

Современные представления о генетической variability генитальных микоплазм и их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы

М.Р. Рахматулина, С.В. Кириченко

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Освещены современные представления о таксономических и морфологических особенностях генитальных микоплазм, их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы и нарушениях репродуктивной функции. Обсуждаются вопросы генетической variability генитальных микоплазм и ее возможной взаимосвязи с вариантами клинического течения воспалительных процессов уrogenитального тракта.

Ключевые слова: ***Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma parvum*, *U. urealyticum*, генетическая variability, заболевания уrogenитальной системы.**

Контактная информация: rahmatulina@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (3): 17—25.

Current concepts of genetic variability of genital mycoplasmas and their role in the development of inflammatory diseases of the urogenital system

M.R. Rakhmatullina, S.V. Kirichenko

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str. 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The authors disclose current concepts of the taxonomic and morphologic characteristics of genital mycoplasmas and their role in the development of inflammatory urogenital diseases and reproductive disorders. They also discuss such issues as genetic variability of genital mycoplasmas and possible interrelation with different variants of the clinical course of inflammatory processes in the urogenital tract.

Key words: ***Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma parvum*, *U. urealyticum*, genetic variability, urogenital diseases.**

Corresponding author: rahmatulina@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 3: 17—25.

Таксономические и морфологические особенности микоплазм

Первые представители класса *Mollicutes* были открыты в конце XIX века. К настоящему времени накоплено много сведений об их структуре и морфологии, изучены особенности метаболизма различных видов микоплазм, секвенирован геном отдельных представителей класса, проведен ряд протеомных исследований по изучению белкового состава микроорганизмов. Однако до сих пор ученые не пришли к единому мнению о роли микоплазм в патогенезе воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

Согласно современной таксономической классификации, микоплазмы относятся к царству *Prokaryotae*, отделу *Tenericutes*, классу *Mollicutes*, порядку *Mycoplasmatales* и семейству *Mycoplasmataceae*, которое, в свою очередь, состоит из родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Наиболее известными представителями рода *Mycoplasma* являются *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma penetrans*, а рода *Ureaplasma* — *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* [1, 2]. Исследователями идентифицировано 14 серотипов *Ureaplasma*, которые ранее объединяли в два биовара *Ureaplasma parvo* (серотипы 1, 3, 6 и 14) и *Ureaplasma urealyticum*, или *T-960* (серотипы 2, 4, 5, 7—13) [3, 4]. В последние годы для изучения подтипов и серотипов уреаплазм используется определение нуклеотидных последовательностей гена 16S rRNA, межгенного промежутка 16S rRNA—23S rRNA, гена субъединиц уреазы, 5'-конца гена *multiple-banded antigen (mba)*. Данные участки генетического материала отличаются консервативностью, а также обладают серовар- и видоспецифическими свойствами. В связи с выявленными молекулярно-генетическими различиями биоваров *parvo* и *T-960* исследователями было предложено выделить их как два отдельных вида, именуемые в настоящее время *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* [5—7].

По своей структуре микоплазмы полиморфны и могут иметь сферическую, грушевидную или слегка вытянутую форму, составляя в диаметре от 0,3—0,8 до 100 мкм. Они не способны к образованию покоящихся форм и спор, однако при неблагоприятных условиях могут переходить в некультивируемое состояние с формированием «минимальных тел». Данные структуры не содержат ДНК и поэтому не способны к размножению [8].

Большинство ученых полагают, что филогенетически микоплазмы являются «потомками» грамположительных бактерий, предположительно клостридий [2, 9]. Трансформация последних привела к упрощению их организации и образованию микроорганизмов с наименьшим размером наследственного материала. Тот факт, что жизнедеятельность микоплазм преимущественно связана с человеческим

организмом, растениями и животными, указывает на то, что их геном, имеющий малые размеры, является прямым отражением паразитического образа жизни и определяет их зависимость от клеток высших организмов [10].

Таким образом, с одной стороны, микоплазмы можно назвать «идеальными паразитами», так как они не вызывают гибель клеток макроорганизма. При этом молликуты способны длительно сосуществовать, персистировать на эукариотических клетках хозяина, вызывая развитие инфекционного процесса за счет взаимодействия с клетками иммунной системы, модулируя их реакции и ускользая от иммунного ответа. С другой стороны, тип сосуществования между некоторыми микоплазмами и макроорганизмом можно охарактеризовать как комменсализм, при котором на организм хозяина не оказывается ни положительного, ни отрицательного влияния, в то время как микроорганизмы обеспечиваются необходимыми для своей жизнедеятельности питательными веществами [8, 11]. Однако неясно, какие факторы влияют на формирование того или иного типа существования. Также до настоящего времени неизвестна роль генетических мутаций в формировании патогенных свойств микоплазм.

Микоплазмы являются хемогетеротрофными микроорганизмами с ограниченными биосинтетическими возможностями. Большинство генов, необходимых для синтеза аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, компонентов клеточной стенки, а также гены, кодирующие ферменты цикла трикарбоновых кислот, были утеряны микроорганизмами в процессе эволюции. При этом микоплазмы обладают способностью активно продуцировать ферменты деградации (нуклеазы и протеазы), необходимые для получения питательных веществ из клеток хозяина. Вероятно, это связано с тем, что развитие молликутов шло по пути получения данных продуктов из эукариотических клеток [8, 10]. И хотя все представители микоплазм произошли от общего «предка», они обладают уникальными системами синтеза энергии: *M. genitalium* — гликолизом, *Ureaplasma spp.* — гидролизом мочевины, *M. hominis* — гидролизом аргинина [12—14].

В процессе эволюции микоплазмы также смогли отказаться от многих метаболических функций, сохранив небольшую группу генов, необходимых для обеспечения процессов жизнедеятельности. При этом, несмотря на информационную ограниченность генома, молликуты успешно конкурируют с другими представителями микробиоценоза урогенитального тракта [8, 11]. Кроме того, микоплазмы являются самыми малыми по размеру свободноживущими, самореплицирующимися микроорганизмами на планете, что определяет огромный интерес к изучению молликут в целом и их генома в частности.

Роль микоплазм в развитии патологических процессов уrogenитального тракта

Известно, что более 10 видов микоплазм и уреаз плазм могут колонизировать различные органы человека в качестве патогенов или комменсалов. Из всего многообразия представителей класса *Mollicutes* особый интерес для дерматовенерологов представляют *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum*.

В настоящее время патогенность *M. genitalium* полностью доказана. Инфицирование *M. genitalium*, как правило, сопровождается выраженными клиническими проявлениями: у мужчин — симптомами уретрита, у женщин — уретрита и/или цервицита. По данным центра по борьбе со СПИД и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), Вашингтонского университета, у 90% мужчин, инфицированных *M. genitalium*, на основании результатов лабораторных исследований был диагностирован уретрит, из них у $\frac{3}{4}$ пациентов наблюдались субъективные проявления заболевания (слизисто-гнойные выделения из наружного отверстия мочеиспускательного канала, зуд, дизурия, болевые ощущения в области наружных половых органов) [15, 16].

Согласно результатам исследования L. Мена и соавт. (2002), *M. genitalium* была обнаружена у 25% мужчин с негонококковым уретритом (НГУ) и лишь у 7% клинически здоровых лиц [17]. Сходные результаты были получены С. Gaydos и соавт. (2009): у 22% пациентов, инфицированных *M. genitalium*, отмечались специфические жалобы и/или наблюдались клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса уретры. В то же время в группе сравнения (среди клинически здоровых мужчин) возбудитель был обнаружен лишь у 7% обследованных [18].

Согласно результатам исследований N. Dupin и соавт. (2003), J. Hilton и соавт. (2010) и других ученых, частота выявления *M. genitalium* у мужчин, больных НГУ, составляет от 10 до 25%, а бессимптомное течение инфекции наблюдается в 2—9% случаев. По данным Centers for Disease Control and Prevention (США), у 15—25% мужчин, больных НГУ, этиологическим агентом воспалительного процесса является *M. genitalium* [19—24].

С целью изучения заболеваемости ИППП среди молодежи отечественными учеными было проведено обследование более 400 подростков, при этом *M. genitalium* была обнаружена у 4,6% обследованных. По данным американских исследователей, частота выявления данного микроорганизма среди юношей и девушек в возрасте 18—27 лет составила 1%. Норвежскими учеными также был продемонстрирован невысокий уровень распространенности *M. genitalium* среди молодежи: 1,1% — среди юношей и 1% — среди девушек. В ходе исследования L. Manhart и соавт. (2007) пришли к выводу, что выявляемость *M. genitalium* выше у подростков негроидной расы, а также лиц, ведущих активную сексуальную жизнь [25—27].

Первые данные об этиологической роли *M. genitalium* в развитии воспалительного процесса в цервикальном канале были опубликованы в 1997 г. японскими учеными М. Уно и соавт., обнаружившими данный микроорганизм у 5 из 57 женщин с цервицитом, при этом ни у одной из 79 здоровых женщин он не был выявлен [28]. М. Högdahl и соавт. (2007) при обследовании 417 женщин выявили *M. genitalium* в 6,5% наблюдений и установили, что около 90% инфицированных женщин имели клинически и лабораторно подтвержденные признаки цервицита и/или уретрита [29]. По данным С. Gaydos и соавт. (2009), у 29% женщин с диагнозом цервицит была обнаружена *M. genitalium* как единственный этиологический агент воспалительного процесса [30].

В настоящее время окончательно не определена этиологическая роль *M. genitalium* в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Трудности в изучении данного вопроса связаны с анатомическим строением верхних отделов репродуктивной системы женщины, что не позволяет проводить крупномасштабные скрининговые исследования, а имеющаяся ограниченная информация не дает однозначного ответа на вопрос о значении *M. genitalium* в развитии ВЗОМТ. По мнению С. Cohen и соавт. (2002), *M. genitalium* часто ассоциирована с острым воспалительным процессом верхних отделов репродуктивной системы: микроорганизм был обнаружен исследователями у 16% женщин с гистологически подтвержденным диагнозом эндометрита и только у 2% клинически здоровых лиц [31]. Позднее С. Cohen и соавт. выделили *M. genitalium* из 10 образцов, полученных из цервикального канала, эндометрия или маточных труб 123 пациенток с острым сальпингитом, однако статистически значимых результатов о патологическом влиянии *M. genitalium* на репродуктивную систему женщины в ходе данной работы получено не было [32], а, по мнению английских ученых Р. Oakeshott и соавт. (2010), данный микроорганизм не может являться основной причиной ВЗОМТ, так как у инфицированных женщин поражение верхних отделов репродуктивной системы встречается крайне редко [33].

Однако датскими учеными А. Vaszynska и соавт. (2007) были проведены экспериментальные исследования по изучению структурных изменений слизистой оболочки биообразцов ткани маточных труб, инфицированных *M. genitalium*. В ходе работы было установлено, что реснички мерцательного эпителия увеличиваются в размере и/или могут приобретать разнообразную форму с утолщениями в проксимальной, дистальной или средней частях, также наблюдалось уменьшение их количества. По предположению исследователей, несмотря на то, что *M. genitalium* не способна синтезировать экзотоксины и факторы вирулентности подобно *M. pneumoniae*, ее повреждающее

действие реализуется за счет выработки токсичных продуктов метаболизма, таких как перекись водорода, супероксидрадикалы, что может привести к окислительному повреждению клеточных мембран. Морфологические изменения слизистой оболочки маточных труб, вероятно, могут приводить к функциональным нарушениям кинетики мерцательного эпителия. Однако эти изменения менее выражены, чем при инфицировании возбудителями гонококковой и хламидийной инфекций, и не влекут за собой необратимых структурных изменений (некроза, атрофии эпителиальных клеток, образования гидросальпинкса, склеротических изменений маточных труб). В то же время ученые считают, что наличие повреждающего потенциала при определенных условиях может привести к осложнениям ВЗОМТ, в том числе к трубно-перитонеальной форме бесплодия и внематочной беременности [34].

По современным представлениям *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum* являются условно-патогенными микроорганизмами, которые могут обнаруживаться в урогенитальном тракте практически здоровых мужчин и женщин. В связи с отсутствием официальных статистических данных по частоте выявляемости *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum* оценить распространенность микроорганизмов в популяции возможно лишь с помощью анализа эпидемиологических исследований.

Роль данных видов микоплазм в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний мочеполовой системы до сих пор не доказана. С одной стороны, их присутствие связывают с развитием уретрита, вагинита, цервицита, ВЗОМТ и бактериального вагиноза. По мнению ряда авторов, данные микроорганизмы могут стать причиной бесплодия, влияя на течение и исход беременности (приводить к преждевременному излитию околоплодных вод, преждевременным родам, хориоамниониту, рождению детей с низкой массой тела, послеродовому эндометриту), а также вызывать инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных. Другие исследователи имеют абсолютно противоположное мнение, утверждая, что *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* являются не более чем комменсалами, выявляются у большинства сексуально активных людей и не оказывают патологического воздействия на организм человека, на течение беременности, родов и послеродового периода. Так, по мнению D. Eschenbach (1993), у 70% женщин с физиологическим течением беременности выявляются уреоплазмы, которые не оказывают влияния на ее течение и исход [35—37].

Японскими учеными Т. Yamazaki и соавт. (2012) при обследовании 280 клинически здоровых женщин было установлено, что распространенность *U. urealyticum* в данной группе составила 9%, *U. parvum* — 42% [38]. В ходе изучения частоты выявляемости уреоплазм среди клинически здоровых женщин австралийскими

учеными F. Kong и соавт. (2000) были получены следующие результаты: у 87% обследуемых была обнаружена *U. parvo*, у 19% — *U. urealyticum* [39]. Эти данные были подтверждены и другими исследованиями. Так, итальянские ученые M. De Francesco и соавт. (2009) выявили у 86% клинически здоровых женщин *U. parvo* и у 14% женщин — *U. urealyticum*; по данным китайских исследователей X. Cao и соавт. (2007), данные микроорганизмы обнаруживались у 86 и 10% обследованных соответственно [40, 41].

В то же время польскими учеными B. Zdrodowska-Stefanow и соавт. (2006), проанализировавшими более 500 образцов биологического материала, полученного от женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы (вагинитом, цервицитом, уретритом, ВЗОМТ), с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и бесплодием, было установлено, что частота выявления *Ureaplasma spp.* составила 29,8%, а *M. hominis* — 3,7%. Наибольшая инфицированность данными микроорганизмами наблюдалась у пациенток в возрасте 26—30 лет (29,2% — *Ureaplasma spp.* и 50,0% — *M. hominis*), что может быть связано с повышением сексуальной активности женщин в этот возрастной период [42]. Эти данные подтверждают результаты более раннего исследования J. Nunez-Troconis (1999), в котором автор при изучении биологического материала из цервикального канала шейки матки 113 женщин с различной гинекологической патологией выявил *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* у 26 (23%) и 21 (19%) обследованных соответственно. По утверждению ученого, генитальные микоплазмы также чаще выявлялись у пациенток в возрасте 26—30 лет (у 34% обследованных), при этом 57,5% из них указывали на раннее начало половой жизни (до 20 лет) [43].

По данным B. Zdrodowska-Stefanow и соавт. (2006), среди женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с *Ureaplasma spp.*, 43,3% предъявляли жалобы на наличие патологических вагинальных выделений, 18,9% — на дискомфорт в области вульвы и влагалища, 10,8% — на дизурические явления, 10,8% — на боли внизу живота и лишь у 8,1% женщин наблюдалось бессимптомное течение инфекционного процесса. При этом среди больных вагинитом *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* выявлялись у 35,8 и 4% обследованных, цервицитом — у 28,7 и 3,8% обследованных и уретритом — у 18,4 и 1,9% соответственно [42].

У мужчин *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, так же как *M. genitalium*, могут являться причиной негонококкового уретрита. По данным японских ученых K. Shigehara и соавт. (2011), среди мужчин, больных НГУ, в качестве единственных возбудителей инфекционного процесса у 8,5% обследованных выявлялись *U. parvo*, у 12% — *U. urealyticum*, у 12% — *M. hominis* и у 18% — *M. genitalium* [44]. S. Yokoi и соавт. (2007) при обследо-

вании 390 мужчин с НГУ идентифицировали *U. parvo* и *U. urealyticum* у 8,5% мужчин, *M. hominis* — у 2,1%, *M. genitalium* — у 4,1% [45].

Таким образом, частота выявления *U. parvo*, *U. urealyticum*, *M. hominis* среди лиц, ведущих половую жизнь, достаточно высока. При этом инфекционный процесс может протекать как бессимптомно, так и с выраженной клинической симптоматикой.

Генетическая вариабельность генитальных микоплазм и ее взаимосвязь с развитием воспалительного процесса урогенитального тракта

Среди представителей класса *Mollicutes* *M. genitalium* известна как микроорганизм с самым маленьким геномом, размер которого составляет 580 bp. В состав генома входят около 480 белоккодирующих генов. Впервые этот вид микоплазм был выделен в Англии в 1981 г. при обследовании мужчин с негонкокковыми уретритами. В 1995 г. С. Fraser и соавт. первыми полностью секвенировали геном *M. genitalium*, которая стала вторым микроорганизмом в мире после *Haemophilus influenza*, геном которого был полностью расшифрован.

Несмотря на то, что *Ureaplasma spp.* была открыта гораздо раньше (в 1954 г. М. Shepard), ее геном, размер которого составляет 751 bp, был полностью изучен лишь в 2000 г. Полная нуклеотидная последовательность *M. hominis*, была определена в 2009 г., при этом установлено, что микроорганизм занимает второе место после *M. genitalium* по размеру генетического материала (665 bp) среди самовоспроизводящихся свободноживущих организмов.

В настоящее время особый интерес исследователей вызывает изучение функциональных особенностей генов с целью определения минимального набора, необходимого для поддержания клеточной жизни, способного успешно конкурировать с другими микроорганизмами и приобретать новые полезные свойства в процессе мутаций и под влиянием факторов внешней среды. Геном микоплазм отличается своей пластичностью и обладает высоким адаптивными свойствами. По утверждению исследователей, это связано с высокой частотой мутаций микоплазм в отличие от большинства других видов бактерий. Кроме того, размер генома может меняться не только внутри одного рода, вида, но и в пределах штамма. Эта особенность обуславливает высокую изменчивость генетических и фенотипических свойств микоплазм.

В 2006 г. J. Glass и соавт. было выделено 382 из 482 основных протеинкодирующих генов *M. genitalium*, а в ходе исследований, проведенных в 2009 г. R. Zhang и Y. Lin, было определено, что для обеспечения процессов жизнедеятельности *M. genitalium* необходим всего 381 ген [46, 47]. Изучение открытых рамок считывания (ORF) позволили D. Taylor-Robinson (1995), H. Su и соавт. (2007)

определить 480 ORF и 37 генов, кодирующих РНК [48, 49]. С помощью исследований, проведенных Р. Уено и соавт. (2008), были определены 484 кодирующие области [50].

По данным американских ученых J. Glass и соавт., генетический материал *Ureaplasma spp.* содержит 613 ORF и 39 генов, шифрующих РНК. При этом гены занимают 93% всего объема генетической информации. Предположительно около 53% белоккодирующих генов играют важную биологическую роль и необходимы для обеспечения жизнедеятельности клетки, 19% представляют собой гены с неизвестной функцией, а 28% являются уникальными генами, не имеющими аналогов среди представителей других видов микроорганизмов [51].

У *M. hominis* выделяют 537 протеинкодирующих генов, из них 247 генов являются общими для *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum* и отвечают за выполнение основных клеточных функций, таких как синтез белка, нуклеотидов, метаболизм ДНК, транспортировка и связывание с субстратами, метаболизм жирных кислот и фосфолипидов. При этом 172 гена у *M. genitalium*, 220 генов у *M. hominis* и 280 генов у *U. parvum* обладают уникальными свойствами, характерными для каждого микроорганизма. По мнению ученых, в эту группу входят гены, определяющие патогенные свойства молликут, а именно цитоадгезины и факторы вирулентности [52].

В ходе сравнительного анализа генетического материала *M. genitalium* и *Ureaplasma spp.* установлено, что 324 гена являются общими для микроорганизмов, а 74 гена, присутствующие у *M. genitalium*, не обнаруживаются у *Ureaplasma spp.* Как указывают исследователи, 10 из них кодируют белки, участвующие в производстве энергии, в частности, в процессе гликолиза. Вместе с тем *Ureaplasma spp.* имеет уникальный механизм получения АТФ за счет гидролиза мочевины, что привело к утрате «гликолитических» генов. Еще одной особенностью уреаплазмы является отсутствие белков шаперонов *GroES* и *GroEL*, а также *FtsZ*-белка, который является одним из важнейших компонентов клеточного деления и присутствует во всех бактериальных организмах. Например, данный белок отсутствует у хламидий, так как их размножение происходит в клетках хозяина. До настоящего времени неясно, действительно ли эти функции отсутствуют у микроорганизма или же их осуществляют другие белки [11].

Общей особенностью представителей класса *Mollicutes* является низкое содержание нуклеотидных оснований Г + Ц в ДНК. У большинства микоплазм оно колеблется от 24 до 33%: у *M. genitalium* составляет 31,7%, у *M. hominis* — 27,1%, а у *Ureaplasma spp.* — 25,5%, что является наиболее низким показателем среди представителей своего класса [2, 8, 52].

Известно, что для любого патогенного микроорганизма адгезия является необходимым условием для

колонизации и развития инфекционного процесса. Принимая во внимание тот факт, что микоплазмы не имеют клеточной стенки и связанных с ней структур, процесс адгезии осуществляется с помощью компонентов клеточной мембраны микроорганизма. Например, у *M. genitalium* присоединение к эпителиальным клеткам осуществляется при помощи терминальных органелл [53]. У *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* такие структуры отсутствуют, однако на поверхности клеток имеются белки — адгезины, посредством которых осуществляется тесное взаимодействие микроорганизма с клетками хозяина. В последнее время внимание большинства ученых направлено на изучение структуры генов, отвечающих за синтез данных белков, так как именно они играют важную патогенетическую роль в уклонении от иммунного ответа, хронизации инфекционного процесса и адаптации микроорганизма к окружающей среде. Особенностью морфологии данных генов является их гипервариабельность, которая реализуется за счет определенных механизмов, включающих в себя нуклеотидные инсерции и делеции, перестройки ДНК, инверсии промотора, генные конверсии и сайт-специфические рекомбинации [8, 54, 55].

У *M. genitalium* данными свойствами обладают гены *mgpB* и *mgpC*, входящие в состав оперона *MgPa*. Продукты синтеза генов включены в структуру поверхностного белкового комплекса, который принимает участие в процессах адгезии и обладает иммунными свойствами, в частности, *mgpB* (MG 191) кодирует *MgPa* белок (P140), а *mgpC* (MG 192) кодирует P110 белок (P114). В ходе геномных исследований было определено, что в состав наследственного материала также входят неполные копии этих генов, так называемые повторяющиеся хромосомные последовательности *MgPar*, которые присутствуют в девяти различных локусах генома *M. genitalium* [10]. По своей структуре они гомологичны отдельным участками генов, но не идентичны им. Несмотря на небольшой размер наследственного материала, 4,7% от его объема занимает оперон *MgPa* и повторяющиеся хромосомные последовательности, известные как *MgPar*. По мнению большинства ученых, *MgPar* выступает в качестве донора альтернативных вариантов *mgpB*, *mgpC*. В процессе рекомбинации *MgPar* встраиваются в данные гены, обеспечивая постоянную генную изменчивость, за счет которой определяется фенотипическое многообразие поверхностных белков микроорганизма [56, 57]. В состав гена *mgpB* включены три региона повторения B, G и EF, в свою очередь ген *mgpC* содержит лишь один участок, именуемый JKLM. Отличительной особенностью данных отрезков является их гипервариабельность. Помимо этого, данные повторяющиеся регионы имеют гомологичные участки с *MgPar*, между которыми и осуществляется рекомбинация. Остальная часть наследственного материала

оперона представлена относительно консервативными нуклеотидными последовательностями [58, 59].

В ходе обширного геномного анализа американским ученым L. Ma и соавт. (2010) впервые удалось изучить генетические вариации оперона *MgPa* и повторяющихся хромосомных последовательностей *MgPar* в 15 различных штаммах *M. genitalium* и сравнить полученные данные с известным и тщательно изученным штаммом G37. По результатам исследования было установлено, что оперон *MgPa* для каждого штамма уникален. Причем в его состав включены четыре повторяющихся участка, которые отличаются своей гипервариабельностью как в пределах одного штамма, так и между различными штаммами *M. genitalium*. Также ученые пришли к выводу, что каждый штамм имеет индивидуальный набор *MgPars*, весьма однородный в отдельном штамме [57].

В состав генома также включены тринуклеотидные тандемные повторы (*TTRs*, *trinucleotide tandem repeats*), которые присутствуют как в эукариотических, так и в прокариотических организмах. Увеличение или снижение количества повторов может изменить функции генов, их белков, а также локально повлиять на структуру молекулы ДНК. Это свойство особенно важно для микроорганизмов с ограниченным набором наследственной информации, так как присутствие в геноме *TTRs* является дополнительным фактором генотипического и фенотипического многообразия микоплазм. Американскими учеными было проведено исследование по изучению структуры и месторасположения в геноме тринуклеотидных тандемных повторов (*TTR*). В ходе расшифровки последовательности оперонов *MgPa* и *MgPar* в различных клинических штаммах *M. genitalium* тринуклеотидные тандемные повторы были выявлены в четырех участках гена MG191 (MG191-C, MG191-EF1, MG191-EF2 и MG191-F), в одном участке MG192 (MG192-L), а также в двух-трех гомологичных областях в каждой из девяти повторяющихся последовательностей *MgPar*, за исключением *MgPar3*. Комплекс *TTR* включает следующие нуклеотиды T—Ц—T, характерные для участков MG191-C, MG191-EF1, и A—Г—T, определяемые в регионах MG191-EF2 и MG191-F. В сегменте MG192-L обнаруживаются оба варианта триплета в зависимости от штамма *M. genitalium*. В *MgPars* было определено 19 локусов, содержащих *TTR*. Для MG191-EF1 гомологичных областей наиболее распространены тринуклеотидами являются T—Ц—T / A—Ц—T, реже встречаются T—Ц—Ц и T—Ц—A варианты, для MG191-EF2 и MG192-L гомологичных областей характерен A—Г—T триплет. Повторяющиеся тандемные последовательности были вариабельны не только по числу копий, но и по последовательности расположения повторяющегося звена в генах между различными штаммами, а также внутри одного. Ключевым механизмом в вариабельности генов *mgpB*, *mgpC* остается

гомологичная рекомбинация между *MgPa* и *MgPars*. Кроме того, по мнению ученых, дополнительное разнообразие структуры оперона *MgPa* реализуется за счет мутаций, происходящих во время репликации ДНК (нарушение комплементарности (slipped-strand mispairing)). Именно этот механизм, как полагают исследователи, обеспечивает изменчивость *MG191-C* и *MG191-F* регионов, которые не имеют гомологичных участков с *MgPars*. Помимо этого, существует сайт-специфическая рекомбинация, которая обеспечивает обмен *TTR*-негомологичных участков. Эти механизмы играют особую патогенетическую роль в жизнедеятельности *M. genitalium*, однако функциональные особенности и влияние на течение воспалительного процесса урогенитального тракта еще предстоит изучить [58—61].

Как и для *M. genitalium*, особую роль в определении патогенного потенциала *M. hominis* играет комплекс мембранных белков, часть из которых характеризуется нестабильностью, вариабельностью структуры, другие в свою очередь отличаются консервативностью и постоянством. Наиболее известными из них являются *Vaa*, *P120'*, *P120*, *P60*, *P80*.

Ген *vaa* (*variable adherence-associated*) является высоковариабельным поверхностным антигеном, принимающим непосредственное участие в процессах адгезии к клеткам хозяина. Интересен тот факт, что такой нестабильный локус *vaa* окружен высококонсервативными генами, в том числе *uvrA*, участвующим в процессах репарации ДНК, и опероном *hitABL*, кодирующим поверхностные и мембранные белки. Датскими учеными было определено, что между геном *uvrA* и локусом *vaa* располагается пять рамок считывания (ORF1-5), однако своиства, функциональные особенности этих участков еще предстоит изучить. В то же время между локусом *vaa* и семейством *hitABL* также была выявлена рамка считывания (ORF6), кодирующая ген *vmp* (*variable membrane protein*). В ходе исследования его структуры в различных штаммах *M. hominis* было выявлено, что размер гена различен, в 10 из 20 изолятов данный ген вовсе отсутствовал [62].

Особенностью белка *Vaa M. hominis* является его многокомпонентность. Фенотипическое разнообразие определяется условиями существования микроорганизма и может изменяться в пределах одного штамма *M. hominis*. Протеины *Vaa*, выделенные от одного пациента в разное время, отличны друг от друга [54, 55].

В ходе изучения вариабельности гена *p120'* *M. hominis* в 27 биообразцах, полученных от пациентов с урогенитальными заболеваниями и нарушениями репродуктивной функции (патологическое течение беременности, бесплодие), В. Mardassi и соавт. (2007) было выявлено, что размер гена во всех клинических изолятах одинаковый — 510 бп. Однако генетическая вариабельность гена *p120'* реализуется за счет точечных мутаций. Так, замена нуклеотида в позиции 234

цитозина на тимин и в позиции 394 гуанина на тимин наблюдалась во всех клинических изолятах. Помимо этого, в отдельных биообразцах мутации были обнаружены в положениях 297, 300, 379, 396, 405, 500, 552, 162, 177, 192, 212, 215, 399, 409, 417, 441, 482, 483, 509, 563 и 564. По мнению ученых, ген *p120'* подвергается существенным генетическим изменениям в организме пациентов с урогенитальными заболеваниями [63].

Отечественные ученые при обследовании женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с *M. hominis*, выявили, что у половины штаммов была обнаружена мутация — замена тимина на цитозин в позиции 179 гена *16S pPHK*. В большинстве случаев мутантные штаммы *M. hominis* были связаны с воспалительными заболеваниями верхних отделов мочеполового тракта (эндометритом, сальпингоофоритом), выявлялись у пациенток более старшего возраста, а также у больных с малосимптомным течением воспалительного процесса, в то время как штаммы *M. hominis*, не имеющие данной мутации, чаще ассоциировались с воспалительными заболеваниями нижних отделов мочеполового тракта (уретрит, цервицит) [64].

В.М. Чернов и соавт. (2011), культивируя *M. hominis*, обнаружили, что при действии неблагоприятных условий (недостаток питательных веществ, низкая температура) содержание белков изменяется, что, как полагают исследователи, способствует адаптации микроорганизма к стрессам. Уровень белков, участвующих в процессах трансляции, посттрансляционной модификации, образования энергии, регуляции клеточного цикла, транспорта и метаболизма углеводов, аминокислот, нуклеотидов, неорганических ионов, протеинов, относящихся к факторам вирулентности, а также шести белков с неустановленной функцией, варьирует в зависимости от условий окружающей среды [65].

В геноме *Ureaplasma spp.* присутствует ген *mba* (*multiple-banded antigen*), продукт синтеза которого играет основную роль в антигенной изменчивости и определяет патогенность микроорганизма. Как и для других генов: *vaa*, *mgpB*, *mgpC*, его характерной особенностью является вариабельность структуры.

Ген *mba* состоит из консервативного 5'-отрезка, кодирующего сигнальный пептид (мембранный якорь), и переменной 3'-области, кодирующей однородные повторяющиеся элементы. Разнообразие белка *MBA* обеспечивается за счет изменения числа повторяющихся звеньев в структуре переменной области и, как правило, содержащие важные антигенные детерминанты.

В настоящее время особый интерес исследователей направлен на изучение взаимосвязи генетической вариабельности *Ureaplasma spp.* и заболеваниями репродуктивной системы. Австралийскими учеными S. Dando и соавт. была изучена связь между размером поверхностного антигена *MBA* и тяжестью инфек-

ционного процесса у беременных овец, инфицированных *U. parvum*. Выявлено, что изменение размера белка *MBA* не коррелирует с тяжестью хориоамнионита и течением инфекционного процесса во время беременности. Однако гипервариабельность гена *mba* способствует уклонению иммунного ответа, тем самым не позволяя иммунной системе хозяина в полном объеме обеспечить защиту организма. Нужно отметить, что в данном исследовании рассматривался лишь размер белка *MBA*, а изучение генетического разнообразия гена *mba* позволит расширить представления о патогенезе заболеваний, вызванных *U. parvum* [66].

По мнению американских ученых, в ходе взаимодействия *MBA*-антигена с *Toll*-подобными рецепторами (*TLR*) запускается каскад иммунных реакций с высвобождением провоспалительных хемокинов и цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют производство амнионом, хорионом, миоэпителием простагландинов, приводя к сокращению матки и в конечном итоге к преждевременным родам. Однако разнообразие переменной области белка *MBA* может влиять на выраженность иммунных реакций, а также способствовать уклонению от иммунного ответа [67, 68].

Австралийскими учеными F. Kong и соавт. также было проведено исследование по изучению структуры 5'-конца гена *mba*. В ходе исследования 10 сероваров *U. urealyticum* были разделены на пять генотипов следующим образом: генотип А, включающий серовары 2, 5, 8; генотип В, содержащий только серовар 10; генотип С — серовары 4, 12, 13, генотип D — серовар 9 и генотип Е — серовары 7 и 11. Авторы отмечают, что существенных различий 5'-конца гена *mba* в пределах одного генотипа не отмечается. Однако для дальней-

шей дифференцировки генотипов А, С и Е необходимо изучение других генов или других регионов гена *mba* [69].

Заключение

В последние годы значительное количество научных исследований посвящено изучению роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов урогенитальной системы. Актуальность проблемы во многом обусловлена отсутствием единой позиции специалистов в отношении патогенности *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, а также недостаточно четко разработанными критериями по ведению пациентов с заболеваниями, вызванными генитальными микоплазмами.

Несмотря на кажущуюся простоту организации наследственного материала, особенности, свойства генома генитальных микоплазм, их роль в патогенезе воспалительных заболеваний, бессимптомном носительстве до конца не изучены. Наличие в геноме микоплазм гипервариабельных генов, таких как *mgpB* (*MG 191*) и *mgpC* (*MG 192*) у *M. genitalium*, *mba* у *U. parvum*, *vaa*, *p120'* у *M. hominis*, обеспечивает молликутам высокий адаптивный потенциал, способность ускользать от иммунного ответа, длительную персистенцию возбудителя в урогенитальном тракте человека, а также определяет характер течения патологического процесса. Знания о генетическом и фенотипическом разнообразии поверхностных антигенов как о важных факторах вирулентности позволит определить патологические варианты течения микоплазменной инфекции у лиц, инфицированных *M. genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*. ■

Литература

- Razin S. Mycoplasma taxonomy and ecology. In: Maniloff J, McElhane R N, et al. Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis. Washington, D.C: Amer Soc Microbiol; 1992; 3—22.
- Jensen J.S. Mycoplasma genitalium infections. Dan Med Bull. 2006; 53: 1—27.
- Teng L.J., Zheng X., Glass J.I. et al. *Ureaplasma urealyticum* biovar specificity and diversity are encoded in multiple banded antigen gene. J Clin Microbiol 1994, 32, 1464—1469.
- Harasawa R, Kanamoto Y. Differentiation of two biovars of *Ureaplasma urealyticum* based on the 16S—23S rRNA intergenic spacer region. J Clin Microbiol 1999, 37(12): 4135—4138.
- Kong F., Ma Z., James G. et al. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. J Clin Microbiol 2000, 38(3): 1175—1179.
- Kong, F., Gilbert G.L. Postgenomic taxonomy of human *Ureaplasma* a case study based on multiple gene sequences. Int J Syst Evolution Microbiol 2004, 54: 1815—1821.
- Robertson J.A., Stemke G.W., Davis J.W. et al. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. Nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al. 1974) Robertson et al. 2001. Int J Syst Evol Microbiol. 2002, 52: 587—597.
- Borkhsenius S.N., Chernova O.A., Chernov V.M., Vonskiy M.S. Mycoplasmas: Molecular and Cell Biology, the interaction with the immune system of mammals, pathogenicity, diagnostics. SPb., Science., 2002. 319 p. [Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М., Вонский М.С. Микоплазмы: Молекулярная и клеточная биология, взаимодействие с иммунной системой млекопитающих, патогенность, диагностика. СПб., Наука 2002; 319.]
- Stein MA, Baseman JB. The evolving saga of *Mycoplasma genitalium*. Clin Microbiol Newsletter. 2005; 28: 41—48.
- Fraser C.M., Gocayne J.D., White O. et al. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. Science 1995; 270: 397—403.
- Peterson S.N., Fraser C. M. The complexity of simplicity. Genome Biology. USA 2001; 2.
- Peterson S.N., Hu P.C., Bott K.F., Hutchison C.A. A survey of the *Mycoplasma genitalium* genome using random sequencing. J Bacteriol 1993, 175: 7918—7930.
- Pereyre, S., P. Sirand-Pugnet, L. Beven et al. Life on arginine for *Mycoplasma hominis*: clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas. PLoS Genet. Vol. 5: e1000677. 2009.
- Smith, D. G., Russell, W. C., Ingledew, W.J. & Thirkell, D. Hydrolysis of urea by *Ureaplasma urealyticum* generates a transmembrane potential with resultant ATP synthesis. J Bacteriol 1993; 175: 3253—3258.
- Taylor-Robinson D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol 2011. Rev; 24: 498—514.
- Wetmore et al. Demographic, behavioural and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. Sex Transm Dis 2011; 38: 180—186.
- Mena L., Wang X., Mroczkowski T. F., Martin D. H. *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. Clin Infect Dis 2002; 35: 1167—1173.
- Gaydos C., Maldeis N. E., Hardick A. et al. *Mycoplasma genitalium* compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. Sex Transm Infect 2009; 85: 438—440.
- Hilton J., Azariah S., Reid M. A case-control study of men with non-gonococcal urethritis at Auckland Sexual Health Service: rates of detection of *Mycoplasma genitalium*. Sex Health 2010; 7: 77—81.

20. Dupin N. et al. Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 602—605.
21. Gambini D. et al. *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis* 2000; 27: 226—229.
22. Johansson G. et al. Occurrence and treatment of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting STD clinics in Sweden. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 324—326.
23. Totten P.A. et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. *J Infect Dis* 2001; 183: 269—276.
24. CDC <http://www.cdc.gov/STID/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>
25. Shipitsyna E., Krasnoselskikh T., Zolotoverkhaya E. et al. Sexual behaviours, knowledge and attitudes regarding safe sex, and prevalence of non-viral sexually transmitted infections among attendees of youth clinics in St. Petersburg, Russia. 2012.
26. Manhart L.E., Holmes K.K., Hughes J.P. et al. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007; 97: 1118—1125.
27. A.J. Jensen, C.R. Kleveland, A. Moghaddam et al. Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* among students in northern Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 1468—3083.
28. Uno M. et al. *Mycoplasma genitalium* in the cervixes of Japanese women. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 284—286.
29. Högdahl M., Kihlström E. Leucocyte esterase testing of first-voided urine and urethral and cervical smears to identify *Mycoplasma genitalium*-infected men and women. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 835—838.
30. Gaydos C., Maldeis N.E., Hardick A. et al. *Mycoplasma genitalium* as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2009; 36: 598—606.
31. Cohen C.R. et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359: 765—766.
32. Cohen C.R. et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 463—466.
33. Oakeshott P., et al. Is *Mycoplasma genitalium* in women the «new chlamydia»? A community-based prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1160—1166.
34. Baczyńska A. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* — in vitro organ culture study. *Hum Reprod* 2007; 22: 968—979.
35. Witt A., Berger A., Gruber C.J. et al. Increased intrauterine frequency of *Ureaplasma urealyticum* in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(5): 1663—1669.
36. Eschenbach D. A. *Ureaplasma urealyticum* and Premature Birth. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 100—106.
37. Patel M.A., Nyirjesy P. Role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species in female lower genital tract infections. *Curr Infect Dis Rep* 2010 Nov; 12(6): 417—22.
38. Yamazaki T., Matsumoto M., Matsuo J. et al. Frequency of Chlamydia trachomatis in *Ureaplasma*-positive healthy women attending their first prenatal visit in a community hospital in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 82. doi: 10.1186/1471-2334-12-82.
39. Kong F, Ma Z, James G. et al. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1175—1179.
40. De Francesco M.A., Negrini R., Pinsi G. et al. Detection of *Ureaplasma biovars* and polymerase chain reaction-based subtyping of *Ureaplasma parvum* in women with or without symptoms of genital infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 641—646.
41. Cao X., Wang Y., Hu X. et al. Real-time TaqMan polymerase chain reaction assays for quantitative detection and differentiation of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 373—378.
42. Zdrodowska-Stefanow B., Kłosowska W.M., Ostaszewska-Puchalska I. et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in women with urogenital diseases. *Adv Med Sci* 2006; 51: 250—253.
43. Nunez-Troconis J.T. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in different gynecologic diseases. *Invest Clin* 1999; 40: 9—24.
44. Shigehara K., Kawaguchi S., Sasagawa T. et al. Prevalence of genital *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Gardnerella* and human papillomavirus in Japanese men with urethritis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection. *J Infect Chemother* 2011; 17(4): 487—492.
45. Yokoi S., Maeda S., Kubota Y. et al. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7): 866—871.
46. Glass J.I., Assad-Garcia N., Alperovich N. et al. Essential genes of a minimal bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 425—430.
47. Zhang R., Lin Y. DEG 5.0, a database of essential genes in both prokaryotes and eukaryotes. *Nucl Acid Res* 2009; 37: 455—458.
48. Taylor-Robinson D. The history and role of *Mycoplasma genitalium* in sexually transmitted diseases. *Genitourin Med* 1995; 71: 1—8.
49. Su H., Hutchison C.A., Giddings M.C. Mapping phosphoproteins in *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae*. *BMC Microbiol* 2007; 7: 63.
50. Ueno P.M., Timenetsky J., Centonze V.E. et al. Interaction of *Mycoplasma genitalium* with host cells: evidence for nuclear localization. *Microbiol* 2008; 154: 3033—3041.
51. Glass J.I., Lefkowitz E.J., Glass J.S. et al. The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum*. *Nature* 2000; 407: 757—762.
52. Pereyre S., Sirand-Pugnet P., Beven L. et al. Life on arginine for *Mycoplasma hominis*: clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas. *PLoS Genet* 2009; 5(10): e1000677.
53. Burgos R., Pich O.Q., Ferre-Navarro M. et al. *Mycoplasma genitalium* P140 and P110 adhesins are reciprocally stabilized and required for cell adhesion and terminal-organelle development. *J Bacteriol* 2006; 188: 1827—1837.
54. Olson L.D., Renshaw C.A., Shane S.W., Barile M.F. Successive synovial *Mycoplasma hominis* isolates exhibit apparent antigenic variation. *Infect Immun* 1991; 59(9): 3327—3329.
55. Razin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1094—1156.
56. Ma L., Jensen J.S. et al. *Mycoplasma genitalium*: an efficient strategy to generate genetic variation from a minimal genome. *Mol Microbiol* 2007; 66(1): 220—236.
57. Ma L., Jensen J.S. et al. Genetic Variation in the Complete MgPa Operon and Its Repetitive Chromosomal Elements in Clinical Strains of *Mycoplasma genitalium*. *PLoS One*. 2010; 5(12): e15660.
58. Iverson-Cabral S.L., Astete S.G., Cohen C.R. et al. Intra-strain heterogeneity of the mgpB gene in *Mycoplasma genitalium* is extensive in vitro and in vivo and suggests that variation is generated via recombination with repetitive chromosomal sequences. *Infect Immun* 2006; 74(7): 3715—3726.
59. Iverson-Cabral S.L., Astete S.G., Cohen C.R., Totten P.A. mgpB and mgpC sequence diversity in *Mycoplasma genitalium* is generated by segmental reciprocal recombination with repetitive chromosomal sequences. *Mol Microbiol* 2007; 66(1): 55—73.
60. Ma L., Jensen J.S. et al. Variability of trinucleotide tandem repeats in the MgPa operon and its repetitive chromosomal elements in *Mycoplasma genitalium*. *Med Microbiol* 2012; 61: 191—197.
61. Ma L., Taylor S., Jensen J.S. et al. Short tandem repeat sequences in the *Mycoplasma genitalium* genome and their use in a multilocus genotyping system. *BMC Microbiol* 2008; 8: 130.
62. Boesen T., Emmersen J., Baczyńska A. et al. The vaa locus of *Mycoplasma hominis* contains a divergent genetic islet encoding a putative membrane protein. *BMC Microbiology* 2004; 4: 37.
63. Mardassi B.B., Ayari H., Béjaoui-Khiari A. et al. Genetic variability of the P120' surface protein gene of *Mycoplasma hominis* isolates recovered from Tunisian patients with uro-genital and infertility disorders. *BMC Infect Dis*. 2007 Dec 5; 7: 142.
64. Yevstigneyeva N.P., Kuznetsova Y.N., Gerasimova N.M. et al. Possible registration of *mycoplasma hominis* mutation in patients with inflammatory diseases of small pelvis organs *Vestnik dermatologii i venerologii* 2009; (6): 85—90. [Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. и соавт. Генетические различия штаммов *M. hominis*, выделенных от женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Вестн дерматол и венерол* 2009; 6: 85—90.]
65. Chernov V.M., Chernova O.A., Baranova N.B. et al. The adaptation of mycoplasmas to stress conditions: features of proteome shift in *Mycoplasma hominis* pg37 under starvation and low temperature *Molecular Biology* 2001; 45(5): 914—923. [Чернов В.М., Чернова О.А., Баранова Н.Б. и соавт. Адаптация микоплазм к стрессовым условиям: особенности изменений протеома у *Mycoplasma hominis* PG37 при голодании и пониженной температуре среды. *Молекулярная биология* 2011; 45(5): 914—923.]
66. Dando S.J., Nitsos I., Kallapur S.G. et al. The role of the multiple banded antigen of *Ureaplasma parvum* in intra-amniotic infection: major virulence factor or decoy? *PLoS One*. 2012; 7(1): e29856.
67. Waites KB,achelonka RL, Xiao L. et al. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(3): 190—199.
68. Paralanov V. et al. Comparative genome analysis of 19 *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* strains. *BMC Microbiol* 2012; 12: 88.2180—1288.
69. Kong F., Ma Z., James G. et al. Molecular genotyping of human *Ureaplasma* species based on multiple-banded antigen (MBA) gene sequences. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50 Pt 5: 1921—1929.

об авторах:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

С.В. Кириченко — врач-дерматовенеролог подросткового специализированного центра профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва