

Анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациенток с неосложненными и осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции

К.И. Плахова, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, И.А. Волков, Р.Ф. Хайруллин

Analysis of the results of clinical and laboratory examination of female patients with non-complicated and complicated forms of the urogenital chlamydia infection

K.I. PLAKHOVA, M.R. RAKHMATULLINA, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, I.A. VOLKOV, R.F. KHAIRULIN

об авторах:

К.И. Плахова — к.м.н., старший научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

М.Р. Рахматулина — д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

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

С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Р.Ф. Хайруллин — к.х.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

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

Приведена подробная клинико-лабораторная характеристика пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта, органов малого таза и пациенток с вторичным бесплодием (хламидийная инфекция в анамнезе). Представлены результаты пилотного исследования по определению в образцах плазмы крови и цервикального секрета содержания медиаторов клеточного обмена (цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN- γ) и исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих цитокины.

Ключевые слова: **воспалительные заболевания органов малого таза, вторичное бесплодие, гены, полиморфизмы, хламидийная инфекция, цитокины.**

The authors provide a detailed clinical and laboratory description of female patients with the Chlamydia infection of the lower urogenital tract and small pelvis organs as well as patients with secondary infertility (Chlamydia infection in the anamnesis). The authors also present the results of a pilot study aimed at determining the content of cellular metabolism mediators (cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and IFN-alpha) in blood and cervical secret samples as well as a study of single-nucleotide polymorphisms of cytokine encoding genes.

Key words: **inflammatory diseases of small pelvis organs, secondary infertility, genes, polymorphisms, Chlamydia infection, cytokines.**

■ Урогенитальная хламидийная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в мире. Только в странах Европы за 1990—2009 гг. было выявлено около 3 млн случаев хламидийной инфекции, из них

в 2009 г. — 344 тыс. новых случаев заболевания, что составило 185 случаев в расчете на 100 тысяч населения, при этом 88% вновь выявленных случаев пришлось на четыре страны — Данию, Норвегию, Швецию, Великобританию. В Российской Федера-

ции в последние годы заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией вышла на первое место среди всех бактериальных ИППП и составила в 2010 г. 70,1 на 100 000 населения. На сегодняшний день в России урогенитальный хламидиоз является второй по распространенности ИППП после трихомоноза [1—3].

Хламидийная инфекция у женщин может являться причиной развития цервицитов, уретритов, проктитов и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Основные клинические проявления заболевания не являются патогномоничными и включают в себя патологические выделения из половых путей, посткоитальные кровотечения, рыхлость и отечность слизистой оболочки шейки матки, межменструальные кровяные выделения, дизурические явления. При этом бессимптомное течение урогенитального хламидиоза наблюдается у 70—80% женщин. Согласно результатам современных исследований хламидийная инфекция выявляется у 29—32% женщин, не имеющих патологических выделений из цервикального канала, у 80—84% — со слизисто-гнойными выделениями, у 79—87% — с наличием гипертрофической эрозии шейки матки. Длительно протекающая хламидийная инфекция способна приводить к таким осложнениям со стороны репродуктивной системы, как эндометрит, сальпингоофорит, эктопическая беременность, непроходимость маточных труб, синдром хронической тазовой боли [4, 5]. При отсутствии лечения примерно у 10% женщин, инфицированных *C. trachomatis*, развиваются ВЗОМТ, при этом каждый новый эпизод заболевания увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия в несколько раз [6].

Развитие осложнений урогенитального хламидиоза, приводящих к нарушению репродуктивной функции, может быть связано с генетически детерминированными факторами, зависящими от организма человека. В современной научной литературе имеется большое количество публикаций, свидетельствующих о наличии ассоциаций между полиморфизмами в регуляторных областях генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины, а также определенными аллелями генов молекул главного комплекса гистосовместимости человека и предрасположенностью к осложнениям клинического течения различных заболеваний [7—10].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-анамнестических данных пациенток с неосложненными и осложненными формами хламидийной инфекции и женщин с вторичным бесплодием, ассоциированным с урогенитальной хламидийной инфекцией, а также проведение пилотных исследований по определению полиморфизмов генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины.

Материал и методы

По результатам обследования женщин, обратившихся в Консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России в период 2010—2011 гг., были отобраны 80 пациенток в возрасте от 20 до 40 лет. Выделены 4 группы исследования: 1-я группа — 20 женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта; 2-я группа — 20 женщин с хламидийной инфекцией органов малого таза (сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит); 3-я группа — 20 женщин с вторичным бесплодием, ассоциированным с урогенитальной хламидийной инфекцией; 4-я группа — 20 клинически здоровых женщин (группа контроля).

Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное обследование, включающее: сбор анамнестических данных, физикальное, в том числе гинекологическое, обследование, лабораторные исследования (бактериоскопическое исследование, культуральное исследование для идентификации *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*; исследование методом полимеразной цепной реакции — ПЦР для идентификации *C. trachomatis*, *M. genitalium*, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса папилломы человека; иммуноферментный анализ — ИФА для исключения сифилитической инфекции, ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С) и инструментальное обследование (ультразвуковое исследование — УЗИ органов малого таза).

Для исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6), интерферона- γ (IFN- γ), IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) выделяли геномную ДНК из образцов цельной крови пациенток с использованием коммерческого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 100, затем проводили мультиплексную реакцию SNaPshot.

Для определения концентрации цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN- γ) в образцах плазмы крови и цервикальной слизи, полученных от пациенток, использовали метод твердофазного ИФА и метод xMAP (иммуносорбция цитокинов на микросферах с последующей флуоресцентной детекцией на проточном флуориметре). Использовали анализатор BioPlex 200 («BioRad», США — Франция), позволяющий определять концентрации цитокинов на основании калибровочной кривой, построение которой происходит автоматически после измерения прибором концентраций соответствующих биомаркеров в серии разведений стандартов.

Результаты

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 25,7 года, 2-й группы — 29,4 года, 3-й группы — 33,6 года, 4-й группы — 27,4 года.

Основной причиной для обращения за медицинской помощью у пациенток 1-й группы явилось прове-

дение профилактического обследования на ИППП — 9 (45%) пациенток. Для обследования в связи с наличием жалоб со стороны урогенитального тракта обратились 7 (35%) пациенток 1-й группы, для обследования в связи с выявлением урогенитального хламидиоза у полового партнера — 4 (20%) пациентки.

Все пациентки 2-й группы явились для обследования в связи с наличием жалоб со стороны урогенитального тракта, при этом 2 (10%) из них свидетельствовали о наличии урогенитального хламидиоза у полового партнера.

Большинство пациенток 3-й группы (65%) обратились для обследования на ИППП по направлению гинеколога в связи с планируемыми инвазивными гинекологическими манипуляциями: лапароскопическими исследованиями, процедурами, необходимыми для проведения ЭКО и других репродуктивных технологий; самостоятельно для профилактического обследования на ИППП обратились 7 (35%) пациенток группы.

Все пациентки 4-й группы обратились для проведения профилактического обследования.

Основными субъективными проявлениями заболевания у пациенток 1-й группы были патологические выделения из половых путей — у 7 (35%) пациенток и неприятный запах вагинальных выделений — у 3 (15%). Длительность заболевания составила от 2—3 дней до 1 мес.

Пациентки 2-й группы предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей — 20 (100%), неприятный запах вагинальных выделений — 9 (45%), периодически возникающие боли внизу живота — 11 (55%). Длительность заболевания у пациенток 2-й группы составила от 2—3 нед. до 6 мес.

Ни одна из пациенток 3-й и 4-й группы не предъявляла жалоб на симптомы со стороны урогенитального тракта.

При анализе данных гинекологического анамнеза установлено, что гинекологические заболевания (эрозия шейки матки, миома матки, одно- или двусторонний сальпингоофорит, апоплексия яичника, дисфункция яичников) регистрировались у 12 (60%) пациенток 1-й группы и 14 (70%) пациенток 2-й группы. Всем пациенткам 3-й группы ранее был установлен диагноз «вторичное бесплодие», длительность заболевания составила от 1 года до 9 лет. Также у 7 (35%) пациенток 3-й группы в анамнезе регистрировались заболевания слизистой оболочки шейки матки, у 8 (40%) пациенток — одно- или двусторонний сальпингоофорит.

Средний возраст сексуального дебюта у обследованных пациенток составил от 17,25 до 19,7 года. О регулярных половых контактах в течение последнего года сообщили 14 (70%) пациенток 1-й группы, 12 (60%) женщин 2-й группы, 20 (100%) — 3-й группы и 17 (85%) — 4-й группы.

За период после начала половой жизни пациентки 1-й группы имели от 1 до 20 половых партнеров, при

этом 9 (45%) опрошенных сообщили о половых контактах с 3 партнерами в течение сексуальной практики. Пациентки 2-й группы имели от 1 до 15 половых партнеров за время сексуальной практики, 7 (35%) из них свидетельствовали о половых контактах с 5 партнерами. Среди пациенток 3-й и 4-й групп 80 и 40% опрошенных соответственно сообщили о половых контактах с 3 партнерами за время ведения половой жизни. На момент обследования 19 (95%) пациенток 1-й группы и все пациентки 2-й, 3-й и 4-й групп имели половые контакты с одним половым партнером.

О ранее перенесенных ИППП сообщили 6 (30%) пациенток 1-й группы, 14 (70%) — 2-й группы, 8 (40%) — 4-й группы. У 20 (100%) пациенток 3-й группы в анамнезе выявлялась хламидийная инфекция, при этом давность перенесенного заболевания составляла от 3 до 10 лет.

При физикальном обследовании пациенток 1-й группы объективные клинические симптомы уретрита (гиперемия наружного отверстия уретры) наблюдались у 1 (5%) пациентки. В заднем своде влагалища у 11 (55%) больных отмечались умеренные или скудные прозрачные выделения слизистого характера, без запаха; у 6 (30%) — сливкообразные белые выделения, у 3 (15%) — слизисто-гнойные выделения. Умеренная гиперемия слизистой оболочки шейки матки отмечалась у 2 (10%) пациенток, наличие эктопии шейки матки у 8 (40%). Выделения из цервикального канала носили слизистый характер у 17 (85%) пациенток, слизисто-гнойный — у 3 (15%). При бимануальном исследовании патологии не выявлено ни у одной из пациенток 1-й группы.

При оценке локального статуса у пациенток 2-й группы патологические выделения в заднем своде влагалища были зарегистрированы в большинстве случаев: у 14 (70%) пациенток они носили слизисто-гнойный характер, у 3 (15%) — сливкообразные вагинальные выделения. Умеренная гиперемия слизистой оболочки шейки матки отмечалась у 2 (10%) пациенток, наличие эктопии шейки матки — у 13 (65%). Выделения из цервикального канала носили слизистый характер у 7 (35%) пациенток, слизисто-гнойный — у 5 (25%).

При бимануальном исследовании у 18 (90%) пациенток 2-й группы отмечалась болезненность при тракциях за шейку матки. Пальпация в области проекции маточных труб и яичников сопровождалась болезненностью у 15 (75%) пациенток. Увеличение размеров яичников и маточных труб было зарегистрировано у 14 (70%) обследованных.

Результаты клинического обследования пациенток 3-й и 4-й групп не выявили отклонений от нормальных показателей.

Всем пациенткам было проведено лабораторное исследование клинического материала, полученного из уретры, влагалища и цервикального канала.

По результатам лабораторного обследования у всех пациенток 1-й и 2-й групп методом ПЦР была идентифицирована *S. trachomatis*. При микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму, у 7 (35%) пациенток 1-й группы и у 19 (95%) пациенток 2-й группы был выявлен лейкоцитоз в мазках из цервикального канала (от 25 до 60 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения). Также у 8 (40%) пациенток 1-й группы и у 14 (70%) пациенток 2-й группы отмечалось увеличение количества эпителиальных клеток и слизи, которое чаще носило умеренный — у 6 (30%) и у 13 (92,9%) соответственно или обильный — у 2 (10%) и у 1 (7%) соответственно характер.

По результатам ультразвукового исследования у всех пациенток 2-й группы были выявлены признаки воспалительных заболеваний органов малого таза. У 7 (35%) пациенток отмечалось увеличение размеров матки, у 3 (15%) — изменение структуры и толщины миометрия. У 16 (80%) пациенток при УЗИ было выявлено увеличение размеров яичников и маточных труб, у 15 (75%) отмечалась нечеткость границ яичников и маточных труб, у 11 (55%) — снижение эхогенности матки и/или яичников и маточных труб, у 2 (10%) — наличие жидкости в малом тазу.

По результатам УЗИ органов малого таза у обследованных пациенток 1, 3 и 4-й групп патологических изменений, свидетельствующих о наличии воспалительного процесса, выявлено не было, данные ультразвуковой картины соответствовали репродуктивному возрасту.

Результаты пилотных исследований по определению в биообразцах цитокинов

Для определения содержания цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN- γ в биологическом материале были отобраны образцы плазмы крови ($n = 27$) и цервикального секрета ($n = 4$). Исследовали 13 образцов плазмы крови и 4 образца цервикального секрета женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта, а также 2 образца плазмы крови женщин с хламидийной инфекцией органов малого таза, 7 — женщин с вторичным бесплодием и 4 — клинически здоровых женщин.

Исследования проводили:

- методом твердофазного ИФА с использованием аппарата для автоматического промывания иммунологических планшетов марки PW40 производства фирмы «Bio-Rad» (США) и фотометра для ИФА марки «Multiskan Ascent» фирмы «Thermo Labsystems» (Финляндия) и наборами реагентов промышленного производства фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия);
- методом xMAP на анализаторе BioPlex 200 согласно инструкции производителя («BioRad», США — Франция). Определение концентрации цитокинов осуществлялось на основании калибровочной кривой, построение которой происходило автоматически после измерения прибором концентраций соответствующих биомаркеров в серии разведенных стандартов (производство «BioRad», США — Франция).

В результате проведенных исследований цитокины вышеозначенных групп были определены в плазме крови 18—60% женщин (в зависимости от вида цитокина и принадлежности пациенток к той или иной группе) (табл. 1).

Содержание цитокинов в плазме крови определяли методами ИФА и xMAP; установлено, что по аналитической чувствительности и воспроизводимости методы сопоставимы. Уровень цитокинов в плазме крови при определении методом ИФА колебался от 0 до 35 пг/мл, при определении методом xMAP — от 0 до 76 пг/мл. В группе клинически здоровых женщин уровень цитокинов плазмы крови не определялся, так как был ниже аналитической чувствительности методов.

Содержание цитокинов в цервикальном секрете определяли методом xMAP. Содержание IL-2 составило 2—4 пг/мл, IL-6 — 12—16 пг/мл, IL-8 — 16—20 пг/мл, IFN- γ — 22—46 пг/мл. Уровень IL-4 и IL-10 не определялся. При выявлении цитокинов в образцах цервикального секрета женщин с урогенитальным хламидиозом методом ИФА уровень цитокинов не определялся (был ниже аналитической чувствительности метода).

Ввиду небольшого количества исследованных образцов сравнительный анализ уровня выявленных

ТАБЛИЦА 1

Содержание (в пг/мл) цитокинов в плазме крови обследованных женщин

| Цитокин | Метод xMAP | Метод ИФА |
|---------------|------------|-----------|
| IL-2 | 0—18,7 | 0—18,7 |
| IL-4 | 0—4,7 | 0—2,3 |
| IL-6 | 0—8,7 | 0—30,5 |
| IL-8 | 0—4,6 | 0—35,0 |
| IL-10 | 0—1,8 | 0—3,0 |
| IFN- γ | 0—76,1 | 0—13,1 |

цитокинов в зависимости от принадлежности обследованных к той или иной группе не проводился.

Результаты проведения пилотных исследований по изучению полиморфизмов генов цитокинов

Для пилотного исследования полиморфизмов генов цитокинов *IL-6*, *IFN-γ*, *IL-10* и *TGF-β* были выбраны образцы крови женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта.

Пилотное исследование нуклеотидных последовательностей отобранных генов проводилось с использованием мультиплексной реакции SNaPshot, включающей анализ меченых SNaPshot праймеров на секвенаторе.

Для изучения полиморфизмов генов *IL-6* (полиморфизм -174 G/C *IL-6*) , *IFN-γ* (полиморфизм +874 T/A *IFN-γ*) , *IL-10* (полиморфизмы -1082 A/A *IL-10*; -592 A/C *IL-10*; -819 T/C *IL-10*) и *TGF-β* (полиморфизмы T869C *TGF-β*₁; G915C *TGF-β*₁) с использованием амплификации и секвенирования участков генов, несущих однонуклеотидные полиморфизмы, были выбраны праймеры:

- для гена *IL-6*: *IL6-Fw*: 5'-TGTC AAGACATGCCAAAGTGCT-3'; *IL6-Rev*: 5'-GGCTGATTGGAAACCTTATTA-3';
- для гена *IFN-γ*: *IFNG-Fw*: 5'-TATGATTCTGGCTAAGGA-3';
- *IFNG-Rev*: 5'-CCCCAATGGTACAGGTTTCT-3';
- для гена *IL10*: *IL10-Fw*: 5'-GTGGGCTAAATATCCTCAAAGT-3'; *IL10-Rev*: 5'-AGCAACACTCCTCGCCGCAA-3';
- для гена *TGF-β*: *TGF-Fw*: 5'-CCAGCTCCATGTCGATAGTCT-3'; *TGF-Rev*: 5'-CCACACCAGCCCTGTTCGC-3'.

Амплификация фрагментов всех генов проводилась при одинаковых условиях (табл. 2).

После завершения амплификации фрагментов всех генов осуществлялась постановка реакции SNaPshot, включавшая следующие этапы:

- амплификацию участков выбранных генов, включающих исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы;
- постановку реакции SNaPshot со специфическими праймерами, в результате которой праймеры удлинялись на один флуоресцентно меченный нуклеотид;

- анализ меченых SNaPshot праймеров на секвенаторе фирмы «Applied Biosystems» (США).

На завершающем этапе исследования на секвенаторе при помощи программы GeneMapper осуществлялась детекция сигнала, и по длине анализируемых фрагментов (SNaPshot праймеров) и цвету меченых нуклеотидов (дидезоксинуклеотрифосфатов) делалось заключение о том, какой нуклеотид находился в соответствующих полиморфных позициях соответствующих генов; при этом зеленый цвет соответствовал аденину (A), черный — цитозину (C), синий — гуанину (G) и красный — тимину (урацилу) T (U) (см. рисунок). Тестовые объекты были проведены через все этапы исследования. В результате были получены данные о структуре полиморфизмов генов цитокинов *IL-6*, *IFN-γ*, *IL-10* и *TGF-β* в двух тестовых объектах, которые позволяют провести сравнение нуклеотидной последовательности генов пациенток с референсной последовательностью изучаемых генов.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта в большинстве наблюдений (75%) сопровождалась минимальной клинической симптоматикой, в то время как все пациентки с хламидийной инфекцией органов малого таза предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей и/или на боли или чувство дискомфорта внизу живота.

Тенденция к более выраженным клиническим проявлениям у пациенток с хламидийной инфекцией верхних отделов урогенитального тракта отмечена и при физикальном исследовании. У большинства пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза выявлялись патологические выделения в заднем своде влагалища (85%), в то время как у большинства пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов патологии не обнаружено (55%). При микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму, установлено, что патологический процесс носил выраженный характер у большинства пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза (95%), когда был выявлен лейкоцитоз в мазках из цервикального канала (от 25 до 60 полиморфно-ядерных лейкоцитов

ТАБЛИЦА 2

Условия амплификации генов при проведении реакции амплификации

| Рекомендованные условия амплификации | Количество циклов амплификации |
|---|--------------------------------|
| 95 °C — 5 мин. | 1 цикл |
| 95 °C — 30 с. 64 °C — 20 с. 72 °C — 30 с. | 30 циклов |
| 72 °C — 10 мин. | 1 цикл |

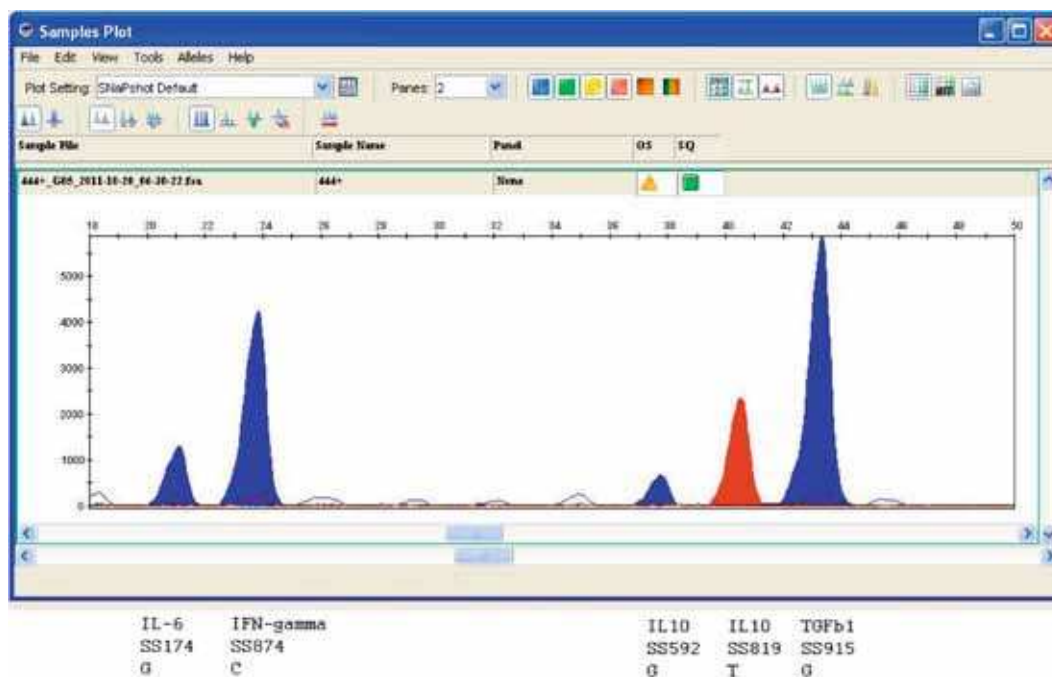


Рис. Результаты SNaPshot реакции, обработанные программой GeneMapper. Цвета пиков соответствуют разным встроившимся нуклеотидам

в поле зрения). В то же время в 65% случаев хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта протекала без признаков воспаления по результатам микроскопии мазка, окрашенного по Граму. Гинекологические заболевания в анамнезе отмечались с одинаковой частотой: среди пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (60%) и органов малого таза (70%). Большинство пациенток (70%) с хламидийной инфекцией органов малого таза сообщили о перенесенной ранее ИППП.

Поиск возможностей своевременного прогнозирования характера течения урогенитальной хламидийной инфекции позволит избежать развития осложнений со стороны репродуктивной системы человека.

По итогам проведенных пилотных исследований по определению содержания медиаторов клеточного обмена: цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN- γ в плазме крови и цервикальном секрете женщин с урогенитальным хламидиозом методами ИФА и xMAP, а также апробации метода определения полиморфизмов генов IL-6, IFN- γ , IL-10 и TGF- β можно сделать вывод о том, что все вышеописанные методики отработаны, воспроизводимы, позволяют достичь необходимого результата и могут быть пригодны для проведения исследований. Пригодность метода ИФА для изучения уровня цитокинов в цервикальном секрете будет окончательно установлена в ходе дальнейших исследований при использовании большего количества образцов биологического материала. ■

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR-12): 1—114.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 1990—2009. Stockholm: ECDC; 2011.
- WHO. Infections with a predominantly sexual mode of transmission, Certain Infectious and Parasitic Diseases, International Classification of Diseases, 10 revision, 2007. Available at: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
- Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. М: 1990; 16—30.
- Каницева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение. Вестн. дерматол. и венерол. 2002; 4: 16—23.
- Moss T.R., Darougar R. (2001): Human genital infections with *C. trachomatis*.
- Ohman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. IL-10 polymorphism and cell-mediated immune response to *Chlamydia trachomatis*. Genes and Immunity. 2006; 7: 243—249.
- Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis. Cytokine 2007; 38: 49—53.
- Mei B., Luo Q., Du K. et al., Association of MICA gene polymorphisms with *Chlamydia trachomatis* infection and related tubal pathology in infertile woman. Hum Reprog 2009; 24: 3090—5.
- Sziller I., Babula O., Ujházy A. et al. *Chlamydia trachomatis* infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. Hum Reprod 2007; 22 (7): 1861—5.