

ISSN 2304-9081

**Учредители:**  
**Уральское отделение РАН**  
**Оренбургский научный центр УрО РАН**

***Бюллетень***  
***Оренбургского научного центра***  
***УрО РАН***  
***(электронный журнал)***



***2013 \* № 1***

**On-line версия журнала на сайте**  
**<http://www.elmag.uran.ru>**

© Коллектив авторов, 2013

УДК: 616.6

*С.В. Ришчук<sup>1</sup>, И.О. Смирнова<sup>2</sup>, В.Е. Мирский<sup>1</sup>, С.Н. Ларин<sup>3</sup>, И.Е. Афонина<sup>3</sup>*

## **ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ**

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Кожно-венерологический диспансер №11, г. Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлены современные данные о патогенезе урогенитальной микоплазменной инфекции. Патогенез во многом определяется биологическими свойствами возбудителей и особенностью реакции системы иммунорезистентности в ответ на внедрение патогенов в макроорганизм. Показано, что, наряду с инициацией характерных воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, урогенитальные микоплазмы и их антигены обладают иммунопатологическим и антиапоптозным эффектами, а также вызывают хромосомные абберации, что, в свою очередь, может приводить к аутоиммунным реакциям, присоединению вторичной инфекции и опухолевой трансформацией эукариотических клеток. Вышеуказанные механизмы также лежат в основе возникновения мужского и женского бесплодия.

*Ключевые слова:* мочеполовая система, микоплазменная инфекция, патогенез, осложнения.

*S.V. Rishchuk<sup>1</sup>, I.O. Smirnova<sup>2</sup>, V.E. Mirskij<sup>1</sup>, S.N. Larin<sup>3</sup>, I.E. Afonina<sup>3</sup>*

## **FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF UROGENITAL MYCOPLASMA INFECTION**

<sup>1</sup> North-Western State Medical University I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Skin and Venereal Diseases Clinic No.11, St. Petersburg, Russia

This review presents recent data on the pathogenesis of urogenital mycoplasma infection. The pathogenesis is largely determined by the biological properties of infection agents and feature immunoresistance system reaction in response to the introduction of pathogens in the macroorganism. It is shown that, along with the initiation of the characteristic inflammatory lesions in organs of the urogenital system, urogenital mycoplasmas and their antigens have immunopathological and anti-apoptotic effects, and cause chromosomal abberatsii, which in turn can lead to autoimmune reactions, the secondary connection infections and malignant transformation of eukaryotic cells. Lines set up mechanisms also underlie the emergence of male and female infertility.

*Key words:* urinary system, mycoplasma infection, pathogenesis, complications.

За последние 15-20 лет произошел качественный скачок в методологии исследований и уровне наших знаний о микоплазмах. Представители класса *Mollicutes* очень широко распространены в природе. Человек является естественным хозяином по крайней мере четырнадцати видов микоплазм. Это *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. pirum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *M. spermatophilum*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. penetrans*. Три других вида - *M. primatum*, *A. laidlawii* и *A. oculi* - у человека обнаруживают редко. Кроме того, при некоторых патологических состояниях выделяют *M. arthritidis* [11, 12].

Согласно современной таксономии, класс *Mollicutes* относится к отделу *Tenericutes* (*Mollicutes*), который в свою очередь относится к царству *Procariotae*. Класс *Mollicutes* составляет порядок *Mycoplasmatales*, включающий семейство *Mycoplasmataceae* (род *Mycoplasma*: 107 видов и род *Ureaplasma*: 7 видов); порядок *Entoplasmatales*, включающий семейство *Entoplasmataceae* (род *Entoplasma*: 6 видов) и семейство *Spiroplasmataceae* (род *Mesoplasma*: 12 видов и род *Spiroplasma*: 34 вида); порядок *Acholeplasmatales*, включающий семейство *Acholeplasmataceae* (род *Acholeplasma*: 14 видов и род *Phytoplasma*: 6 видов); порядок *Anaeroplasmatales*, включающий семейство *Anaeroplasmataceae* (род *Anaeroplasma*: 4 вида и род *Asteroleplasma*: 1 вид) [74].

Наибольшее значение для клинической практики имеют *M. hominis* и *U. urealyticum* [11, 12]. Следует отметить, что ранее выделяли два биовара *U. urealyticum*: *Parvo* и T-960, в состав которых входили 14 серотипов. К биовару *Parvo* относили серотипы: 1, 3, 6 и 14, к биовару T-960 – остальные 10 серотипов. Исследования последних лет позволили разделить вид *U. urealyticum* на два самостоятельных вида: *U. urealyticum* (ранее биовар T-960) и *U. parvum* (ранее биовар *Parvo*). В практической медицине часто используется термин *Ureaplasma species* (*Ureaplasma spp.*), который объединяет оба вышеуказанных вида и характеризует родовое название уреаплазм, выделяемых из мочеполовой системы человека [21, 105].

Клинические проявления микоплазменной инфекции во многом определяются биологическими свойствами возбудителей и особенностью реакции системы иммунорезистентности в ответ на внедрение патогенов в макроорганизм. Микоплазменные инфекции имеют ряд характерных особенностей:

1. По клинико-морфологическим признакам микоплазменные инфекции

сходны с заболеваниями, вызываемыми другими микроорганизмами (хламидии, вирусы, грибы), и имеют полиэтиологическую природу.

2. Микоплазменные инфекции могут протекать остро, но чаще имеют хроническое рецидивирующее течение.

3. Патогенез в значительной степени определяется чувствительностью организма хозяина к инфекции. Данные о генетически детерминированной чувствительности к микоплазмам получены при моделировании инфекции на животных. Установлено, что человеческая популяция неоднородна по этому признаку.

4. Характер течения и локализация патологического процесса зависят от входных ворот инфекции.

5. Микоплазмы вызывают локальную инфекцию. Однако нередко наблюдается диссеминация возбудителя в организме, что приводит к генерализации процесса.

6. Для микоплазменных инфекций характерно длительное персистирование возбудителя в инфицированном организме. Персистирование микоплазм играет важную роль в патогенезе хронических микоплазмозов человека, протекающих с периодами ремиссий и обострений. Клиническое благополучие, наступающее после активной специфической терапии, часто не сопровождается гибелью возбудителя, что способствует переходу манифестной формы инфекции в носительство. При этом обнаружить возбудителя обычными методами лабораторной диагностики бывает весьма затруднительно или невозможно.

7. Микоплазменные инфекции часто сопровождаются различными иммунопатологическими реакциями [11].

Персистенция микоплазм – одно из важных свойств, определяющих патогенез, клинические проявления и особенности лечения заболевания. Механизмы персистенции микоплазм еще не изучены полностью, однако известны некоторые из них [1, 11, 12]:

1. Устойчивость к комплементу либо истощение компонентов комплемента. На пути проникновения микоплазм в организм стоят мощные факторы неспецифической защиты и, в первую очередь, комплемент. Микоплазмы активируют комплемент по альтернативному пути с помощью полисахаридной капсулы. В результате активации образуется мембраноатакующий комплекс, способный формировать трансмембранный канал, проницаемый для воды и ионов,

что может приводить к гибели клеток микоплазм. Однако большинство видов микоплазм капсулы не имеют (из 15 исследуемых видов она обнаружена только у 9), а имеющие ее постоянно активируют систему комплемента, что истощает содержание его компонентов в плазме крови.

2. Отсутствие фагоцитоза или незавершенный фагоцитоз. Основными причинами являются: а) малый размер клеток: 0,3-0,5 мкм в диаметре; б) отсутствие клеточной стенки с набором сильных антигенов; в) фагоцитоз и переваривание происходят только в присутствии иммунной сыворотки, антитела (АТ) которой связываются с Fc рецепторами мембран лейкоцитов. Поскольку в мембране микоплазм есть рецепторы к C3 фрагменту комплемента, клетки микоплазм, соединенные с антителами и комплементом, присоединяются к рецепторам лейкоцитов и перевариваются. В отсутствие иммунной сыворотки *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. salivarium*, *U. urealyticum* могут длительно персистировать в нейтрофилах и диссеминировать в организме. Незавершенность фагоцитоза приводит к длительной антигенной стимуляции клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы, усилению продукции цитокинов, в том числе вызывающих хронизацию воспалительного процесса; г) микоплазмы вызывают синтез блокирующих АТ субкласса IgG<sub>1</sub>, которые не способствуют фагоцитозу и не связывают комплемент; д) микоплазмы могут оказывать цитотоксическое действие (ЦТД) и цитопатическое действие (ЦПД) на макрофаги, что приводит к нарушению клеточной кооперации в индукции иммунного ответа. Снижение количества антигенпрезентирующих клеток за счет окислительного стресса, ЦТД и ЦПД приводит к недостаточности иницирующих механизмов иммунного ответа. Некоторые вирулентные штаммы индуцируют лейкотоксический фактор, вызывающий деструктивные изменения в ядре клеток.

3. В мембране микоплазм имеются антигены (АГ), перекрестно реагирующие с тканями хозяина (см. ниже). Наличие таких АГ является причиной биологической мимикрии и, как следствие, ускользания от иммунного надзора хозяина.

4. Способность микоплазм прочно связываться с мембраной инфицированной клетки, наличие «фьюзогенных» свойств у микоплазм. Основная роль в слиянии контактирующих мембран принадлежит липопротеинам, ассоциированным с мембраной (LAMPs). В процессе «fusion» контактирующих мембран происходит обмен отдельными компонентами, что также способствует разви-

тию биологической мимикрии.

5. Способность некоторых видов микоплазм в определенных условиях (например, при воздействии антибиотиков) располагаться и, возможно, размножаться внутриклеточно.

6. Наличие у микоплазм системы антиоксидантной защиты, предотвращающей развитие перекисного окисления липидов – окислительного стресса.

7. Вариабельность мембранных белков. Способность микоплазм при изменяющихся условиях внешней среды изменять экспрессию отдельных генов и, в конечном счете, ускользать от иммунологического надзора хозяина является уникальным примером того, как паразит может достичь максимальной выгоды при минимальном количестве генетической информации.

8. Наличие протеаз, расщепляющих IgA. Протеаза *U. urealyticum* расщепляет IgA в области талии на Fab и Fc фрагменты, что способствует колонизации эпителия паразитом.

9. Неспецифическая стимуляция лимфоцитов. Микоплазмы способны ингибировать и стимулировать бласттрансформацию лимфоцитов. Феномен зависит от вида микоплазм и типа клеток хозяина. Так, *M. pneumoniae* и *M. hominis* являются поликлональными активаторами Т- и В-лимфоцитов человека. Неспецифическая поликлональная стимуляция может приводить к срыву толерантности к собственным антигенам (за счет активации запрещенных клонов) и к развитию аутоиммунных реакций.

10. Суперантигенные свойства микоплазм. *M. arthritidis* и, возможно, другие виды микоплазм обладают суперантигенными свойствами. У *M. arthritidis* это гидрофобный белок, активирующий 25% всех Т-лимфоцитов, что приводит к глубоким нарушениям иммунного ответа.

11. Нарушение дифференциации стволовых кроветворных клеток, что также приводит к нарушению иммунного ответа.

12. Сдвиги гормонального баланса организма, что влияет на интенсивность фагоцитоза. Разные виды испытанных микоплазм оказывают различное влияние на функции глюкокортикоидных рецепторов клеток респираторного и уrogenитального тракта, но все они подавляют функции андрогенного рецептора.

Ранее было установлено, что чувствительность мышей к микоплазменной инфекции (*M. arthritidis*) зависит от гаплотипа животных [11]. В литературе

имеются данные о генетически обусловленной чувствительности человеческих индивидуумов к микоплазменной инфекции. Так, у пациентов с персистентной микоплазменной инфекцией отмечено сниженное содержание антигенов системы HLA: B5, B8, B12 и повышенное содержание антигенов A2 и B18 [16]. Кроме того, показано, что у женщин, гомозиготных по аллели 2 гена-антагониста ИЛ-1, колонизация урогенитального тракта *U. urealyticum* отмечается значительно реже [48]. Проблема генетического контроля персистентной микоплазменной инфекции является весьма интригующей и перспективной.

Первым барьером на пути развития инфекции при урогенитальных микоплазмах является местная защитная реакция. Как было отмечено ранее, в большинстве случаев микоплазмы либо не фагоцитируются макрофагами, либо фагоцитоз не эффективен. Переваривание же осуществляется только в присутствии АТ и/или комплемента. Для продукции АТ и активации Т-клеточного иммунитета необходима кооперация Т- и В-лимфоцитов с активированными АГ-представляющими клетками [11]. *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* колонизируют урогенитальный тракт человека, вызывая различные воспалительные процессы. Возможно, что в этих случаях местно секретируемые АТ могут являться протективными. Так, IgA были обнаружены в моче при обострении пиелонефрита и при остром пиелонефрите микоплазменной природы [12]. Микоплазмы индуцируют синтез гуморальных АТ всех классов, появление которых носит обычно характер временной последовательности. О первичном контакте макроорганизма с микоплазмой свидетельствуют секреторные IgA, выявляемые в секретах урогенитального тракта, и сывороточные IgM. По мере развития иммунного ответа синтезируется все большее количество сывороточных IgG. Антитела к *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* иногда присутствуют в крови взрослых здоровых людей, а также в крови новорожденных [92].

Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что, хотя *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* могут обнаруживаться как у здоровых, так и у зараженных людей с клиническими проявлениями инфекции, титр специфических антител к указанным патогенам достоверно выше у имеющих заболевание. При острой микоплазменной и уреаплазменной инфекциях, а также при обострении хронической инфекции, титр АТ резко возрастает [22, 68, 90]. При моделировании на животных микоплазменной инфекции урогенитального тракта отмечено нарастание уровня специфических АТ.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что инфекция урогенитального тракта микоплазменной и уреоплазменной этиологии сопровождается значительным нарастанием уровня специфических гуморальных АТ. Необходимо отметить, что специфические антитела к микоплазмам довольно часто встречаются у практически здоровых людей (особенно после лечения инфекции).

Новый принципиально важный аспект взаимодействия микоплазм с инфицированным организмом открывает теория универсального управления системой распознавания [6]. Согласно этой теории, основную функцию регуляции гомеостаза выполняют внеклеточные участки мембранных рецепторов – R-белки. Они в отсутствие АГ (специфического индуктора) ингибируют процесс пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, которые продуцируют АТ против распознавания этими рецепторами антигенов. Будучи «мембранными» паразитами, микоплазмы вызывают изменения в рецепторном аппарате клеточных мембран, что может привести к нарастанию уровня внеклеточного R-белка и нарушению гомеостаза. Экспериментально доказано, что при некоторых патологических процессах инфекционной и аутоиммунной природы у человека уровень R-белка значительно возрастает. Установлено, что инфекция, вызванная *Ureaplasma spp.*, сопровождается значительным повышением количества R-белка в сыворотке крови у пациентов с этой микробной флорой [11].

Другим возможным следствием неспецифической стимуляции иммунитета микоплазмами является индукция аутоиммунных реакций. Она может развиваться в результате митогенного воздействия микоплазм на аутореактивные клоны лимфоцитов или являться следствием перекрестно реагирующих АГ микоплазм с тканями хозяина [103]. Специфика взаимоотношений микоплазм с клетками инфицированного организма, а также образование при микоплазмозах специфических иммунных комплексов обуславливает развитие аутоиммунных и иммунопатологических реакций. Решающее значение в этом процессе имеет факт длительной персистенции микоплазм и их слабоиммуногенных антигенов в инфицированных тканях. При низкой иммунологической реактивности (возможно, генетически детерминированной) организм не способен реализовать полноценную иммунобиологическую защиту от микоплазм, что и обеспечивает их длительную персистенцию. Накопление чужеродных антигенов приводит к выработке против них АТ, образованию иммунных комплексов и повреждению



ими клеток тканей с развитием аутоиммунного процесса.

При аутоиммунных процессах не последнюю роль играет дисбаланс в системе регулирующей активность ИЛ-2 [38]. Будучи «мембранными» паразитами, микоплазмы обладают мембранными лигандами, идентичными или комплементарными рецепторам соответствующих клеток эукариот, что позволяет им не распознаваться как «чужое» [87]. Однако присутствие таких дополнительных детерминант может привести к нарушению иммунологического равновесия, выработке против них антиидиотипических АТ и развитию аутоиммунного процесса.

Разнообразие клинических признаков микоплазменной инфекции связано с формированием острых и хронических воспалительных очагов в органах мочеполовой системы. В таблицах 1 и 2 представлены характерные для микоуреаплазмоза воспалительные очаги и различные осложнения, доказанные на клиническом материале и заражении экспериментальных животных. Появление инфекционных очагов в органах мочеполовой системы связано с накоплением в половых путях микоплазм [15].

Большое значение придается изучению *Ureaplasma spp.* в развитии урогенитальных заболеваний, особенно у мужчин. Можно считать доказанным, что в ряде случаев негонококкового уретрита (НГУ), как острого, так и хронического, этиологическим агентом является *Ureaplasma spp.* [24]. Это заключение основывается на том, что данные микроорганизмы чаще выделяют у подростков (мужчин) с НГУ, чем без него. Происходит это на более высокой степени эффективности лечения антибиотиками, обладающими активностью против уреаплазм. Данный факт подтверждают результаты, полученные при экспериментальном заражении [91]. D. Taylor-Robinson и G.W. Csonka [92] показали, что интрауретральное заражение добровольцев чистой культурой *Ureaplasma spp.* приводило к появлению симптомов уретрита, выявлению лейкоцитов в моче и выделению уреаплазм. Заболевание излечивали моноциклином.

При экспериментальном моделировании уретрита у обезьян с помощью эндоуретрального введения свежевыделенных культур микоплазм и уреаплазм отмечено, что наиболее тяжелые формы уретрита с явлениями восходящей инфекции развиваются при введении смеси данных микроорганизмов [65]. Возможна этиологическая роль *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* в развитии острого уретрального синдрома. По крайней мере, у части обследованных пациентов

это было доказано W.E. Stamm. Некоторые авторы [71] получили подтверждение роли уреоплазм в генезе цистита. Однако существуют и противоположные мнения по поводу этиологии этой разновидности патологии [7, 31].

Таблица 1. Характерная органная патология и осложнения при урогенитальном микоплазмозе (*M. hominis*, *Ureaplasma spp.*) у женщин

Название патологии	Источники
Органная патология, вызванная <i>M. hominis</i>	
Бактериальный вагиноз	[52, 61, 89]
Уретрит	[8, 9, 88, 93]
Цервицит	[8, 9, 93]
Вагинит	[8, 9, 93]
Сальпингоофорит	[8, 9, 12, 93]
Эндометрит	[12]
Пиелонефрит (острый)	[8, 9, 14]
Цистит	[14]
Органная патология, вызванная <i>Ureaplasma spp.</i>	
Бактериальный вагиноз	[35, 52, 72, 93]
Уретрит	[4, 88]
Цистит	[4, 65, 66, 71, 85, 94]
Вагинит	[13, 65, 66]
Сальпингоофорит	[65, 66, 85]
МКБ	[85, 94]
Эндометрит (?)	[70]
Цервицит	[82]
Органная патология, вызванная <i>M. genitalium</i>	
Уретрит	[36, 47, 96]
Цервицит	[18, 59, 89]
Эндометрит	[27, 41]
Сальпингит	[28, 81]
Бактериальный вагиноз	[89]
Осложнения	
Синдром Рейтера	[88]
Бесплодие	[41]
Осложнения при маточной беременности	[40, 49, 98]

Исследователям удалось выделить *Ureaplasma spp.* из пузырной порции

мочи и из камней прооперированных по поводу уролитиаза. Возбудитель при этом был обнаружен в пузырной порции мочи у 2-13% пациентов с метаболическими камнями и у 16-30% – с инфекционными камнями. Эти результаты экспериментальных исследований на животных подтверждают теорию о значении уреазы в образовании камней мочевого тракта. Исследование возможной связи нефролитиаза с урогенитальной инфекцией, проведенное В. Dewan [33], показало, что из 70 подростков (мужчин) с почечными камнями у 33 пациентов (47%) из камней выделены микроорганизмы 38 видов. Из них 14 видов расщепляют мочевины и 24 – не расщепляют. При этом *Ureaplasma spp.* обнаружена лишь у 2 (2,9%) пациентов.

Таблица 2. Характерная органная патология и осложнения при урогенитальном микоплазмозе (*M. hominis*, *Ureaplasma spp.*) у мужчин

Название патологии	Источники
Органная патология, вызванная <i>M. hominis</i>	
Уретрит (?)	[3, 10, 88]
Простатит (?)	[3, 10]
Пиелонефрит (острый)	[3, 10, 14]
Орхит и эпидидимит	[32]
Цистит	[3, 10, 14, 94]
Органная патология, вызванная <i>Ureaplasma spp.</i>	
Уретрит	[88, 97]
Простатит	[23]
Цистит	[71, 85, 94]
Орхит и эпидидимит	[32]
МКБ	[85, 94]
Органная патология, вызванная <i>M. genitalium</i>	
Уретрит	[36, 47, 89, 96]
Эпидидимит	[89]
Осложнения	
Нарушение фертильности	[51, 55, 86, 89]
Синдром Рейтера	[88, 89]

Доказана способность *Ureaplasma spp.* вызывать септические артриты у лиц с гипогаммаглобулинемией, а также реактивные артриты при половом пути заражения [88].

Этиологическая роль микоплазм и уреаплазм в возникновении некоторых случаев простатодинии и хронического простатита остается неясной. При исследовании уреаплазмы Н. Brunner микробная флора была обнаружена в секрете предстательной железы у 13,7% из 600 подростков (мужчин) с симптомами простатита [23]. Эти же микроорганизмы были выявлены и у мужчин контрольной группы, но без случаев их локализации в предстательной железе. Проведенное лечение привело к исчезновению уреаплазм и симптомов заболевания у 71 из 82 пациентов. Однако следует отметить, что в исследование не была включена контрольная группа пациентов, принимавших плацебо. Выделение *Ureaplasma spp.* из предстательной железы у 11 из 131 пациента с хроническим простатитом и отсутствие обнаружения в простатическом секрете этих подростков (мужчин) других микроорганизмов позволили авторам сделать вывод об этиологической роли *Ureaplasma spp.* в развитии простатита. Этиологическая роль *Ureaplasma spp.* в формировании простатита подтверждается также и другими авторами [19, 83]. Имеются немногочисленные данные об участии *M. hominis* (наряду с уреаплазмами) в возникновении данной органной патологии [80]. Роль *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* в развитии нарушения фертильности у подростков остается спорной. Отмечено, что у инфицированных пациентов преимущественно за счет снижения подвижности сперматозоидов (метаболические эффекты, прикрепление патогенов к самим сперматозоидам) ухудшается качество спермы [51, 55].

Относительно участия *Ureaplasma spp.* в формировании воспалительных очагов у женщин данные малочисленны. Известно, что *U. urealyticum* чаще других уреаплазм вызывает воспалительные заболевания органов малого таза и выкидыши. При заражении экспериментальных животных различными видами уреаплазм наибольшая выраженность воспалительного процесса (отечность, гиперемия) в уретре и мочевом пузыре отмечена при использовании штаммов *U. parvum*. При оценке клеточного состава инфильтрата после заражения четко прослеживалась тенденция, отражающая развитие более агрессивного инфильтрата в ранние сроки при инфицировании животных *U. parvum*. При анализе величины поврежденных эпителиоцитов по длине базальной мембраны установлено, что при инфицировании *U. parvum* распространенность гидропической дистрофии уступала величине данного показателя при инфицировании *U. urealyticum*. Вместе с тем распространенность колликвационного некроза по

длине базальной мембраны при использовании *U. parvum* более чем в три раза превосходила аналогичный показатель при инфицировании *U. urealyticum* [5]. Данные некоторых авторов о возможном участии *U. parvum* в возникновении патологических процессов в органах малого таза свидетельствуют о полиморфизме уреаплазм в отношении патогенности. Наблюдаемые эффекты *U. parvum* и *U. urealyticum* на организм человека попытались сопоставить с патогенностью некоторых сероваров, составляющих изучаемые виды. Данные мировой литературы по этому вопросу также довольно противоречивы. Установлено, что уреаплазмы, обнаруживаемые у клинически здоровых лиц, в 80% случаев относятся к 3 серовару, в 10% случаев – к 8 и менее чем в 5% случаев – к 4 и 6 сероварам [46]. Клинически и экспериментально было подтверждено образование камней под действием уреаплазм различных сероваров (1, 2, 3, 7), находящихся в мочевом пузыре и мозговом веществе почек [94]. Имеются данные о серологически подтвержденных случаях внутриутробной респираторной инфекции плода, вызванной уреаплазмами чаще 4, 7, 8 и реже 3 серовара [84]. Так, выделение уреаплазм 3, 8 и 10 сероваров из плаценты, легких и церебральной жидкости свидетельствовало о повышенной их инвазивности [102]. Повреждающее действие на хромосомы человеческих лимфоцитов в культуре *in vitro* наблюдали как у 1 и 6, так и у 5, 7, 8, 9, 11 и 12 сероваров уреаплазм [30].

Достаточно противоречивыми на сегодня являются данные о патогенетическом значении длительно сохраняющихся антигенов микоплазм. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что такие АГ вызывают определенные патологические изменения в организме [1]. Автором установлено, что АГ уреаплазм и *M. hominis* выявляются в сыворотке крови пациентов значительно чаще, чем живые клетки и их ДНК в урогенитальном тракте. Получены доказательства существования феномена длительной (до 3 мес.) антигенемии в результате введения лабораторным животным бесклеточных препаратов антигенов *U. urealyticum* и *M. hominis*. Антигены могут сохраняться в организме в корпускулярной форме и принадлежать живым и погибшим клеткам микоплазм в виде растворимых макромолекулярных соединений, циркулирующих в крови свободно или в составе иммунных комплексов. В крови пациентов с помощью иммуноблоттинга выявлен широкий спектр специфических АГ уреаплазм и *M. hominis*, что подтверждает существование феномена антигенемии у человека.

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение

апоптоза – генетически запрограммированного процесса гибели клеток. Установлено, что некоторые виды микоплазм через определенные сигнальные молекулы - Toll-like-рецепторы существенно влияют на этот процесс, модулируя активность ряда транскрипционных факторов и, в первую очередь, транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, что в результате приводит к нарушению деления клеток: апоптотическому или антиапоптотическому эффекту [57]. Примером служат апоптотический эффект аргининзависимых микоплазм в Т-лейкемических и лимфобластоидных культурах клеток. Аргениндеиминаза, экспрессируемая в *E. coli*, индуцирует быстрый апоптоз опухолевых клеток у мышей с трансплантацией опухоли [17, 58], мембранные АГ *M. pneumoniae* сдерживают метастазирование опухоли легких у мышей в эксперименте [64].

Антиапоптотическим эффектом обладают живые клетки некоторых видов микоплазм и их отдельные липопротеиновые АГ [75]. Они активируют ядерный фактор NF- $\kappa$ B и активаторный белок AP1, что приводит к стимуляции экспрессии ФНО- $\alpha$ , других цитокинов и большой группы генных продуктов, функционирующих вместе для подавления апоптоза. Известно, что апоптоз предотвращает распространение инфекционных агентов и является основным механизмом самопрофилактики онкологических заболеваний.

Таким образом, антигены микоплазм, подавляющие апоптоз, индуцируют развитие хронических инфекционных процессов и оказываются задействованными в опухолевом росте.

О механизмах про- и антиапоптотического действия микоплазм известно немного. Так, показано, что мембранный липопротеин *M. pneumoniae* активирует в моноцитах человека NF- $\kappa$ B через TLR1, TLR2 и TLR-6 рецепторы. Активным компонентом является липидная, а не белковая часть молекулы F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-АТФ-азы. Эта АТФаза рассматривается как потенциальная молекула для предотвращения и терапии респираторного микоплазмоза [78, 79]. У *M. fermentans* активацию апоптоза вызывает поверхностный липопротеин со структурой S-(2, 3-дигидроксипропил)-цистеин [39, 43, 73]. Липопротеины взаимодействуют с TLR-2 и TLR-6 рецепторами на мембране клетки хозяина, что приводит к активации каскада реакций, связанных с апоптозом. Эндонуклеазы, находящиеся на мембране микоплазм, также могут индуцировать апоптоз. Так, эндонуклеаза *M. penetrans* P40 индуцирует апоптоз в культурах лимфоцитарных клеток [20, 37, 69]. Эндонуклеазы микоплазм могут проникать в клетку путем взаимодействия

с поверхностными рецепторами клетки или во время самого апоптоза.

О влиянии уrogenитальных микоплазм и их АГ на процесс апоптоза сведений очень мало. Однако известно, что *M. hominis* и *U. urealyticum* могут быть причиной нестабильности генома: они вызывают хромосомные aberrации в культуре лимфоцитов и лейкоцитов человека [54, 57]. Некоторые виды микоплазм или антигенов убитых клеток вызывают апоптоз инфицированных клеток. Так, антигены *M. genitalium* индуцируют апоптоз путем активации NF- $\kappa$ B в клеточной линии TH-1. Такой же эффект оказывают *M. hominis* и *M. salivarum* в клетках 32D [44, 107]. Описан апоптотический эффект *U. urealyticum* в эпителиальных клетках легкого и макрофагах у недоношенных детей с острым и хроническим заболеванием легких и при бронхолегочной дисплазии в хронической стадии [56]. Закономерно предположить, что генетическая нестабильность генома на фоне подавления апоптоза может завершиться малигнизацией инфицированных клеток. Подтверждением этому являются данные Feng S.H.&Lo S.C. [37] и Tsai S. et al. [95].

Таким образом, микоплазмы, не несущие трансформирующих генов и не интегрирующие свой геном в геном эукариотической клетки, оказываются причастными к развитию онкологических процессов. При этом ключевая роль принадлежит мембранным антигенам липопротеиновой природы и, возможно, эндонуклеазам.

Вторым очень важным эффектом мембранных АГ микоплазм является их перекрестная реакция с мембранами клеток эукариот. Хорошо известен факт серологического родства антигенов *M. arthritidis* с АГ различных тканей крысы, в том числе хондроцитов [25]. Высокоиммуногенные гликолипиды мембран *M. pneumoniae* реагируют с антигеном Ii эритроцитов человека. Мембранные АГ *M. pneumoniae* родственны антигенам некоторых тканей человека: мозга, поджелудочной железы, печени, легкого. Перекрестные реакции между антигенами микоплазмы и антигенами тканей индуцируют синтез аутоантител. Тяжесть инфекционного процесса во многом определяется уровнем аутоантител к инфицированным тканям и степенью вовлечения органов в аутоиммунный процесс. Аутоантитела связываются с гомологичными тканевыми АГ, к ним присоединяются компоненты системы комплемента, и образовавшиеся иммунные комплексы повреждают клеточные мембраны и вызывают местное воспаление [2, 11]. Иммунопатологические реакции, обусловленные наличием перекрестно-

реагирующих антигенов, – один из механизмов патогенеза респираторного микоплазмоза и микоплазменных инфекций другой локализации.

Перекрестно-реагирующие АГ обнаружены у *M. hominis* и лейкоцитов, сперматозоидов, тканей тестикул и яичника человека [62]. Частота выявления перекрестно-реагирующих АГ коррелирует с частотой бесплодия мужчин и женщин. Перекрестно-реагирующие АГ обнаружены также у *U. urealyticum* и сперматозоидов человека. В уреаплазме это антигены с молекулярной массой 61, 50 и 25 кДа, а у сперматозоидов это ядерный белок NASP. Он был синтезирован и к нему получены АТ. Эти АТ, а также АТ к уреазе уреаплазмы (UreG) подавляли прикрепление сперматозоидов к яйцеклетке в опытах на мышах; 75% подопытных самок становились бесплодными [77].

Выше приводились сведения о способности убитых клеток микоплазм индуцировать артриты у мышей и кроликов при внутрисуставном введении. При этом у животных, предварительно сенсibilизированных АГ убитых клеток, артриты носили более тяжелый характер. Антигены в составе иммунных комплексов длительно сохранялись в синовии и хряще. Авторы пришли к убеждению, что сохранение перекрестно-реагирующих АГ создает иммунный фон для хронизации процесса [99, 100, 101].

Микоплазмы и их отдельные мембранные АГ оказывают существенное влияние на синтез некоторых цитокинов, играющих важную роль в индукции воспалительной реакции. Так, при исследовании транскрипции генов 38 цитокинов в культуре цервикальных и эпителиальных клеток простаты *in vitro* было установлено, что из испытанных видов микоплазм человека наиболее значительные изменения вызывала *M. fermentans*. Некоторые изменения были транзиторными, другие сохранялись в течение всего срока наблюдения - 9 мес. [106].

Определена природа активных в отношении цитокинов мембранных субстанций. У *M. fermentans* это липопротеин с молекулярной массой 43 кДа. Он активизирует ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 в моноцитах и макрофагах человека [29, 63]. Липопротеины *M. hominis* P50 и P100 индуцируют синтез ИЛ-8 в макрофагах человека, а при микоплазменной инфекции мышей активизируют синтез ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ . Причем при смешанной инфекции с другими бактериями уровень этих ИЛ значительно выше, чем при моноинфекциях [50]. *M. hominis* индуцирует синтез ИЛ-8 в альвеолярных эпителиальных клетках [53], а ИЛ-10 - в дендритных клетках человека [76]. Антигены *M. pneumoniae*, напротив, акти-



вируют продукцию ИЛ-10, но подавляют синтез ИЛ-4 в клетках селезенки мыши [26]. Активирующий эффект проявляли только штаммы, прикрепляющиеся к стеклу и, следовательно, имеющие адгезины гликопротеиновой природы.

Внутриутробная инфекция *U. urealyticum* сопровождается значительным увеличением концентрации ИЛ-8 в амниотической жидкости и крови пупочного канатика [104], а в крови детей с низкой массой тела (1250 г), инфицированных *U. urealyticum*, отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8, а также подавление выработки ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 [60], что способствует развитию хронического воспаления и созданию условий для вторичной инфекции. В мононуклеарах синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом и другими заболеваниями суставов уровень ИЛ-10 был увеличен у 82,2%, ИЛ-4 – у 17% больных. Индукция цитокинов воспаления липопротеинами микоплазм – одно из звеньев патогенеза заболеваний суставов, ассоциированных с микоплазмами [45].

Практически все изученные активаторы синтеза цитокинов микоплазм являются липопротеинами. Они обнаруживаются у микоплазм почти с такой же частотой, как ЛПС у бактерий. У микоплазменных липопротеинов есть уникальная NH<sub>2</sub>-терминальная аминокислота N-ацил-S-диацилглицерин-цистеин со свободным N-концом, связывающаяся с Toll-like-рецепторами и CD14 и определяющая высокую активность микоплазм в отношении синтеза цитокинов. Перитонеальные макрофаги, дефектные по этим рецепторам, и незрелые дендритные клетки человека не связываются с липопротеинами и не секретируют ФНО и ИЛ-12. Липопротеины через сигнальные Toll-like-рецепторы активируют транскрипционный ядерный фактор NF- $\kappa$ B и активаторный белок A-1. Toll-like-рецепторы способны распознавать эволюционно консервативные молекулярные структуры микоплазм, в результате чего через адапторные молекулы MyD88, TRAF6 и каскад киназ происходит активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, который в свою очередь обеспечивает экспрессию генов цитокинов, генов, контролирующих клеточную дифференцировку, выживаемость и пролиферацию, регулируя тем самым врожденный и адаптивный иммунный ответ. При этом значительно обогащается секреция ФНО и других цитокинов [67].

Убитые нагреванием клетки микоплазм и микоплазменные липопротеины могут вызывать и другие эффекты, не связанные с синтезом цитокинов. MALP-2-липопротеид, обнаруженный впервые у *M. arthritidis*, а затем у многих других

видов микоплазм, стимулирует, а затем подавляет экспрессию антигенов класса II ГКС на перитонеальных макрофагах, что приводит к подавлению презентации антигенов. Микоплазменные липопроотеины регулируют экспрессию молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) [34], способной активировать комплемент и стимулировать резорбцию костной ткани.

Таким образом, патогенез урогенитальной микоплазменной инфекции во многом определяется биологическими свойствами возбудителей и особенностью реакции системы иммунорезистентности в ответ на внедрение патогенов в макроорганизм. Наряду с возникновением характерных воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, урогенитальные микоплазмы и их антигены обладают иммунопатологическим и антиапоптозным эффектами, а также вызывают хромосомные абберации, что, в свою очередь, может приводить к аутоиммунным реакциям, присоединению вторичной инфекции и опухолевой трансформации эукариотических клеток. Вышеуказанные механизмы также лежат в основе возникновения мужского и женского бесплодия.

#### **Литература:**

1. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 23с.
2. Горина Л.Г., Гончарова С.А. Раковская И.В., Кузьменко Л.Г. Частота обнаружения антигенов микоплазм в свободном состоянии и в составе циркулирующих иммунных комплексов у детей с бронхиальной астмой. Ж. микробиолог. 2006. №4: 85-88.
3. Джикидзе Э.К., Марантиди А.Н., Балаева Е.Я. и др. Микоплазмы обезьян и их роль в патологии. Вестн. АМН СССР. 1987. №10: 23-27.
4. Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 146 с.
5. Кисина В.И., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В. и др. Экспериментальное моделирование воспалительного процесса в органах мочеполовой системы с *U.urealyticum* различных биоваров. Вестн. дермат. и венер. 2003. № 3: 9-12.
6. Кульберг А.Я. Рецепторы клеточных мембран. М.: Высшая школа, 1987. 702 с.
7. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложнённого острого цистита и пиелонефрита у взрослых: пособие для терапевтов, урологов, акушеров-гинекологов, клинических фармакологов. М., 2000. 365 с.
8. Мавров И.И. Клинико-морфологическая характеристика хламидийного сальпингита. Вест. дерматол. и венерол. 1994. Т.4: 18-22.
9. Мавров И.И. Половые болезни: энцикл. справ. К.: Укр. энцикл.; М.: "АСТ-Пресс", 1994. 243 с.
10. Марантиди А.Н., Джикидзе Э.К., Крылова Р.И. и др. Экспериментальная микоплазменная инфекция урогенитального тракта у обезьян. Ж. микробиолог. 1987. № 1: 87-90.
11. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. 288 с.
12. Раковская И.В., Вульфвич Ю.В.. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. М.: Ассоциация САНАМ, 1995. 68 с.

13. Ришук С.В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнёров: Дисс. ... доктора мед. наук. СПб., 2006. 400 с.
14. Руденко А.В. Роль *M. hominis* в этиологии и патогенезе нефрологических и урологических заболеваний: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Киев, 1985. 64 с.
15. Фофанова И.Ю. Роль микоплазменной инфекции в акушерстве и гинекологии. Гинекология. 2000. № 3(3): 72-73.
16. Чернова О.А. Биохимические аспекты патогенеза при персистенции микоплазм у человека. Автореф. дис. докт...биол. наук. М., 1997. 57 с.
17. Щабляков Д.В., Логунов Д.Ю., Зубкова О.В. Микоплазменная инфекция *N. arginini* ведет к конститутивной активации NF- $\kappa$ B и подавлению апоптоза в клетках, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы TLR2/6. Мол. генетика, микробиол. и вирусол. 2008. №4: 6-10.
18. Anagrus C., Loré B., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. Sex Transm Infect. 2005. Vol. 81: 458-462.
19. Badalyan R.R., Fanarjyan S.V., Aghajanyan I.G. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia. 2003. V. 35, № 5: 263-265.
20. Bendjennat M., Blanchard A., Loutfi M. et al. Role of *Mycoplasma penetrans* endonuclease P40 as a potential pathogenic determinant. Infect. Immun. 1999. Vol. 67. N9: P. 4456-4462.
21. Brown D.R., Whitcomb R.F., Bradbury J.M. Revised minimal standards for description of new species of the class Mollicutes (division Tenericutes). Int. J.Syst. Evol. Microbiol. 2007. V.57 (Pt 11): P.2703-2719.
22. Brown M.B., Cassell G.H., Taylor-Robinson D. et al. Measurement of antibody to *Ureaplasma urealyticum* by an enzyme-linked immunosorbent assay and detection of antibody responses in patients with nongonococcal urethritis. J. Clin. Microbiol. 1983. V. 17, № 2: P.288-295.
23. Brunner H., Weidner W., Schiefer H.G. Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. J. Infect. Dis. 1983. V. 147, № 5: 807-813.
24. Burstein G.R., Zenilman J.M. Nongonococcal urethritis – a new paradigm. Clin. Infect. Dis. 1999. V. 28, Suppl. 1: P.66-73.
25. Cahill J., Cole B., Wiley B., Ward J. Role of Biological Mimicry in the Pathogenesis of Rat Arthritis Induced by *Mycoplasma arthritidis*. Infect. Immun. 1971. Vol. 3, N1: P.24-35.
26. Chang M-W., Kim K-H., Park In-Dal. et al. Effect of *Mycoplasma pneumonia* antigen on the production of IL-4, IL-6 and IL-10 in spleen cells in mice. 13th Int. Congr. of IOM, Fukuoka, 2000: 159.
27. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A. et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. Lancet. 2002. Vol.359: 765-766.
28. Cohen C.R., Mugo N.R., Astete S.G. et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Sex. Transm. Infect. 2005. Vol.81: 463-466.
29. Colin R., Guadarrama M., Meesner M. et al. Immunostimulatory surface molecules of the urogenital mycoplasmas *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. 13th Int. Congr. of IOM, Fukuoka, 2000: 79.
30. Cunha R.A., Koiffman C.P., Souza D.H. et al. Clastogenic effects of different *Ureaplasma urealyticum* serovars on human chromosomes. Braz. J. Med. Biol. Res. 1997. Vol. 30, № 6: 749-57.
31. De Campos D.A., Nogueira A. et al. Inflammatory smears in cervicovaginal cytology. A finding meaning infection. Acta Med. Port. 1997. Vol. 10, № 10: 637-641.
32. Delavierre D. Orchi-epididymitis. Review. Ann. Urol. 2003. V. 37, № 6: 322-38.
33. Dewan B., Sharma M., Nayak N. et al. Upper urinary tract stones & *Ureaplasma urealyticum*. Indian J. Med. Res. 1997. V. 105: 15-21.
34. Dong L., Shibata K., Sawa Y. et al. Transcriptional activation of mRNA of intercellular adhesion molecule 1 and induction of its cell surface expression in normal human gingival fibro-

- blasts by *Mycoplasma salivarium* and *Mycoplasma fermentans*. *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67, N6: 3061-3065.
35. Eheifer T.A., Forsyth P.S., Durfee M.A. et al. Nonspecific vaginitis: role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole. *N. Engl. J. Med.* 1978. V. 298: 1429-1434.
  36. Falk L., Fredlund H., Jensen J. S. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex. Transm. Infect.* 2005. Vol.81: 73-78.
  37. Feng S.H., Lo S.C. Lipid extract of *Mycoplasma penetrans* proteinase K-digested lipid-associated membrane proteins rapidly activates NF-kappaB and activator protein 1. *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67. N6: 2951-2956.
  38. Fukushima T., Kobayashi K., Kasama T. et al. Inhibition of interleukin 2 by serum in healthy individuals and in patients with autoimmune disease. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1987. V. 84, № 2: 135-141.
  39. Garcia J., Lemercier B., Roman-Roman S., Rawadi G. *Mycoplasma fermentans*-derived synthetic lipopeptide induces AP-1 and NF-kappaB activity and cytokine secretion in macrophages via the activation of mitogen-activated protein kinase pathways. *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, N51: 34391-34398.
  40. Grattard F., Pozzetto B., de Barbeyrac B. et al. Arbitrarily-primed PCR confirms the differentiation of strains of *Ureaplasma urealyticum* into two biovars. *Mol. Cell. Probes.* 1995. V. 9, № 6: 383-389.
  41. Haggerty C.L. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2008. Vol.21: 65-69.
  42. Haggerty C.L., Totten P.A., Astete S.G. et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.* 2008. Vol.84: 338-342.
  43. Hall R., Agarwal S., Kestler D. Induction of leukemia cell differentiation and apoptosis by recombinant P48, a modulin derived from *Mycoplasma fermentans*. *Bioch.Bioph.Res Commun.* 2000. Vol. 269, N1: 284-289.
  44. Hopfe M., Henrich B. OppA, the ecto-ATPase of *Mycoplasma hominis* induces ATP release and cell death in HeLa cells. *BMC Microbiol.* 2008. Vol. 8: 55.
  45. Horowitz Sh. *Mycoplasmas* and *Chlamydia* activate human synoviae mononuclear cells, to secrete proinflammatory Th1 and Th2 cytokines / Sh. Horowitz, B. Evinson, R. Maor, J. Horowitz // 13th Int. Congr. of IOM, Fukuoka. – 2000. – P.113-114.
  46. Jagielski M. Biological properties of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* isolated from patients with urethral inflammations. III. Occurrence of serological types of *U. urealyticum* among the strains isolated from healthy men those with urethral inflammations, and their sexual partners. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 1987. V. 39, № 4: 245-60.
  47. Jensen J. S. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2004. Vol.18: 1-11.
  48. Jeremias J., Giraldo P., Durrant S. et al. Relationship between *Ureaplasma urealyticum* vaginal colonization and polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 180, N3: 912-914.
  49. Keski Nisula L., Kirkinen P., Katila M.L. et al. Amniotic fluid *U. urealyticum* colonization: significance for maternal periparturient infections at term. *Am. J. Perinatol.* 1997. V.14, № 3: 151-156.
  50. Kim K., Chang M., Sung M., Rhew H. Effects of mycoplasmas antigens on production of interleukin-6 and interferon gamma mice. 13th Int. Congr. of IOM, Fukuoka, 2000: 166.
  51. Kohn F.M., Erdmann I., Oeda T. et al. Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia.* 1998. V. 30, Suppl. 1: 73-80.
  52. Krohn M.A. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women / M.A. Krohn, S.L. HiUier, D.A. Eschenbach // *J. Clin. Microbiol.* – 1989. – V. 7. –

- P.1266-71.
53. Kruger T., Baier J. Induction of neutrophil chemoattractant cytokines by *Mycoplasma hominis* in alveolar type II cells. *Infect. Immun.* 1997. Vol. 65, N12: 5131-5136.
  54. Kundsinn R., Ampola M., Streeter S., Neurath P. Chromosomal aberrations induced by T strains mycoplasmas. *J. Med. Genet.* 1971. Vol. 8, N2: 181-187.
  55. Levy R., Layani-Milon M.P., D'Estaing G.S. et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization. *Int. J. Androl.* 1999. V. 22, № 2: 113-118.
  56. Li Y.H., Chen M., Brauner A. *Ureaplasma urealyticum* induces apoptosis in human lung epithelial cells and macrophages. *Biol. Neonate.* 2002. Vol. 82, N3: 166-173.
  57. Lo Sh.-Ch. Apoptotic, antiapoptotic, clastogenic and oncogenic effects. In: *Molecular Biology and Pathology of Mycoplasmas* / Eds. Razin Sh., Herrmann R., NY., "Kluwer Academic". 2002: 403-416.
  58. Logunov D.Y., Scheblyakov D.V., Zubkova O. et al. *Mycoplasma* infection suppresses p53, activates NF-kappaB and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation. *Oncogene.* 2008. Vol. 27: 4521-4531.
  59. Manhart L.E., Critchlow C.W., Holmes K.K. et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187: 650-657.
  60. Manimtim W., Hasday J., Hester L. *Ureaplasma urealyticum* modulates endotoxin-induced cytokine release by human monocytes derived from preterm and term newborns and adults. *Infect. Immun.* 2001. Vol. 69, N6: 3906-3915.
  61. Mardh P.A., Elshibly S., Rallings I. et al. Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis*. *J. Obstet. Gynecol.* 1997. № 2: 173-178.
  62. Mathur S., Genco P., Møller B., Mårdh P.-A. Antibodies to microbial, leukocyte and organ antigens. *J. Reprod. Immunol.* 1985. Vol. 8, N4: 353-358.
  63. Matsumoto M., Nishiguchi M., Texeuchi O. et al. *Mycoplasma fermentans* lipoprotein M 161 Ag-induced cell activation is mediated by Toll-like receptor 2. 13 th Int. Congr. of IOM, Fukuoka, 2000: 77.
  64. Misawa S., Aoshima M., Takaku H. et al. High-level expression of *Mycoplasma arginine deiminase* in *Escherichia coli* and its efficient renaturation as an anti-tumor enzyme. *J. Biotechnol.* 1994. Vol. 36, N2: 145-155.
  65. Moller B.R., Freundt E.A. Monkey animal model for study of mycoplasmal infections of the urogenital tract. *Sex. Transm. Dis.* 1983. V. 10, Suppl. 4: 359-362.
  66. Moller B.R. The role of mycoplasmas in upper genital tract of women. *Sex. Transm. Dis.* 1983. V. 10, Suppl. 4: 281-284.
  67. Muhlradt P. Immunomodulation by mycoplasmas: artifacts, facts and active molecules. In: *Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas* / Eds. Razin Sh., Herrmann R. NY, 2002: 445-472.
  68. Paavonen J., Miettinen A., Stevens C.E. et al. *Mycoplasma hominis* in nonspecific vaginitis. *Sex. Transm. Dis.* 1983. V.10, Suppl. 4: 271-275.
  69. Paddenbergh R., Weber A., Wulf S., Mannherz H. *Mycoplasma nucleases* able to induce internucleosomal DNA degradation in cultured cells possess many characteristics of eukaryotic apoptotic nucleases. *Cell Death Differ.* 1998. Vol. 5, N6: 517-528.
  70. Patai K., Fuzi M., Kanjo A.H. et al. Severe genital mycoplasma infection following cesarean section. *Orv. Hetil.* 1998. V. 139, № 11: 641-643.
  71. Potts J.M., Ward A.M., Rackley R.R. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology.* 2000. V. 55, № 4: 486-489.
  72. Priestley C.J., Jones B.M., Dhar J. et al. What is normal vaginal flora? *Genitourin. Med.* 1997. V. 73, № 1: 23-28.
  73. Rawadi G., Garcia J., Lemercier B., Roman-Roman S. Signal transduction pathways involved in the activation of NF-kappa B, AP-1, and c-fos by *Mycoplasma fermentans* membrane lipo-

- proteins in macrophages. *J. Immunol.* 1999. Vol. 162, N4: 2193-2203.
74. Robinson I.M., Freundt E.A. Proposal for an amended classification of anaerobic Mollicutes. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1987. V. 37: 78-81.
  75. Sacht G., Märten A., Deiters U. Activation of nuclear factor-kappa B in macrophages by mycoplasmal lipopeptides. *Eur. J. Immunol.* 1998. Vol. 28, N12: 4207-4212.
  76. Scott K., Manunta M., Germain C. et al. Qualitatively distinct patterns of cytokines are released by human dendritic cells in response to different pathogens. *Immunology.* 2005. Vol. 116, N2: 245-254.
  77. Shi J., Yang Z., Wang M. Screening of an antigen target for immunocontraceptives from cross-reactive antigens between human sperm and *Ureaplasma urealyticum*. *Infect. Immun.* 2007. Vol. 75, N4: 2004-2011.
  78. Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. A dipalmitoylated lipoprotein from *Mycoplasma pneumoniae* activates NF- $\kappa$ B through TLR1, TLR2, and TLR6. *Immunol.* 2005. Vol. 175: 4641-4646.
  79. Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. Triacylated lipoproteins derived from *Mycoplasma pneumoniae* activate nuclear factor-kappaB through toll-like receptors 1 and 2. *Immunology.* 2007. Vol. 121, N4: 473-483.
  80. Shortliffe L.M., Sellers R.G., Schachter J. The characterization of nonbacterial prostatitis: search for an etiology. *Urol.* 1992. V.148: 1461-1466.
  81. Simms I., Eastick K., Mallinson H. et al. Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.* 2003. Vol.79. 154-156.
  82. Simpson T., Oh M.K. Urethritis and cervicitis in adolescents. *Adolesc. Med. Clin.* 2004. V. 15, № 2: 253-71.
  83. Skerk V., Schonwald S., Krhen I. et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002. V.19, № 6: 471-474.
  84. Smetana Z., Dulitzky M., Movshovitz M. et al. Selected epidemiological features of herpes genitalis in Isra-el based on laboratory data. *Isr. J. Med. Sci.* 1994. V. 30, № 5-6: 375-379.
  85. Stray-Pedersen B. Repercussion of mycoplasmas on male and female sterility. *Acta Eur. Fertil.* 1985. V. 16, № 2: 101-105.
  86. Svenstrup H.F., Fedder J., Abraham-Peskir J. et al. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2003. Vol.18: 2103–2109.
  87. Tarshis M.A., Migoushi-na V.L., Ladygina V.G. et al. Transport activity of mouse spleen lymphocytes after their interaction in vitro with *Acholeplasma laidlawii* cells. *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. [A].* 1983. V. 255, № 4: 518-523.
  88. Taylor-Robinson D., Furr P.M. Genital mycoplasma infections. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1997. V. 109, № 14-15: 578-583.
  89. Taylor-Robinson D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 24, №3: 498-514.
  90. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. The genital mycoplasmas (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1980. V. 302, № 19: 1063-1067.
  91. Taylor-Robinson D. The history of nongonococcal urethritis. Thomas Parran Award Lect. *Sex. Transm. Dis.* 1996. V. 23, № 1: 86-91.
  92. Taylor-Robinson D., Csonka G.W. Recent Adv. In: *Sex. Trans. Dis.* /Ed. Harris J.R.W. London: Churchill Livingstone, 1981: 186.
  93. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. Mycoplasmas in human genitourinary infections / In: *The Mycoplasmas. Vol. 2. – Host- Parasite Relationships* / Tully J.G., Whitcomb R.F., eds. New York, Academic Press. 1979: 307-366.
  94. Texier J., Clerc M.T., Bebear C. et al. Experimental magnesium ammonium phosphate lithiasis induced by *Ureaplasma* in the rat. *Nephrologie.* 1984. V. 5, № 5: 222-224.
  95. Tsai S., Wear D.J., Shih J.W., Lo S.C. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92, N22: 10197-

- 10201.
96. Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M., Rose D.L. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet*. 1981: 1288-1291.
  97. Tully J.G., Taylor-Robinson D., Rose D.L. et al. Urogenital challenge of primate species with *Mycoplasma genitalium* and characteristics of infection induced in chimpanzees. *J. Infect. Dis.* 1986. Vol. 153: 1046-1054.
  98. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol.18, №4: 757-89.
  99. Washburn L., Cole B., Gelman M., Ward J. Chronic arthritis of rabbits induced by mycoplasmas. I. Clinical, microbiologic and histologic features. *Arthritis Rheum.* 1980. Vol. 23, N7: 825-836.
  100. Washburn L., Cole B., Ward J. Chronic arthritis of rabbits induced by mycoplasmas. II. Antibody response and the deposition of immune complexes. *Arthritis Rheum.* 1980. Vol. 23, N7: 837-845.
  101. Washburn L., Cole B., Ward J. Chronic arthritis of rabbits induced by mycoplasmas. III. Induction with nonviable *Mycoplasma arthritidis* antigens. *Arthritis Rheum.* 1982. Vol. 25, N8: 937-946.
  102. Watson H.L., Blalock D.K., Cassell G.H. Variable antigens of *Ureaplasma urealyticum* containing both serovar-specific and serovar-cross-reactive epitopes. *Infect. Immun.* 1990. V.58, №11: 3679-3688.
  103. Witebsky E. Organ-specific autoantibodies. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1965. V. 124, № 1: 29-36.
  104. Witt A., Berger A., Gruber C.J., Petricevic L., Apfalter P., Husslein P. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. *J. Perinat. Med.* 2005. Vol. 33, N1: 22-26.
  105. Xiao L., Glass J.I., Paralanov V. et al. Detection and characterization of human *Ureaplasma* species and serovars by real-time PCR. *J. Clin Microbiol.* 2010. Vol.48, №8: P.2715-23.
  106. Zhang S., Wear D., Lo S. Mycoplasmal infections alter gene expression in cultured human prostatic and cervical epithelial cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2000. Vol. 27, N1: 43-50.
  107. Zhang Sh., Lo S.C. Effect of mycoplasmas on apoptosis of 32D cells is species-dependent. *Current Microbiol.* 2007. Vol. 54, N5: 388-395.

Поступила 4 марта 2013 г.

(Контактная информация: **Рищук Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; сайт: [www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru). Тел.: +7 (911) 232-85-63; +7 (921) 333-72-99; [s.rishchuk@mail.ru](mailto:s.rishchuk@mail.ru); <http://рищук.пф>; <http://rishchuk.ru>).