

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИЙ РОДОВ UREAPLASMA И MYCOPLASMA, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА (ОБЗОР)

**Е.А. Колесникова,
Н.Ф. Бруснигина,
Е.И. Ефимов,**

ФБУН «Нижегородский
научно-исследовательский
институт эпидемиологии и
микробиологии им. акад.
И.Н. Блохиной»

*Колесникова
Елена Александровна –
e-mail: shmelevael@yandex.ru*

В обзорной статье рассматриваются современные представления о классификации бактерий родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, их биологических свойствах, описаны методы их индикации и идентификации. Особое внимание уделено генетическому разнообразию, вариабельности поверхностных белков, ответственных за формирование вирулентности, представителей семейства *Mycoplasmataceae*. Описаны механизмы формирования антимикробной устойчивости. Дана характеристика генетических детерминант антибиотикорезистентности генитальных микоплазм.

Ключевые слова: генитальные микоплазмы, генетическая вариабельность, факторы патогенности, детерминанты антибиотикорезистентности, заболевания мочеполовой системы.

The review article considers modern ideas of classification of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species, their biological properties and methods of their indication and identification. The special attention is paid to a genetic variety, variability of the surface proteins responsible for formation of virulence of *Mycoplasmataceae* family representatives. Mechanisms of formation of the antimicrobial resistance are described. The characteristic of the genetic antibiotic resistance determinants in genital mycoplasmas is given.

Key words: genital mycoplasmas, genetic variability, pathogenic factors, antibiotic resistance determinants, diseases of urogenital system.

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

Первые представители класса Mollicutes были описаны в 1896 г. Е. Nocard и Е. Roux в качестве возбудителя атипичной плевропневмонии у крупного рогатого скота. Однако детальное исследование этих микроорганизмов стало проводиться только с 60-х годов XX века, когда были предложены первые искусственные питательные среды для культивирования микоплазм. До этого времени было принято считать, что микоплазмы являются L-формами бактерий. Это не позволяло рассматривать их как самостоятельную таксономическую единицу в классификации микроорганизмов. И лишь метод ДНК гибридизации позволил доказать их самостоятельность [1].

В настоящее время в соответствии с современной классификацией микоплазмы относятся к классу Mollicutes, порядку *Mycoplasmatales*, семейству *Mycoplasmataceae*,

включающему в себя два рода – *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Род *Mycoplasma* объединяет более 100 видов, 4 из которых обладают тропностью к клеткам уrogenитальной системы: *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *M. spermatophilum*, *M. penetrans*. Безусловно патогенными для человека являются только два вида микоплазм: *M. genitalium* и *M. pneumoniae* [2]. Секвенирование участка 16S рРНК привело к разделению *Ureaplasma* spp. на два биовара: *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*. Серологически выделяют 14 серотипов уреоплазм: *Ureaplasma urealyticum* включает серотипы 2, 4, 5 и 7–13, а *Ureaplasma parvum* – серотипы 1, 3, 6 и 14 [3, 4].

Согласно данным современных исследователей [1, 5, 6], более чем у 40% больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы выявляются генитальные микоплазмы, при этом наибольшее клиническое значение имеют бактерии *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*.

Бактерии родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma* – мембранные паразиты, представляют собой уникальную группу мелких, плеоморфных, широко распространенных в природе грамотрицательных микроорганизмов. Такие биологические особенности микоплазм и уреоплазм, как отсутствие клеточной стенки, персистенция на мембране

клеток организма хозяина, малый размера генома, высокая скорость фенотипической и генетической изменчивости, ограниченность метаболических путей, слабая иммунногенность, с одной стороны, обуславливают сложность их идентификации, с другой стороны, ослабление иммунного статуса населения, загрязнение окружающей среды, стрессовый прессинг способствуют возрастанию роли этих микроорганизмов в развитии патологии мочеполовой системы человека [7].

Многочисленными эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными исследованиями было убедительно доказано, что *M. genitalium* является патогенным микроорганизмом, способным вызывать уретрит у лиц обоего пола и цервицит у женщин. При негонококковых уретритах *M. genitalium* обнаруживают в 11,5–41,7% наблюдений, а при негонококковых хламидийных уретритах – в 3–54,5% наблюдений. Существуют подтверждения этиологической роли возбудителя при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. У 7–10% женщин с признаками воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) в образцах шейки матки и/или эндометрия выделяются *M. genitalium*. У клинически здоровых лиц частота их обнаружения не превышает 2–7% [8].

M. hominis и *Ureaplasma spp.* в настоящее время оцениваются исследователями как условно-патогенные микроорганизмы, реализация патогенных свойств которых происходит при определенных условиях. Степень распространенности данных микроорганизмов напрямую связана с социально-экономическим статусом населения: у социально адаптированных женщин с ВЗОМТ она составляет 43,7%, у неадаптированных с ВЗОМТ – 86,9%. У клинически здоровых лиц частота их обнаружения не превышает 15–20%, увеличиваясь при урогенитальной патологии до 80% случаев. По данным отечественных и зарубежных исследований бактерии родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma* выявляются при уретрите и при его осложнениях: простатите, везикулите, эпидидимите, баланопостите; у женщин – при уретрите, вагините, цервиците, фоновых заболеваниях шейки матки, эндометрите, сальпингоофорите, преждевременных родах, самопроизвольных выкидышах, мертворождениях [9, 10].

Осложнением воспалительных процессов урогенитальной системы различной этиологии является бесплодие у мужчин и женщин, что подрывает репродуктивное здоровье населения.

Геном *Mollicutes* представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК, и его размер является наименьшим среди прокариот. *M. genitalium* известна как микроорганизм с самым маленьким геномом, размер которого составляет 580 т.п.о. Впервые он был секвенирован в 1995 г.

S. Fraser с соавторами. Второе место по размеру генома среди *Mollicutes* занимает *M. hominis*, его размер составляет 665 т.п.о, полногеномное секвенирование проведено в 2009 г. В 2000 г. был полностью изучен геном *Ureaplasma spp.*, его размер составляет 751 т.п.о. Определение полной нуклеотидной последовательности геномов микоплазм и уреаплазм позволило в настоящее время вплотную подойти к расшифровке на молекулярном уровне механизмов работы прокариотической клетки. Такая рациональная структура генома, иллюстрирующая крайнюю степень экономии генетического материала, привела к полной зависимости микоплазм и уреаплазм от внешних источников питательных веществ. Это, в свою очередь, вызвало необходимость адаптации к паразитическому способу существования.

Общей генетической особенностью представителей класса *Mollicutes* является низкое содержание нуклеотидных оснований Г+Ц в составе молекул ДНК (23–41%), что у данных микроорганизмов не препятствует кодированию белков с нормальным аминокислотным составом, однако определяет ограниченность их биосинтетических возможностей и высокие требования к условиям культивирования. Этот показатель колеблется среди представителей класса и составляет 31,7% у *M. genitalium*, у *M. hominis* – 27,1%, у *Ureaplasma spp.* – 25,5% [11].

В настоящее время особый интерес исследователей направлен на изучение функциональных особенностей генов с целью определения минимального набора, необходимого для поддержания клеточной жизни, способного успешно конкурировать с другими микроорганизмами и приобретать новые полезные свойства в процессе мутаций и под влиянием факторов внешней среды.

Значительное количество генов в геноме микоплазм и уреаплазм кодируют белки, связанные с катаболизмом и транспортом метаболитов, а генов, кодирующих белки анаболических путей, мало. Экзогенная транспортировка предшественников нуклеиновых кислот в клетки возбудителя необходима для осуществления процессов жизнедеятельности и деления, поскольку микоплазмы не способны к синтезу пуринов и пиримидинов *de novo*. У большинства *Mollicutes* генетический код отклоняется от универсального: триплет нуклеотидов TGA не является стоп-кодоном, а кодирует триптофан (обычно триптофан кодируется кодоном TGG).

Некоторые особенности генетического кода микоплазм и уреаплазм сформировались в целях приспособления ДНК к низкому уровню содержания пар Г+Ц. Бактерии родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma* утратили значительную часть бактериальной хромосомы, но сохранили гены, необходимые для поддержания жизнеспособности. Тем самым микоплазмы и уреаплазмы могут

быть определены как микроорганизмы с минимальным размером генома [12].

Геном Mollicutes отличается своей пластичностью и обладает высокими адаптивными свойствами. По утверждению исследователей, это связано с высокой частотой мутаций Mollicutes в отличие от большинства других видов бактерий. Кроме того, размер генома может меняться не только внутри одного рода, вида, но и в пределах штамма. Эта особенность обуславливает высокую изменчивость генетических и фенотипических свойств микоплазм. В 2006 г. J. Glass et al. [13] было выделено 382 из 482 основных протеинкодирующих генов *M. genitalium*, а в ходе исследований, проведенных в 2009 г. R. Zhang и Y. Lin [14], было определено, что для обеспечения процессов жизнедеятельности *M. genitalium* необходимо всего 381 ген. Изучение открытых рамок считывания (ORF) позволило D. Taylor-Robinson (1995) [15], H. Su et al. (2007) [16] определить 480 ORF и 37 генов, кодирующих РНК. С помощью исследований, проведенных P. Ueno et al. (2008), были определены 484 кодирующие области [17].

По данным американских ученых J. Glass et al., генетический материал *Ureaplasma* spp. содержит 613 ORF и 39 генов, кодирующих РНК [13]. При этом гены занимают 93% всего объема генетической информации. Предположительно около 53% белкокодирующих генов играют важную биологическую роль и необходимы для обеспечения жизнедеятельности клетки, 19% представляют собой гены с неизвестной функцией, а 28% являются уникальными генами, не имеющими аналогов среди представителей других видов микроорганизмов. У *M. hominis* выделяют 537 протеинкодирующих генов, из них 247 генов являются общими для *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. и отвечают за выполнение основных клеточных функций, таких как синтез белка, нуклеотидов, метаболизм ДНК, транспортировка и связывание с субстратами, метаболизм жирных кислот и фосфолипидов. При этом 172 гена у *M. genitalium*, 220 генов у *M. hominis* и 280 генов у *Ureaplasma* spp. обладают уникальными свойствами, характерными для каждого микроорганизма. Авторы высказывают предположение о том, что наличие общих генов у представителей видов могло явиться результатом горизонтального переноса генетического материала [13].

ДНК бактерий родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, несмотря на малые размеры генома, содержит повторяющиеся последовательности, доля которых может достигать 10%. Повторяющиеся последовательности ДНК микоплазм и уреаплазм связаны, как правило, с генами, кодирующими основные поверхностные антигены возбудителей. При этом копии каждой повторяющейся единицы гена являются гомологичными, но не идентичными участками.

Рекомбинации между генами, кодирующими поверхностные антигены, и повторяющимися элементами, входящими в состав этих генов, могут вносить существенный вклад в антигенные вариации бактерий и обеспечивать им ускользание от иммунного надзора организма-хозяина [18]. Большой интерес вызывает изучение механизмов формирования вирулентности и определения степени патогенности бактерий родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, а именно сравнительный анализ геномов и выявление мутаций отдельных штаммов. Так, в 2014 г. Н.П. Евстигнеевой и Ю.Н. Кузнецовой [19] была проведена идентификация и последующий молекулярно-генетический анализ начальной части гена 16S рРНК штаммов *M. hominis*, выделенных из урогенитального тракта женщин с различными воспалительными заболеваниями гениталий, при исключенных ИППП. В 49,2% случаев была выявлена ранее неопиcанная мутация – замена тимина на цитозин в позиции 179 гена 16S рРНК, что создает дополнительный сайт рестрикции для фермента нуклеазы Fsp4NI, расщепляющей в данном месте молекулу ДНК. Обнаружено, что мутантные штаммы *M. hominis* в большинстве случаев ассоциированы с воспалительными заболеваниями верхних отделов урогенитального тракта (УГТ): эндометритом, сальпингоофоритом и/или спаечным процессом. Штаммы *M. hominis*, у которых данная мутация отсутствовала, достоверно чаще выявлялись у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела УГТ.

Гены, обладающие уникальными свойствами, характерными для каждого микроорганизма, по мнению ученых, определяют патогенные свойства микоплазм, а именно цитоадгезины и факторы вирулентности. Основным и наиболее изученным фактором патогенности микоплазм и уреаплазм является комплекс поверхностных белков адгезинов, которые обеспечивают связывание микроорганизма с клеткой организма хозяина. Адгезия является необходимым условием для колонизации и развития инфекционного процесса [18].

В последнее время внимание большинства ученых направлено на изучение структуры генов, отвечающих за синтез данных белков, так как именно они играют важную патогенетическую роль в уклонении от иммунного ответа, хронизации инфекционного процесса и адаптации микроорганизма к окружающей среде. Особенностью морфологии данных генов является их гипервариабельность, которая реализуется за счет определенных механизмов, включающих в себя нуклеотидные инсерции и делеции, перестройки ДНК, инверсии промотора, генные конверсии и сайт-специфические рекомбинации. Гены, кодирующие поверхностные белки *M. hominis*, *M. genitalium* и *Ureaplasma* spp., представлены в таблице 1.

У *M. genitalium* данными свойствами обладают гены *mgpB* и *mgpC*, входящие в состав оперона *MgPa*. Продукты синтеза генов включены в структуру поверхностного белкового комплекса, который принимает участие в процессах адгезии и обладает иммуногенными свойствами, в частности, *mgpB* (MG 191) кодирует *MgPa* белок (P140), а *mgpC* (MG 192) кодирует P110 белок (P114). В ходе геномных исследований было определено, что в состав наследственного материала также входят неполные копии этих генов, так называемые повторяющиеся хромосомные последовательности *MgPar*, которые присутствуют в девяти различных локусах генома *M. genitalium*. По своей структуре они гомологичны отдельным участкам генов, но не идентичны им. Несмотря на небольшой размер наследственного материала, 4,7% от его объема занимает оперон *MgPa* и повторяющиеся хромосомные последовательности, известные как *MgPar*. По мнению большинства ученых, *MgPar* выступает в качестве донора альтернативных вариантов *mgpB*, *mgpC*. В процессе рекомбинации *MgPar* встраиваются в данные гены, обеспечивая постоянную генную изменчивость, за счет которой определяется фенотипическое многообразие поверхностных белков микроорганизма. В состав гена *mgpB* включены три региона повторения B, G и EF, в свою очередь, ген *mgpC* содержит лишь один участок, именуемый JKLM. Отличительной особенностью данных отрезков является их гипервариабельность. Остальная часть наследственного материала оперона представлена относительно консервативными нуклеотидными последовательностями [12]. В ходе обширного геномного анализа американским ученым L. Ma et al. (2010) [20] впервые удалось изучить генетические вариации оперона *MgPa* и повторяющихся хромосомных последовательностей *MgPar* в 15 различных штаммах *M. genitalium* и сравнить полученные данные с известным и тщательно изученным штаммом *M. genitalium* G37. По результатам исследования было установлено, что оперон *MgPa* для каждого штамма уникален. Причем в его состав включены четыре повторяющихся участка, которые отличаются своей гипервариабельностью как в пределах одного штамма, так и в различных штаммах *M. genitalium*. Также ученые пришли к выводу, что каждый штамм имеет индивидуальный набор *MgPars*, весьма однородный в отдельном штамме [20]. В состав генома также включены тринуклеотидные тандемные повторы (TTRs, trinucleotide tandem repeats), которые присутствуют как в эукариотических, так и в прокариотических организмах. Увеличение или снижение количества повторов может изменить функции генов, их белков, а также локально повлиять на структуру молекулы ДНК. Это свойство особенно важно для микроорганизмов с ограниченным набором наследственной информации, так как присутствие в геноме TTRs

является дополнительным фактором генотипического и фенотипического многообразия микоплазм. Ключевым механизмом в вариабельности генов *mgpB*, *mgpC* остается гомологичная рекомбинация между *MgPa* и *MgPars*. Кроме того, по мнению ученых, дополнительное разнообразие структуры оперона *MgPa* реализуется за счет мутаций, происходящих во время репликации ДНК (нарушение комплементарности). Именно этот механизм, как полагают исследователи, обеспечивает изменчивость MG191-C и MG191-F регионов, которые не имеют гомологичных участков с *MgPars*. Помимо этого, существует сайт-специфическая рекомбинация, которая обеспечивает обмен TTR-негомлогичными участками. Эти механизмы играют особую патогенетическую роль в жизнедеятельности *M. genitalium*, однако функциональные особенности и

ТАБЛИЦА 1.

Гены, кодирующие поверхностные белки *M. hominis*, *M. genitalium* и *Ureaplasma spp.*

Наименование изолята	Наименование гена	Наименование белка
<i>M. hominis</i>	<i>vaa</i> , P120 [*] , P120, P60, P80	<i>vaa</i>
<i>M. genitalium</i>	<i>mgpB</i> (MG191) <i>mgpC</i> (MG192)	P140 P110 (P114)
<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>mba</i>	MBA

ТАБЛИЦА 2.

Нуклеотидные последовательности для амплификации генов *Vaa M. hominis*, *mg192 M. genitalium* и *mba U. parvum* [22]

Праймеры	Нуклеотидная последовательность
<i>Vaa M. hominis</i> (forward)	5'-TTTTGCCAGTTGCTACTA-3'
<i>Vaa M. hominis</i> (revers)	5'-GTGCCATTAGTAGCATTATTTTGTG-3'
<i>mg192 M. genitalium</i> (forward)	5'-CACTAGCCAATACCTCTCTGTGCAAA-3'
<i>mg192 M. genitalium</i> (revers)	5'-AAC ACA ACC GCT CCA TAG TTA GCT T-3'
<i>mbaU. parvum</i> (forward)	5'-TCT GAG CTA TGA CAT TAG GTG T-3'
<i>mbaU. parvum</i> (revers)	5'-AGT TTC TTT ACC TGC TGG TTG T-3'

ТАБЛИЦА 3.

Генетическая характеристика генетических детерминант резистентности бактерий родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*

Генетические детерминанты устойчивости	Длина амплифицируемого фрагмента	Нуклеотидная последовательность
<i>M. genitalium</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>		
tet-M	1315 п.о.	tet 5'-AGTTCACCGAATCCTTCTGGGCTTC-3' (forward) tet 5'-TTCTGAATACACCGAGCAGGGATTCTCC-3' (reverse)
V домен 23S РНК (<i>erm</i>)	147 п.о.	<i>erm</i> 5'-CCATCTCTTACTGTCTCGGCTAT-3' (forward) <i>erm</i> 5'-CCTACTTATCTCTACATGGTGGTGT-3' (reverse)
<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	230 п.о.	<i>gyrA</i> 5'-CGTGTGTCTTCTTATGGTGC-3 (forward) <i>gyrA</i> 5'-ATAACGAAGTGCAGCAGGTG-3 (reverse)
<i>parC</i> , <i>parE</i>	319 п.о.	<i>parC</i> 5'-TGGGCTTAAACCACCACT-3 (forward) <i>parC</i> 5'-CGGGTTCTGTGTAACGCAT-3 (reverse)

влияние на течение воспалительного процесса уrogenитального тракта еще предстоит изучить.

Как и для *M. genitalium*, особую роль в определении патогенного потенциала *M. hominis* играет комплекс мембранных белков, часть из которых характеризуется нестабильностью, вариабельностью структуры, другие, в свою очередь, отличаются консервативностью и постоянством. Наиболее известными из них являются *vaa*, *p120*, *P120*, *P60*, *P80*. Ген *vaa* (*variable adherence-associated*) является высоковариабельным поверхностным антигеном, принимающим непосредственное участие в процессах адгезии к клеткам хозяина. Интересен тот факт, что такой нестабильный локус *vaa* окружен высоко консервативными генами, в том числе *uvrA*, участвующим в процессах репарации ДНК, и опероном *hitABL*, кодирующим поверхностные и мембранные белки. В ходе исследования структуры *vaa* гена в различных штаммах *M. hominis* было выявлено, что размер гена различен, в 10 из 20 изолятов данный ген вовсе отсутствовал. Особенностью белка *vaa* *M. hominis* является его многокомпонентность [12]. В научных исследованиях описано пять типов (категорий, вариантов) гена *vaa*. Каждый вариант гена *vaa* обладает специфическим набором генных модулей, определяющих уникальную первичную структуру. Всего выделено восемь вариантов модулей, два из которых являются постоянными. Фенотипическое разнообразие определяется условиями существования микроорганизма и может изменяться в пределах одного штамма *M. hominis*. Протеины *vaa*, выделенные от одного пациента в разное время, отличны друг от друга. В ходе изучения вариабельности гена *p120* *M. hominis* в 27 биологических образцах, полученных от пациентов с урогенитальными заболеваниями и нарушениями репродуктивной функции (патологическое течение беременности, бесплодие). В. Mardassi et al. (2007) было выявлено, что размер гена во всех клинических изолятах одинаковый и составляет 510 т.п.о [21]. Однако генетическая вариабельность гена *p120* реализуется за счет точечных мутаций. Так, замена нуклеотида в позиции 234 цитозина на тимин и в позиции 394 гуанина на тимин наблюдалась во всех клинических изолятах. Помимо этого, в отдельных биообразцах мутации были обнаружены в других многочисленных положениях.

По мнению ученых, ген *p120* подвергается существенным генетическим изменениям в организме пациентов с заболеваниями уrogenитального тракта [20, 21].

Результаты исследований М.Р. Рахматулиной с соавт. 2014 г. [22] по изучению генетической вариабельности *M. hominis* (по гену *vaa*) и *M. genitalium* (по гену *mg192*) в биологических образцах, выделенных у женщин с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний УГТ и у женщин клинически здоровых, свидетельствуют о воз-

можности влияния вариабельности поверхностного белка *vaa* на вирулентность *M. hominis*, тем самым определяя степень клинических проявлений воспалительных заболеваний мочеполового тракта. В то же время вариабельность гена *mg192* *M. genitalium*, возможно, не изменяет или незначительно изменяет свойства поверхностного белка, не повышая вирулентность патогенного микроорганизма. Нуклеотидные последовательности для амплификации генов *vaa* *M. hominis*, *mg192* *M. genitalium* и *mba* *U. parvum* представлены в таблице 2.

В.М. Чернов и соавт. (2011) [23], культивируя *M. hominis*, обнаружили, что при действии неблагоприятных условий (недостаток питательных веществ, низкая температура) содержание белков изменяется, что, как полагают исследователи, способствует адаптации микроорганизма к стрессам. Уровень белков, участвующих в процессах трансляции, посттрансляционной модификации, образования энергии, регуляции клеточного цикла, транспорта и метаболизма углеводов, аминокислот, нуклеотидов, неорганических ионов, протеинов, относящихся к факторам вирулентности, а также шести белков с неустановленной функцией, варьирует в зависимости от условий окружающей среды.

В геноме *Ureaplasma* spp. присутствует ген *mba* (*multiple banded antigen*), продукт синтеза которого (мембранный белок *mba*) играет основную роль в антигенной изменчивости и определяет патогенность микроорганизма. Как и для других генов: *vaa*, *mgpV*, *mgpC*, его характерной особенностью является вариабельность структуры. Ген *mba* имеет нестабильную и вариабельную структуру, состоит из относительно консервативного 5'-отрезка, кодирующего сигнальный пептид (мембранный якорь), и переменной 3'-области, кодирующей однородные повторяющиеся элементы, что определяет патогенный потенциал и обуславливает высокую изменчивость генетических и фенотипических свойств *Ureaplasma* spp. Разнообразие белка *mba* обеспечивается за счет изменения числа повторяющихся звеньев в структуре переменной области. В настоящее время особый интерес исследователей направлен на изучение взаимосвязи генетической вариабельности *Ureaplasma* spp. и заболеваний репродуктивной системы [24]. Австралийскими учеными S. Dando и соавт. была изучена связь между размером поверхностного антигена *mba* и тяжестью инфекционного процесса у беременных овец, инфицированных *U. parvum* [25]. Выявлено, что изменение размера белка *mba* не коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса (хориоамнионита) во время беременности. Однако гипервариабельность гена *mba* способствует уклонению от иммунного ответа, тем самым не позволяя иммунной системе хозяина в полном объеме обеспечить защиту организма.

Нужно отметить, что в данном исследовании рассматривался лишь размер белка *mba*, а изучение генетического разнообразия гена *mba* позволит расширить представления о патогенезе заболеваний, вызванных *U. parvum*. По мнению американских ученых [26], в ходе взаимодействия *mba*-антигена с Toll-подобными рецепторами (TLR) запускается каскад иммунных реакций с высвобождением провоспалительных хемокинов и цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют производство амнионом, хорионом, миометрием простагландинов, приводя к сокращению матки и в конечном итоге к преждевременным родам (Waites K.B. et al., 2009). Однако разнообразие переменной области белка MBA может влиять на выраженность иммунных реакций, а также способствовать уклонению от иммунного ответа. Отмечено, что существенных различий 5'-конца гена *mba* в пределах одного генотипа не выявлено.

В ходе исследований отечественных и зарубежных авторов [27, 28, 29, 30] были получены результаты, свидетельствующие о том, что при использовании для культивирования и определения фенотипической резистентности к антибактериальным препаратам только жидких сред неизбежна гипердиагностика и неоправданное применение антибактериальных препаратов. В связи с этим в настоящее время поиск и разработка новых молекулярно-генетических методов, позволяющих изучать биологические особенности генитальных микоплазм, приобретают особую актуальность. Известно, что микоплазмы обладают природной резистентностью к антибиотикам, ингибирующим биосинтез клеточной стенки, и ряду других антибиотиков (налидиксовая кислота, рифампицин). Рост микоплазм подавляют препараты, действие которых направлено на ингибирование синтеза белка на рибосомах (тетрациклины, макролиды) или фторхинолоны, блокирующие процессы репликации и транскрипции ДНК в клетке бактерии. Однако с каждым годом возрастают показатели частоты обнаружения антибиотикорезистентных форм уреоплазм и микоплазм [6, 12, 31, 32, 33].

Механизмы, лежащие в основе устойчивости к антибиотикам, условно можно разделить на три группы. Один из механизмов связан с морфологическими особенностями микроорганизмов, которые обуславливают невосприимчивость возбудителя к определенным группам антимикробных препаратов, в основе другого лежит наличие у микроорганизмов различных генетических детерминант, кодирующих белки, которые способны связываться с мишенью антибактериального препарата, либо ферментативно разрушать его, либо модифицировать клеточную мембрану, делая невозможным проникновение препарата в клетку. Третья группа механизмов формирования резистентности связана с возникновением точечных мута-

ций в генах, кодирующих мишени антибактериальных препаратов, а также кодирующих белки, участвующие в процессе клеточной проницаемости и обратного транспорта.

В состав генома микоплазм и уреоплазм входят подвижные элементы (TN – транспозоны и IS – инсерционные элементы), в которых также присутствуют повторяющиеся последовательности. Подвижные элементы ДНК могут участвовать в переносе генов между разными, подчас филогенетически неродственными бактериями. В результате подобных событий в геноме включается «негомологичная» информация и происходит миграция генов между различными генетическими системами. Примером таких событий у микоплазм является приобретение ими стрептококковой детерминанты устойчивости к препаратам группы тетрациклина – *tetM* [11]. Характеристика генетических детерминант резистентности бактерий *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* представлена в таблице 3.

Шесть классов *tet*-генов обеспечивают появление устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам через механизм защиты рибосом – *tetM*, *tetB*, *P*, *tetO*, *tetS*, *otrA*. Присутствие *tet*-генов в клетках возбудителя обеспечивает защиту бактериальной клетки от воздействия препаратов ряда тетрациклинов путем изменения конформации рибосомы так, что сродство антибиотика к местам узнавания резко снижается. Конъюгативный перенос *tetM* детерминанты осуществляет транспозон *Tn 916*, перенос *tetO* гена происходит благодаря наличию конъюгативных плазмид [12, 34].

Устойчивость к антибактериальным препаратам из группы макролидов у микоплазм связана с нуклеотидными заменами в V домене гена *23S rRNA*. Перенос генов резистентности возбудителям осуществляют мобильные генетические элементы – транспозоны. Изучение нуклеотидной последовательности в данном регионе генома возбудителя позволяет выявлять микроорганизмы, устойчивые к препаратам группы макролидов. Мутации в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* обуславливают формирование устойчивости возбудителя к действию антибактериальных препаратов ряда фторхинолонов. Антибактериальная активность фторхинолонов связана с их ингибирующим воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу. Описаны праймеры и тест-системы, позволяющие определять наличие генов, детерминирующих устойчивость к разным группам антибактериальных препаратов у целого ряда микроорганизмов. Наличие генетических детерминант является маркером резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам и может служить основой для выбора рационального подхода к терапии.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на кажущуюся простоту организации генома, особенности и свойства бактерий родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma* их

роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза до конца не изучена. Наличие в геноме гипервариабельных генов, таких как *vaa* у *M. hominis*, *mg192* у *M. genitalium* и *mba* у *U. parvum*, обеспечивает молликутам высокий адаптивный потенциал, способность ускользать от иммунного ответа, длительную персистенцию возбудителя в урогенитальном тракте человека, а также определяет характер течения патологического процесса.

Совокупность характерных для микоплазм свойств, таких как убиквитарность, способность преодолевать тканевые барьеры, отсутствие выраженного тропизма, многокомпонентность факторов вирулентности, отличающих их от типичных бактериальных патогенов, свидетельствует об особом характере взаимодействия микоплазм с организмом хозяина. Инфекции микоплазменной этиологии в большинстве случаев протекают с минимальными клиническими проявлениями и носят хронический рецидивирующий характер, однако возможно формирование острого инфекционного процесса, при котором возбудитель диссеминирует по организму, вызывая генерализованные формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гависова А.А., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Современный взгляд на проблему уреоплазменной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 4. С. 8-13.
2. Gavisova A.A., Tverdikova M.A., Tyutyunnik V.L. *Sovremennyy vzglyad na problemu ureaplazmennoy infektsii. Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013. № 4. С. 8-13.
3. Razin S., Maniloff J., McElhane R.N. et al. *Mycoplasma taxonomy and ecology. Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis*. Washington D.C: AmerSocMicrobio. 1992. P. 3-22.
4. Kong F., Ma Z., James G. et al. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. *J. ClinMicrobiol*. 2000. № 38. Vol. 3. P. 1175-1179.
5. Kong F., Gilbert G.L. Postgenomic taxonomy of human *Ureaplasma* a case study based on multiple gene sequences. *J. Syst Evolution Microbiol*. 2004. № 54. P. 1815-1821.
6. Светличная Т.Г., Мосягин И.Г., Губерницкая С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика хламидийной и микоплазменной инфекций как факторов риска для сексуального и репродуктивного здоровья. Экология человека. 2012. № 2. С. 40-46.
7. Svetlichnaya T.G., Mosyagin I.G., Gubernitskaya S.V. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika khlamidiynoy i mikoplazmennoy infektsiy kak faktorov riska dlya seksual'nogo i reproduktivnogo zdorov'ya. Ekologiya cheloveka*. 2012. № 2. С. 40-46.
8. Савичева А.М. Современные представления о генитальных микоплазмах. Мать и дитя. 2010. Т. 18. № 4. С. 183-186.
9. Savicheva A. M. *Sovremennyye predstavleniya o genital'nykh mikoplazmakh. Mat' i ditya*. 2010. Т. 18. № 4. С. 183-186.
10. Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М., Вонский М. С. Микоплазмы. Молекулярная и клеточная биология, взаимодействие с иммунной системой млекопитающих, патогенность, диагностика. СПб.: Наука, 2002. С. 319.
11. Borkhsenius S.N., Chernova O.A., Chernov V.M., Vonskiy M.S. *Mikoplazmy. Molekulyarnaya i kletochnaya biologiya, vzaimodeystviye s immunnoy sistemoy mlekopitayushchikh, patogennost', diagnostika*. SPb.: Nauka, 2002. С. 319.
12. Рахматулина Р.М. Урогенитальные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*). *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 2. С. 2-5.
13. Rakhmatulina R.M. *Urogenital'nyye zabolevaniya, vyzvannyye genital'nyimi mikoplazmami (Mycoplasma genitalium, Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis)*. *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 2. С. 2-5.
14. Кузнецкова Т.В. Генитальная микоплазменная инфекция у женщин разных социальных групп. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т. 8. № 2. С. 78-82.
15. Kuznechenkova T.V. *Genital'naya mikoplazmennaya infektsiya u zhenshchin raznykh sotsial'nykh grupp. Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2010. Т. 8. № 2. С. 78-82.
16. Кузнецова Т.В. Генитальная микоплазменная инфекция у женщин разных социальных групп. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т. 8. № 2. С. 78-82.
17. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Современные представления об урогенитальной микоплазменной инфекции. Гинекология. 2014. Т. 16. № 2. С. 4-8.
18. Fofanova I.YU., Prilepskaya V.N. *Sovremennyye predstavleniya ob urogenital'noy mikoplazmennoy infektsii. Ginekologiya*. 2014. Т. 16. № 2. С. 4-8.
19. Руденкова Т.В., Дорошевич В.В., Костюк С.А., Андреева Н.Л., Бадыгина Н.А., Полуян О.С. Микробиологические свойства и генетические особенности микоплазм. Медицинские новости. 2011. № 8. С. 13-16.
20. Rudenkova T.V., Doroshevich V.V., Kostyuk S.A., Andreyeva N.L., Badygina N.A., Poluyan O.S. *Mikrobiologicheskiye svoystva i geneticheskiye osobennosti mikoplazm. Meditsinskiye novosti*. 2011. № 8. С. 13-16.
21. Рахматулина М.П., Кириченко С.В. Современные представления о генетической вариабельности генитальных микоплазм и их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 3. С. 17-25.
22. Rakhmatulina M.P., Kirichenko S.V. *Sovremennyye predstavleniya o geneticheskoy variabel'nosti genital'nykh mikoplazm i ikh roli v razvitiy vospalitel'nykh zabolevaniy mochebolovoy sistemy. Vestnik dermatologii i venerologii*. 2013. № 3. С. 17-25.
23. Glass J.I., Assad-Garcia N., Alperovich N. et al. Essential genes of a minimal bacterium. *ProcNatlAcad Sciences. USA*. 2006. № 103. P. 425-430.
24. Zhang R., Lin Y. DEG 5.0, a database of essential genes in both prokaryotes and eukaryotes. *Nucl Acid Res*. 2009. № 37. P. 455-458.
25. Taylor-Robinson D. The history and role of *Mycoplasma genitalium* in sexually transmitted diseases. *Genitourin Med*. 1995. № 71. P. 1-8.
26. Su H., Hutchison C.A., Giddings M.C. Mapping phosphoproteins in *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae*. *BMC Microbiol*. 2007. № 7. С. 63.
27. Ueno P.M., Timenetsky J., Centonze V.E. et al. Interaction of *Mycoplasma genitalium* with host cells: evidence for nuclear localization. *J. Microbiol*. 2008. № 154. P. 3033-3041.
28. Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С., Магомедова А.М., Нестеров А.С. Патогенный потенциал микоплазм, эпидемиологически ассоциированных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 89-92.
29. Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I. S., Magomedova A.M., Nesterov A.S. *Patogennyi potentsial mikoplazm, epidemiologicheskii assotsiirovannykh s vospalitel'nyimi zabolevaniyami urogenital'nogo trakta. Fundamental'nyye issledovaniya*. 2012. № 1. С. 89-92.
30. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Клинико-лабораторное обоснование генотипирования изолятов микоплазм методом секвенирования участка гена 16S рРНК. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 8. С. 33-37.
31. Yevstigneyeva N.P., Kuznetsova YU.N. *Kliniko-laboratornoye obosnovaniye genotipirovaniya izolyatov mikoplazm metodom sekvenirovaniya uchastka gena 16S rRNK. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014. № 8. С. 33-37.
32. Ma L., Jensen J.S. et al. Genetic Variation in the Complete MgPa Operon and Its Repetitive Chromosomal Elements in Clinical Strains of *Mycoplasma genitalium*. *PLoS One*. 2010. Vol. 5. № 12. P. 156-160.
33. Mardassi B.B., Ayari H., Bejaoui-Khiari A. et al. Genetic variability of the P120' surface protein gene of *Mycoplasma hominis* isolates recovered from Tunisian patients with uro-genital and infertility disorders. *BMC Infect Dis*. 2007. Vol. 5. № 7. P. 142-146.
34. Рахматулина М.П., Плахова К.И., Кубанов А.А. Генетические варианты генитальных микоплазм и их взаимосвязь с клиническим течением воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин. Вестник дерматологии и косметологии. 2014. № 6. С. 107-113.

Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I., Kubanov A.A. *Geneticheskiye varianty genital'nykh mikoplazm i ikh vzaimosvyaz' s klinicheskim techeniyem vospalitel'nykh zabolevaniy mocheполовой системы u zhenshchin. Vestnik dermatologii i kosmetologii. 2014. № 6. S. 107-113.*

23. Чернов В.М., Чернова О.А., Баранова Н.Б., Медведева Е.С., Шаймарданова Г.Ф., Горшков О.В. Адаптация микоплазм к стрессовым условиям: особенности изменений протеома у *Mycoplasma hominis* PG37 при голодании и пониженной температуре среды. Молекулярная биология. 2011. Т. 45. № 5. С. 914-923.

Chernov V.M., Chernova O.A., Baranova N.B. Medvedeva Ye.S., Shaymardanova G.F., Gorshkov O.V. *Adaptatsiya mikoplazm k stressovym usloviyam: osobennosti izmeneniy proteoma u Mycoplasma hominis PG37 pri golodanii i ponizhennoy temperature sredy. Molekulyarnaya biologiya. 2011. T. 45. № 5. S. 914-923.*

24. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Игонина О.Н. Генетические варианты *Ureaplasma* spp. и их роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Вестник дерматологии и косметологии. 2014. № 3. С. 79-84.

Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I., Igonina O.N. *Geneticheskiye varianty Ureaplasma spp. i ikh rol' v razvitiy vospalitel'nykh zabolevaniy mocheполовой системы. Vestnik dermatologii i kosmetologii. 2014. № 3. S. 79-84.*

25. Dando S.J., Nitsos I., Kallapur S.G. et al. The role of the multiple banded antigen of *Ureaplasma parvum* in intra amniotic infection: major virulence factor or decoy? *PLoS One. 2012. Vol. 7. № 1. 29856 p.*

26. Waites K.B., Schelonka R.L., Xiao L. et al. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med. 2009. Vol. 14. № 3. P. 190-199.*

27. Герасимова Н.А., Евстигнеева Н. П., Гуцин А.Е. Диагностические аспекты количественной оценки урогенитальных микоплазм // Мат-лы Всерос. научно-практич. конф. «Молекулярная диагностика-2014». 2014. Т. 1. С. 176-177.

Gerasimova N.A., Yevstigneyeva N.P., Gushchin A.Ye. *Diagnosticheskiye aspekty kolichestvennoy otsenki urogenital'nykh mikoplazm // Molekulyarnaya diagnostika 2014: Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. 2014. T. 1. S. 176-177.*

28. Герасимова Н.А., Евстигнеева Н. П., Гуцин А.Е., Зильберберг Н.В. К вопросу о дискордантных результатах выявления *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. молекулярно-биологическим и культуральным методами у пациентов с урогенитальными заболеваниями. Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 487-496.

Gerasimova N.A., Yevstigneyeva N.P., Zil'berberg N.V., Gushchin A.Ye. *K voprosu o diskordantnykh rezul'tatakh vyyavleniya Mycoplasma hominis i Ureaplasma spp. molekulyarno-biologicheskim i kul'tural'nym metodami u patsiyentov s urogenital'nyimi zabolevaniyami. Fundamental'nyye issledovaniya. 2014. № 10. S. 487-496.*

29. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Башмакова М.А. Генитальные микоплазмы – проблемы диагностики и лечения. Клиническая дерматология и венерология. 2008. № 6. С. 80-90.

Savicheva A.M., Shipitsyna Ye.V., Bashmakova M.A. *Genital'nyye mikoplazmy – problemy diagnostiki i lecheniya. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2008. № 6. S. 80-90.*

30. Redelinghuys M.J., Ehlers M., Dreyer A.W., Lombaard H.A., Kock M.M. Comparison of the new Mycofast Revolution assay with a molecular assay for the detection of genital mycoplasmas from clinical specimens. *BMC Infectious Diseases. 2013. Vol. 13. P. 453.*

31. Рыжих П.Г., Гуцин А.Е. Распространение штаммов *Mycoplasma genitalium*, имеющих мутацию резистентности к макролидам, на территории Российской Федерации (Москва) // Мат-лы Всерос. научно-практич. конф. «Молекулярная диагностика-2014». 2014. Т. 1. С. 174-175.

Ryzhikh P.G., Gushchin A.Ye. *Rasprostraneniye shtammov Mycoplasma genitalium, imeyushchikh mutatsiyu rezistentnosti k makrolidam, na territorii Rossiyskoy Federatsii (Moskva) // Molekulyarnaya diagnostika 2014: Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. 2014. T. 1. S. 174-175.*

32. Летяева О.И. Вопросы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазменной инфекцией, у женщин репродуктивного возраста. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012. № 4. С. 30-37.

Letyayeva O.I. *Voprosy antibakterial'noy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy urogenital'nogo trakta, assotsirovannykh s mikoplazmennoy infektsiyey, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2012. № 4. S. 30-37.*

33. Херувимова Е.С., Артюхов В.Г., Резван С.Г. Изучение уровня чувствительности урогенитальных микоплазм к действию антибактериальных препаратов различной природы. Вестник ВГУ, Серия: Химия, Биология, Фармация. 2010. № 2. С. 115-119.

Kheruvimova Ye.S., Artyukhov V.G., Rezvan S.G. *Izucheniye urovnya chuvstvitel'nosti urogenital'nykh mikoplazm k deystviyu antibakterial'nykh preparatov razlichnoy prirody. Vestnik VGU, Seriya: Khimiya, Biologiya, Farmatsiya. 2010. № 2. S. 115-119.*

34. Руденкова Т.В., Кулага О.К., Костюк С.А., Шишпоренок Ю.А., Рубаник Л.В. Изучение устойчивости-чувствительности *Mycoplasma genitalium* к антибактериальным препаратам. Медицинский журнал. 2013. № 4 (46). С. 93-95.

Rudenkova T.V., Kulaga O.K., Kostyuk S.A., Shishporenok YU.A., Rubanik L.V. *Izucheniye ustoychivosti-chuvstvitel'nosti Mycoplasma genitalium k antibakterial'nym preparatam. Meditsinskiy zhurnal. 2013. № 4 (46). S. 93-95.*