



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписка на сайте издателя**  
<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А.  
Загадочный *Achromobacter*
- 14 Диникина Ю.В., Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Колбин А.С., Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Клишко Н.Н.  
Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей: описание клинического случая и результаты многоцентрового исследования

### Антимикробные препараты

- 23 Гомон Ю.М., Колбин А.С.  
Проблемы оценки экономической эффективности антимикробных препаратов: опыт Российской Федерации

### Антибиотикорезистентность

- 31 Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С.  
Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ
- 39 Петрова Л.В., Кузьменков А.Ю., Камышова Д.А., Виноградова А.Г., Гусаров В.Г., Замятин М.Н.  
Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре
- 47 Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Маркелов М.И., Орил А.Р., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А.  
Мониторинг мутаций в гене *UL97* цитомегаловируса, ассоциированных с резистентностью к ганцикловиру, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- 52 Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Зубарева Л.М., Кузьменков А.Ю., Колесникова Е.А., Трушин И.В., Борисов И.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Новикова О.П., Козлов Р.С.  
*Mycoplasma genitalium*: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России

### Микробиологическая диагностика

- 61 Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Муравьев А.А.  
Современные методы капсульного типирования *Streptococcus pneumoniae*: возможности и доступность для практической лаборатории
- 67 Ивойлов О.О., Кочетов А.Г., Тирских К.А.  
Современный подход к хронометражу рабочих мест микробиологической лаборатории

### Опыт работы

- 77 Черкасова Ю.И., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Сгибнев А.В.  
Влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин
- 83 Степанов Н.А., Рукусуева Т.В., Бочанова Е.Н., Боровлева А.В., Ганжа А.В., Носов А.С., Еремина К.И., Соболева В.О.  
Оценка микробного загрязнения смартфонов медицинских работников

## Влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин

Черкасова Ю.И.<sup>1</sup>, Кремлева Е.А.<sup>1,2</sup>, Щетинина Ю.С.<sup>2</sup>, Сгибнев А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» УрО РАН, Оренбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

**Контактный адрес:**

Юлия Игоревна Черкасова  
Эл. почта: yulya.cherkasova.2018@mail.ru

**Ключевые слова:** *Trichomonas vaginalis*, трихомониаз, гидрогеносомы, ионы железа, метронидазол, эффективность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Внешнее финансирование:** исследование проведено без внешнего финансирования.

**Соответствие принципам этики:** все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Цель.** Оценить влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии метронидазолом рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 55 женщин в возрасте 20–30 лет с рецидивирующим трихомониазом после неоднократного неэффективного лечения по стандартным схемам. Все пациентки получали терапию метронидазолом внутрь в таблетках и интравагинально в виде 1% геля. Участницы опытной группы (29 женщин) получали интравагинальную терапию раствором с ионами железа двухвалентного в концентрации, которая была определена в предварительном исследовании как эффективная для потенцирования действия метронидазола. В контрольной группе использовался физиологический раствор. Взятие биологического материала для лабораторных исследований производился до начала лечения, на 4-й, 8-й и 22-й дни исследования. Эффективность терапии оценивали на основании комплекса лабораторных данных (обнаружение *T. vaginalis*, лейкоцитарно-эпителиальный индекс).

**Результаты.** Установлено, что дополнительное применение растворов, содержащих ионы железа двухвалентного в концентрации 8,96 ммоль/л, позволяет увеличить частоту успешных исходов терапии рецидивирующего трихомониаза. На момент завершения терапии *T. vaginalis* была выявлена у 10,3% пациенток опытной группы и у 69,2% пациенток контрольной группы.

**Выводы.** Сочетанное применение метронидазола и раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, позволяет повысить эффективность терапии трихомонадной инфекции. Полученные результаты исследования указывают на возможность местного применения железосодержащих препаратов для повышения эффективности терапии метронидазолом рецидивирующего трихомониаза.

Original Article

## Effect of topical use of solution containing ferrous ions on treatment efficacy in women with recurrent urogenital trichomoniasis

Cherkasova Yu.I.<sup>1</sup>, Kremleva E.A.<sup>1,2</sup>, Shchetinina Yu.S.<sup>2</sup>, Sgibnev A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

<sup>2</sup> Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**Contacts:**

Yuliya I. Cherkasova  
E-mail: yulya.cherkasova.2018@mail.ru

**Key words:** *Trichomonas vaginalis*, trichomoniasis, hydrogenosomes, ferrous ions, metronidazole, efficacy.

**Conflicts of interest:** all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

**External funding source:** no external funding received.

**Conformity with the principles of ethics:** all study participants signed an informed consent form. The study has been approved by the local ethics committee.

**Objective.** To assess effect of topical use of solution containing ferrous ions on efficacy of metronidazole therapy in women with recurrent urogenital trichomoniasis.

**Materials and methods.** The study enrolled 55 women aged of 20–30 years with recurrent trichomoniasis after failures of multiple standard of care regimens. All patients received oral (tablets) and intravaginal (1% gel) metronidazole therapy. Participants in the experimental group (29 women) received intravaginal therapy with a solution of ferrous ions at concentration which was determined as effective for potentiating metronidazole in a previous study. In the control group, saline solution was used. Biological samples for laboratory tests were collected prior to treatment and on treatment days 4, 8 and 22. Treatment efficacy was assessed by laboratory results (detection of *T. vaginalis*, leukocyte-epithelial index).

**Results.** Concomitant use of solutions containing ferrous ions at concentration 8.96 mmol/L can increase frequency of successful treatment outcomes in recurrent trichomoniasis. *T. vaginalis* was detected at the end of therapy in 10.3% of patients from the experimental group and 69.2% of patients from the control group.

**Conclusions.** The concomitant use of metronidazole and solution containing ferrous ions makes it possible to increase the efficacy of therapy for *Trichomonas* infection. The results of the study allow us to consider topical use of iron-containing drugs to increase metronidazole treatment efficacy in recurrent trichomoniasis.

## Введение

*Trichomonas vaginalis* – одноклеточное простейшее семейства *Trichomonadidae*, является этиологическим агентом трихомониаза – самой распространенной невирусной инфекции, передающейся половым путем (ИППП) [1]. Частота встречаемости трихомониаза в человеческой популяции у обоих полов сопоставима [2], тем не менее трихомонадная инфекция у женщин может быть весьма длительной. В пользу этого свидетельствуют данные о частоте выявления *T. vaginalis* у женщин, которая по возрасту имеет бимодальный характер с первым пиком в возрасте 21–22 лет и более высоким вторым пиком в возрасте 48–51 год [3]. Рецидивирующий трихомониаз значительно ухудшает качество жизни и влечет за собой повышение рисков неблагоприятных исходов беременности (включая преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек) [4], увеличивает вероятность заражения другими ИППП [5], потенцирует развитие цитологических аномалий шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека низкого онкогенного риска [6]. Таким образом, своевременная и успешная терапия трихомонадной инфекции определяет репродуктивное здоровье женщины, улучшает качество жизни и способствует улучшению демографической ситуации. Единственным возможным способом лечения трихомонадной инфекции является применение препаратов из группы 5-нитроимидазолов.

Выбор препаратов для лечения трихомониаза (производные 5-нитроимидазолов) обусловлен биологической природой возбудителя, одной из особенностей которой является наличие у трихомонад гидрогеносом-специализированных двухмембранных органелл, служащих для синтеза АТФ в реакциях субстратного фосфорилирования [7]. Возможны два пути активации метронидазола (типичный представитель 5-нитроимидазолов) в трихомонадах: ферментативный путь – при участии железозависимого ферментного комплекса, представленного пируват:ферредоксин-оксидоредуктазой (PFOR) и ферредоксином (Fdx) [8, 9], и не ферментативный путь – восстановление метронидазола железом и тиолами [10]. В результате активации образованные нитрорадикальные анионы метронидазола вызывают одно- и/или двухцепочечные разрывы ДНК *T. vaginalis*, вызывая гибель трихомонад [11, 12]. Кроме того, 5-нитроимидазолы способны оказывать токсическое воздействие, нарушая внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс [13].

Несмотря на множество возможных путей активации 5-нитроимидазолов, отмечается их низкая эффективность в отношении трихомонадной инфекции, что обусловлено реализацией механизмов резистентности трихомонад. Одной из причин резистентности является недостаточность антиоксидантной защиты, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кислорода и способствует развитию аэробной устойчивости – основной формы устойчивости, встречающейся у клинических изолятов [14]. Мутации и полиморфизмы в

генах, кодирующих ферменты, которые в норме определяют восстановление 5-нитроимидазолов, а также увеличение экспрессии поверхностных углеводных генов, которые кодируют белки, участвующие в транспорте лекарств из клеток, – это еще несколько механизмов, объясняющих резистентность некоторых изолятов трихомонад к 5-нитроимидазолам [14].

В связи с этим необходим поиск совершенно новых подходов к терапии трихомониаза или возможных способов потенцирования действия 5-нитроимидазолов. Учитывая, что ранее однократно было показано, что ионы железа двухвалентного способны потенцировать действие метронидазола в отношении трихомонад в условиях *in vitro*, мы решили изучить, будет ли наблюдаться эта закономерность в условиях *in vivo* [15].

**Цель** исследования – оценить влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии метронидазолом рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин.

## Материалы и методы

На базе ОФИЦ УрО РАН (Оренбург) и клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург) было проведено проспективное сравнительное рандомизированное клинико-микробиологическое исследование возможности применения растворов, содержащих ионы двухвалентного железа, совместно с метронидазолом с целью повышения эффективности терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин. Исследование было одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол №212 от 29.10.2018 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации.

Исследование было проведено в 2 этапа. На первом, доклиническом, этапе в условиях *in vitro* осуществлялся подбор оптимальных концентраций железосодержащих растворов для достижения потенцирования антипротозойного эффекта метронидазола. Подбор концентраций осуществлялся *in vitro* на 23 изолятах трихомонад, выделенных от женщин с рецидивирующим трихомониазом. Для получения достоверных результатов о влиянии ионов железа двухвалентного на эффективность метронидазола в отношении трихомонад в ходе исследований были использованы растворы FeCl<sub>2</sub>, FeSO<sub>4</sub>, минеральная вода скважины №33 на территории санатория «Гай» Оренбургской области (бальнеологическое заключение РНЦВМиК №14/249 от 26.04.2000 г.). Таким образом, оценивали антипротозойную эффективность метронидазола в присутствии ионов двухвалентного железа в концентрациях 3 ммоль/л, 7,5 ммоль/л, 15 ммоль/л и в присутствии минеральной воды, содержащей ионы двухвалентного железа в концентрации 8,96 ммоль/л.

Второй этап исследования был проведен с участием 55 женщин в возрасте 20–30 лет с подтвержденным диагнозом трихомониаз, с признаками рецидивирующего течения, наличием информированного согласия пациентки на участие в исследовании и согласием полностью воздерживаться от половых контактов. В исследовании не принимали участие беременные, кормящие грудью, имеющие повышенную чувствительность к используемым препаратам женщины. Также из исследования исключались женщины с менструациями в ожидаемые сроки исследования, женщины с другими ИППП, пациентки, использовавшие antimicrobные препараты или спермициды в период за 30 дней до исследования, иммуномодулирующие средства в период за 3 месяца до исследования.

По результатам предварительного скрининга, 55 участниц исследования были рандомизированы в случайном порядке сторонними лицами, не участвующими в исследовании, на контрольную и опытную группы. В контрольную группу вошли 26 женщин, в опытную группу – 29 женщин. Все пациентки получали терапию метронидазолом в дозе 500 мг внутрь 3 р/сут в течение 7 дней, согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Кроме того, все пациентки получали интравагинальную терапию препаратом Метрогил® гель 1% 1 р/сут в течение 5 дней, согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Пациентки из опытной группы (n = 29) получали интравагинальную терапию водным раствором, содержащим ионы железа, в течение 7 дней путем орошения влагалища (с экспозицией не менее 10 мин.). Пациенткам из контрольной группы (n = 26) осуществляли орошение влагалища физиологическим раствором (с экспозицией не менее 10 мин.). В качестве раствора, содержащего ионы переменной валентности, была использована минеральная вода скважины №33 на территории санатория «Гай» Оренбургской области, содержащая ионы двухвалентного железа и разрешенная для интравагинального применения (Таблица 1).

Во время исследования каждая пациентка была осмотрена врачом-гинекологом, собраны анамнестические данные. Всем пациенткам до начала лечения, на 4-й, 8-й и 22-й дни проводили бактериологическое, микроскопическое исследование. Основным критерием эффективности antimicrobной терапии являлась эрадикация *T. vaginalis* на 22-й день.

**Таблица 1.** Микроэлементная характеристика минеральной воды: массовая концентрация металлов (мг/дм<sup>3</sup>)

Ионы	Массовая концентрация металлов (мг/дм <sup>3</sup> )
Fe <sup>2+</sup>	331
Fe <sup>3+</sup>	181
Al <sup>3+</sup>	163
Cu <sup>2+</sup>	45
Zn <sup>2+</sup>	214

Черкасова Ю.И. и соавт.

Местное применение железосодержащего раствора при рецидивирующем трихомониазе

Образцы цервикагинальной жидкости культивировали в среде Kupferberg Trichomonas Broth Base (HiMedia, Индия), содержащей 5% лошадиной сыворотки и хлорамфеникол, в течение 72 ч. при 37°C с последующей микроскопией для оценки наличия *T. vaginalis* и подвижности микроорганизмов [16]. Одновременно с этим образцы цервикагинальной жидкости культивировали на шоколадном агаре с факторами роста (ООО «Биомедиа», Россия) в атмосфере с 5% содержанием CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. при 37°C с целью обнаружения *Neisseria gonorrhoeae*, с последующей оценкой морфологических, культуральных и биохимических свойств [17].

В качестве показателя, позволяющего оценить активность воспалительного процесса, был использован лейкоцитарно-эпителиальный индекс (ЛЭИ), который рассчитывали как отношение количества лейкоцитов к количеству эпителиоцитов в 10 полях зрения в мазке, окрашенном по Граму.

Данные о частоте встречаемости *T. vaginalis* представлены в виде процентного отношения.

Для оценки статистической значимости различий между независимыми данными использовались критерии Манна – Уитни и согласия Пирсона ( $\chi^2$ ), для зависимых данных использовался критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

## Результаты

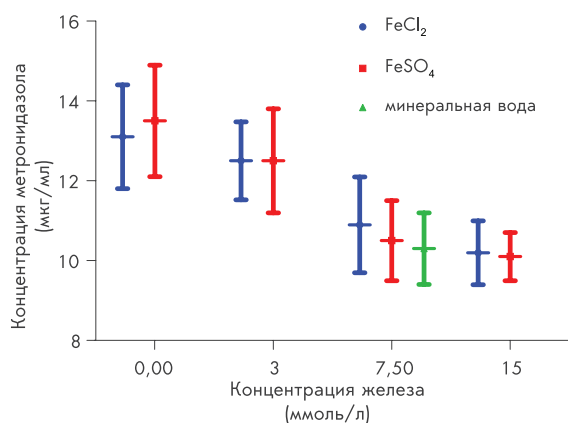
В результате исследования *in vitro* был установлен факт потенцирования антипротозойного эффекта метронидазола в отношении трихомонад при использовании растворов с ионами двухвалентного железа в концентрации 7,5 ммоль/л и выше (Рисунок 1).

В связи с этим в рамках клинического исследования была использована минеральная вода, разрешенная для интравагинального применения и содержащая ионы двухвалентного железа в концентрации 8,96 ммоль/л.

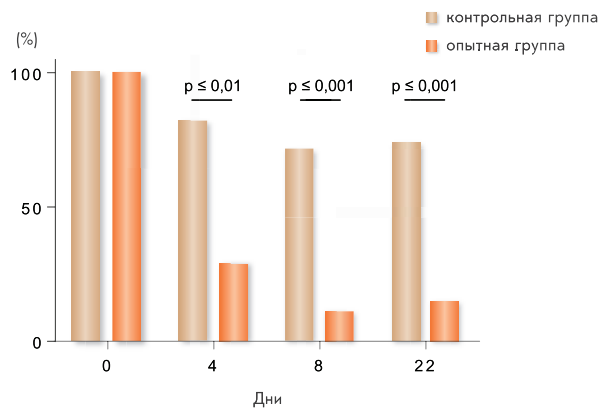
Средний возраст участниц исследования составил 27,7 ± 0,6 лет. В контрольной и опытной группах средний возраст составил 27,3 ± 0,6 и 28,1 ± 0,5 лет соответственно. Имели место некоторые различия по значениям индекса массы тела, количеству беременностей и родов в анамнезе, но они были статистически не значимыми.

Во время исследования проводился промежуточный анализ эффективности (частота эрадикации *T. vaginalis*) изучаемых режимов терапии. Уже на 4-й день исследования трихомонады в опытной группе были обнаружены лишь у 8 (27,5%) женщин, тогда как в контрольной группе – у 21 (80,7%) женщины. К завершению терапии на 8-й день исследования *T. vaginalis* была выявлена у 3 (10,3%) пациенток опытной группы и у 18 (69,2%) пациенток контрольной группы (Рисунок 2). На 22-й день исследования в обеих группах было зарегистрировано по одному новому случаю трихомонадной инфекции.

Изначально значения ЛЭИ влагалища в обеих группах значимо не различались: в опытной группе – 0,90



**Рисунок 1.** Влияние различных концентраций железа на значения МБК метронидазола в отношении *T. vaginalis in vitro*



**Рисунок 2.** Частота обнаружения *T. vaginalis* в опытной и контрольной группах

$\pm 0,71$ , а в контрольной –  $0,90 \pm 0,66$  ( $p = 0,863$ ). Однако в ходе терапии было зарегистрировано значительное увеличение среднего значения ЛЭИ влагалища в опытной группе до  $1,47 \pm 1,2$  ( $p = 0,031$  при сравнении с исходными значениями). Аналогичная ситуация наблюдалась и в цервикальном канале в опытной группе, где значения ЛЭИ существенно увеличились с  $3,12 \pm 3,20$  до  $4,34 \pm 3,95$  ( $p = 0,021$ ). Одновременно с повышением ЛЭИ на 8-й день исследования у этих же женщин нами были обнаружены признаки гонококковой инфекции, что было подтверждено выделением *N. gonorrhoeae*. Так, в опытной группе *N. gonorrhoeae* была обнаружена ко второму визиту уже у 4 (13,7%) женщин, а к третьему визиту – у 8 (27,5%). В то время как в контрольной группе *N. gonorrhoeae* была обнаружена ко второму визиту у 1 (3,8%) женщины, а к третьему – у 2 (7,69%) женщин.

## Обсуждение

В данном исследовании было установлено, что применение раствора, содержащего ионы двухвалентного железа, совместно с метронидазолом позволило добиться более эффективной элиминации *T. vaginalis*, чем монотерапия метронидазолом.

Метаболизм ионов железа в *T. vaginalis* рассматривается как один из механизмов, обеспечивающих устойчивость трихомонад к 5-нитроимидазолам [18]. Так, ограничение среды культивирования трихомонад по железу приводит к подавлению активности генов, важных для энергетического метаболизма и активации 5-нитроимидазолов, что является причиной развития устойчивости трихомонад. Таким образом, высокая эффективность элиминации трихомонад в ходе исследования может быть обусловлена увеличением доступности ионов двухвалентного железа для трихомонад. Известно, что ионы железа важны как для активной работы гидрогеносом [18], так и для активации 5-нитроимидазолов, обладающих антипротозойным действием. Вероятно, активная работа гидрогеносом, влекущая за собой высокий уровень клеточного

метаболизма, приводит к увеличению скорости размножения трихомонад, а в этот период они обладают высокой чувствительностью к неблагоприятным факторам. Предполагается, что этот феномен является одним из механизмов повышения эффективности элиминации трихомонад.

Одной из причин успешности элиминации трихомонад в опытной группе в этом исследовании может быть предотвращение спонтанного восстановления метронидазола. Имеются работы, свидетельствующие о том, что как минимум 17% метронидазола в результате его спонтанного восстановления преобразуется в 5-амино-1-β-гидроксиэтил-2-метилимидазол, который не обладает бактерицидными свойствами [19]. Одним из возможных путей преодоления низкой эффективности метронидазола является смещение редокс-потенциала в окислительную область, благодаря которой повышается антипротозойная активность метронидазола, что, предположительно, удалось добиться добавлением ионов железа [20].

Помимо вышеперечисленного, эффективность элиминации трихомонад может быть обусловлена высокой концентрацией ионов железа, которые специфически подавляют протеолитическую активность, экспрессию и транскрипцию цистеинпротеиназы CP65, обладающей цитотоксическим эффектом в отношении эпителиоцитов [21]. В то же время нельзя исключить влияние взаимодействия пероксида водорода лактобацилл с ионами двухвалентного железа с образованием гидроксильных радикалов, обладающих высокой биоцидной активностью [22].

Еще одним эффектом применения раствора, содержащего ионы двухвалентного железа, совместно с метронидазолом является повышение вероятности обнаружения *N. gonorrhoeae*. В результате незавершенного фагоцитоза гонококки способны длительно персистировать в трихомонадах [23]. Вероятно, обнаружение гонококков в ходе исследования было обусловлено массовой гибелью трихомонад, сопровождающейся высвобождением гонококков. Кроме того, выявляемость гонококковой инфекции обусловлена важной ролью ионов железа

для выживаемости *N. gonorrhoeae in vivo* и их способностью извлекать ионы железа из переносчиков [24].

## Заключение

Полученные результаты позволяют установить тот факт, что доступность ионов двухвалентного железа для *T. vaginalis* определяет эффективность терапии метронидазолом в отношении трихомонад. Сочетанное применение метронидазола и раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, в качестве терапии рецидивирующего уrogenитального трихомониаза у женщин позво-

ляет повысить эффективность элиминации *T. vaginalis* и может препятствовать хронизации инфекции и развитию осложнений.

Результаты исследования указывают на возможность местного применения железосодержащих препаратов для повышения эффективности терапии рецидивирующего трихомониаза с использованием метронидазола и задуматься о проведении более масштабного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования для оценки влияния железосодержащих растворов на эффективность выявления гонококковой инфекции, протекающей на фоне трихомониаза.

## Литература

- Rowley J., Vander Hoorn S., Korenromp E., Low N., Unemo M., Abu-Raddad L.J., et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates. *Bull World Health Organ.* 2019;97(8):548-562P. DOI: 10.2471/BLT.18.228486
- Van Der Pol B. Clinical and laboratory testing for *Trichomonas vaginalis* infection. *J Clin Microbiol.* 2016;54(1):7-12. DOI: 10.1128/JCM.02025-15
- Stemmer S.M., Mordechai E., Adelson M.E., Gygas S.E., Hilbert D.W. *Trichomonas vaginalis* is most frequently detected in women at the age of peri-/premenopause: an unusual pattern for a sexually transmitted pathogen. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):328.e1-328.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.006
- Mielczarek E, Blaszkowska J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection.* 2016; 44(4):447-458. DOI: 10.1007/s15010-015-0860-0
- Edwards T., Burke P., Smalley H., Hobbs G. *Trichomonas vaginalis*: clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol.* 2016; 42(3):406-417. DOI: 10.3109/1040841X.2014.958050
- Donders G.G., Depuydt C.E., Bogers J.P., Vereecken A.J. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low-risk women. *PLoS One.* 2013;8(12):e86266. DOI: 10.1371/journal.pone.0086266
- Müller M., Mentel M., van Hellemond J.J., Henze K., Woehle C., Gould S.B., et al. Biochemistry and evolution of anaerobic energy metabolism in eukaryotes. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(2):444-495. DOI: 10.1128/MMBR.05024-11
- Chapman A., Cammack R., Linstead D., Lloyd, D. The generation of metronidazole radicals in hydrogenosomes isolated from *Trichomonas vaginalis*. *Microbiology.* 1985;131(09):2141-2144. DOI: 10.1099/00221287-131-9-2141
- Vidakovic M., Crossnoe C.R., Neidre C., Kim K., Krause K.L., Germanas J.P. Reactivity of reduced [2Fe-2S] ferredoxins parallels host susceptibility to nitroimidazoles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):302-308. DOI: 10.1128/AAC.47.1.302-308.2003
- Willson R.L., Searle A.J.F. Metronidazole (Flagyl): iron catalysed reaction with sulphhydryl groups and tumour radiosensitisation. *Nature.* 1975;255(5508):498-500. DOI: 10.1128/aac.47.1.302-308.2003
- Zahoor A., Knight R.C., Whitty P., Edwards D.L. Satranidazole: mechanism of action on DNA and structure-activity correlations. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18(1):17-25. DOI: 10.1093/jac/18.1.17
- Edwards D.I. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms II. Mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31(2):201-210. DOI: 10.1093/jac/31.2.201
- Leitsch D., Kolarich D., Binder M., Stadlmann J., Altmann F., Duchêne M. *Trichomonas vaginalis*: metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by the flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. *Mol Microbiol.* 2009;72(2):518-536. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2009.06675.x
- Graves K.J., Novak J., Secor W.E., Kissinger P.J., Schwebke J.R., Muzny C.A. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology.* 2020;147(13):1383-1391. DOI: 10.1017/S0031182020001237
- Elwakil H.S., Tawfik R.A., Alam-Eldin Y.H., Nassar D.A. The effect of iron on metronidazole activity against *Trichomonas vaginalis in vitro*. *Exp Parasitol.* 2017;182:34-36. DOI: 10.1016/j.exppara.2017.09.021
- Khatoun R., Jahan N., Ahmad S., Khan H.M., Rabbani T. Comparison of four diagnostic techniques for detection of *Trichomonas vaginalis* infection in females attending tertiary care hospital of North India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(1):36-39. DOI: 10.1099/00221287-131-9-2141
- Kubanov A.A., Frigo N.V., Savicheva A.M., Sokolovskij E.A., Brilene T., Djeak D., et al. Protocols of laboratory diagnostics of gonorrhoea infection. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2008;(1):83-97. Russian. (Кубанова А.А.,

- Фриго Н.В., Савичева А.М., Соколовский Е.А., Брилене Т., Дзак Д. и соавт. Протоколы лабораторной диагностики гонорейной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2008;(1):83-97.)
18. Lehker M.W., Alderete J.F. Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonad proteins. *Mol Microbiol.* 1992;6(1):123-132. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1992.tb00844.x
  19. Ehlhardt W.J., Beaulieu Jr. B.B., Goldman P. Formation of an amino reduction product of metronidazole in bacterial cultures: lack of bactericidal activity. *Biochem Pharmacol.* 1987;36(2):259-264. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.006
  20. Sgibnev A.V., Kremleva E.A., Shhetinina Ju.S., Cherkasova Ju.I. The combined use of antimicrobial and probiotic drugs as a way to increase the effectiveness of therapy of genital infections. *Obstetrics and gynecology.* 2018;4:113-118. Russian. (Сгібнев А.В., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Черкасова Ю.И. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. *Акушерство и гинекология.* 2018;4:113-118.) DOI: 10.18565/aig.2018.4.113-118
  21. Alvarez-Sánchez M.E., Solano-González E., Yañez-Gómez C., Arroyo R. Negative iron regulation of the CP65 cysteine proteinase cytotoxicity in *Trichomonas vaginalis*. *Microbes Infect.* 2007;9(14-15):1597-1605. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.006
  22. Buharin O.V., Sgibnev A.V., Cherkasov S.V. The role of pro- and antioxidants of microorganisms in regulation of symbiosis homeostasis mechanisms (on the model of human vaginal biotope). *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2014;(3):9-15. Russian. (Бухарин О.В., Сгібнев А.В., Черкасов С.В. Роль про-и антиоксидантов микроорганизмов в регуляции механизмов гомеостаза симбиоза (на модели вагинального биотопа). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2014;(3):9-15.)
  23. Savos'kina V.A. Modern problems of trichomoniasis: epidemiology, clinic, course, diagnostics and therapy. *Dermatology and venereology.* 2017;(3):18-26. Ukrainian. (Савоськина В.А. Современная проблематика трихомониаза: эпидемиология, клиника, течение, диагностика и терапия. *Дерматологія та венерологія.* 2017;(3):18-26.)
  24. Cornelissen C.N. Molecular pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol.* 2011;2:224. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00224