

УДК 616.6:579.887]-07

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ИЗОЛЯТОВ МИКОПЛАЗМ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ УЧАСТКА ГЕНА 16S РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК

Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н.

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

С целью определения внутривидовых генетических различий урогенитальных микоплазм проведена идентификация и последующий молекулярно – генетический анализ начальной части (около 800 пар оснований) гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) штаммов *M. hominis*, выделенных из урогенитального тракта 59 женщин с воспалительными заболеваниями гениталий, при исключенных ИППП. В 29 случаях (49,2%) выявлена ранее не описанная мутация – замена тимина на цитозин в позиции 179 гена 16S рРНК (позиция указана по последовательности NC_013511 в GenBank), что создает дополнительный сайт рестрикции для фермента эндонуклеазы Fsp4HI, расщепляющей в данном месте молекулу ДНК. Обнаружено, что мутантные штаммы *M. hominis* в большинстве случаев ассоциированы с воспалительными заболеваниями верхних отделов урогенитального тракта: эндометритом, сальпингоофоритом и/или спаечным процессом. Штаммы *M. hominis*, у которых данная мутация отсутствовала, достоверно чаще выявлялись у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела урогенитального тракта. Таким образом, циркулирующие штаммы *M. hominis* различаются по степени патогенности. После постановки диагноза и определения показаний к лечению назначается антибактериальная терапия. Препаратами выбора для лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с *M. hominis*, согласно результатам изучения чувствительности, являются доксициклина моногидрат и джозамицин, что соответствует большинству ранее опубликованных отечественных и зарубежных исследований, а также клиническим рекомендациям ведения больных с микоплазменной инфекцией.

Ключевые слова: микоплазмы, мутации, воспалительные заболевания верхних и нижних отделов урогенитального тракта

CLINICAL AND LABORATORY STUDY OF GENOTYPING OF MYCOPLASMA BY SEQUENCE ANALYSIS OF MULTIPLE GENES AND 16S RRNA SPACE REGION

Evstigneeva N.P., Kuznetsova Y.N.

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

To determine intraspecific genetic differences genital mycoplasmas identification and subsequent molecular – genetic analysis of the initial part (about 800 base pairs) gene 16S ribosomal RNA (rRNA) strains of *M. hominis*, allocated from the urogenital tract 59 women with inflammatory diseases of genitals, when excluded STIs. In 29 cases (49,2%) revealed previously unknown mutation – replacement thymine on cytosine in the position 179 16S rRNA gene (position specified by a sequence NC_013511 in GenBank), which creates an additional restriction site for the enzyme Fsp4HI off in this place the DNA molecule. Found that mutant strains of *M. hominis* in most cases associated with inflammatory diseases of the upper divisions of the urogenital tract: endometritis, oophoritis and/or adhesive process. Strains of *M. hominis*, have this mutation was absent, significantly more prevalent in patients with inflammatory diseases of the lower section of the urogenital tract. Thus, circulating strains of *M. hominis* vary in degree of pathogenicity. After diagnosis and determination of indications for the treatment with antibacterial therapy is appointed. The drugs of choice for treatment of inflammatory diseases of the urogenital tract associated with *M. hominis*, according to the results of studying the sensitivity, are of doxycycline monohydrate and joramitsin that meets the most previously published Russian and foreign studies as well as clinical guidelines for the management of patients with Mycoplasma infection.

Keywords: Mycoplasma, mutation, inflammatory diseases of the upper and lower divisions of the urogenital tract

Роль генитальных микоплазм в развитии воспалительных процессов органов урогенитального тракта до последнего времени дискутируется, а интерес к вопросу в определенной степени поддерживается высокой частотой выделения данных микроорганизмов из мочеполовых органов и возможным участием в нарушении репродуктивной функции [2, 17, 29].

Частота колонизации мочеполовых органов женщин микоплазмами, по данным отечественных авторов, варьирует в широких пределах – от 6,0% (у лиц, не имеющих половых контактов) до 80,0% [3, 13,

16]. Так Мавров И.И. (2002), Прилепская В.Н., Быковская О.В. (2007), Swikel J.G. et al. (2006), Gupta A. et al. (2009), отмечают, что частота выявления *Ureaplasma spp.* составляет от 2,5% до 26,0%, *M. hominis* от 4,0% до 15,0%. В то же время Хрянин А.А. (2006), Кулаков В.И. с соавт. (2007) указывают, что *M. hominis* встречается в 20,0 – 53,0% случаев, а *U. urealyticum* – в 30,0 – 76,0%. Существенно реже обнаруживается *M. genitalium* – от 0,0 до 20,0% [16,19]. Однако значительно чаще эти микроорганизмы выявляются в составе биотопла влагалища у лиц, имеющих ту или иную

патологию: при циститах – у 60,0 – 75,0% обследованных пациентов, бактериальном вагинозе – у 25,5 – 52,0%, вагинитах – у 23,0%, эрозиях шейки матки – у 37,9%, эндометритах – до 40,0%, бесплодии – у 22,0 – 85,0%, привычном невынашивании беременности – у 45,0 – 75,0% [4, 9].

Степень распространенности данных микроорганизмов в популяции большинства исследователей связывают с ранним возрастом начала половой жизни, низким социально-экономическим статусом, культурно-гигиеническими традициями, высокой сексуальной активностью, большим числом половых партнеров [8, 11, 12, 28].

У женщин *U. urealyticum* и *M. hominis* чаще обнаруживаются после инвазивных процедур (оперативные вмешательства, внутриматочные процедуры) [6,30]. *M. hominis* наиболее часто ассоциируют с бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом. Предполагается, что микоплазмы могут существовать как симбиоты с другими бактериями, вызывающими дисбиоз влагалищной флоры, и самостоятельно [11, 16]. Однако их роль при бактериальном вагинозе и неспецифическом вагините остается неопределенной, поскольку многие исследования привели к противоречивым результатам. Keane F.E. с соавт. (2000) значительно более часто выявляли микоплазмы у пациенток с бактериальным вагинозом. В литературе имеются сообщения о возможной роли *M. hominis* в развитии уретрита, цервицита, воспалительных поражений органов малого таза, патологии мочевыводящей системы, при пиелонефритах, циститах и гломерулонефритах [20, 29]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о выявлении *M. hominis* у пациентов при синдроме Рейтера [12] и возможной их роли в развитии перикардита [26].

Вопрос о том, какие условия являются решающими для реализации патогенного потенциала *M. hominis*, до настоящего времени остается невыясненным. Большинство исследователей считают, что об этиологической роли данного возбудителя можно с той или иной долей вероятности судить только по результатам количественного анализа [5, 7, 15]. Диагностическое значение имеет обнаружение микоплазм в концентрации более 10^4 колониеобразующих единиц в 1 мл исследуемого материала (КОЕ/мл). При этом подразумевается, что все штаммы *M. hominis* обладают одинаковым патогенным потенциалом, и решающая роль в развитии воспалительного заболевания принадлежит неким «условиям». В то же время, в доступной литературе отсутствуют данные о внутривидовой гетерогенности *M. hominis* по

степени вирулентности, то есть способности вызывать патологический процесс.

Одним из достижений в развитии понимания механизмов, определяющих степень патогенности микроорганизмов, в том числе микоплазм, являются результаты сравнительного анализа геномов *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. parvum* и выявления мутаций [24, 25, 27, 31]. Было показано, что из 537 генов, образующих геном *M. hominis*, 220 являются видоспецифическими, а 247 генов оказались идентичными у всех трех видов (коровые гены). Оставшиеся 70 генов по степени родства распределились следующим образом: 24 гена – идентичные у *M. hominis* и *M. genitalium*, 46 генов – идентичные у *M. hominis* и *U. parvum*. Авторы высказывают предположение о том, что наличие общих генов у представителей двух видов могло явиться результатом горизонтального переноса (horizontal gene transfer). Следует отметить, что, по данным авторов, из 247 коровых генов только три кодируют поверхностные мембранные белки, а ответственные за вирулентность гены, кодирующие, в основном, мембранные белки, оказались видоспецифическими. Учитывая возможность горизонтального переноса генов между *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. parvum*, а также тот факт, что в работе Pereyre S. et al. (2009) для проведения сравнительного анализа был использован геном одного конкретного штамма *M. hominis* (PG21), возможно предположить существование, наряду с условно-патогенными, патогенных штаммов бактерий данного вида, получивших гены вирулентности от близкородственных видов, занимающих одну экологическую нишу. Таким образом, одним из перспективных направлений изучения механизмов формирования вирулентности и определения степени патогенности микроорганизмов, в том числе микоплазм, являются результаты сравнительного анализа геномов и выявления мутаций [24, 25, 27, 31].

Цель исследования. Изучить молекулярно-генетическую основу внутривидовой гетерогенности штаммов *M. hominis*, являющуюся возможным фактором риска развития осложнений со стороны урогенитального тракта и обоснованием для назначения терапии.

Материалы и методы исследования

Для изучения геномной структуры и дифференциации по гену рибосомальной РНК штаммов *M. hominis* была обследована 631 пациентка репродуктивного возраста. Генитальные микоплазмы выделены из урогенитального тракта у 229 (36,3%) пациенток: у 132 (57,6%) в сочетании с различными возбудителями ИППП и УПМ в диагностически значимых титрах и у 97 (42,4%) в виде моноинфекции,

из них *M. hominis* диагностированы у 59 (60,8%) женщин, *M. genitalium* – у 12 (12,4%), *U. urealyticum* – у 26 (26,8%) пациенток. С целью определения внутривидовых генетических различий штаммов *M. hominis*, были проведены идентификация и последующий молекулярно – генетический анализ начальной части (около 800 пар оснований) гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) штаммов *M. hominis*, выделенных из уретры, заднего свода влагалища и цервикального канала 59 женщин в возрасте 16–52 лет (28,3 ± 8,7 лет) с воспалительными заболеваниями гениталий, ассоциированными с *M. hominis*, при исключенных ИППП.

Для культивирования, идентификации, количественного учета и определения чувствительности к 9 антибактериальным препаратам (доксидиклин, джозамицин, офлоксацин, эритромицин, тетрациклин, ципрофлоксацин, азитромицин, кларитромицин, пристиномидин) *Mycoplasma hominis* были использованы диагностические реагенты *in vitro* для микробиологических исследований (*Mycoplasma Duo*, *Mycoplasma Ist*, *Mycoplasma SIR*).

Для определения молекулярно-биологических свойств и генной структуры *M. hominis* путем секвенирования изучено выявление прямой и обратной нуклеотидной последовательности 59 образцов отделяемого урогенитального тракта женщин, инфицированных *M. hominis*, при исключенных ИППП.

Для выделения штаммов *M. hominis* из исследуемого материала использовали питательную среду Хейфлика ЗАО НИЦФ (Санкт-Петербург). Выделение бактериальной ДНК из чистой культуры *M. hominis* проводили методом сорбции на силикагелевом носителе с помощью набора реагентов «ДНК-сорб-А» (ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Аmplификацию выбранного участка проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с олигонуклеотидными праймерами Bak11W – 5' AGA GTT TGA TCA TGG CTC AG 3' и Bak2 – 5' GGA STA CCA GGG TAT STA AT 3' (Zucol F. et.al., 2006). использованы олигонуклеотидные праймеры ЗАО «Синтол» (Москва).

Для проведения ПЦР готовили 25 лм реакционной смеси, включающей: 2 ед. ДНК-полимеразы (ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), 0,2 мМ смесь dNTP, по 5 pmol праймеров Bak11W и Bak2, реакционный буфер (67 мМ Трис-НСl (рН 8,3), 2,0 мМ MgCl₂), 10 лм ДНК. ПЦР проводили по следующей схеме: 1 цикл – 95°C – 3 минут; 30 циклов – 95°C – 10 секунд, 62°C – 10 секунд, 72°C – 30 секунд; и заключительный цикл – 72°C – 5 минут.

Для анализа продуктов амплификации использовали электрофорез в 2% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (0,5 мг/мл) и детекцией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе.

Первичную структуру ДНК определяли методом прямого секвенирования по прямой и обратной последовательностям с праймерами Bak11W и Bak2 на автоматическом генетическом анализаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США) с использованием реакционной смеси ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v.3.0 (Applied Biosystems, США) следуя рекомендациям производителя.

Выравнивание последовательностей нуклеотидов, их сравнение между собой и с последовательностями прототипных штаммов *M. hominis* проводили

с использованием компьютерной программы MEGA. Из полученных нуклеотидных последовательностей часть была депонирована в базе данных GenBank под номерами EU443618 – EU443622.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате молекулярно-генетического анализа штаммов *M. hominis*, выделенных в диагностически значимых титрах (10⁴ и более КОЕ/мл) от 59 пациенток, в 29 случаях (49,2%) была выявлена ранее не описанная мутация – замена тимина на цитозин в позиции 179 гена 16S рРНК (позиция указана по последовательности NC_013511 в GenBank), что создает дополнительный сайт рестрикции для фермента эндонуклеазы Fsp4Нl, расщепляющей в данном месте молекулу ДНК.

В соответствии с полученными результатами пациентки были разделены на две группы: в первую группу вошли 29 женщин, у которых были обнаружены мутантные штаммы *M. hominis*, во вторую группу – 30 пациенток, от которых были выделены штаммы *M. hominis*, не имеющие мутации. Сравнительный анализ показал, что лишь 8 (27,6%) пациенток первой группы были в возрасте 16 – 24 лет, 15 (51,8%) женщин – 25 – 35 лет и 6 (20,6%) – старше 35 лет. В то время как во второй группе 15 (50,0%) пациенток были в возрасте 16 – 24 лет, 11 (36,7%) в возрасте 25 – 35 лет и лишь 4 (13,3%) старше 35 лет.

Основными жалобами пациенток обеих групп было наличие патологических выделений из влагалища и зуд наружных половых органов различной степени выраженности.

Было отмечено, что длительное наличие симптомов заболевания (более 1 года) было характерно для 7 (21,4%) пациенток первой группы и лишь 2 (6,7%) второй группы (p≤0,05). В то же время, в первые несколько суток заболевания обратились 5 (16,7%) женщины из второй группы, что вероятнее всего было связано с выраженными клиническими проявлениями воспалительного процесса, и лишь 1 (3,6%) пациентка из первой группы (p≤0,05). Эти наблюдения подтверждает и тот факт, что пациентки второй группы в большинстве случаев обратились на прием самостоятельно, в то время как женщины, в отделяемом урогенитального тракта которых были выявлены мутантные штаммы *M. hominis*, были направлены для обследования акушерами-гинекологами или урологами.

Пациентки первой группы достоверно чаще (7 чел. – 24,1%) по сравнению с пациентками второй группы (2 чел. – 6,6%)

указывали на перенесенные медицинские аборт в количестве от двух до пяти ($p \leq 0,05$), что могло быть связано с большим удельным весом пациенток старшего возраста в первой группе. На наличие внематочной беременности в анамнезе указали лишь 2 (6,9%) пациентки из первой группы.

При сборе анамнеза установлено, что 20 (68,9%) пациенток первой группы и 13 (43,3%) пациенток второй группы ранее обследовались на ИППП ($p \leq 0,05$), из них у 16 (80,0%) и 10 (76,9%) женщин соответственно были выявлены возбудители урогенитальных инфекций, все женщины получали терапию антибактериальными препаратами. Одинаково часто у пациенток обеих групп ранее выявлялась хламидийная инфекция (40,0% и 38,5% соответственно, $p \geq 0,05$) и вульвовагинальный кандидоз (10,0% и 7,7%, $p \geq 0,05$). Бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания, обусловленные генитальными микоплазмами (*U.urealyticum*, *M.genitalium*, *M. hominis*) достоверно чаще отмечены в анамнезе у пациенток второй группы (10,0% и 30,8% ($p \leq 0,05$); 20,0% и 61,6% соответственно ($p \leq 0,001$)). Сифилис (5,0%), трихомониаз (15,0%), аногенитальные бородавки (10,0%), ЦМВ (5,0%) ранее выявлялись только у пациенток с выявленными мутациями штаммов *M. hominis*, а ВПЧ у 2 (15,4%) пациенток второй группы.

У 18 (62,1%) пациенток первой и 14 (46,7%) второй групп ранее были диагностированы воспалительные заболевания урогенитального тракта, обусловленные избыточной (10^4 и более КОЕ/мл) пролиферацией условно-патогенной микрофлоры: *E.coli*, *Enterobacterium spp.*, *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *St. agalactiae*.

Данные клинического осмотра и бимануального обследования показали, что выраженные симптомы воспаления (гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и в сводах влагалища, контактная кровоточивость при заборе патологического материала) достоверно чаще отмечались у пациенток второй группы. Более частое выявление эктопий цервикального эпителия у пациенток данной группы (53,3%) могло быть связано с высоким удельным весом женщин молодого возраста.

При клиническом и ультразвуковом обследовании пациенток эндометриоз был выявлен у 13 (43,3%) женщин второй группы и только у двух пациенток (6,9%) первой группы ($p \leq 0,001$).

В то же время сальпингоофорит, эндометрит и/или спаечный процесс органов

малого таза (ВЗОМТ) был диагностирован у 15 (51,7%) женщин первой и у одной (3,3%) пациентки второй группы ($p \leq 0,001$).

Таким образом, при сравнительном анализе результатов клинического и лабораторного обследования в группах женщин, инфицированных штаммами *M. hominis*, имеющими и не имеющими указанную мутацию, было обнаружено, что мутантные штаммы *M. hominis* в большинстве случаев ассоциированы с воспалительными заболеваниями верхних отделов урогенитального тракта: эндометритом, сальпингоофоритом и/или спаечным процессом. Штаммы *M. hominis*, у которых данная мутация отсутствовала, достоверно чаще выявлялись у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела урогенитального тракта.

При бактериоскопическом исследовании мазков отделяемого заднего свода влагалища, окрашенных по Граму, выраженный лейкоцитоз отмечен у 8 (27,6%) и 2 (6,7%) пациенток первой и второй групп соответственно ($p \leq 0,05$). Повышенное количество лейкоцитов в цервикальном канале наблюдалось у 14 (48,3%) пациенток первой и 15 (50,0%) пациенток второй группы.

При бактериологическом исследовании влагалищного отделяемого с количественной оценкой титра *M. hominis* было установлено, что высокие титры возбудителя ($10^5 - 10^9$ КОЕ/мл) одинаково часто отмечались у пациенток как первой, так и второй групп (86,2% и 86,7%, соответственно). Различий по чувствительности/устойчивости к антибиотикам между штаммами микоплазм, имеющих и не имеющих мутацию в области гена 16S рРНК, не было выявлено.

У пациенток с выявленными мутациями штаммов *M. hominis* в большинстве случаев (81,8%) отсутствовали или были в недостаточном количестве (менее 10^3 КОЕ/мл) лактобактерии. У пациенток с отсутствием мутаций штаммов *M. hominis* лактобактерии отсутствовали или были в недостаточном количестве в 58,3% случаев ($p \leq 0,05$).

При определении чувствительности к антибактериальным препаратам не было выявлено достоверных отличий штаммов *M. hominis* с мутациями и без.

Все 59 штаммов (100,0%) были чувствительны к доксициклину, джозамицину, офлоксацину, пристиномицину и устойчивы к эритромицину, азитромицину и кларитромицину.

Заключение

Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что циркулирующие штаммы *M. hominis* различаются по степе-

ни патогенности. Мутация с заменой тимина на цитозин в позиции 179 гена 16S рРНК может служить маркером повышенной вирулентности штамма, поскольку штаммы, имеющие упомянутую мутацию, достоверно чаще обнаруживаются у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, в то время как штаммы, не имеющие мутации, в большинстве случаев выделяются от больных с воспалительным процессом нижнего отдела урогенитального тракта. Полученные результаты позволили сделать предположение о том, что штаммы *M. hominis*, имеющие мутацию в гене 16S рРНК, обладают более высоким патогенным потенциалом, по сравнению с «дикими» немутантными штаммами, что требует дифференцированного подхода к ведению пациенток.

После постановки диагноза и определения показаний к лечению назначается антибактериальная терапия. Рутинное определение чувствительности генитальных микоплазм к антибактериальным препаратам не требуется. Препаратами выбора для лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с *M. hominis*, согласно результатам изучения чувствительности, являются доксициклина моногидрат и джозамицин, что соответствует большинству ранее опубликованных отечественных и зарубежных исследований, а также клиническим рекомендациям [1] и протоколам ведения больных с микоплазменной инфекцией.

Список литературы

1. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями [под ред. А.А.Кубановой]: Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М.: Дело-вой Экспресс. 2012.-112 с.
2. Герасимова Н.М., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Урогенитальные инфекции как междисциплинарная проблема. Современные подходы к диагностике и лечению // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – № 1. – С.16-19.
3. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Рахматулина М.Р., Михайлова О. О. Тактика ведения пациенток с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с *M. hominis* // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 6. – С.84-88.
4. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Рахматулина М.Р., Михайлова О.О. Новые медицинские технологии ведения пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией // Врач. – 2011. – № 6. – С. 7-12.
5. Карамова А.Э., Поляков А.В., Хамаганова И.В. Значение *U.urealyticum* и *M.genitalium* как возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 365 – 370.
6. Кисина В.И., Забиров К.И. Урогенитальные инфекции у женщин: Клиника, диагностика, лечение – М.: МИА, 2005. – 280 с.
7. Кисина В.И., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В. и соавт. Дискутабельные вопросы клинического значения генитальных микоплазм // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 1. – С. 71 – 77.
8. Кубанова А.А., Рахматулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 3. – С. 78 – 82.
9. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 1072 с.
10. Мавров И.И. Половые болезни – Москва: «Аст-пресс книга». – 2002. – 752 с.
11. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта / Н.В. Кунгуров, Н.П. Евстигнеева, Ю.Н. Кузнецова, Н.В. Зильберберг, А.Г. Сергеев. – Курган: Изд-во «Зауралье», 2010. – 132 с.
12. Молочков В.А., Иванов О.Л., Чеботарева В.В. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Медицина, 2006. – 632 с.
13. Немченко О.И., Уварова Е.В. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы) / Consilium Medicum. – 2007. – № 1. – С. 45 – 51.
14. Прилепская В.Н., Быковская О.В. Патология шейки матки и уреоплазмоз // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 40 – 44.
15. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 25–32.
16. Савичева А.М., Башмакова М.А. Генитальные микоплазмы и вызываемая ими патология // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 11–16.
17. Халдин А.А., Новоселов В.С., Новоселов А.В. К вопросу терапии сочетанных урогенитальных инфекций, передаваемых половым путем // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 76 – 79.
18. Хрянин А.А. Микоплазменная инфекция: Учебное пособие – Новосибирск: ГОУ ВПО НГМУ Росздрава, 2006. – 40 с.
19. Юрьев С.Ю., Аббасова В.И., Девятьярова Л.Л., Гушин А.Е. К вопросу о специфичности влияния *Mycoplasma genitalium* на течение беременности // Гинекология. – 2009. – Т. 11. – № 4. – С. 44 – 47.
20. Camara B., Mouzin M., Ribes D. et al. Perihepatitis and perinephric abscess due to *Mycoplasma hominis* in a kidney transplant patient // Exp. Clin. Transplant. – 2007. – Vol. 5. – № 2. – P. 708–709.
21. Cwikel, J.G., Lazer T., Press F., Lazer S. Sexually transmissible infections among illegal female sex workers in Israel // Sex Health. – 2006. – Vol.3, №4. – P. 301-303.
22. Gupta A., Gupta S., Mittal A. et al. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility // Arch Gynecol Obstet. – 2009. – Vol. 280, № 6. – P. 981-985.
23. Keane F.E., Thomas B.J., Gilroy C.B. et al. The association of Chlamydia trachomatis and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners // Int J. STD AIDS. – 2000. – Vol.11. – P.435-439.
24. Kellogg N. D., Baillargeon J., Lukefahr J.L. et al. Comparison of nucleic acid amplification tests and culture techniques in the detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in victims of suspected child sexual abuse // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2004. – Vol. 17, № 5. – P. 331-339.
25. Kumar S., Tamura K., Nei M. MEGA3: Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment // Briefings in Bioinformatics. – 2004. – Vol.5 – P.150-163.
26. Mitsani D., Nguyen M.H., Silveira F.P. et al. *Mycoplasma hominis* pericarditis in a lung transplant recipient: review of the literature about uncommon but important cardiothoracic pathogen // Transpl. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 12, №2. – P. 146-150.
27. Pereyre S., Sirand-Pugnet P., Beveneta L. Life on arginine for *Mycoplasma hominis*: clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas // PLoS Genetics. – 2009 – Oct; 5(10). – P. 345-356.
28. Pingmin W., Yuepu P., Jiwen Z. Prevalence survey on condom use and infection of urogenital mycoplasmas in female sex workers in China // Contraception. – 2005. – Vol.72, №3. – P. 217-220.
29. Taylor-Robinson, D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* /eds. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin // Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2000. – P.2027-2032.
30. Tibaldi C., Cappello N., Latino M.A. et al. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, №7. – P.670-679.
31. Zucol F., Ammann R.A., Berger C. et al. Real-time quantitative broad-range PCR assay for detection of the 16S rRNA gene followed by sequencing for species identification // Journal of clinical microbiology. – 2006. – Vol. 44(8) Aug. – P. 2750-2759.