

Современные методы идентификации возбудителя гонококковой инфекции

Н.В. Фриго, С.А. Полевщикова, И.А. Волков, А.Ю. Шаталова, М.Р. Рахматулина, В.С. Соломка

Current methods to identify the gonococcal infection pathogen

N.V. FRIGO, S.A. POLEVSHCHIKOVA, I.A. VOLKOV, A.YU. SHATALOVA, M.R. RAKHMATULINA, V.S. SOLOMKA

об авторах: ►

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующая отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

С.А. Полевщикова — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

И.А. Волков — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.б.н.

А.Ю. Шаталова — младший научный сотрудник отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

М.Р. Рахматулина — ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

В.С. Соломка — старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.б.н.

Приведены данные о современных лабораторных методах и рекомендациях по идентификации возбудителя гонореи, применяемых в России и за рубежом: методе микроскопии, культуральном (бактериологическом) методе исследования, методах амплификации нуклеиновых кислот, технологии ДНК-чипов; в сравнительном аспекте отражены достоинства и недостатки каждого метода. Подчеркнуто, что основой диагностики гонореи в настоящее время является культуральный метод, обладающий высокой специфичностью и чувствительностью, позволяющий определять чувствительность *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, что особенно актуально ввиду возрастания в последние годы резистентности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам. Методы амплификации нуклеиновых кислот и прежде всего полимеразная цепная реакция в России могут применяться в качестве скрининговых методов; результаты, полученные при использовании этих методов, требуют подтверждения культуральным методом.

Ключевые слова: гонококковая инфекция, диагностика, микроскопия, культуральный метод, методы амплификации нуклеиновых кислот.

The authors present the data on the current laboratory methods and recommendations for identifying the gonorrhea pathogen applied in Russia and abroad: microscopy method, cultural (bacteriological) study method, nucleic acid amplification techniques and DNA chip technology. The benefits and shortcomings of each of the techniques have been compared. The authors emphasize the cultural method is currently considered to be the key one for diagnosing gonorrhea due to its high specificity and sensitivity making it possible to define the *N. gonorrhoeae* sensitivity to antimicrobial drugs, which is very important taking into consideration the *N. gonorrhoeae* resistance to antibiotics. The nucleic acid amplification techniques and, first of all, polymerase chain reaction, can be used in Russia as screening methods. The results obtained by using the techniques need confirmation by the cultural method.

Key words: gonococcal infection, diagnostics, microscopy, cultural method, nucleic acid amplification techniques.

Гонорея — высокоинвазивная инфекция, вызываемая бактериальным патогеном *N.gonorrhoeae*, передаваемая половым путем. У мужчин заболевание чаще всего проявляется острым уретритом, у женщин — эндоцервицитом. Бессимптомное носительство с экстрагенитальной локализацией процесса, например, в прямой кишке или глотке, нередко встречается у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, и может быть выявлено у гетеросексуалов. По данным V. Chandeying и соавт. (2000), в 75—80% случаев у женщин гонорея протекает бессимптомно, что позволяет отнести их к значимому резервуару инфекции. Бессимптомная уретральная инфекция у мужчин встречается редко (в 1—3% случаев) и зависит от длительности течения заболевания [1]. Тестирование на гонорею с использованием лабораторных методов диагностики является в настоящее время одним из основных компонентов обследования на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).

Клиническая картина гонореи (острый уретрит или цервицит) не является патогномоничной, в связи с чем основой для установления этиологического диагноза гонореи в настоящее время служат результаты лабораторных, а именно прямых методов исследования, позволяющих выявить возбудитель и/или его генетический материал.

Исторически первыми методами лабораторной диагностики гонококковой инфекции являлись микроскопия (бактериоскопия) мазков, окрашенных метиленовым синим и по Граму, а также культуральное (бактериологическое) исследование.

Мазок, окрашенный 1% водным раствором метиленового синего или 0,5% водным раствором бриллиантового зеленого, делается с целью изучения общей картины, морфологии и расположения микроорганизмов. Он имеет ориентировочное значение, так как все кокки при этом окрашиваются в синий (в случае применения метиленового синего) цвет. Мазок, окрашенный по методу Грама, позволяет дифференцировать микроорганизмы по их тинкториальным свойствам. При этом клеточная оболочка *N. gonorrhoeae* обесцвечивается спиртом и окрашивается нейтральным красным (гонококк грамотрицательный), а кокки, не относящиеся к роду *Neisseria*, остаются окрашенными в синий (фиолетовый) цвет (грамположительные) [2].

По скорости и простоте выполнения, а также по минимальной стоимости метод микроскопии мазков не имеет себе равных. Микроскопия мазка является единственным методом диагностики гонореи, позволяющим быстро (в течение 10—15 мин.) получить результат. Однако этот метод отличается высокой чувствительностью (> 95%) и специфичностью при исследовании материала, получаемого из мужской уретры, и гораздо худшими показателями при исследовании материала, получаемого у мужчин с бессимптомным течением заболевания (< 55%), у женщин

из эндоцервикса (< 55%), при локализации процесса в прямой кишке (< 40%), в связи с чем при описанных клинических ситуациях данный метод не может быть рекомендован [3—5].

Следует также отметить, что при обследовании на гонорею женщин гораздо труднее получить качественный материал, так как обсемененность цервикального канала существенно ниже, чем обсемененность уретры, и в материале из цервикального канала гораздо чаще присутствует сопутствующая микрофлора. Таким образом, есть все основания предполагать значительную гиподиагностику гонореи у женщин в России, которая может являться причиной неадекватного лечения, развития воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодия, следовательно, общие показатели заболеваемости гонококковой инфекцией могут быть существенно заниженными.

Классический культуральный или бактериологический метод, заключающийся в выделении чистой культуры гонококка, до сих пор рассматривается как «золотой стандарт», по сравнению с которым оценивают чувствительность и специфичность других методов диагностики гонореи. Принципиальным преимуществом этого метода является выделение жизнеспособной культуры микроорганизма, которую можно также использовать для оценки чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

Для выделения *N. gonorrhoeae* в культуре предложено два вида питательных сред: селективные, содержащие в своем составе антимикробные препараты, подавляющие рост сопутствующей микрофлоры, и неселективные, не содержащие таких добавок.

Известно, что, кроме *N. gonorrhoeae*, в группу патогенных *Neisseria* входит *N. meningitidis*, вызывающий у человека менингококковую инфекцию. Повсеместное распространение, тяжесть возникающего заболевания и высокая летальность пациентов при менингококковой инфекции требуют от врачей постоянной настороженности и необходимости дифференцировать штаммы *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae*. Такая необходимость продиктована нередким нахождением *N. meningitidis* на слизистых оболочках мочеполовых органов, зева и прямой кишки как самостоятельно, так и совместно с *N. gonorrhoeae* [6—15].

По морфологии и расположению *N. meningitidis* в окрашенных по Граму мазках трудно отличить от других представителей рода *Neisseria*, в особенности от *N. gonorrhoeae*. Только культивирование с использованием питательных сред и определение сахаролитической активности позволяют провести видовую идентификацию грамотрицательных диплококков.

Идентификация проводится в два этапа. Первый этап — предварительная идентификация *N. gonorrhoeae* (оценка морфологических и тинкториальных свойств выделенных колоний). *N. gonorrhoeae* образуют колонии размером 0,5—1 мм в диаметре,

округлой формы, непрозрачные, выпуклые, с блестящей поверхностью; окраска колоний от белого до серого цвета (зависит от состава среды). Оценка тинкториальных свойств *N. gonorrhoeae* проводится путем окраски мазков, приготовленных из выросших культур, по методу Грама (*N. gonorrhoeae* — грамотрицательный диплококк). Для установления принадлежности выделенных микроорганизмов к роду *Neisseria* проводится определение их цитохромоксидазной активности. Для этого на выросшие колонии наносят одну каплю оксидазного реагента (тетраметил-парафенилендиаминдигидрохлорида): через 10 с. колонии приобретают синюю окраску. Тест не является специфическим для *N. gonorrhoeae* и позволяет лишь установить принадлежность микроорганизма к роду *Neisseria*. Дифференциация *N. gonorrhoeae* от других представителей рода *Neisseria* особенно важна при диагностике орофарингеальной гонореи в связи с постоянным нахождением на слизистой оболочки рта, миндалин и глотки большого количества непатогенных *Neisseria*.

Второй этап — подтверждающая идентификация *N. gonorrhoeae*. Для окончательной постановки диагноза гонореи должно быть проведено подтверждение принадлежности выделенных клинических изолятов к виду *N. gonorrhoeae*. В особенности это касается ситуаций, когда у больного подозревается фарингеальная гонорея, так как в данном случае проводится дифференциальная диагностика между гонококковой инфекцией, обусловленной *N. gonorrhoeae*, и инфекцией, вызываемой другими видами патогенных (*N. meningitidis*) и непатогенных *Neisseria* (*N. lactamica*). Это особенно важно при обследовании детей и взрослых, практикующих орगे-нитальные контакты. Традиционно *Neisseria* и близкие виды идентифицируются рядом биохимических тестов, включающих продукцию кислоты из глюкозы, мальтозы, сахарозы и лактозы, а также окисление нитратов и продукцию полисахаридов. Дифференциация *N. gonorrhoeae* от других микроорганизмов рода *Neisseria* обеспечивается свойством данного микроорганизма разлагать только глюкозу и не разлагать мальтозу, лактозу и сахарозу. Для этого в среду для выращивания микроорганизмов добавляются перечисленные сахара и индикатор — феноловый красный. При разложении сахара образующаяся кислота изменяет цвет среды с красного на желтый. Результат учитывается спустя 24—48 ч. инкубации культур на средах, содержащих эти сахара, при 35—36 °С.

Культуральное исследование может применяться при тестировании эндоцервикальных, уретральных, ректальных и фарингеальных образцов. Чувствительность метода высокая (98—99%), так как настоящему времени достаточно хорошо отработаны методы взятия материала, транспортировки и изоляции возбудителя [16]. Однако *N. gonorrhoeae* — «труднорастущий»

микроорганизм. При адекватном сохранении материала в транспортных средах с последующим посевом на селективные питательные среды (не позднее 24 ч. с момента помещения материала в транспортную среду) выделяют типичные культуры *N. gonorrhoeae*. Чувствительность культурального метода при несоблюдении этих условий может снизиться до 40—70% [17]. Ложноотрицательные результаты также могут быть получены из-за того, что некоторые штаммы *N. gonorrhoeae*, чувствительные к антибиотику, добавленному в среду, не вырастают [17—19]. Кроме того, к ингибированию роста *N. gonorrhoeae* в культуре может приводить использование антибактериальных препаратов пациентами [17]. К относительным недостаткам культурального метода следует также отнести достаточно высокую стоимость, трудоемкость и, самое главное, высокие требования к профессионализму персонала.

Перспективными для диагностики гонококковой инфекции являются методы, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), прежде всего полимеразная цепная реакция (ПЦР) и сходные методы. По мнению ряда исследователей, МАНК являются более чувствительными, чем культуральный метод (> 90%), в частности, при исследовании фарингеальных и ректальных образцов, однако их чувствительность зависит от вида теста [20—25]. Исследованию подлежат уретральные и эндоцервикальные образцы, а также моча и вагинальные образцы, полученные самими пациентками. К неоспоримым преимуществам МАНК относится быстрота, возможность автоматизации и одновременного проведения большого количества исследований, возможность проводить исследование непосредственно с биологическим материалом, минуя стадию культивирования микроорганизма. При использовании МАНК на единой платформе можно одновременно проводить детекцию нескольких возбудителей ИППП.

Основными недостатками МАНК являются высокая стоимость капитального оборудования и расходных материалов. Проблемы в их применении связаны с ложноположительными результатами, возникающими при контаминации клинического материала и реактивов, и с ложноотрицательными результатами при наличии в клинических образцах факторов, ингибирующих ПЦР. Кроме этого, выполнение ПЦР требует значительной площади рабочего места (большое количество реактивов, пробирок и штативов) и значительного числа ручных манипуляций, увеличивающих возможность ошибки исследования за счет человеческого фактора.

Применявшиеся в 60—80-х годах прошлого века иммунологические тесты, направленные на выявление антител к возбудителю заболевания (реакция связывания комплемента, прямая иммунофлюоресценция и иммуноферментный анализ), в настоящее время

не находят практического применения, так как определение антител к возбудителю:

- служит для установления предполагаемого, а не окончательного диагноза ИППП;
- не выявляет период «серологического окна», когда иммунный ответ на внедрение возбудителя еще не развился;
- выявляемые антитела могут свидетельствовать о ранее перенесенной, а не активной инфекции;
- недостаточно высокая чувствительность и специфичность отдельных тест-систем не позволяет избежать ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

В связи с вышеизложенным для верификации диагноза гонореи определение содержания антител к возбудителю *не рекомендуется* и может быть использовано только для проведения эпидемиологических исследований (определение распространенности инфекции в популяции) и при необходимости установления этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза, когда из нижних отделов урогенитального тракта возбудитель выделить не удастся, а клинично-анамнестические данные указывают на возможность наличия ИППП.

В табл. 1 суммированы основные положения последних рекомендаций по диагностике гонореи, разработанных центрами по контролю над заболеваниями (Centers for Disease Control and Prevention — CDC, США), Международным союзом по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections — IUSTI), рядом научно-исследовательских профессиональных организаций стран Восточной Европы, в том числе Государственным научным центром дерматовенерологии, в рамках международного сотрудничества с Восточно-Европейской сетью репродуктивного здоровья [2, 26, 27]. Как следует из приведенных данных, все рекомендации включают метод микроскопии мазков для применения в качестве диагностического теста только у мужчин с симптомами гонококковой инфекции; в остальных случаях рекомендуется использование культурального метода диагностики и МАНК, прежде всего ПЦР. Различия в рекомендациях, предлагаемых странами Европы и США в отношении использования культурального метода, который до настоящего времени остается востребованным методом диагностики гонореи, касаются в основном спектра обследуемых очагов и материалов, потенциально со-

ТАБЛИЦА 1

Международные рекомендации по диагностике гонореи

Метод	European IUSTI/WHO, 2009	Восточно-Европейская сеть репродуктивного здоровья, 2008	CDC, 2010
Микроскопия	Уретра: диагностика гонореи у мужчин с симптомами	Уретра: основной метод диагностики гонореи у мужчин с симптомами	Уретра: диагностика гонореи у мужчин с симптомами
Культуральный	Уретра Эндоцервикс Глотка/ прямая кишка Персистенции симптомов инфекции после лечения	Уретра: применяется для подтверждения диагноза и у мужчин без симптомов Эндоцервикс: основной метод диагностики, в особенности у детей и женщин в менопаузе Глотка/ прямая кишка: основной метод диагностики Конъюнктив: выделения и идентификации нейссерий Вульва: референс-метод Определение чувствительности гонококка к антимикробным препаратам	Уретра (мужчины) Эндоцервикс Определение чувствительности гонококка к антимикробным препаратам В отношении исследования образцов, полученных из глотки, прямой кишки, конъюнктивы и влагалища, прямые указания отсутствуют
МАНК	Уретра Эндоцервикс Глотка/ прямая кишка Моча Вагинальные образцы, полученные у пациента Положительный результат МАНК подлежит обязательному подтверждению МАНК с другой молекулярной мишенью для идентификации <i>N.gonorrhoeae</i>	Уретра: исследование образцов мочи или материалов из уретры только для скрининга Эндоцервикс: только для скрининга с последующим подтверждением культуральным методом Глотка/ прямая кишка: только для скрининга с последующим подтверждением культуральным методом Моча: только для скрининга с последующим подтверждением культуральным методом	Уретра (мужчины) Эндоцервикс Вагинальные образцы Моча (мужчины и женщины) Для исследования образцов, полученных из уретры, эндоцервикса, вагинальных образцов, мочи используются тест-системы, рекомендованные к применению FDA для каждого из видов образцов. FDA не рекомендовано применять МАНК для исследования образцов из глотки, прямой кишки и конъюнктивы

держащих возбудитель инфекции. Рекомендации по применению МАНК, даваемые странами Европы, сводятся к применению этих тестов в качестве скрининговых методов исследования с последующим подтверждением культуральным методом (Восточно-Европейская сеть репродуктивного здоровья, 2008) или МАНК с другой молекулярной мишенью для идентификации *N.gonorrhoeae* (European IUSTI/WHO, 2009). В рекомендациях центров по контролю над заболеваниями (США) МАНК предлагаются в качестве одного из основных методов диагностики гонореи (помимо культурального метода), за исключением исследования биологического материала, получаемого из глотки, прямой кишки и конъюнктивы: для исследования данных очагов инфекции с помощью МАНК пока не получено разрешения FDA (Food and Drug Administration) — Управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств.

Одной из современных технологий прямой идентификации возбудителя гонореи является технология ДНК-чипов. ДНК-чип представляет собой пластинку-носитель, на которой расположены ячейки, содержащие иммобилизованные олигонуклеотиды (зонды) с уникальной последовательностью оснований, соответствующей определенному виду микроорганизмов. Количество ячеек может достигать 1 млн на 1 см². Идентификация микроорганизма осуществляется путем гибридизации зонда со специфической мишенью — участком ДНК конкретного микроорганизма.

В ГНЦДК в настоящее время разработан и запатентован ДНК-чип для одновременной идентификации 28 микроорганизмов: 7 облигатных патогенов — возбудителей ИППП (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *Herpes virus I*, *Herpes virus II*), непатогенных (*Lactobacillus spp.*) и ряда условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний мочеполовой сферы (в том числе *U. urealyticum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, *E. coli*, труднокультивируемые анаэробные бактерии) [28, 29]. Технология ДНК-чипов имеет ряд преимуществ перед рутинными методами диагностики и даже методом ПЦР, так как дает возможность одновременной идентификации большого набора ДНК-микроорганизмов в биологическом материале, позволяет выявлять некультивируемые и труднокультивируемые патогены, проводить при ИППП идентификацию широкого спектра сопутствующей бактериальной флоры, существенно снижает в сравнении с ПЦР (более чем в 30 раз) время комплексного обследования пациента на ИППП за счет проведения общей, а не отдельной для каждого микроорганизма реакции амплификации вариабельного района гена 16S РНК, единого для всех микроорганизмов. Преимущества и недостатки современных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции суммированы в табл. 2.

Диагностика гонококковой инфекции в России до последнего времени осуществлялась в соответствии с ранее изданными приказами:

- № 1570 (04.12.86) «Об улучшении выявления больных гонореей и трихомониазом в акушерских и гинекологических отделениях (палатах, кабинетах), женских консультациях и урологических кабинетах поликлиник» [30]. Приказ утратил силу в связи с изданием приказа № 398 МЗ РФ от 23.12.2002 г. «Об утверждении перечня приказов Минздрава СССР, признанных недействующими на территории Российской Федерации по разделу «Охрана материнства и детства» [31];
- № 535 (22.04.85) «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [32];
- № 936 (12.07.85) «Об унификации лабораторных методов исследования в диагностике гонореи и трихомониаза» [33];
- № 415 от 20.08.2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция» [34].

В соответствии с действующими приказами и стандартами оказания медицинской помощи больным гонореей и трихомониазом, находящимися на утверждении в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, основными методами лабораторной диагностики гонококковой инфекции по-прежнему являются: микроскопия мазков, окрашенных метиленовым синим и по Граму, и культуральное исследование. В популяции с повышенным риском распространения заболевания культуральное исследование является методом выбора. Материалом для исследования на гонококк у мужчин служит отделяемое слизистой уретры и прямой кишки, у женщин — уретры, шейки матки и прямой кишки. Исследованию также подлежат все материалы, подозрительные в отношении наличия гонококка.

Для выявления *N. gonorrhoeae* в Российской Федерации могут быть использованы также методы амплификации нуклеиновых кислот. Однако следует помнить, что результаты, полученные при использовании этих методов, должны оцениваться в связи с конкретной клинической ситуацией, так как после проведенного лечения гонореи в некоторых случаях ДНК *N. gonorrhoeae* может определяться в образцах в течение 2—3 нед. после лечения. Кроме этого, необходимо учитывать распространенность инфекции в популяции, чувствительность и специфичность метода, вид исследуемого образца. Использование методов молекулярной диагностики гонококковой инфекции является более предпочтительным в популяциях низкого риска распространения заболевания, с исследованием образцов, полученных неинвазивным способом (например, образцов мочи у мужчин или вагинальных

ТАБЛИЦА 2

Преимущества и недостатки применяемых методов диагностики ИППП и воспалительных заболеваний уrogenитального тракта

Метод	Преимущества	Недостатки
Микроскопия	Быстрота Дешевизна	Невысокая чувствительность и специфичность (особенно у отдельных категорий обследуемых) Субъективизм трактовки результатов Невозможность стандартизации
Культуральный	Высокая чувствительность Высокая специфичность Возможность определения чувствительности микроорганизма к антимикробным препаратам	Дороговизна Высокая трудоемкость Высокая требовательность отдельных микроорганизмов к питательным средам и условиям транспортировки Длительность культивирования Трудность стандартизации
ПЦР	Высокая чувствительность и специфичность Возможность проводить исследования непосредственно с биологическим материалом, минуя стадию культивирования микроорганизма Возможность стандартизации	Возможность контаминации образцов (ложноположительные результаты) Возможность ингибиции ПЦР (ложноотрицательные результаты) Относительно большой формат исследования (много реактивов, пробирок и штативов), требующий значительной площади рабочего места Большее (в сравнении с ДНК-чипом) число ручных манипуляций, увеличивающих возможность ошибки за счет человеческого фактора
ДНК-чип	Высокая чувствительность и специфичность Возможность проводить исследования непосредственно с клиническим материалом, минуя стадию культивирования Возможность одновременной детекции большого числа микроорганизмов в одном клиническом образце Значительное (в сравнении с ПЦР) сокращение времени исследования Возможность стандартизации Миниатюрный формат исследования, не требующий большой площади рабочего места Небольшое число ручных манипуляций, сводящее к минимуму влияние человеческого фактора и повышающее качество исследований	Возможность контаминации образцов (ложноположительные результаты) Возможность ингибиции ПЦР при проведении амплификации (ложноотрицательные результаты)

материалов у женщин); при этом метод должен быть высокоспецифичным. Молекулярно-биологические методы не могут быть использованы как единственный метод диагностики гонококковой инфекции [2].

Таким образом, в настоящее время для практики доступен ряд высокоэффективных методов диагно-

стики гонореи, соответствующих современному уровню развития медицинских технологий. Каждый из этих методов отличается как определенными преимуществами, так и недостатками, однако при их разумной комбинации возможна быстрая и надежная диагностика гонококковой инфекции. ■

Литература

- Holmes K.K. et al. (eds) Sexually Transmitted Diseases, 3rd Edition, New York, McGraw-Hill, 1999.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В. и соавт. Протоколы лабораторной диагностики гонорейной инфекции. Вестн. дерматол. венерол. 2008; 1: 83—97.
- Sherrard J., Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med 1996; 72: 422—6.
- Lewis D.A., Bond M., Butt K.D. et al. A one-year survey of gonococcal infection seen in the genitourinary medicine department of a London district general hospital. Int J STD AIDS 1999; 10: 588—94.
- Barlow D., Phillips I. Gonorrhoea in women: diagnostic, clinical and laboratory aspects. Lancet 1978; 761—4.
- Hartmann A.A., Muller E. Demonstration of Neisseria meningitidis in urogenital trakt. Hautarzt 1979 Jun; 30 (6): 305—7.
- Chapel T., Gatewood C., Keane M. Neisseria meningitidis in the anal canal of homosexual men. J infect Dis 1977 Dec; 136 (6): 810—2.
- Blackweel G., Young H., Bain S.S. Isolation of Neisseria meningitidis and Neisseria catarrhalis from the genitourinary tract and anal canal. Brit J vener Dis. 1978 Feb; 54 (1): 41—4.
- Young H., Harris A.B., Robertson D.H. Individual susceptibility to neisserial infection? Brit J vener Dis 1979 Jun; 55 (3): 188—90.

10. Young H., Bain S.S. Neisserial colonisation of the pharynx. *Brit J vener Dis* 1983 Aug; 59 (4): 228—31.
11. McMillan A., McNeillage G., Gilmour H.M. et al. Histology of rectal gonorrhoeae in men, with a note on anorectal infection with *Neisseria meningitidis*. *J clin Pathol* 1983 May; 36 (5): 511—4.
12. Winstanley F.P., Blackweel C.C., Weir D.M. et al. Gonorrhoea, a predisposing factor for meningococcal disease? *Lancet* 1983 Nov 12; 2 (8359): 1135.
13. Koumans E.H., Johnson R.E., Knapp J.S. et al. Laboratory testing for *Neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: a performance review with clinical and public health considerations. *J clin Infect Dis*. 1998 Nov; 27 (5): 1171—80.
14. Quarto M., Barbuti S., Germinario C. et al. Urethritis caused by *neisseria meningitidis*: a case report. *Eur J Epidemiol*. 1991 Nov; 7 (6): 699—701.
15. D'Antuono A., Andalò F., Varotti C. Acute urethritis due to *Neisseria meningitidis*. *Sex Transm Infect*. 1999 Oct; 75 (5): 362.
16. Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. *International. J STD AIDS* 2009; 20: 453—457.
17. Ison C.A. Laboratory methods in genitourinary medicine. *Methods of diagnosing gonorrhoea*. *Genitourin Med* 1990 Dec; 66 (6): 453—9.
18. Mirrett S., Reller L.B., Knapp J.S. *Neisseria gonorrhoeae* strains inhibited by vancomycin in selective media and correlation with auxotype. *J clin Microbiol* 1981 Jul; 14 (1): 94—9.
19. Bonin P., Tanino T.T., Handsfield H.H. Isolation *Neisseria gonorrhoeae* on selective and nonselective media in a sexually transmitted disease clinic. *J clin Microbiol* 1984 Feb; 19 (2): 218—20.
20. Cook R.L., Hutchison S.L., Stergaard L., et al. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann intern Med* 2005; 142: 914—925.
21. Dillon J.R., Carballo M., Pauze M. Evaluation of eight methods for identification of pathogenic *Neisseria* species: *Neisseria*-Kwik, RIM-N, Gonobio-Test, Minitek, Gonocheck II, GonoGen, Phadebact Monoclonal GC OMNI Test, and Syva MicroTrak Test. *J clin Microbiol* 1988; 26: 493—497.
22. Gaydos C.A., Quinn T.C., Willis D. et al. Performance of the APTIMA Combo 2 assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J clin Microbiol* 2003; 41: 304—309.
23. Janda W.M., Knapp J.S. 2003. *Neisseria* and *Moraxella catarrhalis*, p. 585—608. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH et al. (eds) *Manual of clinical microbiology*, 8th ed., vol. 1. ASM Press, Washington, D.C., USA.
24. Mahony J.B., Song X., Chong S. et al. 2001. Evaluation of the NucliSens Basic Kit for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in genital tract specimens using nucleic acid sequence-based amplification of 16S rRNA. *J clin Microbiol* 39: 1429—1435.
25. Martin D.H., Cammarata C., Van Der Pol B. et al. 2000. Multicenter evaluation of AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for *Neisseria gonorrhoeae*. *J clin Microbiol* 38: 3544—3549.
26. Bignell C. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults *International. J STD AIDS* 2009; 20: 453—457.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2010; 59 (RR-12): 1—114.
28. «ДНК-чип для комплексной идентификации облигатно-патогенных возбудителей инфекций, передаваемых половым путем», заявка № 2010113247/10(018628); авторы: Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др.
29. «ДНК-чип для комплексной идентификации условно-патогенных возбудителей урогенитальных инфекционных заболеваний», заявка № 21010113246/10(018627), авторы: Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др.
30. Приказ № 1570 (04.12.86) «Об улучшении выявления больных гонореей и трихомониазом в акушерских и гинекологических отделениях (палатах, кабинетах), женских консультациях и урологических кабинетах поликлиник».
31. Приказ № 398 МЗ РФ от 23.12.2002 «Об утверждении перечня приказов Минздрава СССР, признанных недействующими на территории Российской Федерации по разделу «Охрана материнства и детства».
32. Приказ № 535 (22.04.85) «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
33. Приказ № 936 (12.07.85) «Об унификации лабораторных методов исследования в диагностике гонореи и трихомониаза».
34. Приказ № 415 от 20.08.2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Гонкокковая инфекция».