

Результаты молекулярно-генетического исследования генов *ompA*, *ct135* и *tarP* штаммов *C. trachomatis*, полученных от больных урогенитальной хламидийной инфекцией

К.И. Плахова, О.С. Кожушная, Н.В. Фриго

Results of molecular and genetic research of genes *ompA*, *ct135* and *tarP* *C. trachomatis* strains collected from patients suffering from urogenital chlamydial infection

K.I. PLANOVA, O.S. KOZHUSHNAYA, N.V. FRIGO

об авторах:

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

О.С. Кожушная — младший научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлены результаты молекулярно-генетического исследования генов *ompA*, *ct135* и *tarP* *C. trachomatis* в 50 образцах клинического материала, содержащих ДНК *C. trachomatis* и полученных от пациентов (женщин и мужчин) из Московского региона с подтвержденным методом ПЦР диагнозом урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ). В результате секвенирования гена *ompA* установлено, что преобладающим сероваром *C. trachomatis* в исследованной выборке больных УГХИ являлся серовар E (48%); другие серовары встречались с меньшей частотой (G — 18%, D — 14%; F и J — по 8%, K — 4%).

Выявлены достоверные ассоциации частоты распространения серовара E с неосложненным клиническим течением УГХИ и ассоциации частоты распространения относительно редко встречающихся сероваров *C. trachomatis* (G, D, J) — с осложнениями УГХИ у женщин.

Значимые мутации гена *ompA* в редко встречающихся сероварах *C. trachomatis*, а также значимые мутации генов *ct135* и *tarP* чаще обнаруживались в образцах, полученных от женщин с ВЗОМТ.

Полученные данные позволяют сделать заключение о возможном существовании взаимосвязи между особенностями генотипа *C. trachomatis* и характером клинического течения урогенитального хламидиоза.

Ключевые слова: *C. trachomatis*, серовары, молекулярное типирование, гены *ompA*, *ct135* и *tarP*, осложнения урогенитальной хламидийной инфекции.

The article contains results of the molecular and genetic research of genes *ompA*, *ct135* and *tarP* *C. trachomatis* in 50 samples of clinical material containing DNA *C. trachomatis* from patients (women and men) from the Moscow region with the diagnosed urogenital chlamydial infection (UGCI) confirmed by PCR method.

The sequencing of the gene *ompA* allowed to establish, that the prevailing serovar *C. trachomatis* in the examined selection of UGCI patients was serovar E (48,0%); other serovars were less often (G — 18,0%, D — 14,0%; F and J — by 8%, K — 4%).

The authors revealed authentic associations of the frequency of spreading of E serovar with non-complicated clinical course of UGCI and the association of the frequency of spreading concerning rare serovars *C. trachomatis* (G, D, J) — with complications of UGCI in women.

Significant mutations of the gene *ompA* in rare *C. trachomatis* serovars, as well as significant mutations of genes *ct135* and *tarP* were revealed more often in samples from women with PID.

The obtained data are sufficient to make a conclusion about the possible existing relation between peculiarities of *C. trachomatis* genotype and the character of the clinical course of the urogenital chlamydiosis.

Key words: *C. trachomatis*, serovars, molecular typing, *ompA*, *ct135* и *tarP* genes, complications of the urogenital chlamydial infection.

■ По данным ВОЗ, урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ), вызываемая *Chlamydia trachomatis*, составляет до 70% всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Согласно Европейским рекомендациям (2011) урогенитальная хламидийная инфекция может приводить к развитию серьезных осложнений у мужчин и женщин. У последних УГХИ приводит к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и, как следствие, к развитию эктопической беременности, трубному бесплодию, у мужчин — к орхитам, эпидидимитам и к развитию мужского бесплодия. По данным CDC (2011), около 25% женщин после одного эпизода ВЗОМТ имеют такие осложнения, как эктопическая беременность, бесплодие, хроническая тазовая боль. При этом именно ИППП признаны основной *предотвратимой* причиной бесплодия, в особенности у женщин [1].

Сегодня активная международная исследовательская деятельность направлена на изучение не только генома человека, но и генетических особенностей различных микроорганизмов, патогенных для человека. Так, запущен международный проект Genome of Life («Геном для жизни»), целью которого является изучение особенностей метаболизма и организации геномов микроорганизмов. Основные направления исследования: изучение белков бактерий, регуляторных механизмов работы генов, микробных ассоциаций (симбиоз), а также изучение взаимодействия микроорганизмов с организмом человека (www.Genomestolive.org). Таким образом, поиск факторов, влияющих на характер клинического течения заболеваний, проводится на основании выявления генетических особенностей патогенов [2], в частности путем применения различных методов типирования микроорганизмов.

Типирование *C. trachomatis* может осуществляться как с использованием моноклональных и поликлональных антител к основному белку наружной мембраны (МОМР), так и путем секвенирования гена *ompA*, кодирующего МОМР. Несмотря на то что эталоном серотипирования является использование моноклональных антител, из-за значительной трудоемкости этот метод вытесняется молекулярными методами, основанными на секвенировании гена *ompA*, кодирующего указанный белок.

В настоящее время на основании результатов изучения варибельности гена *ompA*, кодирующего МОМР, выделяют 19 сероваров *C. Trachomatis*, из них серовары E — K вызывают УГХИ.

Первые исследования, посвященные изучению генетических вариантов *C. trachomatis* на основании результатов изучения варибельности гена *ompA* и их влияния на клиническое течение инфекции, дали оптимистичные результаты. Сообщалось об особенностях клинического течения заболевания в зависимости от серовара *C. trachomatis*, вызвавшего заболева-

ние [3, 4], однако дальнейшие исследования привели к получению противоречивых данных [5, 6], в связи с чем вопрос о взаимосвязи особенностей клинического течения УГХИ и генетической варибельности *C. trachomatis*, определяемой при исследовании гена *ompA*, до сих пор остается дискуссионным.

На сегодняшний день типирование хламидий на основании изучения варибельности гена *ompA* применяется в основном для эпидемиологических исследований, позволяя получать данные о распределении сероваров *C. trachomatis* в разных популяциях из разных стран и/или выборках населения. В то же время ведется активный поиск других значимых участков генома *C. trachomatis*, варибельность которых могла бы предопределять особенности клинического течения УГХИ.

Большое внимание уделяется изучению различных генетически детерминированных факторов вирулентности хламидий, что, как предполагается, может дать возможность выявить способы прогнозирования тяжести течения инфекционного процесса и развития осложнений [7]. В качестве возможных факторов вирулентности хламидии сегодня рассматриваются белки TARP (Translocated Actin Recruiting Phosphoprotein) и CT135 (семейство мембран-ассоциированных белков Inc).

Исследования, посвященные изучению эффекторного белка TARP, показали, что у разных штаммов *C. trachomatis* встречается разное количество богатых тирозином повторов и разное количество актин-связывающих доменов. Считается, что изучение гена *tarP* *C. trachomatis* может способствовать обнаружению корреляций между генотипом.

C. trachomatis и вариантом клинического течения заболевания и может играть значимую роль в эпидемиологических исследованиях; кроме того, белок TARP может быть хорошим кандидатом для изучения механизмов тканевого тропизма *C. trachomatis* [8].

Белок CT135 первоначально рассматривался как фактор вирулентности хламидии, но при определенном полиморфизме гена *ct135* может быть, наоборот, фактором антивирулентности. Возможно, экспрессия гена *ct135* иммунологически зависима и, являясь регуляторным геном, он стимулирует экспрессию каскада генов в ответ на внешнее воздействие, влияя на вирулентность хламидии [9]. Исследователи подчеркивают, что для уточнения влияния данного гена хламидий на характер клинического течения урогенитального хламидиоза необходимо проведение серий исследований штаммов *C. trachomatis*, полученных из клинического материала пациентов с различными вариантами клинического течения урогенитальной хламидийной инфекции.

Распределение сероваров *C. trachomatis*, определяемых на основании изучения варибельности гена *ompA* *C. trachomatis*, а также генетические особен-

ности микроорганизма, определяемые на основании изучения варибельности других генов *C. trachomatis* в различных выборках населения России, практически не изучены.

Цель настоящего исследования — изучение генотипов *C. trachomatis* в выборке жителей Московского региона, больных УГХИ, на основании изучения варибельности генов *ompA*, *ct135*, *tarP* и анализ возможной взаимосвязи генетических вариантов *C. trachomatis* и особенностей клинического течения УГХИ.

Материал и методы

Исследовано 50 клинических образцов, содержащих ДНК *C. trachomatis*, полученных от пациентов из Московского региона, с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагнозом УГХИ.

Характеристика пациентов, от которых были выделены образцы:

женщины 20—40 лет с различным клиническим течением УГХИ:

- с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (неосложненный хламидиоз) — 20 образцов;
 - с хламидийной инфекцией органов малого таза (осложненный хламидиоз) — 20 образцов;
- мужчины с УГХИ (20—40 лет) — 10 образцов.

Методом секвенирования исследована молекулярная структура генов *ompA*, *ct135* и *tarP* *C. trachomatis*. Исследование проведено в три этапа.

Выделение бактериальной ДНК *C. trachomatis* из биообразцов, полученных от пациенток с УГХИ.

Аmplификация ДНК генов *C. trachomatis*: *ompA*, *ct135*, *tarP* и визуализация продуктов амплификации на результате электрофореза.

Проведение сиквенсной реакции (гены *C. trachomatis* *ompA*, *ct135*, *tarP*), электрофореза на генетическом анализаторе 3130 Genetic Analyzer и анализ полученных данных.

Выделение бактериальной ДНК *C. trachomatis* проводили с помощью набора «ДНК-сорб-АМ» в соответствии с инструкцией производителя.

Нуклеотидные последовательности генов *ompA*, *ct135* и *tarP* *C. trachomatis* представлены в базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Праймеры для ПЦР подбирались с помощью программы Oligo 6. Состав праймеров и условия проведения ПЦР приведены в табл. 1.

Температура отжига праймеров в реакции подбиралась по формуле: $2 \times (A+T) + 4 \times (G+C)$, где А и Т — количество адениновых и тимидиновых остатков в олигонуклеотиде; G и C — количество гуаниновых и цитозинового остатков. Амплификацию каждого из генов проводили с использованием следующих компонентов (конечная концентрация в ПЦР): 1-кратный Taq буфер, 2,5 мМ ионы магния, 2,5 мМ смесь dNTPs, 1—2 ед. Taq-полимеразы, праймеры по 20 пмоль каждый, ДНК *C. trachomatis*. Условия ПЦР реакции приведены в табл. 1.

Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР проводили в 1%-ном агарозном геле. Результаты прохождения реакций амплификации оценивали с помощью трансиллюминатора с фотокамерой для фотографирования гелей в УФ свете с длиной волны 310 нм.

Осаждение продуктов амплификации ДНК проводили с помощью ферментов: экзонуклеазы I из *E. coli* (EcoI) и щелочной фосфатазы (SAP). В реакцию брали 0,5 мкл экзонуклеазы (20 ед. в 1 мкл), 1 мкл фосфатазы (1 ед. в 1 мкл) и 5 мкл ПЦР-продукта. Реакцию проводили при следующих условиях: 37 °С в течение 30 мин. 90 °С в течение 20 мин. Продукты реакции осаждения использовали при постановке сиквенсной реакции.

Проведение сиквенсной реакции осуществляли с использованием коммерческого набора реагентов для секвенирования ДНК Big Dye Terminator v3.1 Sequencing RR-100 в соответствии с инструкцией производителя.

ТАБЛИЦА 1

Праймеры для амплификации генов *ompA*, *ct135* и *tarP* *C. trachomatis*, условия проведения ПЦР

Праймер	Нуклеотидная последовательность праймера	Температурный режим
ompA_For	5' TCCTTGCAAGCTCTGCCTGTGGGAATCCT 3'	95 °С — 5 мин.
ompA_Rev	5' CCGCAAGATTTTCTAGATTTC 3'	40 циклов:
CT135_For	5' TGAGCTAAAGATCGTGATGGTC 3'	95 °С — 15 сек.
CT135_Rev	5' CTATACCACAAATCCGCCGC 3'	64 °С — 10сек.
tarP_For	5' GAAACTAGCTCTACCTCATCAA 3'	72 °С — 30 сек.
tarP_Rev	5' TGTCTGGTAGTCCTTCCGGT 3'	72 °С — 7 мин.

Продукты сиквенсной реакции осаждали спиртом и затем проводили электрофоретическое разделение с использованием генетического анализатора 3130 Genetic Analyzer. Результаты секвенирования анализировали с использованием программы MEGA5 и пакета программ BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

Результаты и обсуждение

Результаты секвенирования гена *ompA* *C. trachomatis*

По результатам типирования *C. trachomatis*, проведенного на основании изучения варибельности гена *ompA*, было установлено, что преобладающим сероваром в исследованной выборке являлся серовар Е (48%) (рис. 1). Полученные данные соответствуют имеющимся мировым данным литературы о преобладании этого серовара при УГХИ [10—13].

Следующими по распространенности в обследованной выборке являлись серовары G (18%) и D (14%), которые, согласно мировым данным, также часто идентифицируются у пациентов с УГХИ [14, 15].

Причины преобладания сероваров Е и G *C. trachomatis* у больных УГХИ по результатам исследований во всем мире остаются неясными. Если принять во внимание, что иммунный ответ организма человека влияет на варибельность белка MOMP *C. trachomatis*, то наиболее распространенный серовар Е должен проявлять выраженную варибельность, в частности касающуюся разнообразия строения белка внутри серовара, а этого не происходит. Исследователи предполагают, что возможная причина преобладания штаммов *C. trachomatis*, относящихся к сероварам Е и G, связана с их низкой иммунной активностью [16].

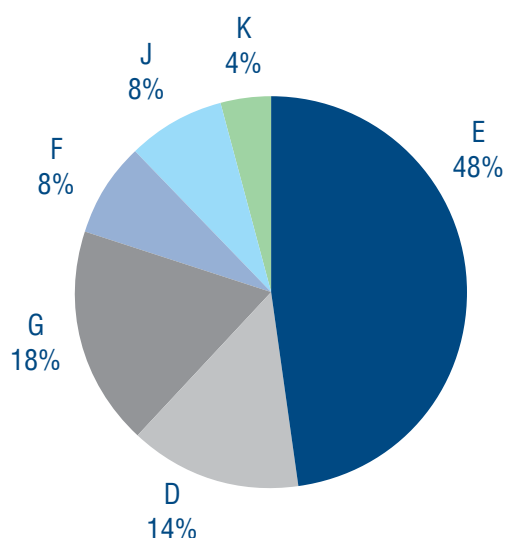


Рис. 1. Распределение сероваров *C. trachomatis* в выборке пациентов с УГХИ из Московского региона

Более редкими вариантами *C. trachomatis*, полученными от пациентов исследованной выборки, оказались серовары F, J и K, частота встречаемости которых составила 8, 8 и 4% соответственно. Следует отметить, что серовар F, который, по данным исследователей других стран, по частоте распространения занимает чаще всего второе или третье место, в нашем исследовании был лишь четвертым по частоте выявления. При этом у женщин серовар F обнаруживался лишь в 2,5% случаев, в то время как у мужчин этот серовар был выявлен в 30% случаев (см. табл. 2). Серовар H в обследованной выборке не был выявлен.

ТАБЛИЦА 2

Серовар <i>C. trachomatis</i>	Всего (n = 50)		Мужчины (n = 10)		Женщины (n = 40)		Женщины: хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта (n = 20)		Женщины: хламидийная инфекция органов малого таза (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
E	24	48,0	5	50,0	19	47,5	13	65,0	6	30,0
G	9	18,0	1	10,0	8	20,0	2	10,0	6	30,0
D	7	14,0	0	0,0	7	17,5	3	15,0	4	20,0
F	4	8,0	3	30,0	1	2,5	1	5,0	0	0,0
J	4	8,0	0	0,0	4	10,0	0	0,0	4	20,0
K	2	4,0	1	10,0	1	2,5	1	5,0	0	0,0

Примечание. Красным цветом в таблице отмечены доминирующие серовары *C. trachomatis*.

Низкий процент идентификации серовара F у женщин в сравнении с мужчинами может быть связан с особенностями этого серовара. В соответствии с данными литературы серовар F *C. trachomatis* у женщин чаще ассоциирован с ВЗОМТ и, возможно, с малосимптомным или асимптомным течением заболевания, что приводит к позднему обращению пациенток к врачу и развитию осложнений урогенитального хламидиоза [4, 5, 15, 17].

При сравнении частоты выявления сероваров среди *C. trachomatis*, полученных от пациенток с осложненной и неосложненной УГХИ, был установлен ряд отличий.

Наиболее распространенный в изученной выборке пациентов серовар E *C. trachomatis* значительно чаще выявлялся у женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (неосложненной) (в 65% случаев), в то время как при УГХИ органов малого таза данный серовар встречался лишь в 30% случаев (рис. 2). Выявленные достоверные различия в частоте идентификации серовара E в группах пациенток с неосложненным и осложненным течением УГХИ (частота встречаемости: OR = 4,33 ± 1,31; CI: 1,76; 6,90; $\chi^2 = 24,56$; $p < 0,001$; абсолютное количество образцов: OR = 4,33 ± 2,93; CI: -1,41; 10,08; $\chi^2 = 4,91228$;



Рис. 2. Распределение сероваров *C. trachomatis* (ген *ompA*) у женщин с неосложненным и осложненным (ВЗОМТ) клиническим течением УГХИ

$p < 0,05$) позволяет говорить о наличии ассоциации между выявлением серовара E и характером течения УГХИ у женщин: наличие серовара E достоверно чаще ассоциируется с неосложненным характером клинического течения УГХИ у женщин.

Напротив, при хламидийной инфекции нижних отделов урогенитального тракта достоверно реже выявлялись другие серовары, в частности серовары G, D, J (в 25% случаев), в то время как среди образцов, полученных от женщин с хламидийной инфекцией органов малого таза, серовары *C. trachomatis* G, D, J, встречались в 70% случаев.

Выявленные достоверные различия в частоте идентификации других сероваров (G, D, J) *C. trachomatis* в группах пациенток с неосложненным и осложненным течением УГХИ (частота встречаемости: OR = 0,14 ± 0,05; CI: 0,05; 0,23; $\chi^2 = 40,60$; $p < 0,001$; абсолютное количество образцов: OR = 0,14 ± 0,10; CI: -0,06; 0,34; $\chi^2 = 8,12$; $p < 0,01$) позволяют говорить о наличии ассоциации между выявлением относительно редко встречающихся сероваров и характером течения УГХИ у женщин: наличие сероваров G, D, J достоверно чаще ассоциируется с осложненным характером клинического течения УГХИ у женщин.

В результате секвенирования гена *ompA* сероваров E, F, J, K *C. trachomatis* значимых мутаций, приводящих к заменам аминокислот в составе белка *C. trachomatis*, выявлено не было.

В результате секвенирования гена *ompA* серовара D *C. trachomatis* в двух образцах были выявлены замены T на A в гене *ompA* в положении 547, не приводящие к значимым заменам аминокислот в структуре белка *C. trachomatis*.

В результате секвенирования гена *ompA* серовара G *C. trachomatis* в трех образцах были обнаружены мутации:

- в двух образцах — замена G на T в положении 1003 гена *ompA*; эта замена приводит к замене аминокислоты аланина на серин в белковой цепи (значимая);
- в одном образце — замена G на A в положении 1003 гена *ompA*, что приводит к замене аминокислоты белковой цепи; в этом же образце были обнаружены замены G на A в позиции 487 (что приводит к замене гуанина на серин) и G на C в позиции 700.

Эти данные совпадают с результатами более ранних исследований. Наиболее вариabельными считаются генотипы сероваров *C. trachomatis* G, H и D, секвенирование которых в исследовании Jurstrand M. (2001) показало от 1 до 4 нуклеотидных замен в последовательности гена *ompA*. Реже всего мутации выявляются при исследовании вариabельности гена *ompA* внутри сероваров E и F [16].

Следует отметить, что значимые нуклеотидные замены были обнаружены только в образцах

C. trachomatis, полученных от пациенток с осложненным течением УГХИ.

Таким образом, у половины пациенток с осложненным течением УГХИ были обнаружены мутации (3 из 6), приводящие к значимым изменениям структуры (и, возможно, функции) белка серовара G *C. trachomatis*, кодируемого мутантным геном *ompA*, что могло явиться причиной изменения биологических свойств (возможно, вирулентности) штаммов *C. trachomatis* и развития осложненного течения заболевания.

Результаты секвенирования гена *ct135* *C. trachomatis*

В настоящем исследовании при изучении методом секвенирования гена *ct135* среди образцов, полученных от женщин с УГХИ, в 90% образцов мутаций выявлено не было. В 10% образцов были выявлены следующие мутации гена *ct135*:

- в трех случаях обнаружены значимые замены G на A в положениях (593, 939, 981). Все эти образцы получены от пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза.

Среди образцов, взятых у мужчин, была выявлена мутация в одном образце: замена G на A в положении 982, приводящая к изменению белковой цепи.

Следует отметить, что три мутации (две в образцах, полученных от женщин, и одна в образце, полученном от мужчины) гена *ct135* были выявлены внутри серовара E (положения 939, 981, 982). Замена G на A в положении 593 выявлена в образце, полученном от пациентки с хламидийной инфекцией органов малого таза, серовар J.

Таким образом, как следует из приведенных данных, при секвенировании гена *C. trachomatis ct135* (серовары E и J) в 10% образцов пациентов, больных УГХИ, были выделены мутации, приводящие к изменению структуры и (возможно) функции белка *C. trachomatis*; при этом в большинстве своем эти мутации обнаруживались в штаммах *C. trachomatis*, полученных от женщин с урогенитальной хламидийной инфекцией, осложненной ВЗОМТ.

Результаты секвенирования гена *tarP* *C. trachomatis*

В результате секвенирования гена *tarP* *C. trachomatis* в исследованной выборке мутация выявлена лишь в одном случае и она привела к изменению числа богатых тирозином повторов (3(4,3,4)) по сравнению с «диким» типом. Этот образец *C. trachomatis* был получен от пациентки с хламидийной инфекцией органов малого таза и относился к серовару G.

Необходимо подчеркнуть, что ни один из исследованных образцов *C. trachomatis* не содержал мутации по всем трем исследуемым генам (*ompA*, *ct135*, *tarP*) одновременно.

Таким образом, в результате настоящего исследования было установлено, что доминирующим серова-

ром (типирование *C. trachomatis* по гену *ompA*) в обследованной выборке больных УГХИ — жителей Московского региона, является серовар E, который был обнаружен в 48% образцов, что соответствует имеющимся данным мировой литературы. Остальные серовары (D, G, F, J, K) встречались с меньшей частотой (14, 18, 8, 8 и 4% соответственно).

Серовар E *C. trachomatis* значительно чаще выявлялся у женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (неосложненной) — в 65% случаев, в то время как при УГХИ органов малого таза данный серовар встречался лишь в 30% случаев. Выявленные достоверные различия в частоте идентификации серовара E в группах пациенток с неосложненным и осложненным течением УГХИ позволяют говорить о наличии ассоциации между выявлением серовара E и характером течения УГХИ у женщин: наличие серовара E достоверно чаще ассоциируется с неосложненным характером клинического течения УГХИ у женщин.

При хламидийной инфекции нижних отделов урогенитального тракта достоверно реже выявлялись другие серовары (G, D, J — в 25% случаев), в то время как среди образцов, полученных от женщин с хламидийной инфекцией органов малого таза, серовары *C. trachomatis* G, D, J встречались в 70% случаев. Выявленные достоверные различия в частоте идентификации сероваров *C. trachomatis* G, D, J в группах пациенток с неосложненным и осложненным течением УГХИ позволяют говорить о наличии ассоциации между выявлением относительно редко встречающихся сероваров и характером течения УГХИ у женщин: наличие сероваров G, D, J достоверно чаще ассоциируется с осложненным характером клинического течения УГХИ у женщин.

Мутации гена *ompA* в редко встречающихся сероварах *C. trachomatis* также чаще обнаруживались в образцах, полученных от женщин с ВЗОМТ.

Изучение генотипов *C. trachomatis* по генам *ct135* и *tarP* показало наличие значимых мутаций (когда замена нуклеотидов приводит к замене аминокислотного состава, структуры и, возможно, свойств кодируемого геном белка) у женщин с ВЗОМТ.

Полученные данные позволяют сделать заключение о существовании возможной взаимосвязи особенностей генотипа *C. trachomatis* и характера клинического течения урогенитального хламидиоза. При этом возможно допустить, что штаммы *C. trachomatis*, несущие в себе значимые мутации ряда генов, могут приводить к изменению биологических свойств хламидии и способствовать запуску иммунной реакции человека, приводящей к возникновению воспалительного процесса в органах малого таза, т. е. к развитию осложнений. ■

Литература

1. Данные ВОЗ. WHO. Infections with a predominantly sexual mode of transmission, Certain Infectious and Parasitic Diseases, 2011. Available at: <http://www.who.int/>.
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины/ Под ред. В.С. Баранова. СПб: Изд-во Н-Л 2009; 528 с: илл.
3. Geisler W.M., Suchland R.J., Whittington W.L., Stamm W.E. The relationship of serovar to clinical manifestations of urogenital Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30(2): 160—5.
4. Morr  S.A., Rozendaal L., Van Valkengoed I.G., Boeke A., Van Voorst Vader P.C., Schirm J., de Blok S., Van Den Hoek J.A., Van Doornum G.J., Meijer C.J., Van Den Brule A.J. 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.
5. Dean D., Bruno W.J., Wan R., Gomes J.P., Devignot S., Mehari T. et al. Predicting phenotype and emerging strains among Chlamydia trachomatis infections. *J Bacteriol.* 2004; 186 (13): 4295—11.
6. Jalal H., Verlander N.Q., Kumar N., Bentley N., Carne C., Sonnex C. Genital chlamydial infection: association between clinical features, organism genotype and load. *J Med Microbiol.* 2011 Jul; 60(Pt 7): 881—8. Epub 2011 Mar 17.
7. Hatch T.P., Vance D.W., Al-Hossaini Y. Identification of a major envelope protein in Chlamydia spp. 1981. *J Bacteriol*, 146, 426—429.
8. Lutter Erika I., Bonner Christine, Holland Martin J., Suchland Robert J., Stamm Walter E., Jewett Travis J., McClarty Grant, Hackstadt Ted. Phylogenetic Analysis of Chlamydia trachomatis Tarp and Correlation with Clinical Phenotype. *Infect. Immun.* September 2010 vol. 78 no. 9 3678—3688.
9. 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.
10. 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.
11. Lister N.A., Faightley C.K. C. trachomatis serovars causing urogenital infections in women in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 2546—2547.
12. Jurstrand M., Falk L., Fredlund H., Lindberg M., Olc n P., Andersson S., Persson K., Albert J., and B ckman A. Characterization of Chlamydia trachomatis omp1 Genotypes among Sexually Transmitted Disease Patients in Sweden. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (11): 3915—3919.
13. Mossman D., Beagley K.W., Landay A.L., Loewenthal M., Ooi C., Timms P., Boyle M. Genotyping of Urogenital Chlamydia trachomatis in Regional New South Wales, Australia. *Sex Trans Dis* 2008; 35 (6): 614—4.
14. Millman K., Black C.M., Johnson R.E., Stamm W.E., Jones R.B., Hook E.W., Martin D.H., Bolan G., Tavare S., Dean D. Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States, *J Bacteriol* 2004; 2457—9.
15. Lister N.A., Faightley C.K. C. trachomatis serovars causing urogenital infections in women in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2546—2547.
16. Jurstrand M., Falk L., Fredlund H., Lindberg M., Olc n P., Andersson S., Persson K., Albert J., B ckman A. Characterization of Chlamydia trachomatis omp1 Genotypes among Sexually Transmitted Disease Patients in Sweden. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (11): 3915—3919.
17. Sturdevant G.L., Kari L., Gardner D.J., Olivarres-Zavaleta N., Randall L.B., Whitmire W.M., Carlson J.H., Goheen M.M., Selleck E.M., Martens C., Caldwell H.D. 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.