

© Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Григорьева Г.И., 2019

УДК 579.61

МЕХАНИЗМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ

Е.А. Колесникова, Н.Ф. Бруснигина, Г.И. Григорьева

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp.) преобладают в настоящее время в этиологии инфекций урогенитального тракта и отличаются высоким уровнем генетического полиморфизма, ответственного за возникновение их антибиотикорезистентности. В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных исследователей о механизмах устойчивости микоплазм и уреаплазм к антибиотикам, рассмотрены вопросы приобретения микоплазмами детерминант антибиотикорезистентности.

Новые знания о механизмах устойчивости являются важной теоретической базой для совершенствования мероприятий по ограничению и предупреждению распространения антибиотикорезистентных бактерий.

Ключевые слова: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, механизмы устойчивости, макролиды, фторхинолоны, тетрациклины.

Для цитирования: Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Григорьева Г.И. Механизмы антибиотикорезистентности урогенитальных микоплазм // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 45–49. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-45-49>

E.A. Kolesnikova, N.F. Brusnigina, G.I. Grigor'eva □ ANTIBIOTIC RESISTANCE MECHANISMS OF UROGENITAL MYCOPLASMAS □ Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Str., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.

Urogenital mycoplasmas (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp.) currently prevail in the etiology of infections of the urogenital tract and are characterized by a high level of genetic polymorphism responsible for the occurrence of their antibiotic resistance. The review presents the data of domestic and foreign researchers on the resistance mechanisms of mycoplasmas and ureaplasmas to antibiotics and considers the acquisition by mycoplasmas of antibiotic resistance determinants. New knowledge of resistance mechanisms is important theoretical basis for improving measures to limit and prevent the spread of antibiotic resistant bacteria.

Keywords: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, resistance mechanisms, macrolides, fluoroquinolones, tetracyclines.

For citation: Kolesnikova E.A., Brusnigina N.F., Grigor'eva G.I. Mekhanizmy antibiotikorezistentnosti urogenital'nykh mikoplazm [Antibiotic resistance mechanisms of urogenital mycoplasmas]. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya, 2019, no. 8 (317), pp. 45–49. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-45-49>

Неуклонный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов является одной из глобальных медико-биологических и социальных проблем [3, 5, 12]. Распространение резистентных штаммов бактерий создает серьезные угрозы здоровью населения, в том числе и репродуктивному. Актуальность данной проблемы подтверждается вниманием к ней специалистов разных профилей [2, 6, 7, 9]. Растет количество научных исследований, посвященных данной проблеме. Так, в базе данных PubMed за последние пять лет опубликовано более 55 000 работ. Массовое, нередко бесконтрольное назначение в терапии заболеваний и применение антибиотиков в различных областях народного хозяйства (сельском хозяйстве, ветеринарии, пищевой промышленности) создает селективные условия для эволюции антибиотико-устойчивых микроорганизмов [3, 5, 12]. Вследствие этого условно-патогенные бактерии, в частности, урогенитальные микоплазмы приобретают устойчивость к антибактериальным препаратам, применяемым в терапии воспалительных заболеваний органов урогенитального тракта различной локализации [2, 8, 13, 14]. В настоящее время разработана Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г., приоритетными задачами которой являются изучение механизмов возникновения резистентности, мониторинг ее распространения и повышение

осведомленности населения о рациональном применении противомикробных лекарственных препаратов. Для их реализации на современном этапе необходимо использовать комплексный подход, включающий в себя классические микробиологические методы и современные молекулярно-генетические технологии. В нашем обзоре обобщены и проанализированы современные данные о механизмах формирования устойчивости микоплазм и уреаплазм к антибиотикам.

Современные представления о распространенности и антибиотикорезистентности урогенитальных микоплазм. На сегодняшний день как в Российской Федерации, так и за рубежом отсутствуют официальные данные о частоте выявления штаммов *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., поэтому показатели распространенности микоплазм и уреаплазм среди различных групп населения весьма противоречивы. По данным зарубежных авторов, частота выявления *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. колеблется в зависимости от нозологической формы заболевания, возраста и социального статуса больного в широких пределах от 3,7 до 87 % [15–17, 21–23]. Результаты исследования российских авторов [1, 4, 6, 7] показали, что частота обнаружения *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. у клинически здоровых людей варьирует от 10 до 50 %, увеличиваясь при урогенитальной патологии до 80 %, а *Mycoplasma genitalium* — от 7 до 41,7 % при

воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

В настоящее время для элиминации урогенитальных микоплазм применяются препараты, блокирующие репликацию и транскрипцию ДНК в бактериальной клетке (фторхинолоны) и препараты, ингибирующие биосинтез белка на рибосомах (тетрациклины и макролиды) [1, 4, 6, 14]. Однако отечественные и зарубежные авторы отмечают неуклонное повышение устойчивости микоплазм и уреоплазм к антибиотикам, наиболее часто применяемых при терапии урогенитальных инфекций (фторхинолоны, макролиды и тетрациклины) [4, 6, 14, 15, 21–23].

Информация о распространенности антибиотикорезистентных штаммов микоплазм и уреоплазм на основании данных литературы представлена в таблице.

Данные, представленные зарубежными и отечественными исследователями, свидетельствуют о широком распространении штаммов *Mycoplasma genitalium*, устойчивых к макролидам. В странах Европы доля макролид-резистентных штаммов *Mycoplasma genitalium* составляет от 5 до 25 %; в Австралии – 36–43 %; в Японии – 29–47 %; в США – 48 % [9, 18, 22].

Сведения о механизмах формирования резистентности у микоплазм и уреоплазм базируются на результатах исследования устойчивости традиционных бактерий: *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [10, 13, 14, 20].

Известно, что антибиотикорезистентность микроорганизмов бывает природная и приобретенная (рис. 1).

Из-за отсутствия у микоплазм и уреоплазм клеточной стенки они обладают природной устойчивостью к антибиотикам, нарушающим процессы биосинтеза клеточной стенки, а именно к гликопептидам, фосфомицину и бета-лактамам. Неэффективными в отношении урогенитальных микоплазм являются сульфаниламиды, налидиксовая кислота, рифампицин и др. [10, 14].

Механизмы, лежащие в основе приобретенной антибиотикорезистентности, можно разделить на три группы:

– первый механизм определяет невосприимчивость бактерий к определенным группам антибактериальных препаратов и связан с их морфологическими особенностями;

– второй механизм связан с наличием в бактериальном геноме генетических детерминант, кодирующих белки, которые способны ферментативно разрушать антибиотик, модифицировать клеточную мембрану, тем самым препятствуя проникновению препарата внутрь бактериальной клетки;

– третий механизм антибиотикорезистентности обусловлен точечными мутациями в генах, кодирующими мишени антибактериальных препаратов, а также белками, участвующими в процессах обратного транспорта и клеточной проницаемости [10].

Существенная роль в формировании антибиотикорезистентности бактерий принадлежит процессам эффлюкса, ответственным за активное выведение антибиотиков из клетки [13, 14]. Пять эффлюксных систем – ABC (ATP-binding cassette superfamily), SMR (small multidrug resistance family), MATE (Multidrug and toxic compound extrusion family), RND

Таблица. Частота распространенности резистентных форм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* в разных странах

Table. The prevalence rate of resistant forms of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma spp.* in different countries

Страна	Устойчивость штамма к препарату			
	<i>M. hominis</i>		<i>Ureaplasma spp.</i>	
	Препарат	Частота выявления, %	Препарат	Частота выявления, %
Турция	офлоксацин	60,0	офлоксацин	92,6
	ципрофлоксацин	40,0	ципрофлоксацин	85,2
Сербия	азитромицин	22,2	азитромицин	22,2
	эритромицин	22,2	эритромицин	22,2
	тетрациклин	86,5	тетрациклин	86,5
	кларитромицин	83,8	кларитромицин	83,8
Корея	ципрофлоксацин	87,6	ципрофлоксацин	94,7
	офлоксацин	23,7	офлоксацин	80,9
	доксициклин	26,5	тетрациклин	5,9
Иран	ципрофлоксацин	70,0	ципрофлоксацин	78,1
	офлоксацин	60,0	офлоксацин	62,5
	тетрациклин	40,0	эритромицин	56,2
	эритромицин	40,0	тетрациклин	50,0
Африка	эритромицин	97,0	ципрофлоксацин	80,0
	тетрациклин	73,0	тетрациклин	27,0
Куба	эритромицин	94,0	эритромицин	46,1
	офлоксацин	70,0	офлоксацин	64,3
	тетрациклин	58,0	тетрациклин	31,2
Румыния	азитромицин	33,3	азитромицин	30,5
	кларитромицин	33,3	кларитромицин	9,1
	эритромицин	33,3	эритромицин	16,1
	тетрациклин	33,3	тетрациклин	16,1
	офлоксацин	33,3	офлоксацин	16,1



Рис. 1. Механизмы резистентности урогенитальных микоплазм к антибактериальным препаратам

Fig. 1. Mechanisms of urogenital mycoplasmas resistance to antibacterial drugs

(resistance-nodulation-cell division superfamily) и MFS (major facilitator superfamily) участвуют в адаптации классических бактерий к антибиотикам [19] (рис. 2).

Экспериментально установлено, что в процессе возникновения устойчивости к антибиотикам урогенитальных микоплазм ведущую роль занимает эффлюксная система ABC-транспортеров [19].

У ряда видов урогенитальных микоплазм не всегда удается установить механизм антибиотикорезистентности, что свидетельствует о наличии у них более сложных, не описанных ранее механизмов адаптации к действию антибиотиков [13, 14].

Молекулярные механизмы резистентности к препаратам фторхинолонового ряда. Антибактериальная активность препаратов фторхинолонового ряда заключается в ингибировании ключевых ферментов бактериальной клетки – ДНК-топоизомеразы и ДНК-гиразы, участвующих в процессе деления и синтеза ДНК [10, 20].

Механизм устойчивости уреоплазм и микоплазм к препаратам фторхинолонового ряда в большинстве случаев связан с мутациями в области QRDR (Quinolone Resistance-Determining

Region) генов-мишеней – *gyrA* и *gyrB* (А и В субъединицы ДНК-гиразы), *parC* и *parE* (субъединицы А и В топоизомеразы IV) [10, 14, 20]. Чаще всего наблюдается перекрестная устойчивость урогенитальных микоплазм к препаратам этой группы. Уровень резистентности бактерий к фторхинолонам определяется количеством и локализацией мутаций в генах топоизомераз. Обнаружено, что при повышенных концентрациях цiproфлоксацина у микоплазм, не имеющих мутаций по QRDR-локусу, происходит эффлюкс антибиотика из бактериальных клеток [14].

При низких концентрациях цiproфлоксацина происходит его выведение из бактериальной клетки с помощью ABC-транспортеров. В геноме некоторых видов микоплазм найдены гены ABC-типа, аннотированные как MDR-гены (гены множественной лекарственной устойчивости) [14].

На современном этапе развития молекулярно-биологических технологий показано существование альтернативных механизмов формирования устойчивости микоплазм и уреоплазм к фторхинолонам, таких как продуцирование микоплазмами внеклеточных везикул. Везикулы – сферические наноструктуры,

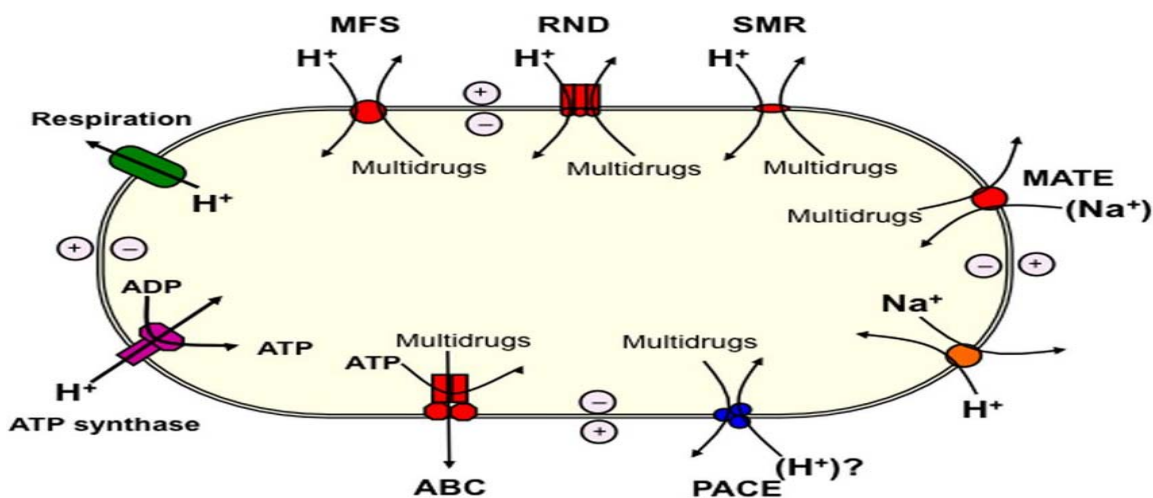


Рис. 2. Основные классы и характеристика эффлюксных систем [19]

Fig. 2. Main classes and characteristic of efflux systems [19]

окруженные двухслойной мембраной, выделяются микоплазменными клетками в оптимальных и стрессовых условиях. В 1996 г. была доказана роль везикул в процессе транспорта генов *gugA*, *gugB*, *parC*, *parE* грамотрицательных бактерий и формировании их резистентности к фторхинолонам [13]. Участие внеклеточных везикул в развитии устойчивости микоплазм к препаратам фторхинолонового ряда впервые было показано на примере *Acholeplasma laidlawii*. Горизонтальный перенос везикулами детерминант резистентности между различными видами бактерий способствует их быстрому распространению в бактериальной популяции [13, 14].

Молекулярные механизмы резистентности к препаратам тетрациклинового ряда. Активность тетрациклинов заключается в угнетении синтеза белка бактерии на рибосомном уровне, блокируя связывание тРНК на А (акцепторном) участке 30S рибосомы [8, 10, 11].

В ряде случаев в процессе формирования устойчивости урогенитальных микоплазм к тетрациклинам принимают участие мобильные генетические элементы (транспозоны (TN) и инсерционные элементы (IS)), переносящие гены между филогенетически неродственными бактериями. Приобретение микоплазмами стрептококковой детерминанты *tetM*, обуславливающей устойчивость к тетрациклину, является примером такого события. Конъюгативный перенос *tetM* детерминанты осуществляет транспозон Tn916 — подвижный генетический элемент, обеспечивающий защиту рибосом от воздействия тетрациклинов [11, 14]. В структуре приобретенной *tetM* детерминанты происходят существенные перестройки под рибосомный профиль микоплазм, поэтому для начала ее функционирования необходимо время [11]. В литературе описаны штаммы микоплазм, чувствительные к тетрациклину и при этом содержащие в геноме *tetM* детерминанту [11]. Известно, что резистентность урогенитальных микоплазм к тетрациклину также может быть обусловлена нуклеотидными заменами в тетрациклин-связывающем блоке 16S рРНК [8, 14].

Молекулярные механизмы резистентности к макролидам. Активность макролидов обусловлена торможением биосинтеза белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы (включая рибосомные L22 и L4, 23S рРНК) [14]. Макролиды характеризуются аффинностью к II и V доменам рРНК. Основными точками взаимодействия макролидов с доменами 23S рРНК являются нуклеотиды в положениях 2058, 2059 и 2505, что препятствует нормальной сборке 50S субъединицы РНК и элонгации цепи [10, 14, 22].

Молекулярные механизмы устойчивости к макролидам у урогенитальных микоплазм связаны с нуклеотидными заменами в центральной петле V домена 23S рРНК, аминокислотными заменами в рибосомных белках L4 и L22, с изменениями структуры 50S субъединицы рибосомы, а также с процессами эффлюкса. Резистентность урогенитальных микоплазм к различным представителям группы макролидов (13-, 15-, 16-членным) связана с нуклеотид-

ными заменами в соответствующих зонах гена 23S рРНК [8, 14]. Следует отметить, что у уреоплазм устойчивость к макролидам может быть также обусловлена метилированием рРНК посредством *erm*-генов (*ermB*) и выведением антибиотиков с помощью продуктов генов *msrA*, *msrB* или *msrD* [13].

Заключение. Таким образом, изложенный в обзоре материал свидетельствует об исключительной сложности механизмов резистентности у микоплазм и уреоплазм. Способность приобретения чужеродного генетического материала и высокий уровень генетического полиморфизма микоплазм и уреоплазм играют ведущую роль в развитии их устойчивости к антибиотикам. Широкая распространенность в природе, генетическая пластичность микоплазм и уреоплазм позволяют рассматривать их в качестве природного резервуара детерминант резистентности. Важным направлением в изучении механизмов формирования резистентности урогенитальных микоплазм является поиск новых, альтернативных путей. Заслуживают особого внимания исследования везикулярного траффика, эффлюксных систем и структурных изменений плазматической мембраны.

На современном этапе новые знания о механизмах устойчивости являются важной теоретической базой для совершенствования мероприятий по ограничению и предупреждению распространения антибиотикорезистентных бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 15–23 см. References)

1. Байтяков В.В., Сыркина М.Г., Радаева О.А. Антибиотикорезистентность культур *U. urealyticum* и *M. hominis*, полученных от жителей Республики Мордовия // Акушерство. Гинекология. 2016. Т. 93. № 1. С. 72–75.
2. Белова А.В., Никонов А.П. Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Альманах клинической медицины. 2015. № 39. С. 140–150.
3. Голуб А.В., Козлов Р.С. Рациональная антибактериальная терапия — путь к сохранению активности антибиотиков // Инфекционные болезни. 2015. № 1. С. 4–9.
4. Заручейнова О.В., Вербов В.Н., Семенов Н.В. Сравнительная оценка чувствительности урогенитальных микоплазм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* к антимикробным препаратам // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов: «От эпидемиологии к диагностике инфекционных заболеваний: подходы, традиции, инновации», 23–25 апреля 2014 г. СПб., 2014. Т. 4. № 1. С. 67–67.
5. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // Русский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 321–323.
6. Кузьмин В.Н., Гусейнзаде М.И. Эффективная антибактериальная терапия микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста // Consilium Medicum. 2014. № 3. С. 49–52.
7. Пандырева О.Н., Аршинский М.И. Частота выявления микоплазм в урогенитальном тракте у беременных женщин методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) // Здравоохранение Дальнего Востока. 2016. № 4. С. 43–47.
8. Плахова К.И. Клиническое значение генетической вариативности генитальных микоплазм // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 2. С. 76–83.
9. Рыжих П.Г., Гущин А.Е. Распространение штаммов *Mycoplasma genitalium*, имеющих мутацию резистентности к макролидам, на территории Российской Федерации (Москва) // Материалы 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Молекулярная диагностика 2014», 18–20 марта, 2014. М., 2014. Т. 1. С. 174–175.
10. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. 2004. Т. 4. С. 263–306.

11. Сорока А.Е., Акопиан Т.А., Тараскина А.М., Савичева А.М., Говорун В.М. Интеграция гена tet(M) в геном *M. hominis* и молекулярное картирование конъюгативного транспозона Tn916 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. Приложение 1. С. 43–43.
12. Тимичева О.А., Глухова Е.С., Андреева А.А., Кузьмина Г.В., Никитина Г.А., Казымова Г.Ф. Антимикробная резистентность, причины распространения и меры борьбы с устойчивостью микроорганизмов // Материалы Международной научно-практической конференции: «Современные исследования природных и социально-экономических систем. Инновационные процессы и проблемы развития естественнонаучного образования», 25–26 октября 2018 г. /Под ред. О.В. Янцер, Д.Н. Липухина, Ю.Р. Ивановой. Екатеринбург, 2018. С. 51–56.
13. Чернов В.М., Чернова О.А., Санчес-Вега Х.Т., Колпаков А.И., Ильинская О.Н. Микоплазменные контаминации клеточных культур: везикулярный трафик у бактерий и проблема контроля инфектогенов // ACTA NATURAE. 2014. Т. 6. № 3 (22). С. 43–54 (русскоязычная версия).
14. Чернова О.А., Медведева Е.С., Музыкантов А.А., Баранова Н.Б., Чернов В.М. Микоплазмы и их устойчивость к антибиотикам: проблемы и перспективы контроля микоплазменных инфекций и контаминаций клеточных культур // ACTA NATURAE (русскоязычная версия). 2016. Т. 8. № 2 (29). С. 27–38.
11. Soroka A.E., Akopian T.A., Taraskina A.M., Savicheva A.M., Govorun V.M. Integratsiya gena tet(M) v genom *M. hominis* i molekulyarnoe kartirovanie kon'yugativnogo transpozona Tn916 [Integration of the tet (M) gene into the *M. hominis* genome and molecular mapping of the conjugative transposon Tn916]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2002, vol. 4, Annex 1, pp. 43–43. (In Russ.)
12. Timicheva O.A., Glukhova E.S., Andreeva A.A., Kuz'mina G.V., Nikitina G.A., Kazymova G.F. Antimikrobnaya rezistentnost', prichiny rasprostraneniya i меры бор'by s ustoychivost'yu mikroorganizmov [Antimicrobial resistance, causes of spread and anti-microbial resistance measures]. *Materiary Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii: «Sovremennye issledovaniya prirodnykh i sotsial'no-ekonomicheskikh sistem. Innovatsionnye protsessy i problemy razvitiya estestvennonauchnogo obrazovaniya», 25–26 oktyabrya 2018 g.* Edited by O.V. Yantser, D.N. Lipukhin, Yu.R. Ivanova. Ekaterinburg, 2018, pp. 51–56. (In Russ.)
13. Chernov V.M., Chernova O.A., Sanches-Vega Kh.T., Kolpakov A.I., Il'inskaya O.N. Mikoplazmennye kontaminatsii kletochnykh kul'tur: vezikul'nyy trafik u bakteriy i problema kontrolya infektozenov [Mycoplasma Contamination of Cell Cultures: Vesicular Traffic in Bacteria and Control over Infectious Agents]. *ACTA NATURAE (russkoyazychnaya versiya)*, 2014, vol. 6, no. 3(22), pp. 43–54. (In Russ.)
14. Chernova O.A., Medvedeva E.S., Muzykantov A.A., Baranova N.B., Chernov V.M. Mikoplazmy i ikh ustoychivost' k antibiotikam: problemy i perspektivy kontrolya mikoplazmennyykh infektsii i kontaminatsii kletochnykh kul'tur [Mycoplasmas and their resistance to antibiotics: problems and prospects for the control of mycoplasma infections and cell culture contamination]. *ACTA NATURAE* 2016, vol. 8, no. 2 (29), pp. 27–38. (In Russ.)

REFERENCES

1. Baityakov V.V., Syrkina M.G., Radaeva O.A. Antibiotikorezistentnost' kul'tur U. urealyticum i *M. hominis*, poluchennykh ot zhitelei Respubliki Mordoviya [Antibiotic resistance of *U. urealyticum* and *M. hominis* crops obtained from residents of the Republic of Mordovia]. *Akusherstvo. Ginekologiya*, 2016, vol. 93, no. 1, pp. 72–75. (In Russ.)
2. Belova A.V., Nikonov A.P. Genital'nye mikoplazmy (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) v strukture infektsionnykh oslozhnenii v akusherstve, ginekologii i perinatologii [Genital mycoplasmas (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) in the structure of infectious complications in obstetrics, gynecology and perinatology]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2015, no. 39, pp. 140–150. (In Russ.)
3. Golub A.V., Kozlov R.S. Ratsional'naya antibakterial'naya terapiya — put' k sokhraneniyu aktivnosti antibiotikov [Rational antibiotic therapy — the way to preserve the activity of antibiotics]. *Infektsionnye bolezni*, 2015, no. 1, pp. 4–9. (In Russ.)
4. Zaruchina O.V., Verbov V.N., Semenov N.V. Sravnitel'naya otsenka chuvstvitel'nosti urogenital'nykh mikoplazm *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma* spp. k antimikrobnym preparatam [Comparative evaluation of the sensitivity of urogenital mycoplasmas *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. to antimicrobial agents]. *Materiary nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov: «Ot epidemiologii k diagnostike infektsionnykh zabolevaniy: podkhody, traditsii, innovatsii»*, 23–25 aprelya 2014 g. Saint-Petersburg, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 67–67. (In Russ.)
5. Kozlov R.S. Rezistentnost' k antimikrobnym preparatam kak real'naya ugroza natsional'noi bezopasnosti [Antimicrobial resistance as a real threat to national security]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2014, no. 4, pp. 321–323. (In Russ.)
6. Kuz'min V.N., Guseinzade M.I. Effektivnaya antibakterial'naya terapiya mikoplazmennoi infektsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Effective antibacterial therapy of mycoplasma infection in reproductive age women]. *Consilium Medicum*, 2014, no. 3, pp. 49–52. (In Russ.)
7. Pandyreva O.N., Arshinskii M.I. Chastota vyavleniya mikoplazm v urogenital'nom trakte u beremennykh zhenshchin metodom polimeraznoi tsepnoi reaktsii v rezhime real'nogo vremeni (PTsR-RV) [Frequency of detection of mycoplasmas in the urogenital tract in pregnant women by the method of real-time polymerase chain reaction (Real-Time PCR)]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, 2016, no. 4, pp. 43–47. (In Russ.)
8. Plakhova K.I. Klinicheskoe znachenie geneticheskoi variablenosti genital'nykh mikoplazm [Clinical value of genetic variability of genital mycoplasmas]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2015, no. 2, pp. 76–83. (In Russ.)
9. Ryzhikh P.G., Gushchin A.E. Rasprostraneniye shtammov *Mycoplasma genitalium*, imeyushchikh mutatsiyu rezistentnosti k makrolidam, na territorii Rossiiskoi Federatsii (Moscow) [Spread of *Mycoplasma genitalium* strains having a mutation of resistance to macrolides on the territory of the Russian Federation (Moscow)]. *Materiary 8-i Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem: «Molekulyarnaya diagnostika 2014»*, 18–20 marta, 2014. Moscow, 2014, vol. 1, pp. 174–175. (In Russ.)
10. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molekulyarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam [Molecular basis of antibiotic resistance]. *Uspekhi biologicheskoi khimii*, 2004, vol. 4, pp. 263–306. (In Russ.)
11. Soroka A.E., Akopian T.A., Taraskina A.M., Savicheva A.M., Govorun V.M. Integratsiya gena tet(M) v genom *M. hominis* i molekulyarnoe kartirovanie kon'yugativnogo transpozona Tn916 [Integration of the tet (M) gene into the *M. hominis* genome and molecular mapping of the conjugative transposon Tn916]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2002, vol. 4, Annex 1, pp. 43–43. (In Russ.)
12. Timicheva O.A., Glukhova E.S., Andreeva A.A., Kuz'mina G.V., Nikitina G.A., Kazymova G.F. Antimikrobnaya rezistentnost', prichiny rasprostraneniya i меры бор'by s ustoychivost'yu mikroorganizmov [Antimicrobial resistance, causes of spread and anti-microbial resistance measures]. *Materiary Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii: «Sovremennye issledovaniya prirodnykh i sotsial'no-ekonomicheskikh sistem. Innovatsionnye protsessy i problemy razvitiya estestvennonauchnogo obrazovaniya», 25–26 oktyabrya 2018 g.* Edited by O.V. Yantser, D.N. Lipukhin, Yu.R. Ivanova. Ekaterinburg, 2018, pp. 51–56. (In Russ.)
13. Chernov V.M., Chernova O.A., Sanches-Vega Kh.T., Kolpakov A.I., Il'inskaya O.N. Mikoplazmennye kontaminatsii kletochnykh kul'tur: vezikul'nyy trafik u bakteriy i problema kontrolya infektozenov [Mycoplasma Contamination of Cell Cultures: Vesicular Traffic in Bacteria and Control over Infectious Agents]. *ACTA NATURAE (russkoyazychnaya versiya)*, 2014, vol. 6, no. 3(22), pp. 43–54. (In Russ.)
14. Chernova O.A., Medvedeva E.S., Muzykantov A.A., Baranova N.B., Chernov V.M. Mikoplazmy i ikh ustoychivost' k antibiotikam: problemy i perspektivy kontrolya mikoplazmennyykh infektsii i kontaminatsii kletochnykh kul'tur [Mycoplasmas and their resistance to antibiotics: problems and prospects for the control of mycoplasma infections and cell culture contamination]. *ACTA NATURAE* 2016, vol. 8, no. 2 (29), pp. 27–38. (In Russ.)
15. Azizmohammadi S. Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* Isolated From Pregnant Women. *Iran Red Crescent Med J.*, 2015, vol. 12, no. 17. DOI: 10.5812/ircmj.17211
16. Bayraktar M.R., Ozerol I.H., Gucluer N., Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010, no. 14, pp. 90–95.
17. Beeton M.L., Chalker V.J., Jones L.C., Maxwell N.C., Spiller O.B. Antibiotic Resistance among Clinical *Ureaplasma* Isolates Recovered from Neonates in England and Wales between 2007 and 2013. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, vol. 60, no. 1, pp. 52–56.
18. Ekiel A., Aptekorz M., Klucinski P., Smolec D., Wiechula B., Jyzwiak J., Martirosian G. Prevalence of Urogenital Mycoplasmas Among Men with NGU in Upper Silesia, Poland. Preliminary Study. *Polish Journal of Microbiology*, 2016, vol. 65, no. 1, pp. 93–95.
19. Fernandez L., Robert E., Hancock W. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 2012, vol. 25, no. 4, pp. 661–681.
20. Kawai Y., Nakura Y., Wakimoto T., Nomiya M., Tokuda T., Takayanagi T. et al. In Vitro Activity of Five Quinolones and Analysis of the Quinolone Resistance-Determining Regions of gyrA, gyrB, parC, and parE in *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* Clinical Isolates from Perinatal Patients in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, vol. 59, no. 4, pp. 2358–2364.
21. Lee M.Y., Kim M.H., Lee W.In., Kang So.Y., Jeon Y.La. Prevalence and Antibiotic Susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in Pregnant Women. *Yonsei Med J.*, 2016, vol. 5, no. 57, pp. 127–1275.
22. Shipitsyna E., Savicheva A., Golparian D., Lagos A.C., Unemo M., Rumyantseva T., Khayrullina G., Guschin A., Edelstein I. et al. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* in five cities in Russia and Estonia. *J. PLOS ONE*, 2017, vol. 12, no. 4, DOI: 10.1371/journal.pone.0175763
23. Zeng X.Y., Xin N., Tong X.N., Wang J.Y., Liu Z.W. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Xi'an, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2016, vol. 8, pp. 3–7.

Контактная информация:

Колесникова Елена Александровна, научный сотрудник лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохина Роспотребнадзора
e-mail: shmelevael@yandex.ru

Contact information:

Kolesnikova Elena, Laboratory Researcher of Metagenomics and Molecular Indication of Pathogens of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology
e-mail: shmelevael@yandex.ru