad invasion of the mucous layer requires adhesins, mucinases, and motility. *Sex Transm Infect* 1999;75(4):231–238.
8. Provenzano D, Khoshnan A, Alderete JF. Involvement of dsRNA virus in the protein composition and growth kinetics of host *Trichomonas vaginalis*. *Arch Virol* 1997; 142: 939–952.
9. Twu 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
10. Zimmann N., Rada P., Žárský V., Smutná T., Záhonová K., Dacks J., et al. (2021). Proteomic analysis of *Trichomonas vaginalis* phagolysosome, lysosomal targeting, and unconventional secretion of cysteine peptidases. *Mol. Cell. Proteomics* 21:100174. 10.1016/J.MCPRO.2021.100174
11. Olmos-Ortiz L. M., Barajas-Mendiola M. A., Barrios-Rodiles M., Castellano L. E., Arias-Negrete S., Avila E. E., et al. (2017). *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify

- the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice. *Parasite Immunol.* 39:e12426. 10.1111/PIM.12426
12. Rai A. K., Johnson P. J. (2019). *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles are internalized by host cells using proteoglycans and caveolin-dependent endocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116 21354–21360. 10.1073/pnas.1912356116
 13. 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.
 14. 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;**ii**:333–337.
 15. Heine P, McGregor J A. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol.* 1993;**36**:137–144.
 16. 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.
 17. Raffone A, Travaglino A, Angelino A, Esposito R, Pontillo M, Mollo A, Santoro A, Zannoni GF, Insabato L, Sansone M, Zullo F. *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis* infections and the risk of persistence or progression of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract.* 2020 Dec;216(12):153234. doi: 10.1016/j.prp.2020.153234.
 18. Dessì D, Margarita V, Cocco AR, Marongiu A, Fiori PL, Rappelli P. *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis*: new tales of two old friends. *Parasitology.* 2019 Aug;146(9):1150-1155. doi: 10.1017/S0031182018002135.
 19. Martin DH, Zozaya M, Lillis RA, Myers L, Nsuami MJ, et al. Unique vaginal microbiota that includes an unknown *Mycoplasma*-like organism is associated with *Trichomonas vaginalis* infection. *J Infect Dis* 2013; 207:1922–31
 20. Mann JR, McDermott S, Barnes TL, Hardin J, Bao H, Zhou L. Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann Epidemiol* 2009;19(12):891- 899.
 21. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2014;41(6):369-376.
 22. Graves KJ, Ghosh AP, Kissinger PJ, Muzny CA. *Trichomonas vaginalis* virus: a review of the literature. *Int J STD AIDS* 2019;30(5):496-504
 23. Benchimol M, Chang TH and Alderete JF. Visualization of new virus-like-particles in *Trichomonas vaginalis*. *Tissue Cell* 2002; 34: 406–415.
 24. 5. Benchimol M, Monteiro S, Chang TH, et al. Virus in *Trichomonas* – an ultrastructural study. *Parasitol Int* 2002; 51: 293–298
 25. Goodman RP, Ghabrial SA, Fichorova RN, Nibert ML. *Trichomonasvirus*: a new genus of protozoan viruses in the family Totiviridae. *Arch Virol* 2011; 156(1): 171–179
 26. Schwebke JR and Burgess D. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 794–803, table of contents.
 27. . El-Gayar EK, Mokhtar AB, Hassan WA. Molecular characterization of double-stranded RNA virus in *Trichomonas vaginalis* Egyptian isolates and its association with pathogenicity. *Parasitol Res* 2016;115(10): 4027e36
 28. . Fraga J, Rojas L, Sario I, et al. Genetic characterization of three Cuban *Trichomonas vaginalis* virus. Phylogeny of Totiviridae family. *Infect Genet Evol* 2012; 12: 113–120.

29. Kim JW, Chung PR, Hwang MK, Choi EY. Double-stranded RNA virus in Korean isolate IH-2 of *Trichomonas vaginalis*. *Korean J Parasitol* 2007;45:87e94.
30. Rivera WL, Justo CA, Relucio-San Diego MA, Loyola LM. 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.
31. Fichorova RN, Lee Y, Yamamoto HS, Takagi Y, Hayes GR, et al. Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy. *PLoS One* 2012;7:e48418.
32. Luz Becker D, dos Santos O, Frasson AP, de Vargas Rigo G, Macedo AJ, 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.
33. Wendel KA, Rompalo AM, Erbeding EJ, Chang TH, Alderete JF. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* infecting patients attending a sexually transmitted diseases clinic. *J Infect Dis* 2002;186:558e61.
34. Graves KJ, Ghosh AP, Schmidt N, Augostini N, Secor WE, Schwebke JR, Martin DH, Kissinger PJ, Muzny CA. *Trichomonas vaginalis* virus among women with trichomoniasis and associations with demographics, clinical outcomes, and metronidazole resistance. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2170-2176.
35. Wendel KA, Rompalo AM, Erbeding EJ, Chang TH, Alderete JF. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* infecting patients attending a sexually transmitted diseases clinic. *J Infect Dis* 2002;186:558e61.
36. 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.
37. Fraga J, Rojas L, Sariago I, Fernández-Calienes A, Nuñez FA. 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; 157:1789–95.
38. Bessarab IN, Nakajima R, Liu HW, Tai JH. Identification and characterization of a type III *Trichomonas vaginalis* virus in the protozoan pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Arch Virol* 2011; 156:285–94
39. Fichorova RN, Buck OR, Yamamoto HS, Fashemi T, Dawood HY, et al. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sex Transm Infect* 2013;89:460e6.
40. Fichorova RN, Lee Y, Yamamoto HS, Takagi Y, Hayes GR, et al. Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy. *PLoS One* 2012;7:e48418.
41. Fichorova RN, Trifonova RT, Gilbert RO, Costello CE, Hayes GR, et al. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infect Immun* 2006;74:5773e9
42. Fichorova RN. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* 2009;83:185e9.
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. *J Virol Methods* 2017; 250: 1–5.
44. 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.

Գիտական ղեկավար՝
Հեռ. 091-40-65-05
e-mail: I_abrahamyan@mail.ru

ստորագրություն

Հայցորդ՝
Հեռ. 098-76-19-00
e-mail: ghardyangegham2@gmail.com

ստորագրություն