УДК 616.617-002:543.51]-074

ИДЕНТИФИКАЦИЯ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ МЕТОДОМ ВРЕМЯПРОЛЕТНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ (MALDI TOF MS) У ПАЦИЕНТОВ С НЕГОНОКОККОВЫМИ УРЕТРИТАМИ

[1]Евстигнеева Н.П., [1]Кунгуров Н.В., [1]Зильберберг Н.В., [1]Герасимова Н.А., [1]Скидан Н.И., [1]Горбунов А.П., [2]Игликов В.А., [1]Юровских Л.И., [1]Орехов Д.П.

[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург, e-mail: evstigneeva-np@yandex.ru;

[2]ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3», Челябинск

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 681 пациента с негонококковым уретритом, в возрасте от 18 до 45 лет, включающее исключение возбудителей ИППП, идентификацию урогенитальной микрофлоры методом масс-спектрометрического профилирования бактерий. У 96,4% пациентов были выделены условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), в 68,6% случаев – в диагностическом титре 10^4, в 31,4% – в титре 10^7-10^9. Наиболее часто выделялись условно-патогенные микроорганизмы рода Staphylococcus (74,4%), Streptococcus (52,7%), Enterococcus (15,7%), представители семейства Enterobacteriaceae (11,5%). Спектр идентифицируемых видов Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, неферментирующих грамотрицательных палочек, с применением высокотехнологичного метода MALDI TOF MS, увеличен в 2,2 раза по сравнению с классическим бактериологическим исследованием. Встречаемость микробных ассоциаций из 4-5 условно-патогенных агентов, включая Str.anginosus и S.epidermidis, превышала в 6,3 раза при хроническом процессе (70,2%) по сравнению с острым течением уретрита (11,1%), p<0,001. Представляется перспективным изучение доминирующих УПМ, их устойчивых, сопутствующих хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, негативно влияющих на репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: условно-патогенные микроорганизмы, масс-спектрометрия, воспалительные заболевания урогенитального тракта

THE IDENTIFICATION OF OPPORTUNISTIC MICROFLORA BY THE METHOD OF TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETRY (MALDI-TOF MS) IN PATIENTS WITH NONGONOCOCCAL URETHRITIS

[1]Evstigneeva N.P., [1]Kungurov N.V., [1]Zilberberg N.V., [1]Gerasimova N.A., [1]Skidan N.I., [1]Gorbunov A.P., [2]Iglikov V.A., [1]Yurovskikh L.I., [1]Orechov D.V.

[1]Federal state institution «Ural scientific research Institute of dermatovenerology and immunopathology» of the Ministry of health of the Russian Federation, Ekaterinburg, e-mail: evstigneeva-np@yandex.ru;

[2]State budget institution health «Regional dermatovenerology dispensary», Chelyabinsk

Complex clinical and laboratory examination of 681 patients with NGU ranging in age from 18 to 45 years has been conducted and included the exclusion of STI and the identification of urogenital microflora by the method of time-of-flight mass spectrometry. Opportunistic pathogens were isolated from 96.4% of the patients, and 68.6% of cases had diagnostic titre 104 and 31.4% – 107-109 titer. Among the common pathogens were Staphylococcus genus (74,4%), Streptococcus genus (52,7%), Enterococcus genus (15,7%), Enterobacteriaceae family (11,5%). Range of species of Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, non-fermenting Gram-negative bacilli that were identifiable by using high-tech method of MALDI TOF MS was 2.2 times broader compared with classical bacteriological method. The incidence of microbial associations of 4-5 opportunistic agents, including Str.anginosus and S.epidermidis, was 6.3 times higher among the patients with the chronic (70.2 %) compared with the acute urethritis (11,1%), p <0.001 . It seems promising to study the dominant opportunistic microorganisms their stable accompanying chronic infectious and inflammatory diseases of the genitourinary tract, adversely affecting reproductive health.

Keywords: conditionally pathogenic microorganisms, mass spectrometry, inflammatory diseases of the genitourinary tract

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта является стратегически важной задачей сохранения репродуктивного здоровья нации. На фоне снижения роста инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), наблюдается увеличение частоты воспалительных заболеваний, протекающих с нарушениями урогенитального микробиоценоза, которые отмечаются у 60,0 – 65,0% обследованных [1, 6, 7, 11, 12, 13]. Воспалительный процесс нижнего отдела урогенитального тракта, пусковым механизмом которого может служить активизация условно-патогенной микрофлоры, нередко имеет торпидное, бессимптомное течение, увеличивает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), осложнений беремен-

ности, родов, вызывает дискомфорт, снижение качества жизни [2, 3, 5, 8, 10, 11, 18, 20].

У половых партнеров пациенток с хроническими урогенитальными воспалительными заболеваниями, обусловленными условно-патогенной микрофлорой, часто встречаются простатиты, эректильная дисфункция, фертильность [6, 15]. При этом стертые формы заболевания урогенитального тракта регистрируются в два раза чаще, чем клиническая манифестация. Клинико-лабораторные признаки уретрита сопровождаются выделением условно-патогенных микроорганизмов в диагностических титрах в три раза чаще, чем облигатных патогенов [14]. При этом условно-патогенные микроорганизмы зачастую выявляются не одновременно, а последовательно, один за другим в процессе этиотропной терапии ИППП, особенно при рецидивирующем характере течения заболевания [4].

Матричная лазерная десорбционная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF-MS) – метод идентификации молекул путем измерения отношения их массы к заряду в ионизированном состоянии. Ионизация вещества происходит с помощью матрицы и лазерного излучения, масса молекулы оценивается по времени пролета от источника ионизации до детектора. Возможность регистрации белковых масс-спектров, уникальных и воспроизводимых для семейств, родов, видов и подвидов микроорганизмов, формирует основу для применения масс-спектрометрии для идентификации и типирования микробов. В связи с этим представляет научно-практический интерес внедрение инновационных технологий в микробиологическую диагностику с возможностью видовой идентификации условно-патогенных микроорганизмов методом прямого масс-спектрометрического профилирования рибосомальных белков [9, 16, 17].

Цель исследования. Масс-спектрометрическое профилирование бактерий и оценка возможности его применения для видовой идентификации микроорганизмов у пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 681 пациента в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 34,2±0,5 года), являющихся половыми партнерами пациенток с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленными условно-патогенными микроорганизмами, и обратившихся на консультативный прием в ФГБУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России с предварительным диагнозом неспецифический уретрит (N34.1). Анализ клинико-анамнестических данных, лабораторных и инструментальных исследований показал наличие осложнений в виде простатита у 166 (24,4%), эпидидимита – у 8 (1,2%), орхита – у 5 (0,7%) пациентов.

Критерии включения: Возраст 18-45 лет; письменное информированное согласие на участие в исследовании; наличие диагноза НГУ, подтвержденного микроскопическим и микробиологическим методами. Критерии исключения: наличие ИППП (положительные результаты лабораторных тестов на наличие N. gonorrhoeae, C. trachomatis, T. vaginalis, M.genitalium, вируса простого герпеса (HSV), вируса папилломы человека (HPV), антибактериальная терапия в предшествующие 3 месяца. Оформление медицинской документации включало наличие информированного согласия пациента на проведение диагностических и лечебных манипуляций. Взятие отделяемого уретры производилось одноразовым стерильным урогенитальным зондом и помещалось в пробирку с транспортной средой Amies (Италия). Подготовка материала для оценки урогенитальной микрофлоры выполнялась в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификация микроорганизмов проводилась методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF MS) с помощью анализатора микроорганизмов BioMerieux VITEK MS MALDI-TOF (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12091 от 05.05.2012. Срок действия: не ограничен). Экстракция белков осуществлялась на одноразовом слайде с использованием готового матрикса для VITEK MS. Интерпретация результатов проводилась с использованием базы данных VITEK MS, состоящей из клинически значимых видов и расширенного классификатора спектров. Диагностика хламидий, урогенитальных микоплазм, вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска осуществлялась методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием наборов реагентов «АмплиСенс C.trachomatis /Ureaplasma /M.genitalium/M. hominis Мультипрайм-FL», «АмплиСенс HSV/CMV-Мультипрайм-FL». «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» (ЦНИЭ, Москва).

Результаты исследования и их обсуждение

У 96,4% пациентов с уретритом, с исключенными возбудителями ИППП, были выделены условно-патогенные микроорганизмы, в 68,6% случаев – в диагностическом титре 10^4, в 31,4% – в титре 10^7-10^9. Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых титрах (10^4–10^9) в уретральном отделяемом пациентов с НГУ представлена в табл. 1.

Таблица 1

Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов в уретральном микробиоценозе мужчин с уретритами (n=681) *

Семейство	Микроорганизмы **	Частота выявления	
		абс.	%*
Streptococcaceae род Streptococcus	Str. agalactiae	79	11,60
	Str. anginosus	149	21,88
	Str. mitis	51	7,49
	Str. viridans	75	11,01
	Str. parasangiunus	2	0,29
	Str. galloticus	2	0,29
	Str. pyogenes	1	0,15
	Всего	359	52,72
Streptococcaceae род Enterococcus	E.faecalis	106	15,56
	E.saccharolyticus	1	0,15
	Всего	107	15,71
Micrococcaceae род Staphylococcus	St. aureus	15	2,20
	St. hominis	30	4,41
	St. epidermidis	299	43,91
	St. haemolyticus	157	23,05
	St. capitis	2	0,29
	St. warneri	1	0,15
	St. pasteuri	1	0,15
	St. gallolyticus	2	0,29
	Всего	507	74,44
Enterobacteriaceae	Escherichia coli	49	7,19
	Enterobacter aerogenes	3	0,44
	Enterobacter cloace	6	0,88
	Klebsiella pneumoniae	7	1,02
	Klebsiella oxytoca	8	1,17
	Proteus mirabilis	3	0,15
	Citrobacter koseri	1	0,15
	Morganella morganii	1	0,15
	Всего	78	11,45
Дрожжеподобные грибы	C. albicans	16	2,35
	C. parapsilosis	4	0,59
	Всего	20	2,94
род Corynebacterium	C. spp.	21	3,08
	C. gluconorolyticum	8	1,17
	C. aurimucorum	2	0,29
	C. coyleae	1	0,15
	Всего	32	4,69
род Haemophilus	H. influenzae	2	0,29
	H. parainfluenzae	17	2,49
	Gardnerella	3	0,44
	Всего	22	3,23
Неферментирующие грамотрицательные палочки	Acinetobacter lwoffii	6	0,88
	A. baumanii	5	0,73
	A. radioresistens	5	0,73
	A. junii	1	0,15
	A. ursingii	1	0,15
	A. johnsonii	1	0,15
	A. haemolyticus	1	0,15
	Pseudomonas aeruginoza	2	0,29
	P. luteola	1	0,15
	P. oryzihabitans	1	0,15
	P. stutzeri	1	0,15
	Всего	25	3,67
род Neisseria	N. subflava	1	0,15

* – поливариантный признак; ** – жирным шрифтом отмечены условно-патогенные микроорганизмы, видовая идентификация которых проведена масс-спектрометрическим методом (при бактериологическом исследовании возможна только идентификация до рода).

При исследовании микробного спектра урогенитального тракта больных с уретритом наиболее часто из условно-патогенных микроорганизмов выделялись грамположительные, факультативно-анаэробные микроорганизмы рода Staphylococcus (74,4%), Streptococcus (52,7%), Enterococcus (15,7%), микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (11,5%) в умеренных и высоких диагностических титрах. Применение высокотехнологичного метода масс-спектрометрии позволило расширить представления о видовой идентификации условно-патогенных микроорганизмов, увеличить спектр видовой идентификации условно-патогенной микрофлоры на 43,5%. Количество видов представителей рода Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, неферментирующих грамотрицательных палочек с применением MALDI TOF MS в 2,2 раза превышает возможности бактериологического исследования.

Все пациенты с неспецифическим уретритом были разделены на 2 группы: 438 (64,3%) пациентов, средний возраст 34,3±0,7 года, с длительностью заболевания – до 2 месяцев (острый процесс), 67,6% предъявляли жалобы. Вторая группа – 243 (35,7%) пациента с хроническим процессом (длительность заболевания свыше 2 месяцев), средний возраст 37,5±0,8 лет, 69,5% с жалобами. Субъективные симптомы (зуд, жжение, дискомфорт) предъявляли 225 (51,4%) мужчин с острым процессом, в 2,8 раза чаще по сравнению с пациентами с хроническим процессом – 50 (20,6%). Пациенты с острым и хроническим уретритом одинаково часто предъявляли жалобы на выделения из уретры 18,3% и 15,2% соответственно. Объективные симптомы воспаления наблюдались у 268 (61,2%) мужчин с острым процессом и у 151 (62,1%) пациента с хроническим заболеванием уретры. Гиперемия губок уретры чаще отмечалась у пациентов с острым процессом (44,7%) по сравнению с больными с хроническим уретритом (33,9%), $p \leq 0,05$. С одинаковой частотой регистрировались отечность (43,3% и 36,3%), высыпания (26,8% и 31,8%) и налет (23,6% и 29,8%) в сравниваемых группах. При отсутствии жалоб со стороны урогенитального тракта, объективные симптомы отмечались у 36,7% пациентов с острым, и в 2 раза чаще – 61,6% с хроническим процессом, $p \leq 0,001$. Бактериоскопическое исследование отделяемого уретры выявило повышенное количество полиморфноядерных лейкоцитов у пациентов с острым уретритом – 171 (38,8%), по сравнению с больными с хроническим процессом – 58 (23,7%) ($p \leq 0,05$).

Анализ результатов масс-спектрометрических исследований клинического материала показал, что у пациентов с острым уретритом достоверно чаще выявлялись Str. mitis (7,8%) по сравнению с больными с хроническим процессом (4,5%), $p \leq 0,05$. Доминирующий в микробиоценозе уретры St. epidermidis достоверно чаще выявлялся у пациентов с хроническим заболеванием (49,8%), чем с острым (39,9%), $p \leq 0,001$.

Достоверно чаще у пациентов с острым уретритом, предъявляющих жалобы (n=296) по сравнению с пациентами без субъективных симптомов выявлялись представители рода Streptococcus (42,6%), из которых 22,6% – Str.anginosus, S.epidermidis (43,9%), Ureaplasma (13,5%), ассоциации из 2 – 5 сочленов микробиоценоза (63,9% и 53,5% соответственно), $p \leq 0,05$. Только у пациентов с острым уретритом, предъявляющих жалобы, были диагностированы Klebs. pneumoniae (1,7%), Proteus mirabilis (0,7%), Acinetobacter (3,4%), Pseudomonas (0,7%). При этом значительно реже регистрировались моноинфекции – 33,1% по сравнению с группой пациентов с острым уретритом без субъективных симптомов,42,3%, $p \leq 0,05$. В группе пациентов с хроническим процессом, предъявляющих жалобы (n=169), наблюдалась подобная тенденция. Достоверно чаще выявлялись стрептококки (46,7%), из которых 23,7% – Str.anginosus, $p<0,05$, S.epidermidis (56,2%), $p \leq 0,001$, ассоциации из 2 – 5 условно-патогенных микроорганизмов (66,3% и 51,4%), $p \leq 0,05$. При этом значительно реже регистрировались моноинфекции – 31,9% против 43,2%, $p \leq 0,05$. Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов у групп пациентов с острым и хроническим уретритом представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ микробного спектра клинического материала из уретры больных с субъективными симптомами показал более высокую встречаемость при остром уретрите *Str.mitis* (8,1%), *Ureaplasma spp.* (13,5%) по сравнению с хроническим процессом, $p \leq 0,05$. При хроническом уретрите достоверно чаще регистрировался *S.epidermidis* (56,2%), $p \leq 0,01$.

Важным в эпидемиологическом отношении является факт обнаружения условно-патогенных микроорганизмов в диагностических титрах у больных с уретритами без субъективных симптомов воспаления. При остром уретрите достоверно чаще диагностировался Enterococcus faecalis (21,2%), $p \leq 0,05$, при хроническом процессе – Str. anginosus (25,7%), представители семейства Enterobacteriaceae (16,2%) E.coli (10,8%),

p≤0,05. Анализ ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов у больных острым и хроническим уретритом показал, что доминирующим по частоте выявления сочетанием является Str.anginosus и S.epidermidis (21,3% и 21,7%, соответственно). По данным литературы, Str.anginosus характеризуется инвазивными свойствами, обусловливающими диссеминированные гнойные заболевания. В связи с недостаточной возможностью идентификации Str.anginosus обычными бактериологическими методами, сведения о распространенности ограничены [19].

Проведенный анализ показал, что встречаемость микробных ассоциаций из 4-5 условно-патогенных агентов, включая Str.anginosus и S.epidermidis, превышала в 6,3 раза при хроническом процессе (70,2%) по сравнению с острым течением уретрита (11,1%), p≤0,001. Ассоциация Str.anginosus и S.epidermidis у больных с острым и хроническим уретритом, предъявляющих жалобы выявлялась в 12,1%-15,4% случаев, у пациентов без субъективных симптомов в 7,7%-8,1% случаев. Отмечено значительное превалирование частоты выявления микробной ассоциации Str.anginosus и S.epidermidis (инфекционный индекс 2) у больных хроническим (20,5%) и острым (19,4%) уретритом, предъявляющих жалобы, по сравнению с пациентами без жалоб (3,7% и 10,3%), p≤0,01.

Таблица 2

Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов у пациентов с острым и хроническим уретритом (n=681)

Микроорганизмы	Острый процесс (n=438)		Хронический процесс (n=243)	
	с жалобами (%) (n=296)	без жалоб (%) (n=142)	с жалобами (%) (n=169)	без жалоб (%) (n=74)
стрептококки	42,6*	33,8*	46,7**	35,1**
Str.anginosus	22,6*	15,5*, ***	23,7	25,7***
Str. agalactiae	9,8	12,7	12,4	14,9
α-гем.Str	4,4	2,8	3,6	-
Str. viridans	0,7	2,1	2,4	1,4
Str.mitis	8,1****	7,0	4,7****	4,1
негемол. Str	5,7	3,5	8,9	4,1
Staph.epidermidis	43,9*, ****	31,7*	56,2**, ****	35,1**
Staph.haemolyticus	23,6	23,9	19,5	27,0
Staph. aureus	3,0	0,7	1,2	4,1
Staph.hominis	5,1	4,2	4,1	4,1
Enterococcus faecalis	15,2	21,2***	14,2	9,5***
Enterobacteriaceae	11,5	7,7***	12,4	16,2***
E.coli	7,1	4,2***	8,3	10,8***
C.albicans	1.7	2,8	3,6	1,4
H.parainfluenzae	1,7	2,8	4,7	1,4
Klebs. pneumoniae	1,7	-	1,2	-
Klebs.oxytoca	1,1	1,4	1,8	1,4
Неферментеры	4,1	4,2	2,4	5,4
Acinetobacter	3,4	-	1,8	2,7
Pseudomonas	0,7	-	0,6	1,4
Corynebacterium	3,7	7,0	4,7	4,1
Proteus mirabilis	0,7	-	-	1,4
Ureaplasma	13,5*, ****	7,7*	7,1****	5,4
Mycoplasma	1,4	0,7	1,8	-

Примечание. * – различия между подгруппами пациентов с жалобами и без жалоб в группе больных острым НГУ, p≤0,05;

** – различия между подгруппами пациентов с жалобами и без жалоб в группе больных хроническим НГУ, p≤0,05;

*** – различия между подгруппами пациентов без жалоб с острым и хроническим НГУ, p≤0,05;

**** – различия между подгруппами пациентов с жалобами с острым и хроническим НГУ, p≤0,05.

Заключение

Таким образом, комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с негонококковыми уретритами, с использованием инновационной микробиологической технологии масс-спектрометрии, позволило установить частоту встречаемости, расширить представления о видовом разнообразии условно-патогенной микрофлоры, провести количественную оценку (диагностически значимые титры), установить превалирующие ассоциативные связи условно-патогенных микроорганизмов урогенитального микробиоценоза. Спектр идентифицируемых видов Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, неферментирующих грамотрицательных палочек, с применением высокотехнологичного метода MALDI TOF MS, увеличен в 2,2 раза по сравнению с классическим бактериологическим исследованием. Встречаемость микробных ассоциаций из 4-5 условно-патогенных агентов, включая Str.anginosus и S.epidermidis, превышала в 6,3 раза при хроническом процессе (70,2%) по сравнению с острым течением уретрита (11,1%), $p<0,001$. Увеличение частоты инфекционных заболеваний, протекающих на фоне нарушений урогенитального микробиоценоза с участием условно-патогенной микрофлоры, диктует перспективное изучение устойчивых сочетаний микроорганизмов, сопутствующих хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, зачастую с бессимптомной клинической картине, что негативно влияет на репродуктивное здоровье.

Список литературы

1. Андосова Л.Д., Белов А.В., Куделькина С.Ю., Михалева О.В. Новый подход к исследованию биоценоза урогенитального тракта у женщин с инфекционно-воспалительными процессами репродуктивной сферы // Уральский медицинский журнал. – 2011 – №3(81). – С.19-21.

2. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Бабаев О.Р. Роль условно-патогенной микробиоты в патогенезе постспецифических изменений урогенитального тракта // Врач. – 2009. – №4. – С.72-74.

3. Бухарин О.В., Иванов Ю.Б., Кузьмин М.Д. Характеристика изменений микробиоценоза у больных хроническим неспецифическим уретритом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 4. – С.86-89.

4. Григорян В.А., Петровский Н.В., Султанова Е.А. Антибактериальная терапия при инфекциях урогенитального тракта // Русский медицинский журнал. – 2007. – №12. – С. 1037-1041.

5. Дмитриева М.В. Роль условно-патогенной бактериальной флоры в развитии и течении рецидивирующих уретритов и хронических бактериальных простатитов, совершенствование этиотропной терапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 22 с.

6. Евстигнеева Н.П. Воронова О.А. Герасимова Н.М. Внедрение инновационных подходов в диагностике микробиоты урогенитального тракта женщин//Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – № 3-4. – С.32-36.

7. Зильберберг Н.В., Воронова О.А., Евстигнеева Н.П. Сравнительная характеристика неспецифических инфекций нижних отделов половых путей у женщин // Практическая медицина. – 2011. – № 6(54). – С.80-84.

8. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.

9. Ильина Е.Н. Прямое МАЛДИ масс-спектрометрическое профилирование бактериальных белков для индикации и характеристики патогенов // Acta naturae. 2009. – № 1. – С. 115-121.

10. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб: ООО Нева-люкс, 2001. – 365 с.

11. Кунгуров Н.В. Негонококковые уретриты у мужчин, ассоциированные с условно-патогенной микрофлорой / Н.В. Кунгуров, Н.И. Скидан, А.П. Горбунов, Н.П. Евстигнеева, В.А.Игликов.- Екатеринбург. – 2011. – 104 с.

12. Липова Е.В., Болдырева А.С., Чекмарев А.С., Аджар К. Диагностика урогенитальных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у мужчин репродуктивного возраста // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – №3. – С.52-55.

13. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микроценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста//Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №3. – С.38-42.

14. Чекмарев А.С. Сравнительная эффективность методов идентификации возбудителей заболеваний урогенитального тракта у мужчин: Автореф. дис. канд мед. наук. – М., 2012. – 25 с.

15. Якубович А.И., Чуприн А.Е. Уретрогенный простатит: этиология, патогенез, клиника, современные подходы к терапии // Consilium medicum. – 2003. Т. 5. – №3. – С. 164-167.

16. Belkum A, Welker M., Erhard M., Chatellier S. // Journal of clinical microbiology.- 2012. V. 50(5). P.1513-7.

17. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology//FEMS Microbiol Rev. – 2012.V. 36(2). P. 380-407.

18. Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora/G.G. Donders//Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2007 Jun.21(3):355-73. Epub 2007. Apr 16.

19. Giuliano S., Rubini G., Conte A., Goldoni P., Falcone M., Vena A., Venditti M., Morelli S. Streptococcus anginosus group disseminated infection: case report and review of literature // Infez Med. – 2012. V. 20(3). P. 145-54.

20. Sweet R.L. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease // Clin. Infect. Dis. – 2005. Vol. 20. suppl. 2. ref. 46. P. 271-275.