

# Генетические варианты *C. trachomatis* и поиск факторов вирулентности

К.И. Плахова, О.С. Кожушная, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго

## Genetic variations of *C. trachomatis* and search of virulence factors

K.I. PLAKHOVA, O.S. KOZHUSHNAYA, M.R. RAHMATULINA, N.V. FRIGO

об авторах:

К.И. Плахова — к.м.н., ст.н.с. отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 О.С. Кожушная — м.н.с. отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 М.Р. Рахматулина — д.м.н., доц., и.о. зав. отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 Н.В. Фриго — д.м.н., зам. директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлен обзор результатов исследований, посвященных поиску генетически детерминированных факторов вирулентности *C. trachomatis*. Освещены данные литературы по вопросам изучения свойств генетических вариантов *C. trachomatis*.

Ключевые слова: ***C. trachomatis*, факторы вирулентности, серовары, молекулярное типирование, полиморфизм генов, белки хламидий.**

Represents results of research, dedicated to the search of genetically determined factors of *C. trachomatis* virulence. Data of papers, studying features of *C. trachomatis* genetic variations was highlighted.

Key words: ***C. trachomatis*, virulence factors, serovars, molecular typing, polymorphism of genes, Chlamydia albumins.**

■ Заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией во всем мире сохраняет лидирующие позиции среди инфекций, передаваемых половым путем. Особое внимание к этой инфекции обусловлено высоким риском развития осложнений со стороны репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин, приводящих к нарушению фертильности [1, 2].

Развитие осложнений урогенитального хламидиоза, выраженность воспалительного процесса могут быть связаны с генетически детерминированными факторами, заложенными в микроорганизме и приводящими к изменению биологических свойств *C. trachomatis*, в том числе изменению вирулентности [3].

*C. trachomatis* обладает сложным двухфазным жизненным циклом, в ходе которого последовательно сменяются две формы хламидии (элементарные и ретикулярные тельца), при этом внутриклеточный этап развития протекает внутри мембранной вакуоли,

называемой включением. Каждая из форм может синтезировать различные белки и обладать уникальными свойствами, что позволяет хламидии выживать внутри эукариотической клетки [4]. Механизмы смены этапов жизненного цикла хламидии и патогенеза хламидийной инфекции до конца не изучены, а исследование генетических особенностей хламидии позволяет получить новые данные о свойствах микроорганизма, которые меняются по мере смены этапов жизненного цикла микроорганизма и в процессе развития инфекционного процесса.

Идентификация изолятов *C. trachomatis*, выделение различных генетических вариантов, определение их биологических свойств — главное направление исследований, целью которых является изучение эпидемиологии (географическое распространение, восстановление цепочки передачи инфекции), особенностей патогенеза, механизмов, предопределяющих

различное течение хламидийной инфекции и развитие осложнений, разработка тактики лечения пациентов. В последние годы центральное место в исследованиях такого рода отводится поиску факторов, влияющих на вирулентность различных генетических вариантов хламидий. Большой интерес вызывает изучение вирулентности изолятов *C. trachomatis*, полученных от пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза и вторичным бесплодием [5], с целью определения уникальных признаков микроорганизма, основанных на функциональной изменчивости белков.

Целью настоящего обзора является описание предполагаемых генетически детерминированных хламидийных факторов вирулентности, изучение которых может дать возможность выявить способы прогнозирования тяжести течения инфекционного процесса и развития осложнений.

Геном *C. trachomatis* считается относительно небольшим (1,000—1,200 млн нуклеотидов), по сравнению с другими бактериями он составляет не более 22% генома кишечной палочки штамма K2 (*E. coli* имеет геном, содержащий 4980 млн нуклеотидов). В то же время геном *C. trachomatis* больше генома *M. genitalium* (580 млн нуклеотидов) и *M. pneumoniae* (816 млн нуклеотидов), бактерий, генетический материал которых на сегодняшний день считается одним из самых маленьких. Геном *C. trachomatis* кодирует около 875 различных белков, из них 75 белков являются специфическими, которые не характерны для других хламидий, например для *C. pneumoniae* [6].

Генетический материал *C. trachomatis* содержится в геномной ДНК, входящей в состав нуклеотида и плазмид — внехромосомных факторов наследственности. Плазмиды *C. trachomatis* были открыты Lovett с соавторами в 1980 г., а полную нуклеотидную последовательность ДНК расшифровали 10 лет спустя (Comanducci, 1988, Tomas с соавт., 1992) [7, 8].

Интерес к хламидийной плазмиде достиг своего пика в последние годы. Предполагается, что некоторые плазмиды обладают транскрипционной активностью и регулируют экспрессию хламидийных генов [9], а также могут нести гены вирулентности *C. trachomatis* [10, 11]. Удавалось идентифицировать и бесплазмидные штаммы *C. trachomatis* [12, 13]. Так, шведскими учеными были выделены мутантные плазмиды *C. trachomatis*, которые не обнаруживались коммерческими наборами амплификации для *C. trachomatis*, что привело к сомнениям в правильности использования подобных ПЦР-наборов для обнаружения хламидии в клиническом материале, полученном с помощью соскобов. Исследователи предполагают, что изучение последовательности хламидийной плазмиды может привести к пониманию причин развития патологических процессов при хламидийной инфекции.

Комплекс наружной мембраны хламидии представлен, главным образом, тремя белками, наиболее

важный из них — главный белок наружной мембраны (major outer membrane protein, MOMP). Белок был описан в 1981 г. одновременно тремя независимыми лабораториями (Hatch et al., 1981; Salari and Ward, 1981; Caldwell et al., 1981) [14, 15, 16]. Функционально MOMP является белком-поринном, транспортером общего типа и образует трансмембранные диффузионные каналы для прохождения гидрофильных молекул, например глюкозы и глутамата. MOMP экспрессируется во всех фазах развития хламидий и является не только поринном, но и адгезином. Поверхностные антигены играют важную роль во многих жизненных функциях хламидий (вирулентность, инвазивность, ингибирование лизосомальной активности клетки, токсичность). Именно различия в антигенной структуре MOMP легли в основу первичного определения различных серовариантов *C. trachomatis*.

Типирование *C. trachomatis* может осуществляться как при использовании моноклональных и поликлональных антител против MOMP, так и путем секвенирования гена *OmpA*, кодирующего MOMP. Использование метода микроиммунофлюоресценции позволило Wang Garayston 40 лет назад описать первые 14 сероваров *C. trachomatis*. Ген *ompA* состоит из четырех доменов (VD1, VD2, VD3, VD4), вариабельные фрагменты которых кодируют выступающие на поверхности клетки части основного белка наружной мембраны и во многом определяют антигенные и видовые особенности хламидий. Секвенирование гена *ompA*, кодирующего MOMP, позволило сначала выделить серовары L2 (Stephens et al., 1986) и L1 (Pikett, 1987).

В настоящее время описано 19 сероваров *C. trachomatis*, определенных по серологическому ответу на белок внешней мембраны (*OmpA*). Большинство из них (серовары D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J, K) ассоциированы с урогенитальной хламидийной инфекцией; остальные вызывают трахому (A, B, Ba, C) и венерическую лимфогранулему (L1—L3). Таким образом, серовары *C. trachomatis*, выделенные на основании иммунологических различий MOMP, ассоциированы с фенотипом заболевания. Серовары условно, с учетом особенностей генома, объединяют в три серокласса:

- серокласс B, включающий в себя серовары B, Ba, D, Da, E, L2 и L2a;
- серокласс C класс, объединяющий серовары A, C, H, I, Ia, J, Ja, K, L1 и L3;
- промежуточный серокласс, представленный сероварами F и G.

При этом строгая корреляция сероклассов с фенотипом заболевания, которое может вызвать *C. trachomatis*, отсутствует. Так, например, серовары, вызывающие трахому, входят в состав как серокласса B, так и серокласса C [17].

Первые исследования сероваров хламидии давали оптимистические результаты, ученые выявляли корреляцию между различным клиническим течением хла-

мидиоза и определенным сероваром. С увеличением числа таких исследований увеличилось количество противоречивых результатов, что привело к заключению исследователей об отсутствии прямой зависимости между сероварами и особенностями клинического течения урогенитальной хламидийной инфекции [18]. В то же время для ограниченного числа сероваров *C. trachomatis* (D, F, G, Ga, Ia) были отмечены некоторые особенности клинического течения хламидийной инфекции. Например, данные большинства исследователей совпадают в том, что серовар F *C. trachomatis* чаще ассоциирован с воспалительными заболеваниями органов малого таза и, возможно, малосимптомным или асимптомным течением заболевания, что приводит к развитию этого осложнения урогенитального хламидиоза [19—22].

По сравнению с геномом в целом ген *ompA* *C. trachomatis* подвергся стремительным изменениям [23]. В то же время рекомбинация, происходящая в горячих точках локуса *ompA*, до сих пор не внесла очевидных биологических различий между серотипами *C. trachomatis*. Предполагается, что степень вирулентности *C. trachomatis* не зависит от серовара, определенного на основании вариабельности МОМР, так как варианты этого белка не ведут к изменениям биологических свойств хламидии, которые могли бы влиять на патогенетический потенциал микроорганизма. В связи с тем что вариабельные участки белка, как правило, представлены на поверхности элементарных телец, появилась гипотеза, что изменению уровня вариабельности может способствовать иммунный ответ макроорганизма [24].

При генотипировании штаммов *C. trachomatis*, полученных от пациентов с урогенитальным хламидиозом, учеными в первую очередь осуществляется поиск региональных особенностей серотипов возбудителя. При этом до настоящего времени большинством исследователей не было выявлено выраженного преобладания того или иного серотипа в зависимости от региона, распределение по всему миру примерно одинаково, и преобладающими сероварами являются серовары E, G и F [25—27]. Остаются неясными причины преобладания сероваров E и G. Если иммунный ответ влияет на вариабельность белка МОМР, то *C. trachomatis*, относящаяся к наиболее распространенному серовару E, должна проявлять выраженную вариабельность строения белка внутри серовара, а этого не происходит. Исследователи предполагают, что возможная причина преобладания сероваров E и G связана с их низкой иммунологической активностью [28].

Ряд исследований показывает, что внутри каждого серовара может проявляться различная степень вариабельности, то есть некоторые серовары консервативны, а другие, напротив, проявляют значительную вариабельность [29, 30].

Таким образом, на основании принятой классификации *C. trachomatis* в зависимости от антигенных различий МОМР выделены серовары, которые позволяют проводить эпидемиологические исследования, различать возбудителей трахомы и инвазивной и неинвазивной хламидийной инфекции, предположить некоторые особенности тканевого тропизма инфекции и некоторые вариации течения хламидийной инфекции. Тем не менее прогнозировать течение урогенитальной хламидийной инфекции на основании определения серовара *C. trachomatis* на сегодняшний день не представляется возможным.

В последние годы внимание ученых сконцентрировано на изучении особенностей тканевого тропизма хламидии в зависимости от серовара [31, 32].

У всех представителей семейства Chlamydiaceae обнаружены гены, кодирующие группу белков наружной мембраны — Pmp (polymorphic membrane proteins), полиморфные белки наружной мембраны. Функция этих белков до конца не ясна, однако считается, что они схожи с семейством белков автотранспортеров простой системы секреции V типа грам-отрицательных бактерий.

Pmp белки содержат ключевые, структурные и функциональные домены, общие с белками группы автотранспортеров [33], содержат N-терминальный лидерный пептид для секреции в периплазму [34], passenger домен и C-конец, образующий пору в мембране. В некоторых случаях они расщепляются и секретируются, тогда как другие не расщепляются и остаются закрепленными в мембране и связаны с поверхностью бактериальной клетки [35, 36]. По аналогии с протеазами хламидийные Pmp могут закрепляться на поверхности элементарных телец (Pmp D, E, G, H) и вызывать противовоспалительный ответ организма.

У *C. trachomatis* имеется 9 генов, кодирующих белки Pmp, которые, как считается, могут участвовать в процессе проникновения *C. trachomatis* в клетку: PmpA (CT412), PmpB (CT413), PmpC (CT414), PmpD (CT812), PmpE (CT869), PmpF (CT870), PmpG (CT871), PmpH (CT872), PmpI (CT874). Все эти гены экспрессируются (Lindquist E., Stephens R., 1998) [37] и составляют до 14% всего генетического материала хламидии [38]. Считается, что, являясь аналогами автотранспортеров, эти белки могут влиять на вирулентность хламидии. Показано, что Pmps B, D, H проявляют высокую иммуногенетическую активность и могут стимулировать провоспалительный цитокиновый выброс [34]. Гены, кодирующие эти белки, могут быть как в значительной степени консервативными (PmpA и PmpD), так и вариабельными в зависимости от штамма (pmpE, pmpF, pmpH, pmpI) [40]. Имеются сообщения, что полиморфизм в этих генах может менять патогенетические свойства хламидии и приводить к различному тканевому тропизму [40, 41]. Пока преждевременно

говорить об использовании полиморфизма этих генов для прямого предопределения фенотипа заболевания, но очевидно, что группа генов, кодирующих рmp белки, может влиять на вирулентность *C. trachomatis*.

Постепенная расшифровка генома хламидии позволила открыть не только целое семейство полиморфных мембранных белков, но и полный набор генов белков аппарата секреции III типа, обнаружить гены цитотоксических белков, гомологичные цитотоксинам *Clostridium difficile* и др. Система секреции III типа (TTSS — Type III secretion system), или III транспортная система, представляет собой особую структуру — инъектисому, или молекулярный «наношприц», состоящий из 20—25 белков, — систему шаперонов; она состоит из высококонсервативных детерминант системы секреции, распределенных по нескольким участкам хромосомы. У большинства бактерий система секреции III типа играет одну из ключевых ролей в вирулентности. Несмотря на то что структуры генов, кодирующих эту систему, таковы, что требуются дополнительные активаторы, было идентифицировано несколько белков, структурных компонентов, шаперонов и эффекторов, составляющих эту систему. Считается, что эти белки играют важную роль во внутриклеточной деятельности хламидии [42—47].

К группе эффекторов системы секреции III типа относятся поверхностные белки — Inc-белки (Inclusion Membrane Proteins), локализованные на мембране хламидийных включений. Данные белки значительно отличаются между собой по первичной структуре, однако для всех Inc-белков характерно наличие гидрофобного домена, который, возможно, определяет их локализацию в мембране включения [48]. Гидрофильный домен IncA-белка располагается на поверхности мембраны включения и фосфорилируется киназами клетки-хозяина [49]. Большинство Inc-белков обнаруживается в ранней фазе инфекции, их гены экспрессируются в течение первых двух часов после заражения.

К эффекторам хламидий относятся белки семейства мембран-ассоциированных белков Inc, TARP-белок, компоненты аппарата транспортной системы Sop и некоторые другие, в том числе функционально не охарактеризованные белки (CT132 и др.).

Одним из основных эффекторов является белок IncA (CT119). Являясь медиатором проникновения хламидии в клетку, он участвует в слиянии эндосом, и ему отведена функция олигомеризации. Этот белок участвует также в формировании длинных выростов мембраны включений *C. trachomatis* при образовании вторичных включений.

Мутации в гене IncA ассоциированы со снижением вирулентности хламидии: исследователи полагают, что мутация в этом гене, кодирующем эффекторный белок системы, может приводить к изменению тяжести течения заболевания [50, 51]. Были обнаружены

изоляты *C. trachomatis*, мутантные по IncA; оказалось, что они менее вирулентны [21, 50]. Ключевая роль Inc-белков в жизненном цикле развития хламидий и взаимодействии с эукариотической клеткой привлекает внимание исследователей, изучающих факторы, способные предопределить характер клинического течения хламидийной инфекции у человека.

Как предполагают, к одному из Inc-белков относится белок, кодируемый геном CT135 [52]. Считают, что ген CT135 кодирует специфический белок, характерный для рода *Chlamydiaceae*. Строение двух соседних генов CT134 и CT135, их расположение в геноме позволяет ученым-генетикам предполагать, что они могут кодировать белки, являющиеся факторами вирулентности *C. trachomatis* и влиять на течение заболевания. В эксперименте на мышах показано, что мутация в гене CT135 может влиять на характер течения инфекции и приводить к развитию хронического воспалительного процесса и сальпингита [53]. Полиморфизм этого гена был выявлен в результате секвенирования, в основном серовара D. Секвенирование других сероваров, за исключением сероваров K, L1, L2 и L3, также позволило выявлять полиморфизм в гене CT135. Тем не менее авторы подчеркивают, что мутации могут быть связаны и с негативным влиянием культур клеток, в которых культивировались хламидии.

На сегодняшний день выдвигается несколько предположений о механизмах влияния гена CT135 на патологический процесс, вызванный *C. trachomatis*. Возможно, ген кодирует белок, который непосредственно является фактором вирулентности хламидии, или при определенном полиморфизме белок оказывается, напротив, фактором антивирулентности. Этому несколько противоречат редкие случаи обнаружения мутаций в гене CT135 в клинических штаммах *C. trachomatis*. Рассматривается версия, что CT135 является регуляторным геном, который стимулирует экспрессию каскада генов в ответ на внешнее воздействие, влияя на вирулентность хламидии [53]. Получены данные, что экспрессия генов CT135 и CT134 повышается при культивировании хламидий в эпителиальных клетках, полученных от женщин, получавших лечение препаратами, содержащими ИФН-гамма, то есть возможно, экспрессия этих генов иммунологически зависима [54, 55].

Очевидна необходимость проведения серий исследований штаммов *C. trachomatis*, полученных из клинического материала пациентов с различным течением хламидийной инфекции.

Предполагается, что ключевым белковым фактором, инициирующим перестройку актинового цитоскелета при проникновении *C. trachomatis* в клетку, является ассоциированный с элементарными тельцами белок TARP (Translocated Actin Recruiting Phosphoprotein, CT456). Белок TARP вызывает поли-

меризацию актина в месте инфицирования. Он является одним из потенциальных эффекторов системы секреции III типа у хламидий и вовлечен в процесс инвазии хламидии в клетку хозяина. TARP был обнаружен у штаммов *C. trachomatis* всех серотипов. В белке TARP различают 3 функциональных района, состоящих из N-терминального конца, богатого тирозиновыми повторами, пролин-богатого домена и C-концевых актин-связывающих доменов.

Ген *tarP* кодирует один из трех хламидийных белков, секретлируемых в цитоплазму клетки-хозяина в процессе развития инфекционного процесса. В работе I. Eгiса и соавт. (2010) изучалась корреляция последовательности гена *tarP* *C. trachomatis* с характером течения заболевания и описаны результаты филогенетического анализа изолятов *C. trachomatis*, вызывающих урогенитальный хламидиоз, трахому и хламидийную лимфогранулему [56]. В результате секвенирования гена *tarP* было показано, что у разных штаммов *C. trachomatis* встречается разное количество тирозин-богатых повторов и разное количество актин-связывающих доменов. Например, TARP LGV-изолятов содержит наибольшее количество тирозин-богатых повторов и наименьшее число актин-связывающих доменов в отличие от TARP, полученных от больных трахомой, в которых содержится не более 4 актин-связывающих доменов и наименьшее количество тирозин-богатых повторов. В результате филогенетического анализа гена *tarP* изоляты *C. trachomatis* разделились на кластеры, в которых они объединены в зависимости от вызываемой ими патологии. Удалось установить корреляцию между генотипом *tarP* *C. trachomatis* и вызываемым ими заболеванием. Внутри каждого кластера, в том числе и в кластере *C. trachomatis*, вызывающем урогенитальную хламидийную инфекцию, наблюдалось разнообразие последовательностей *tarP*, однако изучение корреляции с тяжестью заболевания не проводилось. Авторы считают, что белок TARP *C. trachomatis* является важным фактором, помогающим обнаружить корреляцию между генотипом и типом течения заболевания, и может сыграть существенную роль в эпидемиологических исследованиях. Кроме того, TARP является хорошим кандидатом для изучения механизмов тканевого тропизма *C. trachomatis*.

Ряд иммунологических исследований посвящен хламидийным белкам ответа на стресс (белки GroEL, GroES) и их корреляции с тяжестью течения заболевания [57, 58]. Хламидийный GroEL передает сигнал через Toll-подобные рецепторы [59] и является при урогенитальном хламидиозе потенциальным медиатором воспаления. Белок GroE может быть своего рода маркером заболевания, но его идентификация не дает возможности определить конкретный штамм *C. trachomatis*. Однако хламидийный оперон GroE

(GroES, GroEL) очень консервативен как внутри, так и между видами хламидий, что делает изменчивость кодирующих его генов маловероятной.

Хламидия содержит три варианта гена, кодирующего белок GroEL [7]. Нуклеотидные последовательности для каждой из трех версий в значительной степени различаются, и, как следствие, кодируемые белки обладают разными свойствами, что выражается в различных свойствах штаммов бактерий (неопубликованные данные). Изучение различий в экспрессии или разнообразии GroEL 2 и 3 среди штаммов *C. trachomatis* может быть использовано для исследования особенностей течения и тяжести заболевания при инфицировании различными изолятами *C. trachomatis*.

Одно из ключевых мест в аспекте знаний о механизмах вирулентности *C. trachomatis* занимает изучение свойств хламидийных белков теплового шока (сHsp). Это в значительной степени консервативные внутриклеточные белки, синтезируемые как прокариотами, так эукариотами; их аминокислотный состав не изменился в ходе эволюции. Белки теплового шока делятся на несколько подсемейств в зависимости от их молекулярного веса. В ответ на отрицательное воздействие (физическое или химическое) выработка белков теплового шока увеличивается. Хламидийный белок теплового шока (сHSP60) вызывает каскад иммунопатологических реакций, которые могут приводить к хроническому воспалительному процессу. Повторное инфицирование хламидией или длительный вялотекущий воспалительный процесс может приводить к выработке белков теплового шока у человека. В связи с тем что эти белки имеют в значительной степени консервативное строение, развивается аутоиммунная реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Хламидийный белок теплового шока сHSP60 кодируется тремя генами Ct110, Ct604, Ct755. Исследования показали, что эти гены экспрессируются независимо друг от друга и могут проявлять разную активность в зависимости от активности воспалительного процесса при хламидийной инфекции [60]. Несмотря на это изучение особенностей механизмов иммунного ответа, запускаемого посредством хламидийных белков теплового шока, будет неадекватным без изучения иммунной системы человека. Полноценное изучение роли белков теплового шока возможно лишь при одновременном исследовании особенностей иммунного ответа человека.

Исследователей, занимающихся поиском факторов вирулентности *C. trachomatis*, привлекают также гены *hctA* и *hctB*, кодирующие гистонподобные белки Hc1 и Hc2, которые влияют на формирование хроматина и вырабатываются в период преобразования ретикулярных телец хламидий в эпителиальные [61]. Ген *hctB* проявляет высокий полиморфизм. Считается, что секвенирование гена *hctB* может стать одним из на-

правлений для генотипирования *C. trachomatis* и разработки их дальнейшей классификации [62].

Изучение генома хламидии приводит к постоянному пополнению информации об особенностях, потенциально предопределяющих характер течения инфекции, регулируемых генетическими факторами. Например, появились данные о том, что в развитии такого осложнения урогенитальной хламидийной инфекции, как бесплодие, белки СТ443 и СТ381 играют более важную роль, чем белки теплового шока [63]. Определение факторов, влияющих на тканевой тропизм хламидии, как предполагают ученые, может дать дополнительную информацию для прогнозирования течения хламидийной инфекции в зависимости от штамма *C. trachomatis*. Уже известно, что некоторые участки генома хламидии отвечают за тканевой тропизм. При этом расположение ответственных участков генома может отличаться в зависимости от серовара *C. trachomatis* [6]. Так, роль в предопределении тканевого тропизма *C. trachomatis* приписывают генам СТ144, СТ154, СТ326 для серовара G, а для остальных сероваров — генам СТ869, СТ870 [64].

Таким образом, новые технологии, позволяющие детально изучать геном микроорганизмов и экспрессию белков, дают перспективы в формировании понимания сложного механизма вирулентности *C. trachomatis*. Сегодня в ходе изучения факторов вирулентности, кодирующих их генов и поиске значимых полиморфизмов больше вопросов, чем ответов. Большой объем новой информации часто дает противоречивые данные. В связи с этим требуются новые исследования, направленные на поиск полиморфизма генов, кодирующих ключевые белки хламидий, выделенных из биологического материала пациентов с различным течением урогенитальной хламидийной инфекции. Противоречивость получаемых данных диктует необходимость проведения исследований на обширном и разнообразном клиническом материале. Это позволит адекватно сопоставить клинические данные с данными генетических характеристик хламидий и, возможно, выявить пути прогнозирования течения заболевания в зависимости от особенностей штаммов *C. trachomatis*. ■

## Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2010. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2011.
- Fenton K.A., Mecer C.H., Johnson A.M. et al. Reported sexually transmitted disease clinic attendance and sexually transmitted infections in Britain: prevalence, risk factors, and proportionate population burden. *J Infect Dis* 2005; 191, S 127—138.
- Wren B.W. Microbial genome analysis: insights into virulence, host adaptation and evolution. *Nat Rev Genet* 2000 Oct;1(1):30—9.
- Schachter J. Chlamydia: Intracellular biology, pathogenesis and immunity, American Society of Microbiology Press, Washington D.C. 1999.
- Millman K, Black CM, Johnson RE et al. Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States. *J Bacteriol* 2004; 186:2457—2465.
- Stephens RS, Kalman S, Lammel C et al. Genomic sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis. *Science* 1998;282:754—759.
- Comanducci M., Ricci S., Cevenini R. et al. Diversity of the Chlamydia trachomatis common plasmid in biovars with different pathogenicity. *Plasmid* 1990; 23 :149—154.
- Thomas N.S., Lusher M., Storey C.C. et al. Plasmid diversity in Chlamydia. *Microbiology* 1996 Jun; 143 (Pt6), 1847—1854.
- Carlson JH, Whitmore WM, Crane DD et al. The Chlamydia trachomatis plasmid is a transcriptional regulator of chromosomal genes and a virulence factor. *Infect Immun* 2008; 76: 2273—2283.
- Comanducci M, Cevenini R, Moroni A et al. Expression of a plasmid gene of Chlamydia trachomatis encoding a novel 28 kDa antigen. *J Gen Microbiol* 1993;139:1083—1092.
- O'Connell CM, Ingalls RR, Andrews CW Jr et al. Plasmid-deficient Chlamydia muridarum fail to induce immune pathology and protect against oviduct disease. *J Immunol* 2007;179: 4027—4034.
- Peterson EM, Markoff BA, Schachter J et al. The 7.5 kb plasmid present in Chlamydia trachomatis is not essential for the growth of this microorganism. *Plasmid* 1990;23:144—148.
- Stothard DR, Williams JA, Van Der Pol B et al. Identification of a Chlamydia trachomatis serovar E urogenital isolate which lacks the cryptic plasmid. *Infect Immun* 1998;66:6010—6013.
- Hatch T.P., Vance D.W., Al-Hossaini Y. Identification of a major envelope protein in Chlamydia spp. 1981. *J Bacteriol*, 146, 426-429.
- Salari S.H. and Ward M.E. Polypeptide composition of Chlamydia trachomatis. *J Gen Microbiol* 1981; 123: 197—207.
- Caldwell H.D., Kromhout J., Schachter J. Purification and partial characterization of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 1981; 31: 1161—1176.
- Dean D., Bruno W.J., Wan R. et al. Predicting phenotype and emerging strains among Chlamydia trachomatis infections. *J of Bacteriology* 2004; 186 (13): 4295—11.
- Jalal H, Verlander NQ, Kumar N et al. Genital chlamydial infection: association between clinical features, organism genotype and load. *J Med Microbiol* 2011 Jul;60(Pt 7):881—8.
- Brunelle GW, Sensabough GF. The ompA gene in Chlamydia trachomatis differs in phylogeny and rate of evolution from other regions of the genome. *Infect Immun* 2006;74:578—585.
- Millman K., Black C.M., Johnson R.E., et al. Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States. *J Bacteriol* 2004; 2457—9.
- Geister W.M., Suchland R.J., Whittington W.L. et al. The relationship of serovar to clinical manifestations of urogenital Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30(2):160—5.
- Morré S.A., Rozendaal L., Van Valkengoed I.G. et al. Urogenital Chlamydia trachomatis serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: an association with clinical manifestations? *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2292—6.
- Dean D., Oudens E., Bolan G., Padian N., Schachter J. Major outer membrane protein variants of Chlamydia trachomatis are associated with severe upper genital tract infections and histopathology in San Francisco. *J Infect Dis* 1995; 172(4):1013—22.

24. Byrne G. I. Chlamydia trachomatis strains and virulence: rethinking links to infection prevalence and disease severity. *J Infect Dis* 2010; June 15; 201(Suppl 2): S126—S133.
25. Gomes JP, Bruno WJ, Nunes A et al. Evolution of Chlamydia trachomatis diversity occurs by widespread interstrain recombination involving hotspots. *Genome Res* 2008;17:50—60.
26. Stothard D.R. Use of a reverse dot blot procedure to identify the presence of multiple serovars in Chlamydia trachomatis urogenital infection. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2655—2659.
27. Spaaragen J., Verhaest I., Mooi J.S. et al. Analysis of Chlamydia trachomatis. Serovar distribution changes in the Netherlands (1986—2002). *Sex Transm Infect* 2005; 80: 151—152.
28. Lister N.A., Faight C.K. C. trachomatis serovars causing urogenital infections in women in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2546—2547.
29. Jurstrand M., Falk L., Fredlund H., Lindberg M., Olcén P., Andersson S., Persson K., Albert J., and Bäckman A. Characterization of Chlamydia trachomatis omp1 Genotypes among Sexually Transmitted Disease Patients in Sweden. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (11): 3915—3919.
30. Mossman D., Beagley K.W., Landay A.L. et al. Genotyping of Urogenital Chlamydia trachomatis in Regional New South Wales, Australia. *Sex Trans Dis* 2008; 35 (6): 614—4.
31. Lister N.A, Tabrizi SN, Fairley CK et al. Variability of the Chlamydia trachomatis omp1 gene detected in samples from men tested in male-only saunas in Melbourne, Australia. *J of Clin Microbiol* 2004; 2596—2601.
32. Geisler W.M., Whittington W.L., Suchland R.J. et al. Epidemiology of anorectal chlamydial and gonococcal infections among men having sex with men in Seattle: utilizing serovar and auxotype strain typing. *Sex Transm Dis* 2002 Apr; 29(4):189—95
33. Swanson K.A., Taylor L.D., Frank S.D. et al. Chlamydia trachomatis polymorphic membrane protein D is an oligomeric autotransporter with a higher-order structure. *Infect Immun* 2009;77:508—516.
34. Tan C., Spitznagel J.K., Shou H-Z., Hsia R-C. et al. The polymorphic membrane protein gene family of the chlamydiaceae Chlamydia Genomics and Pathogenesis. Bavoil, PM.; Wyrick, PB., editors. Horizon Bioscience; Norfolk, UK: 2006; 195—218.
35. Henderson I.R., Navarro-Garcia F., Nataro J.P. The great escape: Structure and function of autotransporter proteins. *Trends Microbiol* 1998;6:370—378.
36. Henderson I.R., Nataro J.P. Virulence functions of autotransporter proteins. *Infect Immun* 2001;69:1231—1243.
37. Stephens R.S., Kalman S., Lammel C. et al. Genomic sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis. *Science* 1998; 282:754—759.
38. Rockey DD, Lenart J, Stephens RS. Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immun* 2000;68:5473—5479.
39. Swanson KA, Taylor LD, Frank SD, Sturdevant GL, Fischer ER, Carlson JH, Whitmore WM, Caldwell HD. Chlamydia trachomatis polymorphic membrane protein D is an oligomeric autotransporter with a higher-order structure. *Infect Immun* 2009;77:508—516.
40. Stothard D.R., Toth G.A., Batteiger B.E. Polymorphic membrane protein H has evolved in parallel with the three disease-causing groups of Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 2003;71:1200—1208
41. Gomes JP, Nunes A, Bruno WJ, Borrego MJ, Florindo C, Dean D. Polymorphisms in the nine polymorphic membrane proteins of Chlamydia trachomatis across all serovars: evidence for serovar Da recombination and correlation with tissue tropism. *J Bacteriol*. 2006;188:275—286
42. Cornelis GR, Van Gijsegem F. Assembly and function of type III secretion systems. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:735—774.
43. Subtil A, Blocker A, Dautry-Varsat A. Type III secretion system in Chlamydia species: identified members and candidates. *Microbes and Infect* 2000;2:367—369.
44. Hefty S.P., Stephens R.S. Chlamydial type III secretion system is encoded on ten operons preceded by sigma 70-like promoter elements. *J Bacteriol* 2007;189:198—206.
45. Fields K.A., Hackstadt T. Evidence for the secretion of Chlamydia trachomatis CopN by a type III secretion mechanism. *Mol Microbiol* 2000;38:1048—1060.
46. Betts H.J., Twigg L.E., Sal M.S. et al. Bioinformatic and biochemical evidence for the identification of the type III secretion system needle protein of Chlamydia trachomatis. *J Bacteriol* 2008;190:1680—1690.
47. Fields K.A., Fisher E.R., Mead D.J. et al. Analysis of putative Chlamydia trachomatis chaperones Scc2 and Scc3 and their use in the identification of type III secretion substrates. *J Bacteriol* 2005;187:6466—6478.
48. Bannantine J.P., Griffiths R.S., Viratyosin W. et al. A secondary structure motif predictive of protein localization to the chlamydial inclusion membrane. *Cell Microbiol* 2000;2: 35—47.
49. Rockey D.D., Lenart J., Stephens R.S. Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immun* 2000;68:5473—5479.
50. Suchland R.J., Rockey D.D., Bannantine J.P. et al. Isolates of Chlamydia trachomatis that occupy nonfusogenic inclusions lack IncA, a protein localized to the inclusion membrane. *Infect Immun* 2000; 68: 360—367.
51. Geisler W.M., Suchland R.J., Rockey D.D. et al. Epidemiology and clinical manifestations of unique Chlamydia trachomatis isolates that occupy nonfusogenic inclusions. *J Infect Dis* 2001;184:879—884.
52. Карягина А.С., Алексеевский А.В., Спирин С.А. и др. Эффекторные белки хламидий. *Мол биол* 2009; 6: 963—983.
53. Sturdevant G. L., Kari L., Gardner D.J. et al. Frameshift Mutations in a Single Novel Virulence Factor Alter the In Vivo Pathogenicity of Chlamydia trachomatis for the Female Murine Genital Tract *Infect Immun*. 2010 September; 78(9): 3660—3668.
54. Al-Zeer, M. A., Al-Younes H. M., Braun H. P. et al. IFN-gamma inducible Irga6 mediates host resistance against Chlamydia trachomatis via autophagy. *PLoS One* 2009; 4:e4588.
55. Belland, R. J., Nelson D. E., Virok D. et al. Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15971—15976.
56. Lutter E.I., Bonner C., Holland M.J. et al. Phylogenetic Analysis of Chlamydia trachomatis Tarp and Correlation with Clinical Phenotype. *Infect Immun* 2010 Sept; 78: 9: 3678—3688.
57. LaVerda D., Albanese L.N., Ruther P.E. et al. Seroreactivity to Chlamydia trachomatis HSP10 correlates with disease severity in women. *Infect Immun* 2000; 68: 303—309.
58. Kinnunen A., Molander P., Morrison R. et al. Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil Steril* 2002;77:162—172.
59. Kol A., Lichtman A.H., Finberg R.W. et al. Heat shock protein (HSP)60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol* 2000;164:13—17.
60. Gérard H.C., Whittum-Hudson J.A., Schumacher H.R. et al. Differential expression of three Chlamydia trachomatis hsp60-encoding genes in active vs. persistent infections. *Microb Pathog* 2004 Jan;36:1:35—9.
61. Belland RJ, Zhong G, Crane DD, Sturdevant D, Sharma J, Beatty WL, Caldwell HD: Genomic transcriptional profiling of the developmental cycle of Chlamydia trachomatis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100:14:8478—8483.
62. Klint M., Tholleson M., Bongcam-Rudloff E. et al. Mosaic structure of intragenic repetitive elements in histone H1-like protein Hc2 varies within serovars of Chlamydia trachomatis. *BMC Microbiology* 2010; 10:81.
63. Rodgers A.K., Budrys N.M., Gong S. et al. Genome-wide identification of Chlamydia trachomatis antigens associated with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 2011 Sep;96(3):715—21.
64. Jeffrey B.M., Suchland R.J., Quinn K.L. et al. Genome sequencing of recent clinical Chlamydia trachomatis strains identifies loci associated with tissue tropism and regions of apparent recombination. *Infect Immun* 2010 Jun;78(6):2544—53.