

Карагандинский государственный медицинский университет

УДК 579:577.2:616-036.22

На правах рукописи

АМИРБЕКОВА ЖАННА ТУЙМЕБАЕВНА

**Оценка распространенности устойчивости *C.trachomatis* к
фторхинолонам на основе изучения мутационного профиля генов-мишеней**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:
к.м.н., доцент Евгеньева И.А.

д.м.н. Азизов И.С.

к.б.н. Эйдельштейн И.А.

Республика Казахстан
Караганда, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Жизненный цикл <i>Chlamydia trachomatis</i> . Таксономия. Классификация	9
1.2 Эпидемиология инфекций, передающихся половым путем, включая <i>C.trachomatis</i>	19
1.3 Спектр клинических проявлений хламидийной инфекции	23
1.3.1 Трахома	23
1.3.2 Хламидийная инфекция у женщин.....	24
1.3.3 Венерическая лимфогранулема	24
1.3.4 <i>C.trachomatis</i> и рак шейки матки	24
1.4 Лечение хламидийной инфекции	26
1.4.1 Особенности лечения при беременности	26
1.4.2 Осложнения, связанные с лечением хламидийных инфекций.....	27
1.4.3 Гетеротипическая резистентность у хламидий.....	27
1.4.4 Резистентность хламидий к индивидуальным классам антибиотиков.....	28
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов полученных результатов....	36
2.2 Методы обследования	37
2.2.1 ПЦР диагностика на наличие <i>C.trachomatis</i> в клиническом образце	37
2.2.2 Анализ мутаций в области QRDR <i>gugA</i> и <i>parC</i> генов методом ПЦР в режиме реального времени	38
2.2.3 Анализ полногеномных данных <i>C.trachomatis</i> на наличие SNP в QRDR регионе <i>gugA</i> и <i>parC</i>	39
2.3 Статистический анализ.....	40
2.4 Лечение. Контроль за излеченностью.....	40
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	42
3.1 Социальный портрет лиц женского пола, обратившихся в медицинское учреждение. Результаты лабораторных исследований	42
3.2 ПЦР детекция мутаций в QRD регионе <i>gugA</i> и <i>parC</i> генов, ассоциированных с резистентностью к фторхинолонам.....	50
3.3 Биоинформатический анализ полногеномных данных <i>C.trachomatis</i>	54
3.4 Результаты клинической и лабораторной излеченности	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	60
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	61
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	80
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	81
ПРИЛОЖЕНИЕ В	83

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Руководство Института Клинических и Лабораторных Стандартов: «Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth informational supplement document. 2010; 30 (1):108–14».

Клинические протоколы МЗ РК. Категория МКБ: Хламидийные инфекции органов малого таза и других (A56.1+) – 2014 год.

Заключение этической комиссии КГМУ № 13 от 11.11.2013 года;.

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.). Отчет о научно - исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие обозначения и сокращения:

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

MIC – minimal inhibitory concentration

МПК – минимальная подавляющая концентрация

АБ – антибиотик

ФХ – фторхинолоны

МГЭ – мобильные генетические элементы

gyrA – DNA gyrase subunit A

parC – DNA topoisomerase IV, subunit A

ПЦР – полимеразная цепная реакция

HRM – high resolution melting

п.о. – пар оснований (длина нуклеотидной последовательности)

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Chlamydia trachomatis, являясь облигатным внутриклеточным бактериальным патогеном, относится к числу одних из самых распространенных возбудителей заболеваний, передающихся половым путем. Важной особенностью данной инфекции является тот факт, что примерно в 75% случаев для женщин и 50% случаев для мужчин данное заболевание протекает, как правило, бессимптомно [1]. Данное обстоятельство обеспечивает распространение хламидийной инфекции в популяции человека, вследствие несвоевременного или отсутствия обращений людей в организации здравоохранения за помощью. Более того, без своевременного и адекватного диагностического подхода и терапии хламидийной инфекции, процесс может перейти с одной стороны в более верхние отделы урогенитального тракта, вызывая новые патологические процессы с тяжелыми последствиями, а с другой стороны, в длительную хроническую инфекционную форму [2, 3].

Выбором препаратов при лечении урогенитальной хламидийной инфекции являются, как правило, макролиды, тетрациклины и препараты фторхинолонового ряда [4]. В последнее время появляются сообщения о возникновении «неуспешной» противохламидийной антибиотикотерапии, которую иногда связывают с появлением резистентности *C. trachomatis* к антибиотикам [5]. В то же время, провести адекватную оценку уровня устойчивости хламидийного патогена к антибиотикам представляет собой крайне трудную задачу, которую сложно решить вследствие ряда объективных причин. Во-первых, проведение контроля излеченности при хламидийной инфекции не всегда выполняется специалистами здравоохранения. Во-вторых, получение информации по антибиотикограмме является крайне сложной задачей, так как хламидии очень сложно культивировать. Ну и в-третьих, порой сложно разделить выявленную хламидию после лечения (не эффективное лечение, отсутствие излеченности) от реинфекции, когда пациент вылечился на самом деле, но к моменту последующего осмотра смог снова инфицироваться.

Проблема антибиотикорезистентности на данный момент является актуальной и хламидийная инфекция не является исключением. Механизмы устойчивости активно изучаются и к настоящему моменту многое уже известно. В то же время, существуют открытые вопросы в полном понимании возникновения и распространения генетических основ антибиотикорезистентности.

Следует понимать, что существуют особенности в жизненном цикле *C. trachomatis* - размножение и развитие хламидий происходит внутри клетки-хозяина. Нахождение активной части жизни во внутриклеточной среде создает сложности при простой экстраполяции понимания распространения генов устойчивости среди обычных грам-отрицательных и грам-положительных бактерий. Тем не менее, были получены фенотипически устойчивые штаммы *C. trachomatis* при культивировании на среде в присутствии антибиотиков в субингибирующих концентрациях.

К сегодняшнему моменту в литературе появляются данные о генетических механизмах возникновения устойчивости хламидий к различным антибактериальным препаратам. Так например, анализ генов мутантных штаммов *C.trachomatis*, появившихся вследствие множественных пассажей в культуре клеток с антибиотиками, показал, что у мутантных изолятов существуют мутации в генах *gyrA* и *parC*, которые ассоциированы с устойчивостью к фторхинолонам [6, 7]. Данный механизм возникновения устойчивости к фторхинолонам вследствие мутаций в генах-мишенях, которые приводя к снижению сродства фторхинолонов и мишеней может быть одним из основным. Тем не менее, на данном этапе существует достаточно мало данных об уровне мутационного профиля в клинических штаммах *C.trachomatis*.

Таким образом, сложилась ситуация, когда с одной стороны появляются сообщения о клиническом неуспешном лечении, а с другой стороны существует недостаточное количество подтверждающих данных, связанные с молекулярно-генетическими механизмами развития устойчивости у хламидийной инфекции. Все это и предопределило поставить перед нами цель по изучению эффективности антимикробной химиотерапии *C.trachomatis* на основе изучения генетических детерминант устойчивости.

Цель исследования

Оценить уровень распространенности устойчивости хламидийной инфекции к фторхинолонам на основе изучения мутаций в QRDR-регионе *gyrA* и *parC* генов.

Задачи исследования

1. Изучить структуру ИППП и определить долю встречаемости *Chlamydia trachomatis* в гинекологической практике женщин;
2. Провести корреляционный анализ на определение факторов, ассоциированных с ИППП;
3. Проанализировать мутации в *gyrA* и *parC* генах QRDR регионе клинических изолятов *C.trachomatis*;
4. Провести биоинформатический анализ полногеномных данных глобальной коллекции *C.trachomatis* для эпидемиологической оценки устойчивости к фторхинолонам.

Научная новизна

Изучены поведенческие факторы, ассоциированные с хламидийной инфекцией на основе многофакторного анализа, показывающие роль раннего дебюта сексуальной жизни в ассоциации приобретения ИППП.

Впервые проведена оценка распространенности уровня устойчивости к фторхинолонам клинических изолятов *C.trachomatis*, выделенных в гинекологической практике г. Караганды на основе анализа мутаций QRDR региона генов топоизомераз. Результаты данного исследования указывают на низкий процент устойчивых штаммов в Карагандинском регионе, что позволяет выбрать ФХ в качестве априорной терапии при хламидийной инфекции.

Впервые проведен сложный *in silico* анализ геномных последовательностей глобальной коллекции на выявление мутаций в генах-мишеней для фторхинолонов с использованием комплекса

биоинформатических программ. Результаты анализа глобальной коллекции хлауказывают на крайне низкую устойчивость *C.trachomatis* к ФХ. Результаты, полученные на клинических штаммах *C.trachomatis* и анализе геномных данных международной коллекции *C.trachomatis* согласуются, указывая на низкий уровень резистентности хламидий к фторхинолонам на текущем этапе.

Практическая значимость

– Низкое распространение устойчивости *C.trachomatis* к фторхинолонам, изученная на основе генетических механизмов резистентности, позволяет использовать фторхинолоны в качестве эмпирической антибактериальной химиотерапии на современном этапе.

– Рекомендовать разработанную в НИИАХ (г. Смоленск) методику определения мутантных штаммов по QRDR региону генов-топоизомераз на основе ПЦР с последующим анализом температурных кривых плавления (HRM анализ) в диагностической практике с целью детекции генетических механизмов устойчивости хламидий к фторхинолонам, с целью подтверждения устойчивости в случаях «клинически» неуспешном лечении.

– Продолжить и расширить исследование по изучению «классических» генетических механизмов устойчивости хламидий к фторхинолонам с целью уточнения эпидемиологической оценки распространенности резистентности на территории Республики Казахстана.

Внедрения результатов в практику

Внедрен принцип лабораторного теста на детекцию устойчивости хламидий к фторхинолонам, а также Разработанная форма анкеты для сбора информации о сексуальном поведении людей с целью оценки риска инфицирования ИППП на основе анализа литературных данных, а также национальных программ по ИППП и рекомендациях ВОЗ, используемые в диссертационной работе, внедрены на кафедре акушерства и гинекологии (Приложение А и Б).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Доля хламидийной инфекции в современной гинекологической практике г. Караганде, оцененная на основе ПЦР диагностики, составила 11% (95% ДИ: 8,57-14,02).

2. Отсутствие клинической симптоматики при половых инфекциях, а также ранее начало половой жизни являются факторами риска заражения ИППП.

3. Низкий уровень распространенности резистентности к фторхинолонам у хламидий, оцененный на определении мутационного профиля в генах-мишенях топоизомераз, позволяет использовать препараты данной группы в качестве эмпирической антибактериальной терапии на современном этапе.

4. In silico исследование с использованием биоинформатического и статистического подходов на основе полногеномных последовательностей патогенов из группы ИППП, включая *C.trachomatis*, является важным, информативным инструментом, который позволяет получить данные не только о наличии/отсутствии мутаций, ассоциированных с устойчивостью, но и генах

резистентности, а также данные о факторах патогенности и внутривидовой кластеризации.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами

Диссертационная работа выполнялась в рамках международного сотрудничества между Карагандинским государственным медицинским университетом (Караганда, Казахстан) и НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России (Смоленск, Россия)

Апробация диссертации

Основные положения и результаты работы докладывались на:

26 Европейском конгрессе клинической микробиологии и инфекционных заболеваний – ECCMID, Амстердам (Нидерланды), 9-12 апреля 2016 года;

XVIII Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии, Москва (Россия), 25-27 мая 2016 г.

Международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: новые пути развития», Караганда (Казахстан), 12 апреля 2016 года

На 25 Европейском конгрессе Акушерства и Гинекологии совместно с 15 конгрессом Турецкого сообщества Гинекологов и Акушеров – EBCOG, Анталия (Турция), 17-21 мая 2017.

XIX Международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, Москва (Россия), 17-19 мая 2017 г.

Международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: новые пути развития», Караганда (Казахстан), 12 апреля 2017 года.

Получен инновационный патент РК №588 от 24.04.2014 года.

Предзащита проходила на заседании научно-экспертной комиссии КГМУ, протокол № 9 от 29 июня 2017 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 работ. В изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки, опубликовано 7 работ. В изданиях, входящих в базу данных Scopus опубликовано 1 статья.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах, состоит из введения, основной части, заключения и списка использованных источников, включающих 259 ссылок на источники. В работе содержится 11 таблиц и 18 рисунков и 3 приложения.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Жизненный цикл *Chlamydia trachomatis*. Таксономия. Классификация

Хламидии являются неподвижными, грамотрицательными, облигатными внутриклеточными паразитами бактериальной природы, поражающие эукариотические клетки с характерным циклом развития для их репликации [8]. В древних китайских и египетских манускриптах были найдены описания «хламидиоподобной» болезни глаз человека, напоминающей болезнь, известную сейчас как трахома (перевод с лат. «грубый глаз»). В 1907 году Хальбершtedтер и фон Провазек, работающие на Яве, описали передачу трахомы от человека к орангутанам путем прививки их глаз конъюнктивальными царапинами. В эпителиальных клетках конъюнктивы, окрашенных краской Гимзой, содержались внутрицитоплазматические вакуоли (позднее определили их как хламидийные включения), содержащие многочисленные мельчайшие частицы (мелкие элементарные тела хламидий (EBs – elementary bodies) и более крупные хламидийные сетчатые тела (RBs – reticular bodies)), которые, по мнению авторов, являлись этиологическими агентами трахомы (рисунки 1 и 2).

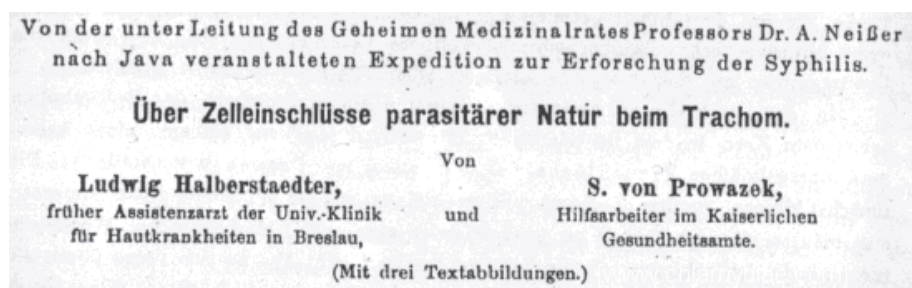


Рисунок 1 – Титульная страница публикации Хальбершtedтера и фон Провазека впервые описавшие *Chlamydia* в 1907 год

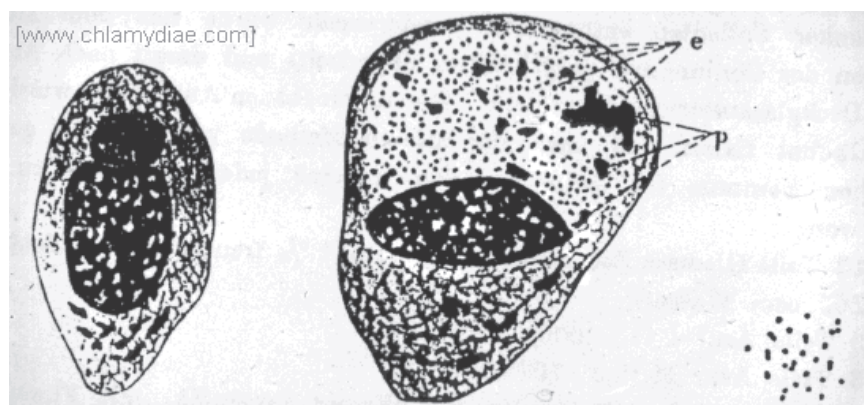
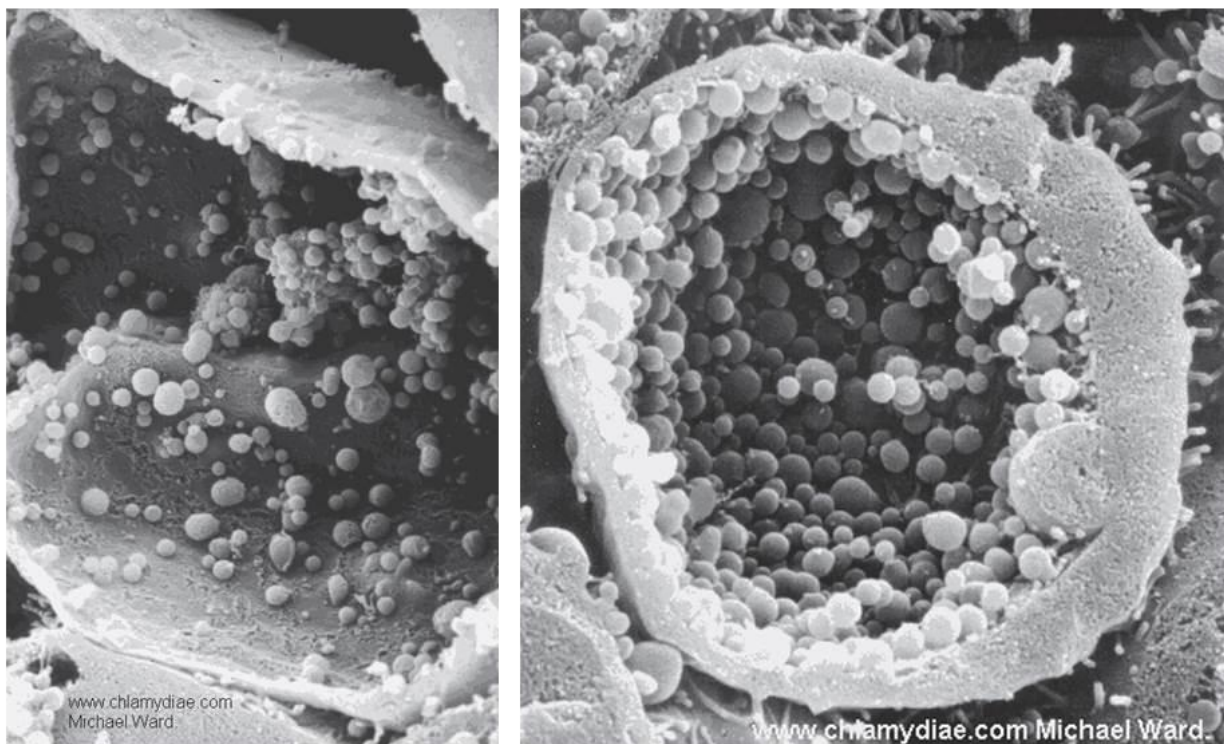


Рисунок 2 - Рисунки нормальной конъюнктивальной эпителиальной клетки (слева), инфицированных клеток (в центре) и свободных хламидийных частиц (справа) - Halberstaedter и von Prowazek - 1907 год

Электронные фотографии, полученные Ward M. E. и Inman C., явно демонстрируют возможность адгезии и колонизации *C. trachomatis* на эпителиальных клетках (рисунок 3).



а)

б)

а - клетка *C. Trachomatis* инфицированной в течение 40 часов;
б - *C. Abortus* через 30 часов после заражения

Рисунок 3 - Сканирующая электронная микроскопия клетки HeLa 229

C. trachomatis является облигатной внутриклеточной бактерией, которая зависит от клетки-хозяина для выживания и распространения. *C. trachomatis* переходит между двумя формами развития в течение двухфазного жизненного цикла. Форма элементарного тела (ЭТ) *C. trachomatis* способна выживать вне клетки-хозяина, но обладает очень низкой метаболической активностью. Важно отметить, что ЭТ представляют собой инфекционную форму *C. trachomatis*. После присоединения к эпителиальной клетке ЭВ индуцирует ее поглощение в клетке-хозяине [9]. Внутри отделения с мембраной, обозначаемого включением, ЭТ дифференцируется в другую форму развития: метаболически активное, но неинфекционное, сетчатое тело (СТ) (рисунок 4). Так на рисунке 4 показан цикл развития клетки: 1 - метаболически неактивный ЭТ - прикрепляется к клетке эпителия хозяина и индуцирует его поглощение; 2 - ЭТ переходит в метаболически активный СТ в пределах включения; 3 - СТ делится бинарно внутри включения; 4 - Через 24-26 часов после вторжения СТ начинают дифференцироваться обратно в элементарные тела; 5 - Через 48 часов

после заражения из клетки высвобождают ЭТ и инфекционный цикл повторяется.

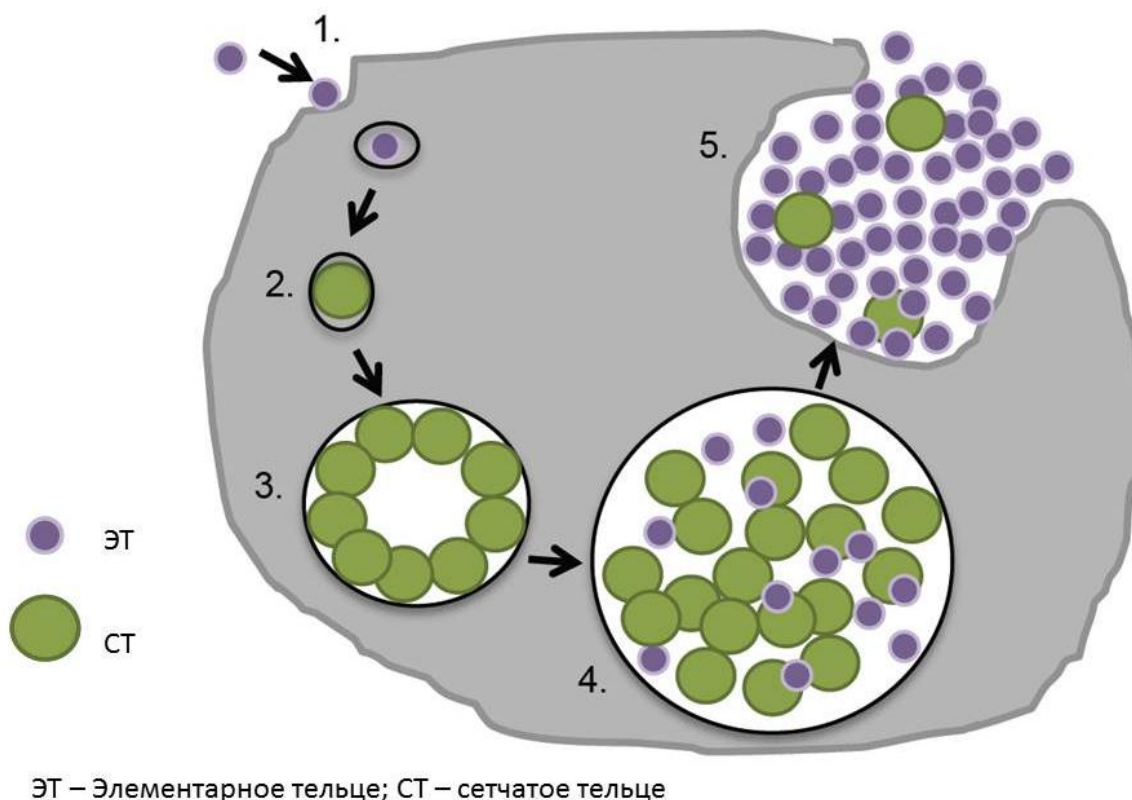


Рисунок 4 - Цикл развития *C. Trachomatis*: *C. trachomatis* имеет двухфазный жизненный цикл

Мембрана включения составлена из липидов хозяина, главным образом полученных из аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума. Для того чтобы размножаться сетчатые тельца должны использовать питательные вещества от клетки-хозяина. Несмотря на то, что СТ находятся внутри включений, они интенсивно взаимодействуют с клеткой-хозяином. *C. trachomatis* использует систему секреции типа III для введения эффекторов непосредственно в цитозоль хозяина. Известно около 125 известных и прогнозируемых секретируемых эффекторов типа III, и большинство этих эффекторов обладают неизвестной функции [10]. Однако исследования с использованием ингибиторов малых молекул системы секреции *C. trachomatis* типа III показали, что эта система необходима для жизненного цикла [11, 12]. В пределах включения СТ делятся экстенсивно бинарным путем. Между 24 и 48 часами после заражения, СТ дифференцируются обратно в ЭТ посредством неизвестного триггера. ЭТ выводятся из клетки-хозяина путем лизиса или экстррузии, а затем могут заражать соседние клетки.

Наименование свое *Chlamydia* получила от греческого слова *khlamus* – мантия, плащ - матрицы, окрашенной в синий цвет, в которой, по-видимому, были внедрены частицы *Chlamydia* [13]. Интересно, но аналогичные включения были впоследствии описаны в эпителиальных клетках конъюнктивы младенцев с

негонококковым конъюнктивитом, увеитом, а также в шейке матки у некоторых рожениц, и в эпителии мочеиспускательного канала у мужчин с негонококковым уретритом [14-16]. Таким образом, возбудитель трахомы у новорожденных и возбудители инфекций полового тракта взрослых были вызваны схожими инфекционными агентами - *Chlamydia trachomatis*. Термин «хламидии» появился в литературе в 1945 году.

C. trachomatis является облигатным внутриклеточным патогеном эукариотических клеток – особенность, характерная для всех представителей *Chlamydiae* [17, 18]. Следовательно, эта эволюционная стратегия должна была присутствовать в той или иной мере у предковых бактерии в *Planctomycetes-Verrucomicrobia-Chlamydiae* суперсемействе [19-21]. Действительно, схожий паразитический внутриклеточный образ жизни наблюдается среди других представителей этого суперсемейства. Следует отметить, что среди представителей этого суперсемейства были найдены взаимовыгодные симбионтные формы сосуществования, а также свободноживущие бактерии со своим собственным независимым метаболизмом [22]. Похоже, что таксономическая линия *Chlamydiae* уже начала расходиться во время Докембрийского периода и связь между эукариотическими клетками и *Chlamydiae* начала формироваться, когда первичные эукариотические простейшие начали активно развиваться и занимать свою экологическую нишу [18, с. 120; 23]. Именно в этот момент происходит развитие диморфного цикла развития, характерного для хламидий [24, 25].

По крайней мере 700 миллионов лет назад семейство хламидий начал расходиться в несколько подсемейств (рисунок 5) [18, с. 122; 26-28]. До сих пор было описано восемь семейств: *Chlamydiaceae*, *Clavochlamydiaceae*, *Criblamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Piscichlamydiaceae*, *Rhabdochlamydiaceae*, *Simkaniaceae* и *Waddliaceae*. Однако следует ожидать, что в ближайшие годы будут обнаружены и другие семейства [25, с. 634; 28, с. 285].

Представители этих семейств адаптировались к широкому спектру эукариотических клеток-хозяев и развивали взаимоотношения со своим хозяином во время их эволюции. Большинство представителей хламидийного семейства по-прежнему взаимодействуют с простыми одноклеточными эукариотными простейшими в которых они часто проявляют либо минимальные патогенные эффекты либо благополучно сосуществуют в виде симбиоза [18, с. 123; 22, с. 1380]. Однако, одна из ветвей семьи *Chlamydiaceae* адаптировалась к более высокоорганизованным многоклеточным эукариотическим хозяевам. Их взаимодействиям с клетками восприимчивого организма стали намного более специфичными и имели патогенный эффект [20, с. 880; 24, с. 3260].

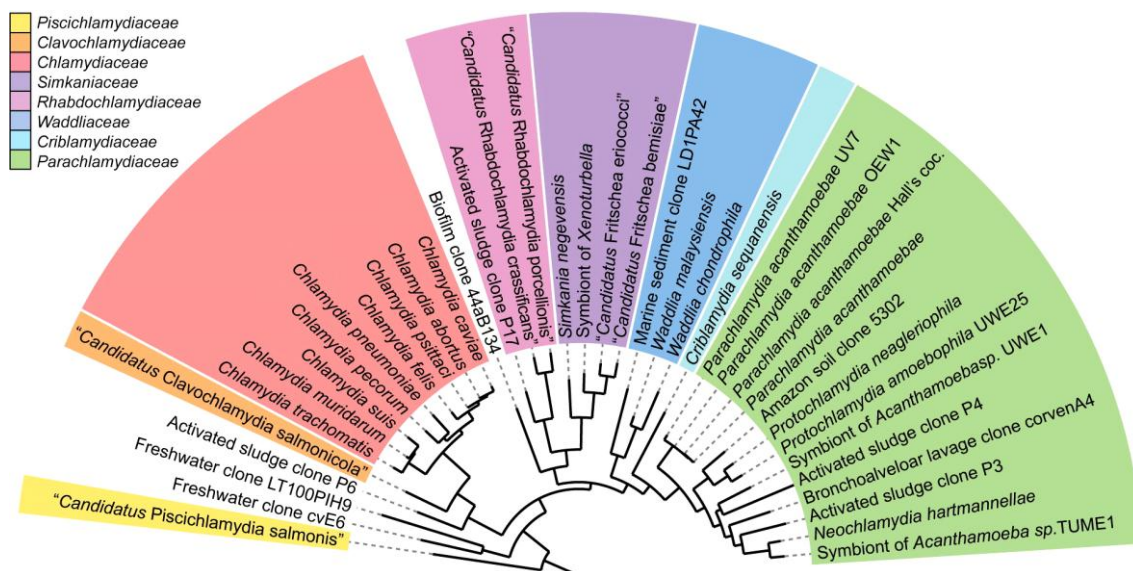


Рисунок 5- Филогенетическое дерево Chlamydiae

В результате этого более специализированного образа жизни произошло исчезновение «лишних», «ненужных» генов, что в свою очередь привело к тому, что геном Chlamydiaceae значительно уменьшился [22, с. 1380]. В то время как другие хламидийные виды имеют геном от 2 до 3 Мб, член семейства Chlamydiaceae имеют геном порядка 1 Мб, что включает около 900 генов. Это один из самых маленьких геномов в бактериальном царстве [24, с. 3260; 27, с. 260]. Этот геном очень консервативен среди всех членов семейства Chlamydiaceae, как по содержанию генов, так и по геномной синтезу [24, с. 3261]. В течение своего цикла развития практически каждый ген в геноме экспрессируется в какой-то момент, показывая, что геном практически не обладает факультативной способностью и что он сведен к минимуму до эволюционного оптимума [14, с. 954]. То же самое наблюдается в хламидийной плазмиде, которая является высококонсервативной среди всех клонов и получена в результате однократного приобретения [24, с. 3264]. В результате изолированного образа жизни практически не происходит горизонтального переноса плазмид или геномного содержимого [22, с. 1374; 23, с. 116; 24, с. 3254]. Семейство Chlamydiaceae включает один род Chlamydia, в котором до сих пор описано девять видов, то есть Chlamydia abortus, Chlamydia caviae, Chlamydia felis, Chlamydia muridarum, Chlamydia pecorum, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia suis и Chlamydia trachomatis (рисунки 2, таблица 1) [18, с. 117; 27, с. 260; 28, с. 285].

Таблица 1 - Таксономия Chlamydiales (адаптировано из Bush and Everett, 2001)

Порядок	Семейство	Род	Вид	Восприимчивый хозяин	Заболевание
Chlamydiales	Chlamydiaceae	Chlamydophila	<i>C. abortus</i>	Млекопитающие (овцы, крупный рогатый скот, козы)	Аборт
-	-	-	<i>C. psittaci</i>	Птицы	Инфекции глаз, дыхательной системы и ЖКТ
-	-	-	<i>C. felis</i>	Кошки	Инфекции глаз, респираторной системы
-	-	-	<i>C. caviae</i>	Морские свинки	Инфекции глаз
-	-	-	<i>C. pecorum</i>	Млекопитающие (Овцы, КРС, козы, коалы, свиньи)	Инфекции глаз, дыхательной системы и урогенитальной системы. Аборт
-	-	-	<i>C. pneumonia</i>	Люди	Инфекции дыхательной системы, Атеросклероз и болезнь Альцгеймера
-	-	Chlamydia	<i>C. trachomatis</i>	Люди	Инфекции глаз, Инфекции мочеполовой системы, лимфогранулема, реактивный артрит
-	-	-	<i>C. suis</i>	Свиньи	Кишечная инфекция
-	-	-	<i>C. muridarum</i>	Мыши, хомяки	Урогенитальная инфекций
-	Parachlamydiaceae	-	<i>P. acanthamoebae</i>	Амеба	Инфекции дыхательной системы
-	-	-	<i>N. hartmannella</i>	Амеба	Инфекции зрительной системы
-	Waddliaceae	-	<i>W. chondrophila</i>	Коровы	Аборт
-	Simkaniaceae	-	<i>S. nevegensis</i>	Люди	Инфекции дыхательной системы

Представители семейства Chlamydiaceae могут заражать широкий круг восприимчивых хозяев, включая амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих [29]. Несмотря на тот факт, что некоторые патогены могут быть отнесены зоонозам, все же круг хозяев для бактерий является достаточно разнообразен и происходит от совместной развития по эволюционной радиации их хозяев в палеоценовый период [23, с. 117; 30]. Совместная эволюция патогенов и хозяев определяет эндемичность, что, по крайней мере, типично для 469 видов птиц, включая 30 порядков и широкого круга млекопитающих, включая сумчатых [29, с. 148; 31, 32]. Это объясняет тот факт, что *C. abortus* и *C. psittaci* приобретаются от жвачных животных и птиц, а передача от человека к человеку не описана [33]. *C. pneumoniae* передается от человека к человеку, а передача от животного человеку не документирована [33, с.7227]. *C. trachomatis* является строго патогеном человека и, как полагают, развился по пути эволюции человека - от примата к человеку [34, 35]. Во время этой эволюционной траектории *C. trachomatis* адаптировался к множеству экологических ниш в организме человека, вызывая различные клинические манифесты между различными вариантами патогена.

Развитие и широкое использование методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, привели к тому, что хламидии были обнаружены в тканях и клетках, в которых никогда ранее не обнаруживались (суставах, атеросклеротических бляшках, мозге), а также были выявлены связи с заболеваниями с ранее неизвестной этиологии (артрит, болезнь Альцгеймера, заболевания коронарной артерии и др.) Новое молекулярное знание привело к новой таксономии порядка Chlamydia (означает «как хламидиоз»), что привело, в свою очередь, к разделению семейства Chlamydiaceae на два рода Chlamydia и Chlamydophila, которые включают девять видов хламидий, а также выявило три новых семейства отличные от Chlamydiaceae - Parachlamydiaceae, Waddliaceae и Simkaniaceae [36].

Когда было обнаружено, что *C. trachomatis* можно культивировать в куриных эмбрионах, стало возможным более детально изучать данного возбудителя [37]. Введение суспензии мышам, взятого из желточного мешка куриных эмбрионов, привело к обнаружению различий в иммунологических реакциях у мышей [38]. Это привело к пониманию того, что существуют серологические вариации у *C. trachomatis*. В связи с развитием технологии клеточных культур и серологических тестов было показано, что существуют порядка 14 сероваров - от А до К и от L1 до L3 [39]. Впоследствии было обнаружено, что эта серологическая вариация определялась только одним мембранным белком, называемым главным наружным мембранным белком (от англ. major outer membrane protein – MOMP). Данный белок кодируется *ompA* геном длиной 1200 bp [40, 41].

Варианты, обнаруженные у *C. trachomatis*, пересекаются, в значительной степени, с биоварами. Возбудители трахомы относятся к А, В и С *ompA* геноварам, штаммы, вызывающие урогенитальную инфекцию, входят в группы от D до К. Хотя были обнаружены микроорганизмы из геногруппы В, которые вызывали воспаление в урогенитальном тракте. Венерическую

лифмогранулему вызывают, как правило, L-штаммы *C.trachomatis*. Поэтому, во многих молекулярно-эпидемиологических исследованиях, особенно при урогенитальных инфекциях, для выявления различий между штаммами с целью выяснения характера передачи или клинических симптомов использовали серотипирование на основе МОМР или *ompA* генотипирование [37, с. 124].

В тоже время, типирование на основе одного гена не позволяет получить исчерпывающую информацию. Существует значительное количество антигенных вариаций между геноварами. В тоже время эпидемиологически различные штаммы *C.trachomatis* также могут иметь одинаковые *ompA* гены. Усугубляется ситуация тем, что почти идентичное распределение геноваров в большинстве популяций, которое, по-видимому, не зависит от группы риска хозяина, географии, времени года и/или клинической симптоматики [37, с. 124; 42-45]. В гетеросексуальных популяциях почти всегда встречаются разные геновары, причем геновар Е наиболее часто превалирует, за ними следуют геновары F и D. Единственным исключением является генетическое распределение *C.trachomatis*, обнаруженные среди МСМ [37, с. 125]. Геновары D,G и F являются преобладающими в популяциях МСМ во всем мире. Другие варианты в основном отсутствуют или редки в данной популяции. Таким образом, существует на данный момент необходимость в методах типирования с более высоким разрешением в молекулярно-эпидемиологических исследованиях. Несколько лет назад были разработаны и опубликованы два метода типирования с достаточной дискриминирующей способностью. В 2007 году Клинт и др. опубликовали метод типирования – мультилокусное секвенирование типирования (MLST) для *C. trachomatis*, который включал пять вариабельных областей: *hctB*, CT058, CT144, CT172 и *rbpB* [46]. Второй метод – мультилокусное типирование на основе tandemных повторов (MLVA) [47] Pedersen и др. в 2008 году использовал комбинированный подход (*ompA*-типирование с использованием 3 вариабельных локусов (CT1291, CT1299 и CT1335) для подтверждения клонального характера вспышки LGV среди МСМ и вспышку так называемого нового варианта *C. trachomatis* в Швеции [47, с. 646; 48, 49]. Еще одна проблема, связанная *OmpA* типированием, заключается в том, что филогенетический анализ *ompA* подразделяет варианты на три разные клады: В-комплекс (гены B, D, E, L1 и L2), комплекс С (гены A, C, H, I, J, K, L3) и промежуточный комплекс (genovars F и G) [50]. Полученное подразделение не соответствует распределению в зависимости от биовара. Недавние исследования с использованием полногеномных последовательностей различных штаммов *C. trachomatis* показали, что эта филогенетическая неконгруэнтность с *ompA* генотипированием является результатом многочисленных гомологичных рекомбинационных событий в гене между различными штаммами [51, 52]. Весь этот анализ генома подразделяет штаммы *C. trachomatis* на четыре клада (рисунок 6). Первая филогенетическая группа содержит все штаммы L геноваров. Вторая ветвь, на удивление, представляет собой кладу, которая содержит распространенные урогенитальные геновары E, D, F и J. Оставшееся дерево расщепляется на кладу, содержащую трахома-индуцирующие штаммы и кластер редких

Подавляющее большинство представленных данных на основе секвенирования *omp1* гена, показывают, что генотипы E, D, F и G, как правило, характерны для инфекций, поражающих урогенитальных тракт. Но распространенность отдельных генотипов различается в популяциях отличных по возрасту, полу, а также географии и расовой принадлежности (таблица 2). Например, исследования, проведенные в Китае, Голландии и Австралии показали, что чаще встречались генотип G в популяции, где мужчины имеют половые контакты с мужчинами [53-55]. Также было показано, что почти 60% всех протипированных клинических штаммов, полученных в разных частях земного шара, принадлежат, в основном, к пяти разным генотипам.

Таблица 2 – Распространение генотипов *C.trachomatis* на основе различных исследований

Страна	Популяция	Обнаруженные генотипы (распространенность в порядке уменьшения)	Источник(и)
1	2	3	4
Греция	Мужчины с уретритом	F, E, D, G, B, K, H	[56]
Китай	Гомосексуалисты	G, D, J	[53, с. 144]
Голландия	Гомосексуалисты	G/Ga, D/Da, J, LGV, L2	[54, с. 63]
Мексика	Женщины с бесплодием	F, E, G, K, D, H, LGV L2	[57]
Бразилия	Молодежь и взрослые	E, F, D, I, J, G, K, H, B	[58]
Англия	Взрослые женщины	D, E, F	[59]
Китай	Взрослые	D, F, G, H, J, K	[60]
Австралия	Гомосексуалисты	D, G, J	[61]
Иран	Женщины без симптомов	E, F, D/Da, K, I, G, H, J	[62]
Китай	Пациенты ИППП клиник	E, F, G, D	[63]
Греция	Мужчины с уретритом	E, G, F, Ja, D	[64]
Венгрия	Секс-работницы	D, E, F, G, H, I	[65]
Испания	Инфицированные взрослые	E, D, G, F, B, H, I, J, K, LGV L2	[66]
Коста- Рика	Молодые девушки	E, F, D/Da, I/Ja	[67]
Австралия	Гетеросексуалы	E, F, J/Ja, D/Da, G, K	[68]
Англия	Пациенты урологических клиник	E, F, D	[69]
Бразилия	Пациенты ИППП клиник	D, E, F, K	[70]
Китай	Пациенты ИППП клиник и секс-работницы	E, F, G, D	[71]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Китай	Мужчины-пациенты ИППП клиник	D, Da, F, K, J, G, H	[72]
Корея	Секс-работницы	E, F, G, D, H, J	[73]
Китай	Клинические образцы	E, D, Da, F, J, K, G, H, Ba	[43, с. 304]
Африка	Студенты-волонтеры	E, F	[74]
Исландия	Пациенты ИППП клиник	E, D, J, F, K, G, H, I	[75]
Индия	Женщины с урогенитальной инфекцией	D, E, F	[76]
Стокгольм	Центр Здоровья Молодежи	E, F, K, D	[77]
Швеция	Пациенты ИППП клиник	E, F, G, H	[78]
Тайланд	Беременные женщины	F, D, H, K, E, Ia, B, Ja, G	[79]
Сенегал	Секс-работницы	E, D/Da, G, F, Ia, K	[80]
Голландия	Взрослые с симптомами и без симптомов	D, E, F, Ga, K	[81]

В тоже время необходимо получить связь МОМР генотипов с с тяжестью заболевания или фенотипом болезни. До сих пор мало известно о возможных факторах вирулентности хламидий, и том, как они влияют на тяжесть заболевания [82].

1.2 Эпидемиология инфекций, передающихся половым путем, включая *C.trachomatis*

Инфекционное заболевание человека, вызванное *Chlamydia trachomatis* и проявляющееся в виде окулярной трахомы, уrogenитальной ифекции, одной из ведущей в мире, затрагивающая миллионы людей [83]. В 2003 году было подсчитано, что во всем мире 40,6 миллиона человек страдают от активной глазной трахомы, причем еще 8,2 миллиона человек страдают от трихиаза - состояния, при котором ресницы поворачиваются внутрь, чтобы коснуться роговицы в результате трахоматозных рубцов, приводя к травматизации роговицы, помутнению и, как следствие, к слепоте [84]. В 2002 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подсчитала, что 1,3 миллиона человек приобрели слепоту вследствие трахомы и еще у 1,9 миллиона человек была проблема с прозрачностью роговицы в районах эндемичности, что указывает на вероятность ассоциации слепоты с трахомой [85]. В то время как трахома встречается в основном в бедных сельских сообществах в странах с низким доходом, инфекции хламидийного происхождения, передающиеся половым путем, встречаются во всем мире. В 1999 году ВОЗ подсчитала, что было

зарегистрировано почти 92 миллиона новых случаев хламидийной инфекции, передающейся половым путем, причем наибольшее бремя пришлось на Африку к югу от Сахары, а также в Южной и Юго-Восточной Азии (<http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/003.htm>). В прошлом трахома была серьезной проблемой здравоохранения во многих странах, в том числе в Европе и Северной Америке. Сейчас эта болезнь в основном наблюдается в бедных аграрных странах с низким уровнем дохода, особенно в странах Африки к югу от Сахары, но также является эндемичной в некоторых частях Южной Азии, Китая и Индокитая [86]. Наибольшая распространенность отмечается в Эфиопии и Судане, где активная трахома встречается у 50% детей в возрасте до 10 лет и трихиаз почти у 19% взрослых [86, с. 460]. Трахома в значительной степени исчезла из развитых стран, являясь результатом общего улучшения уровня жизни и гигиены [87]. По оценкам ВОЗ, в 2002 году 1,3 миллиона человек во всем мире ослепли вследствие трахомы [85, с. 847]. Число людей с активной трахомой во всем мире оценивается в 40 миллионов, а число людей с трихиазом, непосредственным предшественником помутнения роговицы, составляет 8,2 миллиона [84, с. 564]. Несмотря на то, что оценки глобальной распространенности трахомы ограничены, все же наблюдается тенденция к снижению как активной трахомы, так и слепоты, связанной с трахомой с 1981 года [86, с. 460]. Передача трахомы происходит от человека к человеку, предполагая, что постоянный личный контакт необходим для передачи инфекции [88].

Наиболее распространенным местом заражения *C. trachomatis* является уrogenитальный тракт. Считается, что у мужчин это самая частая причина негенококкового уретрита и эпидидимита, в тоже время примерно у 50% мужчин данная инфекция протекает асимптоматично [89]. Мужчины с бессимптомной инфекцией служат источником болезни, распространяя инфекцию. У женщин хламидийная инфекция может привести к серьезной репродуктивной проблеме. Восходящая инфекция, вызывающая острый сальпингит с/без проявления эндометрита, известна как воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗОМТ), чьи долгосрочные последствия являются хроническая боль, внематочная беременность и бесплодие [90-92]. 80% генитальных инфекций протекают бессимптомно и без клинических признаков осложнений и, по-видимому, спонтанно разрешаются, хотя имеются лишь ограниченные сведения о клинических факторах, влияющих на длительность необработанных, неосложненных половых инфекций [93]. Эти инфекции имеют тенденцию к хронизации и рецидиву и связаны с осложнениями в виде рубцевания.

Глобальная распространенность уrogenитальной *C. trachomatis*, определяемой с помощью лабораторных подходов на основе амплификации представлена в таблице 3. Данные показывают, что распространенность хламидийной инфекцией является высокой и не зависит от страны, принадлежности к селу или городу. Исследования, проведенные среди клинически здорового населения, показали 4% и более распространенность *C. trachomatis*. В двух исследованиях было показано, что в Соединенных Штатах

Америки [94] и Германии [95] более низкий показатель распространенности хламидийной инфекции (0,9%). В других работах указывались более высокие показатели распространенности *C.trachomatis* в Китае (8,8%) [96] и в Англии (8,3%) [97]. Результаты по изучению распространенности хламидийной инфекции в различных популяциях, полученные различными исследователями, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распространенность *C.trachomatis* в странах за период 2010-2011 годы

Страна	Популяция	% распространенности	Ссылка
1	2	3	4
Швейцария	Молодые правонарушители мужского пола	2%	[98]
Англия	Молодежь	8,3%	[97, с. 398]
Хорватия	Молодежь	6,3%	[99]
Австралия	Интернациональная молодежь	3,5%	[100]
США	Военные	0,9%	[94, с. 313]
Германия	Подростки	0,9%	[95, с. 121]
США	Взрослые	5,8%	[101]
Англия	Студенты	3,41%	[102]
Испания	Молодежь женского пола	4%	[103]
Перу	Взрослые	4,95	[104]
США	Атлеты	2,7%	[105]
Франция	Общее население	2,2%	[106]
США	Общее население	1%	[107]
Япония	Студенты	8,1%	[108]
Швейцария	Незадокументированные иммигранты	5,8%	[109]
Китай	Студенты	8,8%	[96, с. 255]
Население посещающая службы здравоохранения			
США	Беременные женщины	4,3%	[110]
США	Подростки с симптоматикой	19,7%	[111]
Бразилия	Женщины	4%	[112]
Бразилия	Беременные женщины	25,7%	[113]
Гвинея	Женщины	12,6%	[114]
США	Женщины, планирующие беременность	10,3%	[115]
Индия	Женщины	23%	[116]
Бразилия	Мужчины	13,1%	[117]
США	Женщины с ректальной инфекцией	17,5%	[118]
Турция	Беременные женщины	7,3%	[119]

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Уганда	Женщины	7,8%	[120]
Голландия	Беременные женщины	3,9%	[121]
Корея	Женщины с гиперактивным мочевым пузырем	7,1%	[122]
Италия	Бесплодные пары	8,2%	[123]
Южная Африка	Мужчины с уретритом	12,3%	[124]
Среди популяций с высоким риском			
Англия	Секс-работницы	6,8%	[125]
Пакистан	Секс-работницы	7,7%	[126]
Китай	Гомосексуалисты	24%	[53, с. 145]
Китай	Секс-работницы	17,4%	[127]
Индонезия	Секс-работницы	37%	[128]
Индонезия	Секс-работницы	27%	[129]
Корея	Жертвы насилия	28,85%	[130]
Испания	Наркоманы	2,3%	[131]
Швейцария	Заклученные	8,3%	[132]
США	ВИЧ-позитивные	23,93%	[133]
Франция	Популяция с высоким риском	28%	[134]
Корея	Секс-работницы	128%	[122]
Кения	Рыбаки с ИППП	3,2%	[135]
Тунис	Секс-работницы	72,9%	[136]
Индонезия	Секс-работницы	43,5%	[137]
Бангладеш	Секс-работницы	2,5%	[138]

В популяционных исследованиях по изучению распространенности *S.trachomatis* сообщается, что среди лиц, посетивших медицинские организации средний показатель распространенности составил 11,7% (от 4% до 25,7% в [112, с.238; 113, с.22]). Более высокий показатель распространенности хламидийной инфекцией отмечен в популяции с высоким риском и составил в среднем 21,6% (от 2,5% в Бангладеш [138, с. 300] до 72,9% в Тунисе [136, с. 502] среди женщин-работников секс-бизнеса).

1.3 Спектр клинических проявлений хламидийной инфекции

C. trachomatis колонизирует и поражает преимущественно столбчатый и псевдостратифицированный столбчатый эпителий, но не плоский эпителий, что делает его патогенным для поверхности слизистой оболочки [139].

1.3.1 Трахома

Трахома является ведущей причиной в мире предотвратимой слепоты. Проявления глазной инфекции трахомы варьируются от умеренных конъюнктивальных поражений (фолликулярный конъюнктивит) до тяжелых форм, которые в конечном итоге приводят к рубцеванию и слепоте [140]. Серьезные формы развиваются при повторных или постоянных инфекциях сероварами *C. trachomatis* A, B, Ba и C [141]. Поэтому трахома считается прототипом хронической хламидийной инфекции. Было подсчитано, что около 500 миллионов человек болели этим заболеванием. По оценкам, в развивающихся странах от 7 до 9 миллионов человек являются слепыми из-за инфекции *C. Trachomatis* [142, 143]. Трахома эндемична в основном в тропических и субтропических странах. Основным резервуаром организма является глаз инфицированного человека, обычно ребенка, и передача может быть усилена мухами, которые переносят зараженную секрецию от человека к человеку [144].

1.3.2 Хламидийная инфекция у женщин

Исследования, связанные с *C. Trachomatis*, в основном были сфокусированы на социально-значимой группе инфекций - инфекциях, передающиеся половым путем, поскольку этиологический агент трахомы является самым распространенным в мире бактериальным патогеном, передающимся половым путем. По оценкам ВОЗ, около 89 миллионов всех новых инфекций, передаваемых половым путем, вызываются *C. trachomatis* [145, 146]. Самые высокие показатели наблюдаются среди молодых, сексуально активных групп населения [145, с. 14]. Большинство инфекций, вызванных *C. trachomatis* у женщин, протекают бессимптомно. Однако клинические проявления включают цервицит, уретрит, эндометрит и абсцесс желез Бартолина [147]. Исходным местом инфицирования обычно является шейка матки, но уретры и прямой кишки также могут быть инфицированы. Генитальная *C. trachomatis* инфекция протекает бессимптомно у 80% женщин, и только у 20% инфицированных женщин наблюдаются симптомы [148]. Хламидийная инфекция может сохраняться субклинически в эндометрии в течение длительного времени и приводить к хронической субклинической инфекции, аналогичной трахоме. Присутствие плазматических клеток в эндометриальной строме (plasma cell endometritis - PCE) характерно для хронического эндометрита.

Женщины с хламидией, выделенной из шейки матки, часто не обнаруживают признаков инфекционного заболевания. При обследовании, однако, по крайней мере одна треть, как правило, имеет местные признаки инфекции, такие как эндоцервикальное кровотечение, слизисто-гнойное

воспаление эндоцервикса и отек в области эктопии. Сообщается, что кольпоскопические особенности незрелой чешуйчатой метаплазии шейки матки связаны с хламидийной инфекцией [149,150]. Количество полиморфноядерных лейкоцитов в цервикальной слизи также коррелирует с хламидийной инфекцией шейки матки [151,152]. Наконец, у пациентов с цервицитом, вызванных *C. trachomatis*, существует риск дальнейшего развития воспаления малого таза. Воспаление малого таза был определен как синдром, связанный с распространением микроорганизмов из влагалища и шейки матки в эндометрий, сальпинговые трубы и смежные структуры [151, с.989762]. Сегодня большинство эпизодов воспаления в малом тазе вызваны *C. trachomatis*. Значительная часть хламидийной инфекций в сальпингелиевых трубах протекает бессимптомно, субклинически или нетипично, что затрудняет диагностику воспаления малого таза. При повторных инфекциях риск развития воспаления в малом тазе увеличивается [153-155]. Хроническое воспаление, вызванное хламидийной инфекцией вызывает фиброз и рубцевание, что в свою очередь, увеличивает риск внематочной беременности и бесплодия [156, 157]. Предполагается, что нелеченная хламидийная инфекция во время беременности связана с рядом неблагоприятных исходов, включая преждевременные роды, преждевременный разрыв мембран, низкий вес при рождении, неонатальную смерть и послеродовый эндометрит [158,159].

1.3.3 Венерическая лимфогранулема

Венерическая лимфогранулема (*Lymphogranuloma venereum* - LGV) – это системная инфекция, передающаяся половым путем, вызванная *C. trachomatis* сероварами L1, L2 и L3. LGV редко встречается в промышленно развитых странах, но широко распространена в некоторых частях Африки, Азии и Южной Америки [160-163]. При этом поражаются как мужчины, так и женщины. Серовары LGV группы являются более инвазивными, чем другие генитальные серовары [139, с.165]. Они преимущественно поражают лимфатическую ткань, но может также протекать как острая симптоматическая инфекция без видимого поражения лимфатических узлов в момент инфицирования [164, 165]. До 2003 года венерическая лимфогранулема считалась редкой болезнью за пределами бедных ресурсами стран. С тех пор она стала серьезной проблемой среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами в Европе [166, 167]. В 2003 году вспышка LGV была признана в Нидерландах [168]. После этого доклада подобные вспышки были замечены во Франции [161, с. 1946; 169]. Сообщалось также о случаях из Швеции, а в последнее время - из Соединенных Штатов и Канады [170-172]. Есть некоторые предположения и свидетельства того, что генетически гетерогенные штаммы *C. trachomatis* L2 серогруппы ответственны за эти вспышки [162, с.379; 173-175].

1.3.4 *C. trachomatis* и рак шейки матки

Практически все случаи рака шейки матки обусловлены вирусами папилломы человека высокого риска (ВПЧ), но лишь небольшая доля женщин с

ВПЧ высокого риска имеет персистентность ВПЧ высокого риска что приводит, как правило, к раку шейки матки. Курение и хламидийная инфекция были определены в качестве кофакторов, способствующих прогрессированию рака шейки матки. Результаты эпидемиологических исследований были неоднозначными, демонстрируя связь между хламидийной инфекцией и дисплазией шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия - cervical intraepithelial neoplasia (CIN)) и инвазивным раком. 1, 2 и 3 классы дисплазии шейки матки относятся к диспластическим изменениям в эпителиальных слоях, отражающие возрастающую степень тяжести процесса. Инвазивный рак может распространяться за пределы базальной мембраны, где либо локально локализуется, либо может распространяться через лимфатические сосуды в региональные лимфатические узлы, что в свою очередь приведет к метастазированию в отдаленные места. Одним из примеров исследований на выявление ассоциации между *C. trachomatis* и онкопатологией является исследование реестра в Финляндии, где обнаружили доказательство хламидийной инфекции в прошлом (на основе серологических исследований) и инвазивной формой карциномы шейки матки [176]. Ретроспективное когортное исследование по вакцинации против ВПЧ продемонстрировало связь между выявлением *C. trachomatis* в цервикальном участке и CIN 2 класса онкологии. В тоже время, при включении в исследование пациентов с высокой степенью дисплазии (CIN 3 класс) не удалось обнаружить ассоциацию между хламидийной инфекцией и раком [177]. Разработка эпидемиологических исследований для подтверждения возможных взаимосвязей затруднена, и практически все опубликованные исследования имеют методологические проблемы [178]. В будущем следует учитывать сроки и продолжительность хламидийной инфекции (хотя это условие осложняется обязательством лечения хламидийной инфекции) и определением стадии CIN на момент обнаружения [178, с. 367].

Тем не менее, существует биологическая вероятность взаимодействия вируса HPV и *C. trachomatis* в развитии или прогрессировании CIN. *C. trachomatis* может (i) увеличить риск инфицирования HPV путем изменения в эпителии эндоцервикса, (ii) увеличить скорость трансформации из ранней CIN стадии в более позднюю и/или (iii) повысить вероятность того, что CIN приведет к инвазивному раку шейки матки. Персестирование HPV инфекции в течение длительных периодов связана с повышенным риском развития рака шейки матки. Роль *C. trachomatis* в увеличении сроков персестирования ВПЧ показана в исследовании [179]. Недавнее исследование продемонстрировало, что *C. trachomatis* в клеточной культуре вызывает дефекты в центросомальной части и нарушение расщепления хромосом [180], что в свою очередь приводит к нарушению процесса удвоения центросом [181]. Позднее было показано, что дефекты полюсов митотического веретена индуцирующиеся хламидийной инфекцией независят от воздействия на центросомы [182]. Предложенная гипотеза заключается в том, что эти комбинированные дефекты могут способствовать генетической нестабильности, обеспечивая возможный механизм для *C. trachomatis* в качестве кофактора в развитии рака шейки матки.

Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эпидемиологической взаимосвязи между *C. trachomatis* и развитием рака шейки матки.

1.4 Лечение хламидийной инфекции

C. trachomatis проводит большую часть своей жизни внутри эпителиальных клеток. Метаболически активное ретикулярное тельце (РТ), вероятно, является основной мишенью антибиотиков, которые могут воздействовать через механизмы ингибирования синтеза белка, роста и деления РТ, механизмы ингибирования активности ДНК-гиразы или биосинтеза клеточной стенки. Так как процессы происходят внутри включений эукариотических клеток, антибиотикотерапия должна включать антибиотики, которые могут доставляться и проявлять свою активность внутри клеток. 72-часовой жизненный цикл и асинхронный характер хламидийной инфекции требуют поддержания адекватных концентраций антибиотиков в тканях на протяжении длительных периодов времени.

1.4.1 Особенности лечения при беременности

Клинические протоколы лечения в большинстве стран указывают, что как симптоматическая, так и бессимптомная хламидиопатическая беременная женщина должна лечиться с учетом возможных осложнений. Однако, для беременных женщин спектр терапевтических средств ограничен. Тератогенные и эмбриопатические эффекты тетрациклинов на рост, костную ткань, интерференция доксициклина и хинолонов с ростом скелета, приводящее к замедлению роста и постнатальное кровотечение у новорожденных из-за рифампицина, а также повышенный риск того, что сульфонамиды могут привести к дефектам в нервной трубке, сердечно-сосудистой системы, в мочеполовой системе и как следствие к неблагоприятным исходам беременности были описаны в многочисленных исследованиях на людях и животных [183-186]. Существующие альтернативы в лечении хламидийной инфекции беременных включают многодневное лечение эритромицином, амоксициллином или клиндамицином или однократную терапию азитромицином [187, 188]. В последние годы появились новые данные и клинический опыт, подтверждающие эффективность, безопасность и переносимость азитромицина у беременных женщин [189]. Было показано, что азитромицин был подобен или лучше проявлял успех лечения по сравнению с эритромицином и амоксициллином и вызывал подобные или в меньшей мере побочные эффекты, включая со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боль в животе), которые могли спонтанно разрешиться [190, 191]. Несмотря на то, что азитромицин может быть более дорогим в сравнении с эритромицином и/или амоксициклином, режим однократной дозы делает его более экономически эффективным [188].

Клиндамицин может быть альтернативой, но в цене он дороже в сравнении с азитромицином и имеет побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного

тракта, подобные эритромицину, а также может вызвать псевдомембранозный энтероколит.

1.4.2 Осложнения, связанные с лечением хламидийных инфекций

Первой линией антихламидийных препаратов являются тетрациклины и азитромицин, которые проявили свою эффективность при лечении неосложненных хламидийных инфекций [192]. Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что изменение в нормальном хламидийном цикле развития может привести к стойкости и длительной инфекции, которая не поддается антибиотикотерапии. В то же время, в 50% случаев урогенитальный хламидиоз может самопроизвольно устраниться в течение года [193]. Хотя хронизация инфекции вызывает каскад потенциально серьезных воспалительных последствий, таких как воспалительное поражение малого таза, бесплодие, слепота, артрит, астма и атеросклероз [86, с. 460; 92, с. 381; 194, 195]. Поскольку хламидии широко распространены в популяциях человека, эти патогены часто присутствуют с другими бактериальными, вирусными и паразитарными микроорганизмами [196, 197]. Наличие сопутствующей коинфекции исторически приводило к осложнениям терапии. Например, β-лактамы традиционно использовались против *T. pallidum*, так и против *N. gonorrhoeae* [198, 199]. Но лечение подобными антибиотиками в случае с хламидийной инфекцией не приводит к успешному излечению и как следствие может привести к хронизации инфекционного процесса с соответствующими осложнениями [199, с. 90]. По этим и другим причинам рекомендуется тщательно оценивать антибиотики широкого спектра при лечении половых инфекций бактериальной природы. На данный момент получено большое количество данных, указывающих на возникновение резистентности у *N. gonorrhoeae* и *T. Pallidum*. В то же время вопрос возникновения устойчивости к антибиотикам в хламидийных изолятах человека остается открытым, несмотря на значительное селективное давление.

1.4.3 Гетеротипическая резистентность у хламидий

На данный момент имеются лишь несколько работ, описывающих получение устойчивых штаммов *C. trachomatis* у пациентов [5, с. 1424; 200-204]. Сообщается, что в 11 из 15 клинических изолятов наблюдалась устойчивость которую связали с неудачей лечения. В то же время, во всех изолятах были обнаружены особенности «гетеротипической резистентности» - форма фенотипической резистентности, при которой небольшая часть инфицирующего микробного вида способна выражать разовую резистентность. Возможно, что фенотипическая устойчивость может быть связана с хламидийной аберрантностью. Например, устойчивость часто специфична для антибиотиков, которые влияют на синтез клеточной стенки [205]. В каждом случае клинической резистентности сообщалось, что только небольшая часть популяции (менее 1-10%), а также те, у которых наблюдались морфологические изменения. Кроме того, изоляты не могли выживать в течение долгого времени (в присутствии или отсутствии антибиотиков) и теряли устойчивость при

отсутствии антибиотиков. В некоторых случаях гетеротипическая резистентность наблюдалась при инфицировании большим количеством инокулята на клетках, но меньший инокулят не обладал резистентностью в тех же условиях [206]. Многие из этих особенностей свидетельствуют о том, что форма фенотипической резистентности ответственна за устойчивое присутствие небольших популяций клинических штаммов *C. trachomatis* под действием антибиотического стресса и может быть адаптивным поведением. Вероятно, многоступенчатое жизненного цикла *C. trachomatis* может обеспечить выживание некоторого количества клеток независимо от сроков антибиотического или метаболического стресса. Возможно, хламидии наиболее уязвимы в логарифмической фазе роста до дифференцировки ЭТ и способны выражать фенотипическую резистентность, когда присутствуют как реплицирующие, так и нереплицирующие формы хламидий. Этот принцип подтверждается другими исследованиями, в частности, такими, в которых ципрофлоксацин и офлоксацин не смогли подавить *C. trachomatis* в инфицированных клетках и вызвали устойчивость через 2-3 дня после заражения [207, 208].

Трудно отличить персистенцию инфекции при лечении, рецидива и фактической резистентности к антибиотикам у *C. trachomatis*. Еще сложнее оценить релевантность гетеротипической резистентности, когда она наблюдается у штаммов, выделенных у пациентов с неудачным лечением. В отсутствие истинных генетических различий трудно найти способ изучить резистентность к антибиотикам, которая возникает только при определенных условиях примерно у 1% популяции хламидий.

1.4.4 Резистентность хламидий к индивидуальным классам антибиотиков

Хламидии, как известно, приобретают устойчивость посредством мутаций к шести основным классам антибиотиков. Как естественная, приобретенная, так и резистентность, полученная в лабораторных условиях, детектируемые в отдельных штаммах хламидий, позволили изучить ряд важным биологических путей в метаболизме хламидий, таких как синтез пептидогликана, синтез фолата и синтез метионина, которые невозможно изучить непосредственно в хламидийной клетке напрямую [209-211]. Результаты устойчивости к антибактериальным препаратам *C. trachomatis* представлены в таблице 4

Таблица 4 – распространенность естественной и инициированной *in vitro* резистентности у *C. trachomatis*

Группы АБ	АБ	Механизм действия	<i>C. trachomatis</i>
1	2	3	4
Макролиды	Азитромицин	Синтез белка	S
Тетрациклины	-	Синтез белка	R
Бета-лактамы	-	Синтез пептидогликана	N

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Рифамицины	Рифампицин (N) Рифалазил (Z)	РНК полимераза	S_{NZ}, R_N
Фторхинолоны	Офлоксацин (O) Спарфлоксацин (S) Моксифлоксацин (M)	ДНК гираза	S_{OS}, R_O
Сульфаниламиды	-	Синтез фолата	R
Триметоприм	-	Синтез фолата	S,R
Линкозамиды	-	Синтез белка	S,R
Амидогликозиды	Касугамицин (K) Спектиномицин (S)	Синтез белка	S_k
Фосфомицин	-	Синтез пептидогликана	N
Примечание - N – штаммы с естественной или физиологической устойчивостью; R - штаммы с приобретенной устойчивостью посредством рекомбинации in vitro или электропорации; S - штаммы, которые приобрели устойчивость посредством селекции in vitro в культуре с применением антибиотиков			

Тетрациклины блокируют синтез бактериального белка, препятствуя взаимодействию аминоацил тРНК с рибосомами. Тетрациклины широко используются как в медицине человека, так и в ветеринарии из-за их относительно низкой стоимости, широкого спектра активности и превосходного распределения ткани. Грамотрицательные, грамположительные, атипичные бактерии (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*) и даже некоторые простейшие реагируют на терапевтические дозы тетрациклинов. Тетрациклины и его производные часто хорошо абсорбируются, обладают низкой токсичностью и относительно недороги. С момента своего открытия несколько десятилетий назад большая часть общего объема данного антибиотика использовалась в ветеринарии не только в терапевтических целях, но и с целью способствованию роста [212, 213]. На данный момент устойчивость к тетрациклинам достаточно широко распространена среди большого спектра бактериальных видов и семейств [214]. Впервые устойчивость к тетрациклину была обнаружена в изоляте *Shigella dysenteriae* в 1953 г., всего через 7 лет после первоначального открытия препарата [215]. К 2005 году стало известно о порядке 38 генов, которые участвуют в защите от тетрациклинов путем выброса АБ из клетки, белки защиты или инактивации тетрациклинов [216]. Некоторые из генов устойчивости кодируют белки, которые действуют против широкого спектра производных тетрациклинов. Многие из факторов, связанных с хламидийной инфекцией в ветеринарной системе, привели к предположению, что это может быть первый антибиотик, которому хламидии будут демонстрировать клинически значимую антимикробную резистентность. И это предположение подтвердилось. В середине 1990-х годов первые стабильно

устойчивые штаммы *Chlamydia suis* были выделены у больных и обычных свиней на Среднем Западе США. Были идентифицированы восемь независимых штаммов, и каждый из них демонстрировал высокую устойчивость к тетрациклину. Шесть из восьми штаммов также демонстрировали устойчивую, но в настоящее время не изученную, устойчивость к сульфадиазину. В отличие от предыдущих сообщений о резистентности к тетрациклинам в хламидийных штаммах, эти штаммы пассивировали до 15 раз в среде без антибиотиков и после штаммы *Chlamydiales* выживали в средах, содержащих антибиотики, без явных признаков морфологических аномалий [217]. Изучение генома изолятов позволило выявить присутствие чужеродных геномных островов (размером от 6 до 13,5 тыс. п.н.), которые интегрировались в хламидийную хромосому [218]. Каждый остров включал гены, кодирующие наносную систему (pump system), выкачивающий тетрациклин из внутриклеточной среды во внешнюю, а также гены регуляторного репрессора (tetC и tetR, соответственно) и уникальную инсерционную последовательность (IScs605), включающую три десятка дополнительных генов репликации и мобилизации плазмид. В 2008 году было выявлено 14 дополнительных штаммов *C. suis*, собранных в Италии, которые обладали 100% идентичностью нуклеотидов с геном tetC, выделенного из штаммов, полученных в США [219]. 12 из 14 штаммов смогли вырасти в присутствии тетрациклина. В тоже время, было непонятно почему два штамма *C. suis* не смогли вырасти в присутствии тетрациклина, несмотря на то, что содержали ген устойчивости. Совсем недавно, был выделен ген устойчивости к тетрациклину из грамотрицательных бактерий, связанных с водной средой, *Laribacter hongkongensis*, который был на 100% идентичным с IScs605 *C. suis* [220]. *L. hongkongensis* - это новый этиологический фактор гастроэнтерита, в котором также было обнаружено приобретение tet (C) гена, но роль была до сих пор неясна. Однако, по мере накопления большего количества данных, появляется понимание как работает генетический механизм, связанный с возникновением устойчивости к тетрациклину. Два из идентифицированных на генетических островах генов были частью нового инсерционного элемента (IScs605), связанного с другими элементами IS, найденными в *Helicobacter* spp. IScs605 опосредовал сайт-специфическую транспозицию и интеграцию в гетерологичной системе, где транспонированная ДНК локализовалась рядом с консервативной пентамерной последовательностью (5'-TTCAA) в 36 из 38 секвенированных клонов. Каждый остров был интегрирован рядом с последовательностью TTCAA в эволюционном *C. suis* гомологе [221]. Именно данные работы по анализу нуклеотидной последовательности генетического острова, несущего tet гены, позволяют увязать три вида микроорганизмов (*C. suis*, *L. Hongkongensis* и *A. Salmonicida*) в одну общую траекторию передачи гена устойчивости к хламидиям свиней. Практика кормления и выращивания свиней в промышленности показывает, что успехи свиноводства в значительной степени зависят от профилактического использования тетрациклинов и рыбы, в качестве значительного источника корма. Все это возможно, способствовало созданию идеальной среды для приобретения ДНК хламидиями, которые обычно инфицируют кишечный эпителий свиней [222].

Остается еще много вопросов относительно того, каким образом генетический остров *tet* (C) был доставлен бактериям, которые растут в вакуолях внутри клеток, и каким образом остров был включен в геном *C. suis*. До сих пор не были идентифицированы генов с конъюгативным механизмом в геномах *Chlamydia* spp. И отсутствие подобных генетических систем осложняет понимания приобретения и распространения генов устойчивости данного класса АБ.

Рифамицины, представленные в большинстве исследований рифампином (RIF), являются бактерицидными антибиотиками, которые специфически взаимодействуют с бета-субъединицей РНК-полимеразы с целью ингибирования транскрипции в бактериальной клетке. Данная группа антибактериальных средств не является препаратами выбора для лечения хламидийных инфекций, хотя они действительно показали высокую *in vitro* активность и являются препаратами выбора при лечении ряда клинических инфекций. Ряд исследований показал быстрое возникновение резистентности *in vitro* у *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. caviae*, *C. psittaci*, *C. suis* и *C. muridarum* после воздействия субингибиторных концентраций препарата [223-226]. Аминокислотные замены в β -субъединице РНК-полимеразы снижают связывающую способность RNAP к RIF, что позволяет выжить бактериям даже в присутствии высоких концентраций препарата. Многие виды бактерий проявляют резистентность благодаря изменениям нуклеотидов в β -субъединичном гене - *groV*. Подобно этим бактериям, хламидии, устойчивые к рифампицину, несут разнообразие консервативных и уникальных нуклеотидных изменений в центральной области *groV* гена. Единичные аминокислотные замены приводит к возникновению резистентности к невысокой концентрации АБ, но дополнительной АМК замены приводят к устойчивости более высоких концентраций АБ - MIC микроорганизма увеличивается в несколько раз. Были случаи, когда отдельные мутации увеличивали MIC от 0,008 мкг/мл до 0,5-64 мкг/мл *C. trachomatis* (серовар D) и до 4-64 мкг/мл в сероваре K. Нуклеотид в 471 положении *groV* гена (нумерация последовательности на основе *Escherichia coli* 526) был наиболее распространенным участком мутаций в устойчивых клонах *C. trachomatis*. В случаях наличия изменений нуклеотидов в 471 позиции и в любом другом участке *groV* гена, MIC увеличился от 64 до 512 мкг/мл для D-изолята, и от 64 до 256 мкг/мл для K-изолята [227, 228]. Работы Kutlin и соавт. [226, с. 905] и Rothstein и др. [229] показали, что были получены резистентные к рифампицину штаммы *C. pneumoniae*, но увеличение MIC было небольшим. В большинстве случаев резистентность ассоциировалась с мутациями в *groV*. Однако, из двух штаммов *C. pneumoniae*, только один штамм (TW-183) приобрел резистентность к рифампицину и смог сохранить мутации *groV* гена в дочерних клетках [226, с.906]. Рифалазил (RZL), полусинтетическое производное рифамицина, обладает высокой эффективностью против инфекций *C. trachomatis* в клинических испытаниях и эффективен *in vitro* против *C. pneumoniae*. Как *C. trachomatis*, так и *C. pneumoniae* штамм TW-183 развили устойчивость к RZL при пассировании в субингибирующих концентрациях

препарата и за счет приобретения мутаций в *groV* гене. Однако штамм *C. pneumoniae* CWL-029 не смог приобрести устойчивость к данному препарату [226]. Интересно, что RZL обладает эффективностью в отношении RIF-устойчивых штаммов *C. trachomatis* и *C. pneumoniae* [228, с.1123; 230].

Хотя клиническая резистентность к рифамицинам при хламидиях не была зарегистрирована, способность этих организмов быстро накапливать мутации *in vitro* вызывает обеспокоенность в отношении использования этих препаратов для лечения хламидийной инфекции.

Фторхинолоны являются бактерицидными антибиотиками, которые ингибируют ДНК-гиразу и ДНК-топоизомеразу IV [231]. В то же время, было показано, что *C. trachomatis*, *C. muridarum* и *C. suis* могут проявлять устойчивость к хинолонам *in vitro* при воздействии субингибирующих концентрациях антибиотика [6, с. 265; 232, 233]. Лабораторные исследования показали, что достаточно четырех пассажей в присутствии 0,5 мкг/мл офлоксацина МПК *C. trachomatis* увеличивалась с 1 до 64 мкг/мл. Аналогичный результат был достигнут после четырех посевов в присутствии 0,015 мкг/мл спарфлоксацина. В двух дополнительных исследованиях были идентифицированы аналогичные мутации, связанные с культивированием *C. trachomatis* в присутствии хинолонов, но количество пассажей, необходимых для получения резистентных мутантов, варьировало от 4 до 24 [232, с.2476; 233, с.759]. Устойчивые к хинолону штаммы *C. trachomatis* проявляли также устойчивость к множественным производным хинолонов и несли ту же точечную мутацию в области *gyrA* гена. Следует отметить справедливости ради, что в одной группе исследователей попытка получения фторхинолон-резистентного штамма *C. pneumoniae* не увенчалась успехом [233, с.758]. Другая группа все же смогла получить моксифлоксацин-резистентный штамм *C. pneumoniae* при культивировании в котором также были детектированы аминокислотные замены в том же нуклеотидном положении *gyrA* гена, что и в других фторхинолонрезистентных изолятах *C. trachomatis* [234]. Имеются данные о естественной устойчивости к хинолону, обеспеченная мутацией в области *gyrA* гена у *C. muridarum* и отдаленных, но генетически-связанных *Chlamydiae*-подобных бактерий, включая *Parachlamydia acanthamoebae*, *Neochlamydia hartmannellae*, *Simkania negevensis* и *Waddlia chondrophila*. Некоторые из этих микроорганизмов вызывали респираторные заболевания у людей, и эту естественную резистентность следует отметить, поскольку часто происходит назначение хинолонов при лечении генерализованных респираторных заболеваний [235, 236].

Аминогликозиды препятствуют инициации трансляции, взаимодействуя с 30S субъединицей рибосомы. Данная группа антибиотиков обладает низкой проникающей активностью во внутриклеточную среду млекопитающих, что приводит к очень высоким значениям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для хламидий (~ 1 мг/мл). Касугамицин (KSM) и спектиномицин (SPC) являются антибиотиками, используемыми для создания устойчивых к аминогликозидам штаммов хламидий в лабораторных условиях *in vitro*. Культивирование инфицированных клеток в концентрациях,

превышающих МИК, приводило к селекции устойчивых штаммов *C. psittaci* 6BC с частотой приблизительно $2,3 \times 10^{-5}$. Штаммы приобретшие мутации в 16S рРНК гене в области связывания KSM демонстрировали резистентность всем аминогликозидам [209, с. 279; 237]. В тоже время, изоляты *C. trachomatis* устойчивые к KSM, не имели мутации в 16S рРНК гене, но обладали двухнуклеотидной инсерцией в *ksgA* гене. Данный ген кодирует белок (KsgA), который отвечает за транскрипционное метилирование остатков рибосомального аденозина. Подобно касугамицину, естественная и инициированная в лабораторных условиях *in vitro* устойчивость к спектиномицин также связана с мутациями в гене 16S рРНК. Четыре разных SPC-устойчивых мутанта обладали уникальными мутациями в гене 16S РНК. Было показано, что некоторые из этих мутантных генов обеспечивали устойчивость к спектиномицину в *E.coli*. В тоже время, резистентные штаммы *L. trachomatis* L2 к спектиномицину на текущий момент еще не получены.

Для антибиотиков, которые нацелены на рибосомные механизмы, одна мутация в организме, кодирующем более одного оперона рРНК, обычно рецессивна, и частота, с которой могут быть получены устойчивые мутанты, коррелирует с количеством рибосомных оперонов, кодируемых в геноме. *C. trachomatis* кодирует две почти идентичные копии оперона, тогда как *C. psittaci* 6BC только кодирует один. Одновременные комплементарные мутации в двух оперонах рРНК могут возникать крайне редко *in vitro*, что в свою очередь, возможно, объясняет, почему резистентные к аминогликозидам штаммы, содержащие мутации в генах 16S рРНК, не были обнаружены у *C. trachomatis*.

Сульфонамиды и триметоприм-сульфонамид (SFM) и триметоприм – антибиотики, которые препятствуют синтезу фолата в бактериальной клетке, что, в свою очередь, имеет решающее значение для синтеза, восстановления и метилирования ДНК. Сообщается, что устойчивые к триметоприму мутанты *Chlamydia trachomatis* возникают крайне редко (менее 5×10^{-10}) при культивировании в присутствии АБ в субингибирующих концентрациях [224, с. 999]. *C. trachomatis* L2, *C. psittaci* 6BC и *C. suis* (за исключением некоторых устойчивых к тетрациклину изолятов) чувствительны к триметоприм-сульфонамиду, в то время как *C. pneumoniae* и все другие тестируемые штаммы *C. psittaci* являются природно устойчивыми. Устойчивость к триметоприм-сульфонамиду может быть достигнута посредством как горизонтального захвата мобильных генетических элементов (МГЭ), так и вследствие мутаций в генах, участвующих в синтезе фолата, на которые нацелен препарат. Специфические инсерции, повторы и точечные мутации в *folP* гене (дигидрофолатсинтетаза) могут привести к возникновению резистентности к сульфамидным препаратам, в то время, как мутации в *folA* гене (дигидрофолатредуктаза) могут обеспечить резистентность к триметоприму [238]. Иклаприм (Iclaprim) - новый ингибитор дигидрофолатредуктазы, который в настоящее время, находится в разработке; Однако, предварительные испытания показывают, что данный антибиотик проявляет активность в отношении как *C. trachomatis*, так и *C. pneumoniae in vitro* [239].

Макролиды. Азитромицин представляет собой ингибитор синтеза белка в бактериальной клетке и, на сегодняшний день, является одним из препаратов для лечения хламидийных инфекций. Были получены штаммы *C. psittaci* 6BC и *C.aviae* GPIC обладающие высокой резистентностью к азитромицину *in vitro*, в то время как в случае с *C. trachomatis* L2 были получены устойчивые штаммы с более низкой МПК к азитромицину [240, 241]. В отношении клинических штаммов *C. pneumoniae* были безуспешные попытки получения устойчивых изолятов в *in vitro* условиях [242, 243]. Резистентные штаммы *C. psittaci* к азитромицину также проявляли устойчивость к другим макролидам, а также к линкозамиду, благодаря сходным сайтам мишеней в 23S рРНК гене.

У штамма *C. trachomatis*, устойчивого к азитромицину, была обнаружена мутация в *rpmD* гене, который кодирует рибосомный белок L4. Данные мутации в хламидиях не привели к значительным изменениям в физиологии бактерий, но все же отмечается некоторый дефект в конкурентноспособности. Устойчивые штаммы *C. psittaci* отставали в дифференцировке от ЕВ к RV по сравнению со штаммами дикого типа, а также обладали более медленной скоростью деления, продуцировали значительно меньшие бляшки. Азитромицин-устойчивый штамм *C. trachomatis* плохо рос в отсутствие антибиотика и также образовывал меньшее количество бляшек, вырабатывал меньше инфекционных частиц, в сравнении с изолятами дикого типа. Аналогичная ситуация наблюдалась в случае с устойчивыми штаммами *C.aviae* к азитромицину у которых также наблюдались мутации в 23S рРНК гене, а при культивировании они продуцировали также меньше инфекционных частиц и были менее жизнеспособны в культивировании *in vitro* по сравнению со штаммами дикого типа [240, с.1096].

Линкозамиды представляют собой группу АБ с механизмом действия в виде ингибирования синтеза белка, которые вызывают преждевременную диссоциацию пептидил-тРНК в рибосоме [244]. Существует единственная работа, в которой сообщалось, что были получены мутантные изоляты *C. trachomatis* резистентные к линкомицину. Эти мутанты были получены путем культивирования и пассирования инфицированных клеток в присутствии АБ в субингибирующих концентрациях с очень низкой частотой (менее 5×10^{-10}). Устойчивые мутанты *Chlamydia trachomatis* несли мутации в обоих генах 23S рРНК, что соответствует позициям аналогичного гена в *E. coli*, которые также продемонстрировали сходную устойчивость к линкозамидам [224, с.997].

Хотя, в настоящее время, отсутствуют убедительные доказательства возникновения устойчивости к антибактериальным препаратам на основе наследуемых факторов (генетические механизмы антибиотикоустойчивости) в клинической практике, при лечении человека. Результаты, рассмотренные в данном обзоре, показывают, что некоторые генотипы устойчивости к антибиотикам могут быть получены и переданы большинству изолятов *C. trachomatis*, *C. suis* или *C. muridarum*.

Таким образом, сложилась ситуация, когда с одной стороны появляются сообщения о клиническом неуспешном лечении, а с другой стороны существует недостаточное количество подтверждающих данных, связанные с

молекулярно-генетическими механизмами развития устойчивости у хламидийной инфекции. Все это и предопределило поставить перед нами цель по изучению эффективности антимикробной химиотерапии *C.trachomatis* на основе изучения генетических детерминант устойчивости.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов полученных результатов

За период 2015-2016 годы было обследовано порядка 545 женщин обратившиеся в ТОО « Региональный акушерско-гинекологический центр»; ГКП на ПХВ Городская больница №1 г. Караганды, а также КГП Поликлиника № 4 г. Караганды с жалобами на клиническую симптоматику воспалительной реакции в урогенитальной области. В отношении всех обратившихся лиц женского пола был проведен опрос и осмотр на наличие клинических проявлений, таких как выделения, диспареуния, дизурия, дискомфорт, жжение, зуд или боль в нижней части живота, а также объективных симптомов воспаления (гиперемия и отечность слизистой оболочки уретры, отделяемое из мочеиспускательного канала, гиперемия и припухлость слизистой оболочки шейки матки, выделения из цервикального канала). Все данные осмотра пациенток вносились в специально разработанную форму. Данная регистрационная форма включала анамнестические данные, такие как Ф.И.О., возраст, семейное положение, а также данные, касающихся соматического здоровья, приема лекарственных средств, аллергических реакций и блока вопросов, касающихся наличие ИППП, результатах лечения, половой жизни (приложение 1). Сформированная база данных о пациентках дополнялась данными лабораторного исследования.

В исследование были включены лишь те пациентки, которые соответствовали критериям включения-исключения, представленные ниже:

Критерии включения:

- репродуктивный возраст пациентки;
- хламидийная инфекция, вызванная *S.trachomatis* и подтвержденная ПЦР методом;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие гонококковой, трихомониазной, гарднереллезной, микоплазменной, цитомегаловирусной и/или герпетической инфекции.
- наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний (сердечная, почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет, заболевания нервной системы и/или онкопатология)
- вредные привычки (алкоголь, курение, наркотики)
- аллергическая реакция в анамнезе на АБ
- беременность, период лактации
- прием антибактериальных препаратов в течение последних 4 недель.
- неспособность или нежелание пациента участвовать в исследовании.

2.2 Методы обследования

2.2.1 ПЦР диагностика на наличие *C.trachomatis* в клиническом образце

Клиническим образцом служили соскобный материал слизистых оболочек урогенитального тракта женщин. Клинический материал помещался в «транспортную среду для мазков» (Итерлабсервис, Россия), который представляет собой готовый к применению стерильный изотонический водно-солевой буферный раствор с консервантом. Консервант препятствует росту неспецифической микрофлоры. Клинический материал, помещенный в транспортную среду для мазков в плотно закрытой пробирке транспортировался в лабораторию коллективного пользования НИЦ КГМУ для проведения ПЦР исследования на наличие инфекции, передающихся половым путем (*C.trachomatis*, *U.parvum*, *U.urealyticum*, *M.hominis*, *M.genitalium*, *G.vaginalis*, *T.vaginalis*, *C.albicans*, CMV, HSV).

Клинический образец, (клинический материал, помещенный в транспортную среду и доставленный в ЛКП НИЦ КГМУ) обрабатывался лизирующим раствором в присутствии частиц сорбента, входящий в набор «ДНК-сорб-АМ» (Интерлабсервис, Россия). В результате лизирования происходила деструкция клеточных мембран, вирусных оболочек и других биополимерных комплексов с высвобождением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Растворенная ДНК связывалась с силикатными частичками, в то время как другие компоненты находящиеся в растворе удалялись после осаждения сорбента и последующей отмывкой. Переход ДНК от связанного состояния в раствор обеспечивался добавлением раствора для элюции. В результате получался высокоочищенный препарат ДНК, свободный от ингибиторов реакции амплификации. Полученную ДНК использовали для детекции ИППП методом ПЦР.

Детекция спектра ИППП проводили с использованием коммерческих наборов по выявлению ДНК в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией серии АмплиСенс®. В ПЦР зоне ПЦР лаборатории ЛКП готовилась ПЦР смесь согласно инструкции, которая включала ПЦР-смесь-1-FL, ПЦР-смесь-2-FL и TaqF полимеразу. После приготовления готовой ПЦР смеси и раскапывания ее по пробиркам 0,2 мкл в нее добавляли очищенную ДНК, полученную из клинического образца в объеме 10 мкл. Готовая смесь устанавливалась в ПЦР машину Rotor-Gene с предустановленной программой термоциклирования (таблица 5).

Детекция флуоресцентного сигнала проводилась по каналам для флуорофоров FAM и JOE. По каналу для флуорофора FAM регистрировался сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК возбудителя, по каналу JOE - сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации ДНК внутреннего контрольного образца (ВКО). Результаты интерпретировались на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линией.

Таблица 5 - Программа термоциклирования «АмплиСенс-1» для прибора роторного типа (Rotor-Gene)

Цикл	Температура	Время	Число повторов циклов
1	95	15 мин	1
2	95	5 с	5
	60	20 с	
	72	15 с	
3	95	5с	40
	60	20 с детекция флуоресц. сигнала	
	72	15 с	

2.2.2 Анализ мутаций в области QRDR *gyrA* и *parC* генов методом ПЦР в режиме реального времени

Было показано, что аминокислотные замены в *quinolone resistance determining regions* (QRDR) участках каталитических субъединиц *GyrA* гена (как правило, между 83 и 87 кодонами) и *ParC* гена (с 80 по 84 кодона) обеспечивали резистентность к фторхинолонам у Грам- патогенов, благодаря снижению аффинности мишеней к хинолонам.

Детекция мутаций, ассоциированных с резистентностью к препаратам группы фторхинолонов в генах-мишенях (*gyrA* и *parC* гены) у *S. trachomatis* проводилась совместно со специалистами НИАХ на базе НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России (Смоленск, Россия) в соответствии с разработанной методикой на основе ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [245].

Дизайн праймеров и флуоресцентно-меченых зондов представленных в таблице 6 позволял разделять ДНК *S. trachomatis* «дикого типа» и «мутантного типа» на основе *high resolution melting* (HRM) анализа.

Таблица 6 - Нуклеотидная последовательность праймеров и зондов для мутаций в QRDR генов *gyrA* и *parC*

Праймер/зонд	Нуклеотидная последовательность	Концентрация (мкМ)
CTR_ <i>gyrA</i> _Rpm	ATCCTGTGCCAGCCTTACTAAAGT	0,2
CTR_ <i>gyrA</i> _Fpm	ATACTTCCGGAGATTA(T-BHQ1)CACCC	0,8
CTR_ <i>gyrA</i> _Pb	AAAGTAGGATAAATGACACTTTCTCC-R6G	0,2
CTR_ <i>parC</i> _Rpm	TTTATTTGCCAAAACGACAAGA	0,2
CTR_ <i>parC</i> _Fpm	GCTGCACCTGCATGG(T-BHQ1)GAT	0,8
CTR_ <i>parC</i> _Pb	AGCTTCCACGATAGGCGC-FAM	0,2

Пример анализа мутаций в QRDR *gyrA* и *parC* *C. trachomatis* с помощью ПЦР-РВ и анализа кривых плавления зондов представлен на рисунке 7.

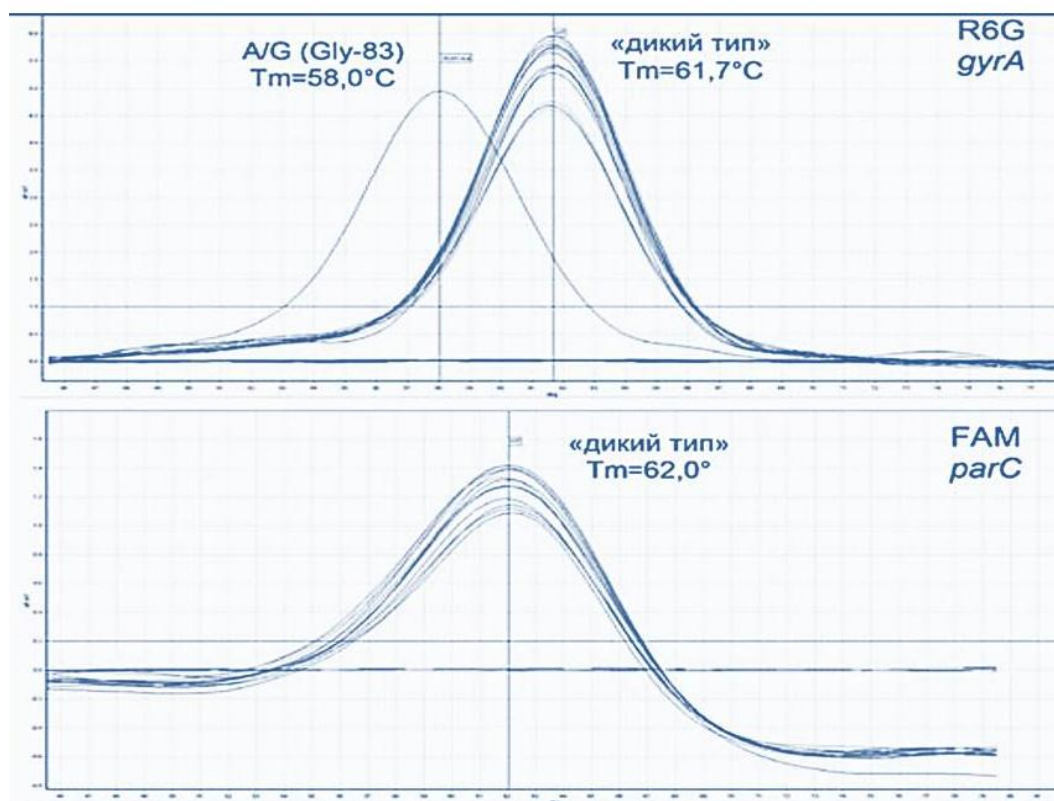


Рисунок 7 - Пример HRM анализа *gyrA* и *parC* генов QRDR региона у хламидий

2.2.3 Анализ полногеномных данных *C. trachomatis* на наличие SNP в QRDR регионе *gyrA* и *parC*

На апрель 2017 год в открытой базе данных SRAdb NCBI были порядка 3682 файла, полученных с секвенаторов следующего поколения. Данные файлы были скачаны в формате .sra. Все файлы были конвертированы из .sra формата в .fastq формат с помощью оригинального пакета от NCBI – SraToolKit (<https://trace.ncbi.nlm.nih.gov/Traces/sra/sra.cgi?view=software>). В результате конвертации были получены обычные сырые данные секвенирования генома *C. trachomatis*. Перед проведением процедуры сборки ридов в контиги, сырые данные были проверены на наличие чужеродных нуклеотидных вставок (праймеры, адаптеры), которые были включены в процесс секвенирования, а также была проведена оценка качества ридов с целью исключения тех циклов секвенирования для которых были получены данные низкого качества. Процесс анализа качества данных был осуществлен с помощью программы Trimmomatic (v.0.3.6). На следующем этапе была проведена сборка (De novo assembly) из ридов в более продолжительные нуклеотидные последовательности в виде скаффолды/контиги с помощью коммерческого биоинформатического пакета CLC GenomicWorkbench (v.9). В результате сборки были получены нуклеотидные последовательности, которые использовались для проведения виртуальной ПЦР (e-PCR) с целью определения фрагментов QRDR региона в

генах ДНК-гиразы и субъединице А ДНК-топоизомеразы (*gyrA* и *parC* genes) в геноме *S. trachomatis*. Последующая процедура выравнивания (alignment) амплифицированных фрагментов, позволил выявить наличие/отсутствие мутаций в данных генах, которые являются «классическими» генетическими детерминантами устойчивости *S. trachomatis* к фторхинолонам. E-PCR и выравнивание проводили в биоинформатической программе Geneious (v.9).

2.3 Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы MedCalc Statistical Software version 14 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015). Помимо описательной статистики (показатели средних, медиан, 95% ДИ и др.) использовались различные критерии для оценки ассоциации данных. В то же время, выбор адекватного критерия зависит как от типа данных (количественные, качественные и т.д.), так и от характера распределения (нормальное, ненормальное). Для определения характера распределения данных были использованы статистический критерий Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения использовались критерии параметрической статистики, в противном – непараметрические. Для выявления уровня значимости различий количественных переменных в группах исследования до и после терапии хламидиоза использовался критерий Вилкоксона (зависимые группы). Для независимых и попарно связанных величин достоверность различий определялся при помощи критерия Стьюдента. Корреляционный анализ с целью определения факторов, ассоциированных с риском приобретения ИППП проводился на основе построения логистической регрессионной модели. Уровень значимого различия между группами считался при $p < 0,05$.

2.4 Лечение. Контроль за излеченностью

После идентификации *S. trachomatis* в клиническом образце обследованным лицам назначалось лечение согласно клиническому протоколу по следующей схеме:

- левофлоксацин 500 мг внутрь один раз в сутки в течение семи дней.

Оценку лечения проводилась в соответствии со следующими условиями:

- установление эрадикации хламидии
- клиническое выздоровление пациентки

Контроль излеченности хламидийной инфекции на основании лабораторного исследования методом ПЦР спустя месяц после завершения лечения.

Все данные, полученные во время исследования строго конфиденциальны, а личная информация о пациентах в случае обработки результатов и публикации не будет указываться.

Схематичное представление основных этапов данного исследования представлено на рисунке 8.

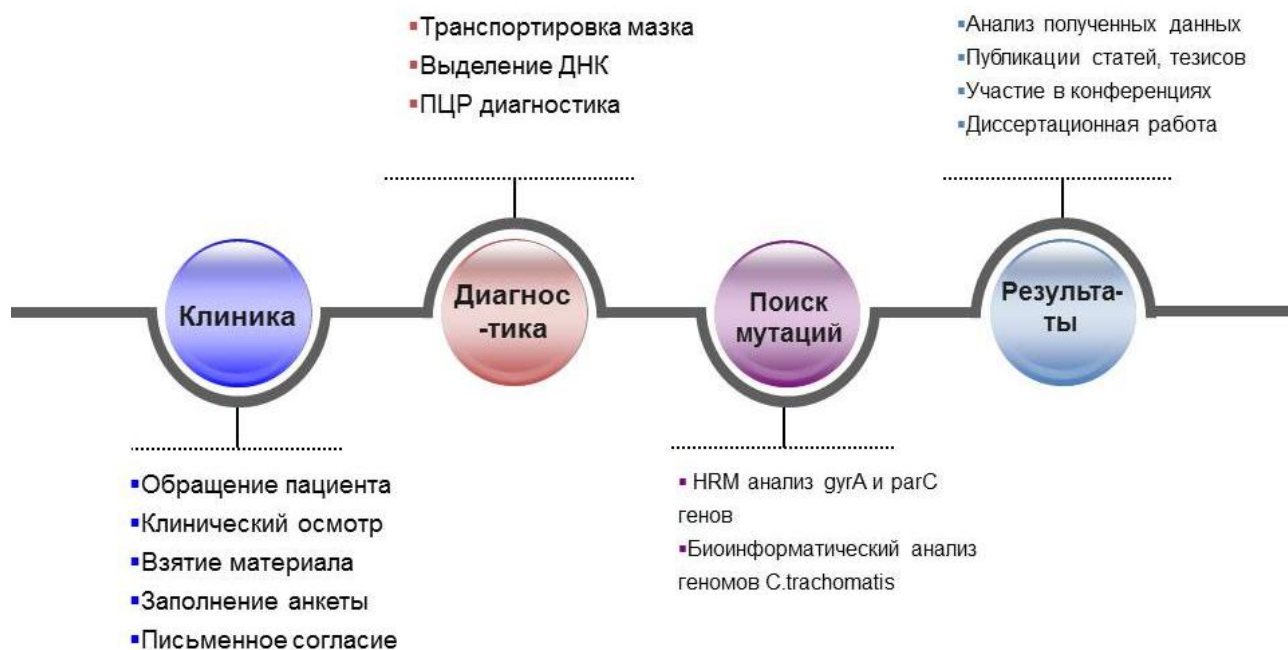


Рисунок 8 – Схематическое изображение выполнения исследования

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Социальный портрет лиц женского пола, обратившихся в медицинское учреждение. Результаты лабораторных исследований

За период 2015-2017 гг. в ГКП на ПХВ Городскую больницу №1 г. Караганды обратились 545 лиц женского пола. Причинами обращений являлись как симптоматические моменты (воспаление, выделения и т.п.), так и дискомфортные компоненты (жжение, зуд, неприятные ощущения) а также отсутствие беременности в течении длительного периода времени. Возрастная структура всех обратившихся составила от 18 до 59 лет (медиана 35 лет (95% ДИ медианы 34-36 лет). Согласно анкетным данным, структура этнической принадлежности представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Распределение респондентов по национальному признаку

Национальность	Количество	%	ДИ
Казашка	263	48,3%	43,6 - 53%
Русская	237	43,5%	38,9 - 48,2%
Татарка	15	2,8%	1,5 - 4,8%
Украинка	15	2,8%	1,5 - 4,8%
Азербайджанка	9	1,7%	0,8 – 3,4%
Кореянка	6	1,1%	0,4 – 2,5%

Согласно представленной таблице 7, все лица были распределены между 6 этническими группами, причем 2 национальности (казашки и русские) были доминирующими.

Оценка семейного статуса показала, что в 83,1% случаев женщины состояли в брачных отношениях (замужные). В 7,9 и 7,1% случаев были указаны статусы «разведена» и «замужем». 8 человек (1,5%) указали в графе «семейный статус» разведена.

Анализ результатов, касающихся вредных привычек указал, что в значительном большинстве (93,8%) лица женского пола не имеют вредных привычек. Лишь в 4 и 2,2% случаев было отмечено, что курят и употребляют алкоголь, соответственно.

Структура ответов, касающихся наличия сопутствующих заболеваний у лиц, обратившихся за помощью в медицинское учреждение, представлена на рисунке 9.

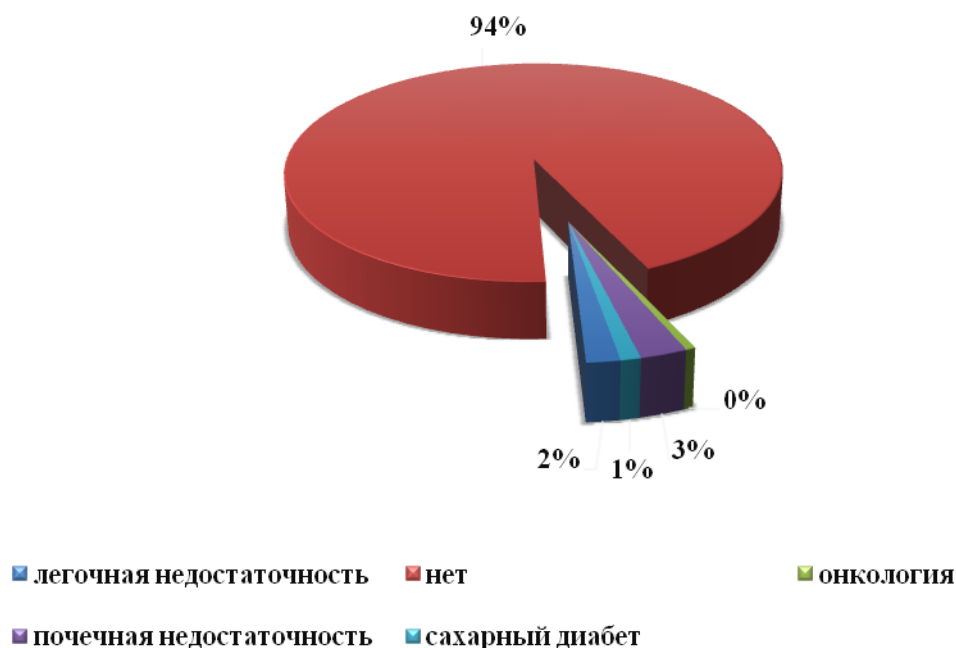


Рисунок 9 – Распределение наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний

Согласно рисунку 9, в 93,3% случаев, респонденты указали, что не имеют каких-либо сопутствующих заболеваний, за исключением лишь тех, с которыми они обратились к гинекологу. В 2,6% случаев женщины отметили, что у них наблюдаются проблемы с почками (почечная недостаточность). В 1,8% ответов были указаны наличие легочной недостаточности. 6 и 3 респондента указали наличие в анамнезе сахарный диабет (1,1%) и онкопатология (0,6%).

С целью уточнения аллергического анамнеза в анкете присутствовал вопрос о наличии аллергии. В результате 97,6% отвечающих указали, что у них нет аллергической реакции на что-либо. 1,3% и 1,1% ответов содержали наличие аллергии на пыльцу и животных, соответственно.

Одним из ключевых вопросов является указание на наличие симптоматики в урогенитальной области. Вопрос, касающийся указания симптомов предлагал ряд готовых вариантов ответов. В результате анализа представленных ответов, было выявлено, что в 9% случаев респонденты отмечали наличие зуда в области гениталиев. 31 участник анкетирования (5,7%) сообщил о наличии выделений. В 3,1% и 2,2% случаев респонденты отмечали наличия воспалительной реакции и образований на слизистой мочеполовой системы в виде язвочек, болячек и др. Следует отметить, что в 80% случаев было указано, что симптомы отсутствуют. Распределение результатов ответов в отношении симптомов представлено на рисунке 10. В своей работе Maryam Nasirian и др. указали, что в более чем 60% случаев женщины отметили отсутствие каких либо симптомов [246]. Лишь в 2,5% (95%ДИ 1,7% - 3,4%) ответов было сообщено о наличие генитальных язвочек [246, с. 235]. На большую опасность в виде отсутствия каких-либо клинически выраженных симптомов указывает ВОЗ «Человек может иметь ИППП без явных симптомов болезни» [247]. Данный фактор является одним из важных в распространении ИППП, что привело к глобальному распространению ИППП на планете.

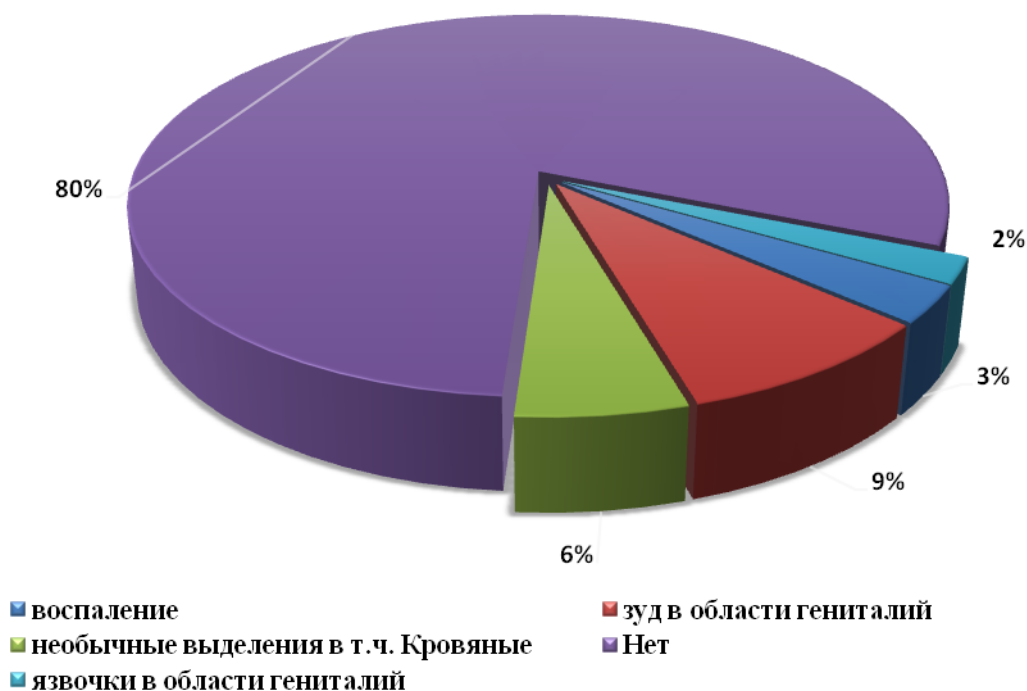


Рисунок 10 – Распределение ответов, касающихся наличия воспалительной симптоматики у пациентов

Безусловно, определенный интерес представлял вопрос об обнаружении какого-либо этиологического агента ИППП ранее. Анализ данного вопроса представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Варианты ответов на вопрос о наличие возбудителя ЗППП ранее

Национальность	Количество	%	ДИ
Казашка	263	48,3%	43,6 - 53%
Русская	237	43,5%	38,9 - 48,2%
Татарка	15	2,8%	1,5 - 4,8%
Украинка	15	2,8%	1,5 - 4,8%
Азербайджанка	9	1,7%	0,8 – 3,4%
Кореянка	6	1,1%	0,4 – 2,5%

Как показывают ответы, в 87,9% было указано, что ранее не было обнаружено представителя ИППП. В тоже время, почти в 8% случаев было сообщено, что не могут сообщить точный ответ, так как не помнят. В 1,8% - ранее была детектирована *Gardenerella vaginalis*. Приблизительно в таком же количестве ответов сообщили об *Ureaplasma* (1,7%). 4 респондента указали, что была детектирована *Chlamydia trachomatis* ранее.

На вопрос о приеме антибактериальных препаратов за последний месяц, 9 пациентов (1,7%) указали, что принимали. 5 респондентов (0,9%) сообщили, что не помнят. В 97,4% случаях было отмечено, что не принимали антибиотиков в течении последнего месяца.

Анкета включала вопрос о проведении контроля за лечением. В результате анкетирования в 96% случаев врачами проводился контроль за лечением. 4% респондентов затруднились указать точный ответ – в результате указали, что не помнят.

Результаты начала половой жизни представлены на рисунке 11.

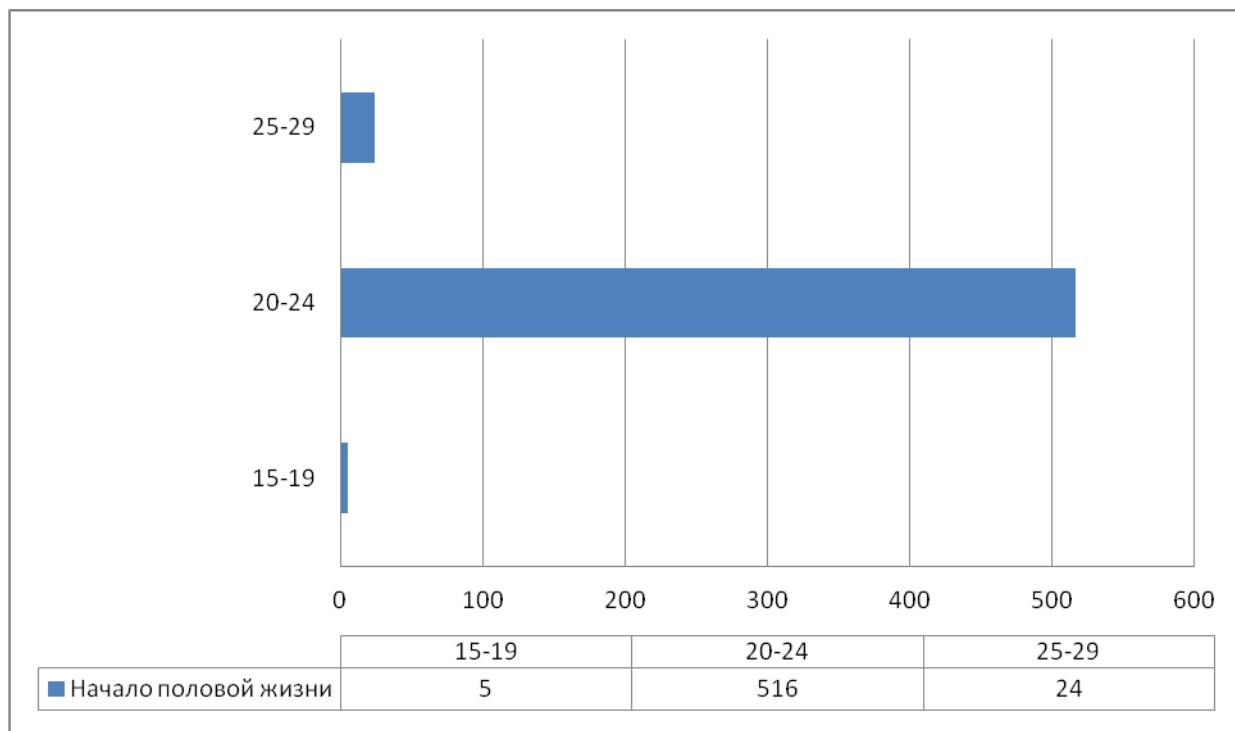


Рисунок 11 – Распределение возрастных периодов начала сексуальной жизни респондентов

Как мы можем заметить, преобладающее большинство обследуемых лиц (97,4%) указали, что период начала сексуальной жизни приходится на 20-24 года. В 5 случаях был указан более ранний возраст начала половой активности. 4,4% женщин указали, что начало сексуальной жизни приходится на 25-29 лет.

Данные, указывающие на количественную оценку половых партнеров в год, представлены в таблице 9. Из таблицы следует, что участницы анкетирования, как правило, имели одного полового партнера за последний год (94,7%). 5,3% лиц женского пола указали 2 и более партнера за текущий год.

Таблица 9 – Количество половых партнеров за последний год

Количество половых партнеров за последний год	Количество респондентов	%
1	516	94,7%
2	19	3,5%
3	10	1,8%

Что касается использования контрацепции (в частности презерватива), то в более чем 90% (92,5%) сообщили, что не используют средства контрацепции. 6,4% сообщили, что иногда партнер использует презерватив. Лишь 6 человек указали (1,1%) средства контрацепции используют достаточно часто. Никто не указал, что использует презерватив постоянно.

Результаты лабораторного исследования урогенитальных мазков на детекцию этиологических агентов ЗППП методом ПЦР представлены на рисунке 12.

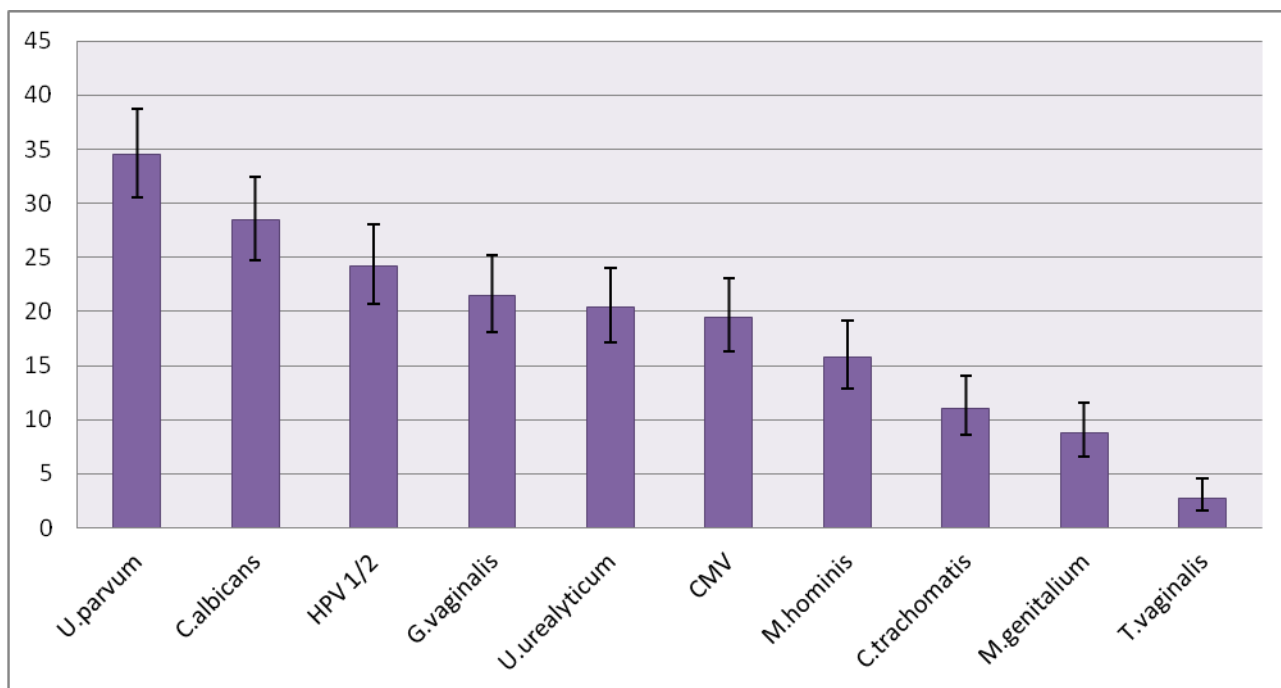


Рисунок 12 Результаты лабораторного тестирования на установление ИППП

Наиболее распространенным инфекционным агентом оказался патоген бактериальной природы *U. parvum* (34,5% (95% ДИ: 30,54-38,68)). Микроскопический дрожеподобный грибок вида *Candida albicans* был детектирован в 28,5% (95% ДИ: 24,73-32,46) случаев. Вирус простого герпеса I/II типа был обнаружен у 1/4 обратившихся пациенток (24,2% (95% ДИ: 20,73-28,09)). Доля обнаруженных гарднерелл, уреаплазм (вид *Ureaplasma urealyticum*) и цитомегаловирусов была приблизительно равной и составила 20-21% (95% ДИ: 16,26-25,2). Другой вид из семейства микоплазм (*Mycoplasma hominis*) был детектирован у 16 процентов обследуемых (95% ДИ: 12,88-19,18). На долю хламидий (*Chlamydia trachomatis*) пришлось порядка 11% (95% ДИ: 8,57-14,02). Процент *M. genitalium* и *T. vaginalis* составил 8,8% (95% ДИ: 6,63-11,59) и 2,75% (95% ДИ: 1,61-4,6), соответственно. У 7,9% обследуемых лиц не было детектировано ни одного возбудителя ИППП (спектр представителей ИППП включал 10 патогенов как бактериальной, так и вирусной и грибковой природы).

Данные полученные в результате нашего исследования согласуются с результатами других работ. Так, в систематическом обзоре Mohammad Hossein

АНМADИ и соавт. урогенитальные агенты, такие как *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* были детектированы в 7,7-44,3%, 2,9-27,2% и в 2-22,7% случаев [248]. Группой ученых во главе с Kyung-A Lee в своей работе также показали, что *Ureaplasma parvum* является наиболее распространенным урогенитальным патогеном и в возрастной группе до 30 лет был обнаружен у 50% здоровых женщин, а в группе от 30 до 39 лет – 40,7% [249].

По результатам литературного обзора распространенность хламидийной инфекции варьирует в достаточно широких пределах. Тем не менее полученная распространенность в ходе данного исследования очень схожа с результатами полученные в Англии при изучении молодежи (8,3%) [97, с.398], в Китае при изучении студентов (8,8%) [96, с. 255], в Бразии при исследовании беременных женщин (25,7% [113, с.22]), в США на исследовании беременных женщин, планирующих беременность (10,3%) [115, с.76].

Одним их интересующих вопросов являлся поиск и оценка наличия ассоциации между наличием симптомов, использование контрацепции и обнаружением возбудителей ИППП. Результаты анализа представлены в таблице 10.

Использование статистического подхода Хи-квадрата с целью определения статистически значимой связи между наличием/отсутствием какими-либо симптомами и обнаружением возбудителя ЗППП, а также использованием контрацепции (презерватива) и наличием патогена позволило обнаружить, что почти во всех случаях значимого различия между сравниваемыми параметрами не наблюдалось. Единственным случаем, когда значение p (p -value) указало на значимое различие, был вариант *M.hominis* и симптоматика. Как показали результаты, в случае с *Mycoplasma hominis* преобладала бессимптомная картина.

В то же время, в литературных данных можно встретить результаты, указывающие как на наличие симптомов при микоплазменной инфекции, так и случаи когда *Mycoplasma hominis* протекает бессимптомно [250-256]. Анализ 100 бессимптомных здоровых добровольцев мужского пола проведенного в Японии методом ПЦР показал, что частота выявления составила 1% для *M. genitalium*, 4% для *M. hominis*, 12% для *U.urealyticum* и 23% для *U. parvum*. *S. trachomatis* была обнаружена в 6% образцов [256, с. 270].

Таблица 10 – Ассоциативная связь между симптоматикой, использованием контрацепции и наличием патогена ЗППП

Возбудитель	Симптомы			Использование контрацепции (презерватив)		
	Да	Нет	p value	Да	Нет	p value
C.trachomatis (n = 60 (11,0%))	23,3%	76,7%	P = 0,6078	3,3%	96,7%	P = 0,7607
U.parvum(n = 188 (34,5%))	22,3%	77,7%	P = 0,3796	2,7%	97,3%	P = 0,6046
U.urealyticum (n = 111 (20,4%))	20,7%	79,3%	P = 0,9364	20,7%	79,3%	P = 0,9421
M.hominis (n = 86 (15,8%))	10,5%	89,5%	P = 0,0237	20,7%	79,3%	P = 0,8314
M.genitalium (n = 48 (8,8%))	18,8%	81,2%	P = 0,9699	18,8%	81,2%	P = 0,9699
G.vaginalis (n = 117 (21,5%))	18,8%	81,2%	P = 0,8144	18,8%	81,2%	P = 0,8144
T.vaginalis (n = 15 (2,8%))	13,3%	86,7%	P = 0,7435	13,3%	86,7%	P = 0,7435
C.albicans (155 (28,4%))	18,7%	81,3%	P = 0,7218	18,7%	81,3%	P = 0,7218
CMV (n = 106 (19,4%))	18,9%	81,1%	P = 0,8498	18,9%	81,1%	P = 0,8498
HSV (n = 132 (24,2%))	22,7%	77,3%	P = 0,4384	22,7%	77,3%	P = 0,4384
Примечание - Несмотря на то, что в данной таблице представлено процентное соотношение для группы лиц, у которых были обнаружены патогены группы ИППП, р-значение было рассчитано методом Хи-квадрата учитывая группу лиц, у которых обнаружили микроорганизмы, также те у которых не были детектированы этиологические агенты ЗППП						

Нами было проведен мультивариантный анализ на выявление взаимосвязи приобретения половой инфекции в зависимости от сексуального поведения. Были построены модели зависимости ИППП от сексуального поведения на основе логистической регрессии. Результаты данного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Логит регрессионная модель по предсказанию появлению ЗППП в зависимости от полового поведения

ИППП	Конс- танта	Количество половых партнеров за последний год			Начало половой жизни			Использование презерватива			р- значение н всей модели
		Коэффи- циент	стандарт ная ошибка	р- значе- ние	Коэф- фициент	стандарт- ная ошибка	Р- значе- ние	Коэф- фициент	стандарт- ная ошибка	р- значе- ние	
C.trachomati s	-3,4155	-0,15012	0,55853	0,7881	0,61050	0,52513	0,2450	0,22539	0,65222	0,7297	P = 0,7248
U.parvum	0,04648	-0,19651	0,36879	0,5941	-0,11731	0,40205	0,7705	0,23011	0,47595	0,6288	P = 0,7302
U.urealyticu m	-4,0488	0,19612	0,38204	0,6077	1,16109	0,41364	0,0050	0,088215	0,49348	0,8581	P = 0,0480
M.hominis	-0,8828	-0,11645	0,45866	0,7996	-0,53718	0,57423	0,3495	0,39949	0,51093	0,4343	P = 0,6137
M.genitaliu m	-2,6604	-0,24394	0,69945	0,7273	0,48721	0,58941	0,4085	-0,40355	1,00875	0,6891	P = 0,7080
G.vaginalis	-0,2039	0,064636	0,40640	0,8736	-0,28257	0,48452	0,5598	-0,56698	0,60991	0,3526	P = 0,6939
T.vaginalis	-3,1342	0,60268	0,67300	0,3705	-0,67463	1,29395	0,6021	0,23600	0,82720	0,7754	P = 0,5585
C.albicans	-0,2282	0,26328	0,34113	0,4402	-0,60445	0,46497	0,1936	0,23513	0,42586	0,5809	P = 0,2352
CMV	-0,9419	0,32716	0,37985	0,3891	-0,18847	0,49487	0,7033	-0,42983	0,55150	0,4358	P = 0,8077
HSV1/2	-0,1510	-1,42114	0,70124	0,0427	-0,11058	0,44881	0,8054	0,69350	0,57667	0,2291	P = 0,0806

Результаты регрессионного анализа позволили выявить предиктивную модель приобретения *Ureaplasma urealyticum* в зависимости от сексуального поведения. При этом следует отметить, что основным фактором приобретения *U.urealyticum* является начало сексуальной жизни. При этом на каждые 1-4 года риск заражения уреаплазмой повышается в 1,16 раз. В остальных случаях не было обнаружено значимой модели, позволяющая предсказать приобретение ИППП в зависимости от полового поведения. В то же время, логичным является влияние полового поведения на риск заражения возбудителем половых инфекций. Исследование, проведенное Rama Raj и соавт. в Индии указывает, что пациенты с ИППП имели половой дебют примерно на 2 года раньше, чем лица в контрольной группе ($19,1 \pm 2,93$ против $21,08 \pm 3,78$ года). Риск ИППП снижался на 17% за каждый год задержки сексуального дебюта (ОШ 0,83, 95% ДИ: 0,74-0,93, $P = 0,001$). Что касается использования презервативов, то не было обнаружено статистического значимого различия использования презервативов в группе здоровых и пациентов с ИППП. В то же время, следует отметить, что у большего числа здоровых лиц (41/45, 91,1%) был незащищенный секс по сравнению с лицами у которых были обнаружены ИППП (77/106, 72,3%) за последний месяц ($P < 0,001$). Имелись статистически значимые различия по причинам использования и не использования презерватива между двумя группами [257].

Таким образом, основной социальный портрет лиц, обследуемых в рамках данного исследования представляет собой лица женского пола в возрасте 35 лет (95% ДИ: 34-36) казахской либо русской национальности. Женщины состояли в браке, не имели вредных привычек с чистым аллергическим анамнезом. Как правило у них отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания. Также, не наблюдались какие-либо признаки воспаления или других клинических симптомов связанные с инфекцией, передающихся половым путем при обращении в поликлинику. Отмечали отсутствие половых инфекций ранее, а половой дебют относится к 20-24 возрасту. Как правило, всего 1 половой партнер и не используют барьерные методы защиты.

3.2 ПЦР детекция мутаций в QRD регионе *gyrA* и *parC* генов, ассоциированных с резистентностью к фторхинолонам

В результате анализа всех пациентов, прошедших обследование, а также участвующих в анкетировании из 545 только у 49 человек было полное соответствие всем критериям включения/исключения, включая детекцию *Chlamydia trachomatis* в клиническом образце. А именно критически важно, чтобы у пациента не было отягощенного аллергического анамнеза, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, чтобы пациент не принимал антибактериальные препараты за последний месяц. Также критериями исключения являлись наличие вредных привычек и наличие представителей других возбудителей ЗППП, кроме *C.trachomatis*.

В результате соответствия всем критериям включения/исключения, 49 образцов выделенной ДНК из клинического материала были отправлены в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России

(Смоленск, Россия). Совместно с сотрудниками ПЦР лаборатории во главе с Эйдельштейн Инной Александровной провели повторный анализ на определение ДНК *Chlamydia trachomatis* в образцах, полученных ДНК. В позитивных образцах на *C. trachomatis* было проведено исследование на наличие мутаций в 2 основных генах-мишенях для фторхинолонов – *gyrA* и *parC* генах.

Молекулярно-генетические исследования выявили, что основной генетический механизм образования устойчивости у грам-отрицательных и грам-положительных микроорганизмов к фторхинолонам связан с мутациями в в региона, ассоциированный с резистентностью к фторхинолонам (*quinolone resistance-determining region (QRDR)*). Именно, миссенс мутации, приводящие к аминокислотным заменам в участках каталитических субъединиц ДНК-гиразы (*gyrA* ген) и топоизомеразы IV (*parC* ген) являются ассоциированными с устойчивостью к фторхинолонам [6, с. 264; 258]. Было показано, что наиболее частыми сайтами, ассоциированными с резистентностью являются участки между 67 и 106 аминокислотными остатками (обычно, в положениях между 83 и 87) в случае с *gyrA* геном и в позициях между 80 и 84 кодонов гена топоизомеразы IV (*parC* ген) [6, с. 266; 7, с. 5]. Данные аминокислотные замены обычно, приводят к снижению сродства (аффинности) данных генов-мишеней к хинолонам.

Что касается *GyrA*, то фермент из *E. coli* изучался наиболее интенсивно. Основываясь на аминокислотной последовательности фермента *E. coli*, наиболее распространенные мутации, которые приводят к лекарственной устойчивости, встречаются у Ser83 и Asp87 субъединицы *GyrA*. Другие менее частые мутации происходят у Ala67, Gly81, Ala84 и Gln106 (рисунок 13). Из-за последовательного появления мутаций в той же области от положения аминокислоты 67 до 106 этот регион обычно упоминается как область определения устойчивости к хинолонам (*QRDR*). Недавно была опубликована трехмерная кристаллическая структура домена «срыва-воссоединения» димера *GyrA E. coli* и предложена модель для объяснения взаимодействия активного сайта Tyr122 с спиралью ДНК [259]. Согласно этой модели, аминокислотные остатки в *QRDR* лежат в непосредственной пространственной близости к активному сайту тирозина в «канавке для размещения ДНК». Текущая рабочая гипотеза состоит в том, что мутации в *QRDR* искажают позиционирование ДНК в «пазе». В результате связывание хинолона с комплексом гиразы-ДНК снижается. Для многих грамположительных бактерий, таких как *S. aureus* и *S. pneumoniae*, первые мутации устойчивости к хинолонам наблюдались в *parC* гене (реже в *parB*).

(A) GyrA

	67	83	122
<i>E. coli</i>	ARVV GDVIGKYHPH	GDSAVYDTIV RMAQPFSLRY MLVDGQGNFG	SIDGDSAAAM RYTEIR
<i>S. typhi</i>	ARVV GDVIGKYHPH	GDSAVYDTIV RMAQPFSLRY MLVDGQGNFG	SIDGDSAAAM RYTEIR
<i>P. aeruginosa</i>	ARVV GDVIGKYHPH	GDTAVYDTIV RMAQPFSLRY MLVDGQGNFG	SVDGDNAAM RYTEVR
<i>H. influenzae</i>	ARVV GDVIGKYHPH	GDSAVYDTIV RMAQPFSLRY MLVDGQGNFG	SIDGDAPAAM RYTEVR
<i>N. gonorrhoeae</i>	ARIV GDVIGKYHPH	GDSAVYDTIV RMAQNFAMRY VLIDGQGNFG	SVDGLAAAAM RYTEIR
<i>S. aureus</i>	ARIV GDVMGKYHPH	GDSSIYEAMV RMAQDFSYRY PLVDGQGNFG	SMDGDGAAAAM RYTEAR
<i>S. pneumoniae</i>	ARIT GDVMGKYHPH	GDSSIYEAMV RMAQWWSYRY MLVDGQGNFG	SMDGDSAAAQ RYTEAR

(B) ParC

	64	80	120
<i>E. coli</i>	ARTV GDVLGKYHPH	GDSACYEAMV LMAQPFSLRY PLVDGQGNWG	APDDPKSFAA MRYTES
<i>S. typhi</i>	ARTV GDVLGKYHPH	GDSACYEAMV LMAQPFSLRY PLVDGQGNWG	APDDPKSFAA MRYTES
<i>P. aeruginosa</i>	ARTV GDVLGKFHPH	GDSACYEAMV LMAQPFSLRY PLVDGQGNWG	APDDPKSFAA MRYTEA
<i>H. influenzae</i>	ARTV GDVLGKFHPH	GDSACYEAMV LMAQPFSLRY PLVDGQGNWG	APDDPKSFAA MRYTES
<i>N. gonorrhoeae</i>	ARVV GEILGKYHPH	GDSSAYEAMV RMAQDFSLRY PLIDGIGNFG	SRDGDGA.AA MRYTEA
<i>S. aureus</i>	AKTV GDVIGQYHPH	GDSSVYEAMV RLSQDWKLRH VLIEMHGNG	SIDNDPP.AA MRYTEA
<i>S. pneumoniae</i>	AESV GNIMGNFHPH	GDSSIIDAMV RMSQNWKNRE ILVEMHGNG	SMDGDPP.AA MRYTEA

Рисунок 13 - Области определения устойчивости к хинолону (QRDR) (A) GyrA и (B) ParC гены разных бактерий

Примечание - Аминокислотные замены, которые, как известно, ассоциируют с устойчивостью к фторхинолонам, затенены. Нумерация указана для последовательности генов в *E. coli*. (нуклеотидные последовательности были получены из GenBank: NP_416734, CAD07504, NP_25 1858, NP_438419, AAA82128, BAA01370 и NP_358692 для GyrA; NP_417491, CAD03006, BAA37152, P43702, AAA82151, P50073 и NP_358351 для ParC)

Группой исследователей из НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России (Смоленск, Россия) была разработана и практически реализован молекулярно-генетический подход детекции «мутантных» и «диких» штаммов *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР в режиме реального времени с последующим анализом температуры плавления высокого разрешения (HRM анализ). Результаты ПЦР анализа на детекцию генетических механизмов устойчивости *S.trachomatis* к фторхинолонам представлены на рисунках 14 и 15.

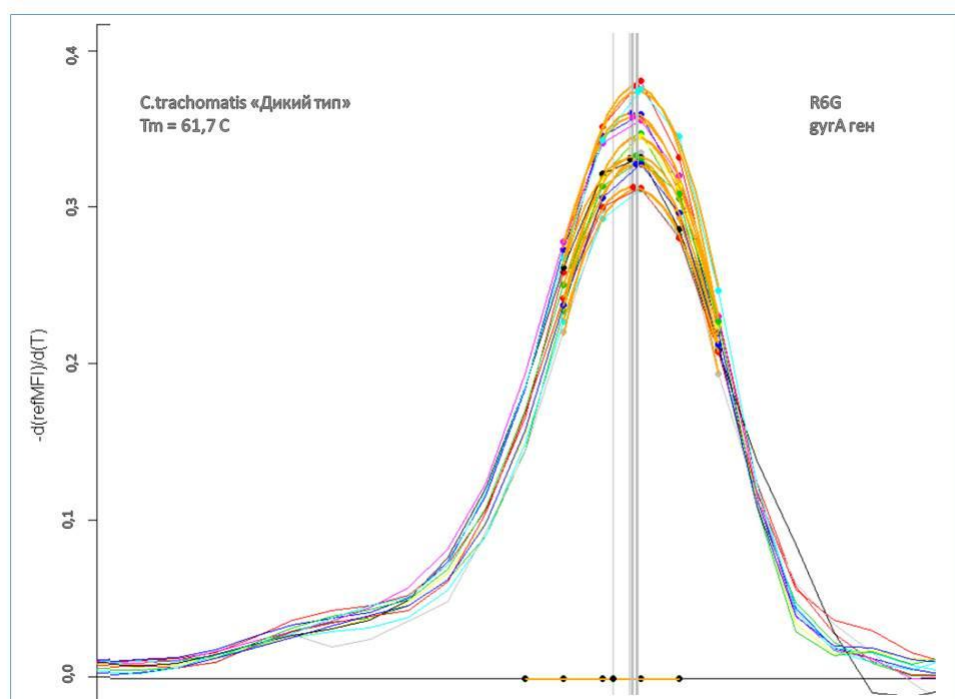


Рисунок 14 – Анализ *gyrA* гена на детекцию миссенс мутаций в QRDR регионе, ассоциированного с устойчивостью к фторхинолонам

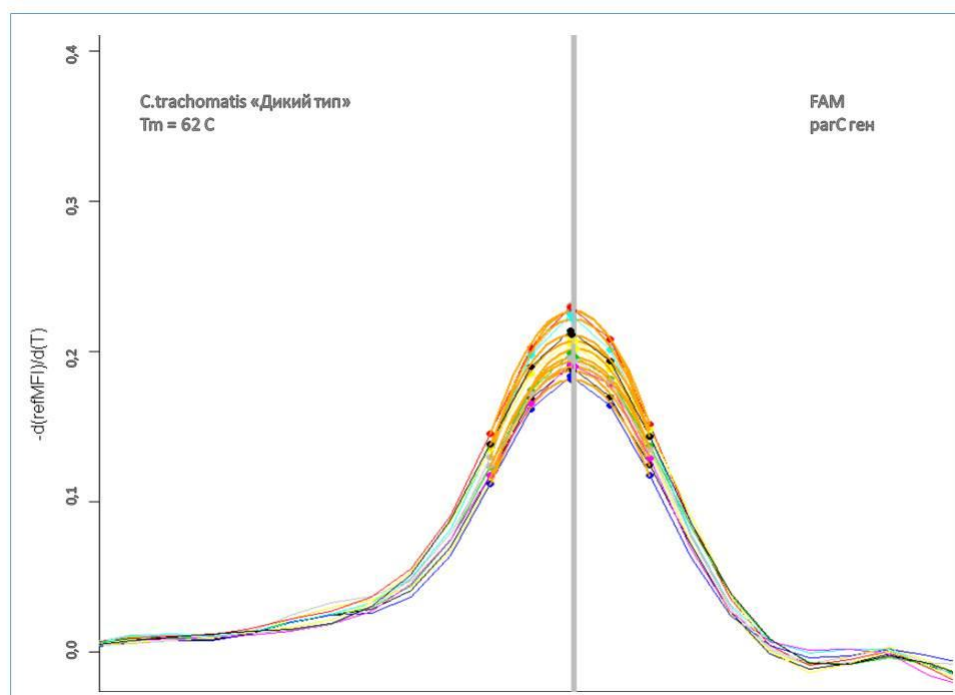


Рисунок 15– Анализ *parC* гена на детекцию миссенс мутаций в QRDR регионе, ассоциированного с устойчивостью к фторхинолонам

Исходя из представленных данных, можно утверждать в нашем случае мы использовали полногеномные данные глобальной коллекции *Chlamydia trachomatis*, которая была изолирована из различных регионов земного шара и выделена в различные периоды времени. Также данная коллекция содержит в себе различные серологические варианты хламидий. Можно утверждать, что данная коллекция *C. trachomatis* является адекватной выборкой для анализа уровня распространенности мутаций в QRDR регионе двух основных генов - ДНК-гиразы (*GyrA* ген) и топоизомеразы IV (*ParC* ген), ассоциированные с возникновением устойчивости к фторхинолонам.

В результате проведенной симуляционной ПЦР (e-PCR) были обнаружены внутренние фрагменты QRDR региона *gyrA* (71 п.о.) и *parC* (58 п.о.) генов. Фрагменты, ограниченные с фланкирующей частью праймерами, были выделены. В дальнейшем последовательности сравнивались методом множественного выравнивания с помощью программы Geneious. Результаты сравнения показаны на рисунке 18.



Рисунок 18 - Множественное выравнивание последовательностей внутренних фрагментов *gyrA* и *parC* генов

В результате биоинформатического анализа полногеномных данных *C. trachomatis* (n = 903) в 100% были успешно определены QRDR регион *gyrA* и *parC* генов, включающие 73-95 и 73-92 триплета, соответственно. Результаты

сравнения показали, что в пределах амплифицированного участка *parC* гена, не были детектированы какие-либо мутации, в то время как, во фрагменте *gyrA* гена были обнаружены однонуклеотидные замены в двух сайтах – 79 кодон (C/T) и 81 триплет (G/C). Замена цитозина на тимин наблюдалась в 82,9% случаев, а аденина на тимин в 0,1% случаев. Анализ аминокислотной последовательности выявил, что в 79 кодоне мутации относятся к синонимичным мутациям, в то время как в позиции 81 кодона – мутация миссенс, которая привела к замене глицина на аланин. Следует отметить, что синонимичная мутация в 79 триплете типична в значительной степени для сероваров трахомы (B, Ba, C) и урогенитального хламидиоза (D,E,F,G,Ia).

Таким образом, в данном фрагменте исследования была проанализирована *in silico* глобальная коллекция *Chlamydia trachomatis* на наличие мутаций в QRDR регионе ДНК гиразы и топоизомеразы IV, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам. Анализ генов-мишеней препаратов группы фторхинолонов (участки в генах *gyrA* и *parC* между 73-95 и 73-92 аминокислотными остатками) показал, что «основные» генетические механизмы развития устойчивости к ФХ распространены крайне редко (0% 95%ДИ: 0-0,1%).

3.4 Результаты клинической и лабораторной излеченности

Всем пациенткам у которых были обнаружены *C.trachomatis* в урогенитальном образце, а также соответствующих критериям включения/исключения (n=49) были назначены антибактериальные препараты в виде левофлоксацина в дозе 500 мг. внутрь один раз в сутки в течение 7 дней, согласно клиническому протоколу. Спустя месяц (в среднем 30 дней) после окончания курса антибиотикотерапии пациентки проходили повторную диагностическую процедуру методом ПЦР с целью установления эрадикации *C.trachomatis*. Параллельно с этим, проводился осмотр на наличие каких-либо клинических проявления воспалительной реакции (гиперемия и отечность слизистых, инфильтрация, выделения).

В результате проведенного контроля лечения результаты ПЦР показали 100% эрадикацию *C.trachomatis*. Данные осмотра также подтверждают факт излеченности вследствие отсутствия каких-либо клинических симптомов воспаления.

Таким образом, результаты терапии одним из препаратов группы фторхинолонов (левофлоксацин) в соответствии с клиническим протоколом показал отличные результаты при лечении хламидийной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа выполнялась на базах ГКП на ПХВ Городская больница №1 (Караганда, Казахстан), РГК на ПХВ Карагандский государственный медицинский университет (Караганда, Казахстан) и базе НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России (Смоленск, Россия). Одна из сложных лабораторных работ по детекции однонуклеотидных полиморфизмов проводилась на базе НИИАХ (Смоленск) под руководством Эйдельштейн Инны Александровны. В то же время, большая часть работы по введению пациентов, сбору клинического материала и их последующего анализа выполнялась самим автором.

Первичным этапом текущей исследовательской работы было прием, учет и анкетирование пациентов, обратившихся в Городскую больницу №1. После осмотра на наличие клинически выраженных симптомов воспаления, результаты которого вносились в анкету и журнал учета пациенток, выполнялась процедура забора клинического материала в виде урогенитального соскоба. В последующем материал направлялся в клинко-диагностическую лабораторию на диагностику широкого спектра возбудителей ИППП, включая хламидия, уреоплазма, микоплазма, гарднерелла, трихомонада, кандида, цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1/2 типов на основе ПЦР исследования.

По результатам лабораторного исследования, а также соответствия критериям включения/исключения образцы ДНК с положительными результатами ПЦР на ДНК *S.trachomatis* были отправлены в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России (Смоленск, Россия). Совместно с группой исследователей в главе с Инной Александровной Эйдельштейн провели ПЦР анализ на наличие мутаций в генах ДНК-гиразы и топоизомеразы IV в области QRDR методом плавления высокого разрешения.

На следующем этапе было решено провести биоинформатический анализ полногеномных данных *S.trachomatis* на наличие однонуклеотидных замен в области связи фторхинолонов с участками генов-мишеней. В результате качественной сборки ДНК последовательностей в более продолжительные контиги и скаффолды было полученной 903 полногеномной последовательности, в которых методом виртуальной ПЦР проводилась детекция внутренних фрагментов *gyrA* и *parC* генов. Метод множественного выравнивания позволил обнаружить SNP в искомым генах и определить тип мутаций.

В завершающей стадии была проведена оценка излеченности как ПЦР диагностикой на *S.trachomatis*, так и методом осмотра пациентки на наличие признаков воспаления.

На основании результатов диссертационной работы можно сформулировать следующие выводы:

1. Структура ИППП, полученная на основе ПЦР диагностики, представлена в следующем виде: *U.parvum* (34,5% (95% ДИ: 30,54-38,68)),

Candida albicans 28,5% (95% ДИ: 24,73-32,46). Вирус простого герпеса I/II типа 24,2% (95% ДИ: 20,73-28,09). *G.vaginalis* 21,5% (95% ДИ: 18,1-25,2). *U.urealyticum* 20,4% (95% ДИ: 17,1-24). CMV 19,5% (95% ДИ: 16,3-23,1). *M.hominis* 15,9 % (95% ДИ: 12,88-19,18). *M.genitalium* 8,8% (95% ДИ: 6,63-11,59). *T.vaginalis* 2,75% (95% ДИ: 1,61-4,6). На долю *Chlamydia trachomatis* пришлось порядка 11% (95% ДИ: 8,57-14,02).

2. Во всех случаях не было детектировано статистически значимого различия между наличием симптоматических признаков и этиологическим агентом ИППП ($p > 0,05$), за исключением случая с *M.hominis* ($p = 0,0237$). Данный факт показывает, что отсутствие симптоматики встречается в равной степени, как и наличие клинических симптомов, что, в свою очередь, представляет собой фактор, повышающий риск приобретения ИППП.

3. Ранний половой дебют является статистически значимым фактором, повышающий риск приобретения ИППП. Было получено, что более раннее начало половой жизни на каждые 1-4 года повышает риск заражения в 1,16 раз ($p = 0,0480$).

4. Анализ мутаций в QRDR регионе *gyrA* и *parC* генов, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, коллекции клинических изолятов *C.trachomatis* ($n = 49$) показал, что резистентность хламидий к ФХ наблюдается в 0% (95% ДИ: 0-6,5%).

5. *In silico* исследование на полногеномных последовательностях международной коллекции *Chlamydia trachomatis* ($n = 913$) выявил устойчивость хламидий к ФХ на уровне 0,1% (95% ДИ: 0,002-0,6%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Низкое распространение устойчивости *C.trachomatis* к фторхинолонам, изученная на основе генетических механизмов резистентности, позволяет использовать фторхинолоны в качестве эмпирической антибактериальной химиотерапии на современном этапе.

2. Использовать разработанную в НИИАХ (г. Смоленск) методику определения мутантных штаммов по QRDR региону генов-топоизомераз на основе ПЦР с последующим анализом температурных кривых плавления (HRM анализ) в диагностической практике с целью детекции генетических механизмов устойчивости хламидий к фторхинолонам, с целью подтверждения устойчивости в случаях «клинически» неуспешном лечении.

3. Продолжить и расширить исследование по изучению «классических» генетических механизмов устойчивости хламидий к фторхинолонам с целью уточнения эпидемиологической оценки распространенности резистентности на территории Республики Казахстана.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Sziller I., Witkin S.S., Ziegert M. et al. Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein // Hum Reprod. - 1998. - Vol. 13, № 4. - P. 1088-1093.
- 2 Cohen C.R., Brunham R.C. Pathogenesis of Chlamydia induced pelvic inflammatory disease // Sex Transm Infect. - 1999. - Vol. 75, № 1. - P. 21-24.
- 3 Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // Hum Reprod Update. - 1999. - Vol. 5, № 5. - P. 433-447.
- 4 Ridgway G.L. Treatment of chlamydial genital infection // J. Antimicrob Chemother. - 1997. - Vol. 40, № 3. - P. 311-314.
- 5 Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure // J. Infect. Dis. - 2000. - Vol. 181, № 4. - P. 1421-1427.
- 6 Yokoi S., Yasuda M., Ito S. et al. Uncommon occurrence of fluoroquinolone resistance-associated alterations in GyrA and ParC in clinical strains of Chlamydia trachomatis // J. Infect. Chemother. - 2004. - Vol. 10, № 5. - P. 262-267.
- 7 Misiurina O., Shipitsina E.V., Finashutina Iu P. et al. Analysis of point mutations in the ygeD, gyrA and parC genes in fluoroquinolones resistant clinical isolates of Chlamydia trachomatis // Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol. - 2004. - Vol. 3. - P. 3-7.
- 8 Taylor-Robinson D. The discovery of Chlamydia trachomatis // Sex Transm Infect. - 2017. - Vol. 93, № 1. - P. 10-11.
- 9 Carabeo R.A., Grieshaber S.S., Fischer E. et al. Chlamydia trachomatis induces remodeling of the actin cytoskeleton during attachment and entry into HeLa cells // Infect. Immun. - 2002. - Vol. 70, № 7. - P. 3793-3803.
- 10 Samudrala R., Heffron F., McDermott J.E. Accurate prediction of secreted substrates and identification of a conserved putative secretion signal for type III secretion systems // PLoS Pathog. - 2009. - Vol. 5, № 4. - P. e1000375- e1000375.
- 11 Muschiol S., Bailey L., Gylfe A. et al. A small-molecule inhibitor of type III secretion inhibits different stages of the infectious cycle of Chlamydia trachomatis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2006. - Vol. 103, № 39. - P. 14566-14571.
- 12 Wolf K., Betts H.J., Chellas-Gery B. et al. Treatment of Chlamydia trachomatis with a small molecule inhibitor of the Yersinia type III secretion system disrupts progression of the chlamydial developmental cycle // Mol. Microbiol. - 2006. - Vol. 61, № 6. - P. 1543-1555.
- 13 Collier L.H. Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. – 8th edition. – London: Published Edward Arnold, 1990. - P. 629-646.
- 14 LaScolea L.J., Jr., Baldigo S.M. Infectivity of Chlamydia trachomatis in tissue culture with newborn calf serum // J. Clin. Microbiol. - 1982. - Vol. 15, № 5. - P. 951-953.
- 15 Vaughan-Jackson J.D., Dunlop E.M., Darougar S. et al. Urethritis due to Chlamydia trachomatis // Br. J. Vener Dis. - 1977. - Vol. 53, № 3. - P. 180-183.
- 16 Bump R.C. Chlamydia trachomatis as a cause of prepubertal vaginitis // Obstet Gynecol. - 1985. - Vol. 65, № 3. - P. 384-388.

- 17 Kucinskiene V., Sutaite I., Valiukeviciene S. et al. Prevalence and risk factors of genital *Chlamydia trachomatis* infection // *Medicina (Kaunas)*. - 2006. - Vol. 42, № 11. - P. 885-894.
- 18 Horn M. Chlamydiae as symbionts in eukaryotes // *Annu. Rev. Microbiol.* - 2008. - Vol. 62. - P. 113-131.
- 19 Wagner M.Horn M. The Planctomycetes, Verrucomicrobia, Chlamydiae and sister phyla comprise a superphylum with biotechnological and medical relevance // *Curr. Opin. Biotechnol.* - 2006. - Vol. 17, № 3. - P. 241-249.
- 20 Kamneva O.K., Liberles D.A., Ward N.L. Genome-wide influence of indel Substitutions on evolution of bacteria of the PVC superphylum, revealed using a novel computational method // *Genome Biol. Evol.* - 2010. - Vol. 2. - P. 870-886.
- 21 Gupta R.S., Bhandari V., Naushad H.S. Molecular Signatures for the PVC Clade (Planctomycetes, Verrucomicrobia, Chlamydiae, and Lentisphaerae) of Bacteria Provide Insights into Their Evolutionary Relationships // *Front Microbiol.* - 2012. - Vol. 3. - P. 327-328.
- 22 Kamneva O.K., Knight S.J., Liberles D.A. et al. Analysis of genome content evolution in pvc bacterial super-phylum: assessment of candidate genes associated with cellular organization and lifestyle // *Genome Biol. Evol.* - 2012. - Vol. 4, № 12. - P. 1375-1390.
- 23 Stephens R.S., Myers G., Eppinger M. et al. Divergence without difference: phylogenetics and taxonomy of Chlamydia resolved // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 2009. - Vol. 55, № 2. - P. 115-119.
- 24 Collingro A., Tischler P., Weinmaier T. et al. Unity in variety-the pan-genome of the Chlamydiae // *Mol. Biol. Evol.* - 2011. - Vol. 28, № 12. - P. 3253-3270.
- 25 Heinz E., Tischler P., Rattei T. et al. Comprehensive in silico prediction and analysis of chlamydial outer membrane proteins reflects evolution and life style of the Chlamydiae // *BMC Genomics*. - 2009. - Vol. 10. - P. 634-635.
- 26 Xie G., Bonner C.A.Jensen R.A. Dynamic diversity of the tryptophan pathway in chlamydiae: reductive evolution and a novel operon for tryptophan recapture // *Genome Biol.* - 2002. - Vol. 3, № 9. - P. research0051-research0053.
- 27 Reinhold P., Sachse K., Kaltenboeck B. Chlamydiaceae in cattle: commensals, trigger organisms, or pathogens? // *Vet. J.* - 2011. - Vol. 189, № 3. - P. 257-267.
- 28 Wheelhouse N., Longbottom D. Endemic and emerging chlamydial infections of animals and their zoonotic implications // *Transbound Emerg. Dis.* - 2012. - Vol. 59, № 4. - P. 283-291.
- 29 Bodetti T.J., Jacobson E., Wan C. et al. Molecular evidence to support the expansion of the hostrange of *Chlamydophila pneumoniae* to include reptiles as well as humans, horses, koalas and amphibians // *Syst. Appl. Microbiol.* - 2002. - Vol. 25, № 1. - P. 146-152.
- 30 Pannekoek Y., Dickx V., Beeckman D.S. et al. Multi locus sequence typing of *Chlamydia* reveals an association between *Chlamydia psittaci* genotypes and host species // *PLoS One*. - 2010. - Vol. 5, № 12. - P. e14179- e14180.

- 31 Kaleta E.F., Taday E.M. Avian host range of *Chlamydophila* spp. based on isolation, antigen detection and serology // *Avian Pathol.* - 2003. - Vol. 32, № 5. - P. 435-461.
- 32 Roulis E., Polkinghorne A., Timms P. *Chlamydia pneumoniae*: modern insights into an ancient pathogen // *Trends Microbiol.* - 2013. - Vol. 21, № 3. - P. 120-128.
- 33 Myers G.S., Mathews S.A., Eppinger M. et al. Evidence that human *Chlamydia pneumoniae* was zoonotically acquired // *J. Bacteriol.* - 2009. - Vol. 191, № 23. - P. 7225-7233.
- 34 Borges V., Nunes A., Ferreira R. et al. Directional evolution of *Chlamydia trachomatis* towards niche-specific adaptation // *J. Bacteriol.* - 2012. - Vol. 194, № 22. - P. 6143-6153.
- 35 Clarke I.N. Evolution of *Chlamydia trachomatis* // *Ann. N Y Acad. Sci.* - 2011. - Vol. 1230. - P. 11-18.
- 36 Bush R.M., Everett K.D. Molecular evolution of the *Chlamydiaceae* // *Int J. Syst. Evol. Microbiol.* - 2001. - Vol. 51, № 1. - P. 203-220.
- 37 Pedersen L.N., Herrmann B., Moller J.K. Typing *Chlamydia trachomatis*: from egg yolk to nanotechnology // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 2009. - Vol. 55, № 2. - P. 120-130.
- 38 Wang S.P., Grayston J.T. Classification of Trachoma Virus Strains by Protection of Mice from Toxic Death // *J. Immunol.* - 1963. - Vol. 90. - P. 849-856.
- 39 Hatch T.P., Vance D.W., Al-Hossainy Jr.E. Identification of a major envelope protein in *Chlamydia* spp // *J. Bacteriol.* - 1981. - Vol. 146, № 1. - P. 426-429.
- 40 Caldwell H.D., Kromhout J., Schachter J. Purification and partial characterization of the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis* // *Infect. Immun.* - 1981. - Vol. 31, № 3. - P. 1161-1176.
- 41 Poole E., Lamont I. *Chlamydia trachomatis* serovar differentiation by direct sequence analysis of the variable segment 4 region of the major outer membrane protein gene // *Infect. Immun.* - 1992. - Vol. 60, № 3. - P. 1089-1094.
- 42 Lysen M., Osterlund A., Rubin C.J. et al. Characterization of *ompA* genotypes by sequence analysis of DNA from all detected cases of *Chlamydia trachomatis* infections during 1 year of contact tracing in a Swedish County // *J. Clin. Microbiol.* - 2004. - Vol. 42, № 4. - P. 1641-1647.
- 43 Hsu M.C., Tsai P.Y., Chen K.T. et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from clinical specimens in Taiwan // *J. Med. Microbiol.* - 2006. - Vol. 55, № 3. - P. 301-308.
- 44 Mossman D., Beagley K.W., Landay A.L. et al. Genotyping of urogenital *Chlamydia trachomatis* in Regional New South Wales, Australia // *Sex Transm. Dis.* - 2008. - Vol. 35, № 6. - P. 614-616.
- 45 Kese D., Potocnik M., Maticic M., et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* directly from urogenital and conjunctiva samples using an *ompA* gene pyrosequencing-based assay // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 2011. - Vol. 63, № 2. - P. 210-216.

- 46 Klint M., Fuxelius H.H., Goldkuhl R.R. et al. High-resolution genotyping of *Chlamydia trachomatis* strains by multilocus sequence analysis // *J. Clin. Microbiol.* - 2007. - Vol. 45, № 5. - P. 1410-1414.
- 47 Pedersen L.N., Podenphant L., Moller J.K. Highly discriminative genotyping of *Chlamydia trachomatis* using *omp1* and a set of variable number tandem repeats // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2008. - Vol. 14, № 7. - P. 644-652.
- 48 Christerson L., de Vries H.J., de Barbeyrac B. et al. Typing of lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* strains // *Emerg. Infect. Dis.* - 2010. - Vol. 16, № 11. - P. 1777-1779.
- 49 Jurstrand M., Christerson L., Klint M. et al. Characterisation of *Chlamydia trachomatis* by *ompA* sequencing and multilocus sequence typing in a Swedish county before and after identification of the new variant // *Sex Transm. Infect.* - 2010. - Vol. 86, № 1. - P. 56-60.
- 50 Brunelle B.W., Sensabaugh G.F. The *ompA* gene in *Chlamydia trachomatis* differs in phylogeny and rate of evolution from other regions of the genome // *Infect. Immun.* - 2006. - Vol. 74, № 1. - P. 578-585.
- 51 Harris S.R., Clarke I.N., Seth-Smith H.M. et al. Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing // *Nat Genet.* - 2012. - Vol. 44, № 4. - P. 413-419.
- 52 Joseph S.J., Didelot X., Rothschild J. et al. Population genomics of *Chlamydia trachomatis*: insights on drift, selection, recombination, and population structure // *Mol. Biol. Evol.* - 2012. - Vol. 29, № 12. - P. 3933-3946.
- 53 Li J.H., Cai Y.M., Yin Y.P. et al. Prevalence of anorectal *Chlamydia trachomatis* infection and its genotype distribution among men who have sex with men in Shenzhen, China // *Jpn. J. Infect. Dis.* - 2011. - Vol. 64, № 2. - P. 143-146.
- 54 Quint K.D., Bom R.J., Quint W.G. et al. Anal infections with concomitant *Chlamydia trachomatis* genotypes among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands // *BMC Infect. Dis.* - 2011. - Vol. 11. - P. 63-63.
- 55 Stevens M.P., Twin J., Fairley C.K. et al. Development and evaluation of an *ompA* quantitative real-time PCR assay for *Chlamydia trachomatis* serovar determination // *J. Clin. Microbiol.* - 2010. - Vol. 48, № 6. - P. 2060-2065.
- 56 Psarrakos P., Papadogeorgakis E., Sachse K. et al. *Chlamydia trachomatis ompA* genotypes in male patients with urethritis in Greece: conservation of the serovar distribution and evidence for mixed infections with *Chlamydia abortus* // *Mol. Cell. Probes.* - 2011. - Vol. 25, № 4. - P. 168-173.
- 57 de Jesus De Haro-Cruz M., Deleon-Rodriguez I., Escobedo-Guerra M.R. et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from endocervical specimens of infertile Mexican women // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* - 2011. - Vol. 29, № 2. - P. 102-108.
- 58 Machado A.C., Bandea C.I., Alves M.F., et al. Distribution of *Chlamydia trachomatis* genovars among youths and adults in Brazil // *J. Med. Microbiol.* - 2011. - Vol. 60, № 4. - P. 472-476.
- 59 Wang Y., Skilton R.J., Cutcliffe L.T., et al. Evaluation of a high resolution genotyping method for *Chlamydia trachomatis* using routine clinical samples // *PLoS One.* - 2011. - Vol. 6, № 2. - P. e16971 - e16971.

- 60 Tang J., Zhou L., Liu X. et al. Novel multiplex real-time PCR system using the SNP technology for the simultaneous diagnosis of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* and genetic typing of serovars of *C. trachomatis* and *U. parvum* in NGU // *Mol. Cell. Probes.* - 2011. - Vol. 25, № 1. - P. 55-59.
- 61 Twin J., Moore E.E., Garland S.M., et al. *Chlamydia trachomatis* genotypes among men who have sex with men in Australia // *Sex Transm. Dis.* - 2011. - Vol. 38, № 4. - P. 279-285.
- 62 Taheri Beni B., Motamedi H., Ardakani M.R. Genotyping of the prevalent *Chlamydia trachomatis* strains involved in cervical infections in women in Ahvaz, Iran // *J. Med. Microbiol.* - 2010. - Vol. 59, № 9. - P. 1023-1028.
- 63 Yang B., Zheng H.P., Feng Z.Q. et al. The prevalence and distribution of *Chlamydia trachomatis* genotypes among sexually transmitted disease clinic patients in Guangzhou, China, 2005-2008 // *Jpn. J. Infect. Dis.* - 2010. - Vol. 63, № 5. - P. 342-345.
- 64 Papadogeorgakis H., Pittaras T.E., Papaparaskevas J., et al. *Chlamydia trachomatis* serovar distribution and *Neisseria gonorrhoeae* coinfection in male patients with urethritis in Greece // *J. Clin. Microbiol.* - 2010. - Vol. 48, № 6. - P. 2231-2234.
- 65 Petrovay F., Balla E., Nemeth I. et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from the endocervical specimens of high-risk women in Hungary // *J. Med. Microbiol.* - 2009. - Vol. 58, № 6. - P. 760-764.
- 66 Pineiro L., Montes M., Gil-Setas A. et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* in an area of northern Spain // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* - 2009. - Vol. 27, № 8. - P. 462-464.
- 67 Porras C., Safaeian M., Gonzalez P. et al. Epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* infection among young women in Costa Rica // *Sex Transm. Dis.* - 2008. - Vol. 35, № 5. - P. 461-468.
- 68 Bandea C.I., Debattista J., Joseph K. et al. *Chlamydia trachomatis* serovars among strains isolated from members of rural indigenous communities and urban populations in Australia // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46, № 1. - P. 355-356.
- 69 Jalal H., Stephen H., Bibby D.F. et al. Molecular epidemiology of genital human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* among patients attending a genitourinary medicine clinic - will vaccines protect? // *Int J. STD AIDS.* - 2007. - Vol. 18, № 9. - P. 617-621.
- 70 Lima H.E., Oliveira M.B., Valente B.G., et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from endocervical specimens in Brazil // *Sex Transm. Dis.* - 2007. - Vol. 34, № 9. - P. 709-717.
- 71 Gao X., Chen X.S., Yin Y.P. et al. Distribution study of *Chlamydia trachomatis* serovars among high-risk women in China performed using PCR-restriction fragment length polymorphism genotyping // *J. Clin. Microbiol.* - 2007. - Vol. 45, № 4. - P. 1185-1189.
- 72 Yu M.C., Li L.H., Li S.Y. et al. Molecular epidemiology of genital chlamydial infection among male patients attending an STD clinic in Taipei, Taiwan // *Sex Transm. Dis.* - 2007. - Vol. 34, № 8. - P. 570-573.

- 73 Lee G., Park J., Kim B. et al. OmpA genotyping of *Chlamydia trachomatis* from Korean female sex workers // *J. Infect.* - 2006. - Vol. 52, № 6. - P. 451-454.
- 74 Ngandjio A., Clerc M., Fonkoua M.C. et al. Screening of volunteer students in Yaounde (Cameroon, Central Africa) for *Chlamydia trachomatis* infection and genotyping of isolated *C. trachomatis* strains // *J. Clin. Microbiol.* - 2003. - Vol. 41, № 9. - P. 4404-4407.
- 75 Jonsdottir K., Kristjansson M., Hjaltalin Olafsson J. et al. The molecular epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* in the greater Reykjavik area, Iceland // *Sex Transm. Dis.* - 2003. - Vol. 30, № 3. - P. 249-256.
- 76 Singh V., Salhan S., Das B.C. et al. Predominance of *Chlamydia trachomatis* serovars associated with urogenital infections in females in New Delhi, India // *J. Clin. Microbiol.* - 2003. - Vol. 41, № 6. - P. 2700-2702.
- 77 Sylvan S.P., Von Krogh G., Tiveljung A. et al. Screening and genotyping of genital *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from male and female clients of youth-health centers in Stockholm County // *Sex Transm. Dis.* - 2002. - Vol. 29, № 7. - P. 379-386.
- 78 Jurstrand M., Falk L., Fredlund H. et al. Characterization of *Chlamydia trachomatis* omp1 genotypes among sexually transmitted disease patients in Sweden // *J. Clin. Microbiol.* - 2001. - Vol. 39, № 11. - P. 3915-3919.
- 79 Bandea C.I., Kubota K., Brown T.M. et al. Typing of *Chlamydia trachomatis* strains from urine samples by amplification and sequencing the major outer membrane protein gene (omp1) // *Sex Transm. Infect.* - 2001. - Vol. 77, № 6. - P. 419-422.
- 80 Sturm-Ramirez K., Brumblay H., Diop K. et al. Molecular epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* infection in high-risk women in Senegal, West Africa // *J. Clin. Microbiol.* - 2000. - Vol. 38, № 1. - P. 138-145.
- 81 Morre S.A., Meijer C.J., Munk C. et al. Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections by PCR in a low-prevalence population: cost-saving strategy for epidemiological studies and screening programs // *J. Clin. Microbiol.* - 2000. - Vol. 38, № 4. - P. 1679-1680.
- 82 Byrne G.I. *Chlamydia trachomatis* strains and virulence: rethinking links to infection prevalence and disease severity // *J. Infect. Dis.* - 2010. - Vol. 201, № 2. - P. 126-133.
- 83 Vodstrcil L.A., McIver R., Huston W.M. et al. The Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* Organism Load During Genital Infection: A Systematic Review // *J. Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 211, № 10. - P. 1628-1645.
- 84 Mariotti S.P., Pascolini D., Rose-Nussbaumer J. Trachoma: global magnitude of a preventable cause of blindness // *Br. J. Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 93, № 5. - P. 563-568.
- 85 Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002 // *Bull World Health Organ.* - 2004. - Vol. 82, № 11. - P. 844-851.
- 86 Burton M.J., Mabey D.C. The global burden of trachoma: a review // *PLoS Negl. Trop. Dis.* - 2009. - Vol. 3, № 10. - P. e460- e462.

- 87 Hu V.H., Harding-Esch E.M., Burton M.J. et al. Epidemiology and control of trachoma: systematic review // *Trop. Med. Int. Health.* - 2010. - Vol. 15, № 6. - P. 673-691.
- 88 West S.K., Munoz B., Turner V.M. et al. The epidemiology of trachoma in central Tanzania // *Int. J. Epidemiol.* - 1991. - Vol. 20, № 4. - P. 1088-1092.
- 89 Raherison S., Peuchant O., Clerc M. et al. Glans swabs are not appropriate specimens for diagnosis of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic men // *J. Clin. Microbiol.* - 2009. - Vol. 47, № 8. - P. 2686-2686.
- 90 Steedman N.M., McMillan A. Treatment of asymptomatic rectal Chlamydia trachomatis: is single-dose azithromycin effective? // *Int. J. STD. AIDS.* - 2009. - Vol. 20, № 1. - P. 16-18.
- 91 Tosun I., Cihanyurdu M., Kaklikkaya N. et al. Asymptomatic Chlamydia trachomatis infection and predictive criteria among low-risk women in a primary care setting // *Jpn. J. Infect Dis.* - 2008. - Vol. 61, № 3. - P. 216-218.
- 92 Stamm W.E. Chlamydia trachomatis infections: progress and problems // *J. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 179, № 2. - P. 380-383.
- 93 Wiesenfeld H.C. Screening for Chlamydia trachomatis Infections in Women // *N. Engl. J. Med.* - 2017. - Vol. 376, № 8. - P. 765-773.
- 94 Jordan N.N., Lee S.E., Nowak G. et al. Chlamydia trachomatis reported among U.S. active duty service members // *Mil. Med.* - 2011. - Vol. 176, № 3. - P. 312-319.
- 95 Desai S., Meyer T., Thamm M. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis among young German adolescents // *Sex Health.* - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 120-122.
- 96 Hsieh Y.H., Shih T.Y., Lin H.W. et al. High-risk sexual behaviours and genital chlamydial infections in high school students in Southern Taiwan // *Int. J. STD. AIDS.* - 2010. - Vol. 21, № 4. - P. 253-259.
- 97 Skidmore S., Copley S., Cordwell D. et al. Positive nucleic acid amplification tests for Neisseria gonorrhoeae in young people tested as part of the National Chlamydia Screening Programme // *Int. J. STD. AIDS.* - 2011. - Vol. 22, № 7. - P. 398-399.
- 98 Haller D.M., Steiner A.S., Sebo P., et al. Chlamydia trachomatis infection in males in a juvenile detention facility in Switzerland // *Swiss Med. Wkly.* - 2011. - Vol. 141. - P. w13220- w13220.
- 99 Bozicevic I., Grgic I., Zidovec-Lepej S. et al. Urine-based testing for Chlamydia trachomatis among young adults in a population-based survey in Croatia: feasibility and prevalence // *BMC Public Health.* - 2011. - Vol. 11. - P. 230- 230.
- 100 Davies S.C., Karagiannis T., Headon V. et al. Prevalence of genital chlamydial infection among a community sample of young international backpackers in Sydney, Australia // *Int. J. STD. AIDS.* - 2011. - Vol. 22, № 3. - P. 160-164.
- 101 Jenkins W.D., Rabins C., Barnes M. et al. Use of the internet and self-collected samples as a sexually transmissible infection intervention in rural Illinois communities // *Sex Health.* - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 79-85.
- 102 Aldeen T., Jacobs J., Powell R. Screening university students for genital chlamydial infection: another lesson to learn // *Sex Health.* - 2010. - Vol. 7, № 4. - P. 491-494.

- 103 Corbeto E.L., Lugo R., Martro E. et al. Epidemiological features and determinants for Chlamydia trachomatis infection among women in Catalonia, Spain // *Int. J. STD. AIDS.* - 2010. - Vol. 21, № 10. - P. 718-722.
- 104 Canchihuaman F.A., Carcamo C.P., Garcia P.J. et al. Non-monogamy and risk of infection with Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis among young adults and their cohabiting partners in Peru // *Sex Transm. Infect.* - 2010. - Vol. 86, № 3. - P. 37-44.
- 105 Hennrikus E., Oberto D., Linder J.M. et al. Sports preparticipation examination to screen college athletes for Chlamydia trachomatis // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 2010. - Vol. 42, № 4. - P. 683-688.
- 106 Goulet V., de Barbeyrac B., Raherison S. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis: results from the first national population-based survey in France // *Sex Transm. Infect.* - 2010. - Vol. 86, № 4. - P. 263-270.
- 107 Chai S.J., Aumakhan B., Barnes M., et al. Internet-based screening for sexually transmitted infections to reach nonclinic populations in the community: risk factors for infection in men // *Sex Transm. Dis.* - 2010. - Vol. 37, № 12. - P. 756-763.
- 108 Imai H., Nakao H., Shinohara H. et al. Population-based study of asymptomatic infection with Chlamydia trachomatis among female and male students // *Int. J. STD. AIDS.* - 2010. - Vol. 21, № 5. - P. 362-366.
- 109 Jackson Y., Sebo P., Aeby G. et al. Prevalence and associated factors for Chlamydia trachomatis infection among undocumented immigrants in a primary care facility in Geneva, Switzerland: a cross-sectional study // *J. Immigr. Minor. Health.* - 2010. - Vol. 12, № 6. - P. 909-914.
- 110 Roberts S.W., Sheffield J.S., McIntire D.D., et al. Urine screening for Chlamydia trachomatis during pregnancy // *Obstet Gynecol.* - 2011. - Vol. 117, № 4. - P. 883-885.
- 111 Goyal M., Hayes K., McGowan K.L. et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis infection in symptomatic adolescent females presenting to a pediatric emergency department // *Acad. Emerg. Med.* - 2011. - Vol. 18, № 7. - P. 763-766.
- 112 Rodrigues M.M., Fernandes P.A., Haddad J.P. et al. Frequency of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis and Ureaplasma species in cervical samples // *J. Obstet Gynaecol.* - 2011. - Vol. 31, № 3. - P. 237-241.
- 113 Ramos B.R., Poletini J., Marcolino L.D. et al. Prevalence and risk factors of Chlamydia trachomatis cervicitis in pregnant women at the genital tract infection in obstetrics unit care at Botucatu Medical School, Sao Paulo State University-UNESP, Brazil // *J. Low Genit Tract. Dis.* - 2011. - Vol. 15, № 1. - P. 20-24.
- 114 Mansson F., Camara C., Biai A. et al. High prevalence of HIV-1, HIV-2 and other sexually transmitted infections among women attending two sexual health clinics in Bissau, Guinea-Bissau, West Africa // *Int. J. STD. AIDS.* - 2010. - Vol. 21, № 9. - P. 631-635.
- 115 Gaydos C.A., Barnes M., Aumakhan B. et al. Chlamydia trachomatis age-specific prevalence in women who used an internet-based self-screening program compared to women who were screened in family planning clinics // *Sex Transm. Dis.* - 2011. - Vol. 38, № 2. - P. 74-78.

- 116 Patel A.L., Sachdev D., Nagpal P. et al. Prevalence of Chlamydia infection among women visiting a gynaecology outpatient department: evaluation of an in-house PCR assay for detection of Chlamydia trachomatis // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* - 2010. - Vol. 9. - P. 24-24.
- 117 Barbosa M.J., Moherdaui F., Pinto V.M. et al. Prevalence of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection in men attending STD clinics in Brazil // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* - 2010. - Vol. 43, № 5. - P. 500-503.
- 118 Hunte T., Alcaide M.Castro J. Rectal infections with chlamydia and gonorrhoea in women attending a multiethnic sexually transmitted diseases urban clinic // *Int. J. STD. AIDS.* - 2010. - Vol. 21, № 12. - P. 819-822.
- 119 Aydin Y., Atis A., Ocer F. et al. Association of cervical infection of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis with peritoneum colonisation in pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol.* - 2010. - Vol. 30, № 8. - P. 809-812.
- 120 Darj E., Mirembe F.M.Rassjo E.B. STI-prevalence and differences in social background and sexual behavior among urban and rural young women in Uganda // *Sex Reprod. Health.* - 2010. - Vol. 1, № 3. - P. 111-115.
- 121 Rours G.I., Duijts L., Moll H.A., et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study // *Eur. J. Epidemiol.* - 2011. - Vol. 26, № 6. - P. 493-502.
- 122 Lee Y.S., Kim J.Y., Kim J.C. et al. Prevalence and treatment efficacy of genitourinary mycoplasmas in women with overactive bladder symptoms // *Korean J. Urol.* - 2010. - Vol. 51, № 9. - P. 625-630.
- 123 Salmeri M., Santanocita A., Toscano M.A. et al. Chlamydia trachomatis prevalence in unselected infertile couples // *Syst. Biol. Reprod. Med.* - 2010. - Vol. 56, № 6. - P. 450-456.
- 124 Le Roux M.C., Ramoncha M.R., Adam A. et al. Aetiological agents of urethritis in symptomatic South African men attending a family practice // *Int J. STD. AIDS.* - 2010. - Vol. 21, № 7. - P. 477-481.
- 125 Platt L., Grenfell P., Bonell C. et al. Risk of sexually transmitted infections and violence among indoor-working female sex workers in London: the effect of migration from Eastern Europe // *Sex Transm. Infect.* - 2011. - Vol. 87, № 5. - P. 377-384.
- 126 Khan M.S., Unemo M., Zaman S. et al. HIV, STI prevalence and risk behaviours among women selling sex in Lahore, Pakistan // *BMC Infect. Dis.* - 2011. - Vol. 11. - P. 119-120.
- 127 Jin X., Chan S., Ding G. et al. Prevalence and risk behaviours for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection among female sex workers in an HIV/AIDS high-risk area // *Int. J. STD. AIDS.* - 2011. - Vol. 22, № 2. - P. 80-84.
- 128 Silitonga N., Davies S.C., Kaldor J. et al. Prevalence over time and risk factors for sexually transmissible infections among newly-arrived female sex workers in Timika, Indonesia // *Sex Health.* - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 61-64.
- 129 Mawu F.O., Davies S.C., McKechnie M. et al. Sexually transmissible infections among female sex workers in Manado, Indonesia, using a multiplex

polymerase chain reaction-based reverse line blot assay // Sex Health. - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 52-60.

130 Jo S., Shin J., Song K.J. et al. Prevalence and correlated factors of sexually transmitted diseases-chlamydia, Neisseria, cytomegalovirus-in female rape victims // J. Sex Med. - 2011. - Vol. 8, № 8. - P. 2317-2326.

131 Folch C., Casabona J., Brugal M.T. et al. Sexually transmitted infections and sexual practices among injecting drug users in harm reduction centers in Catalonia // Eur. Addict. Res. - 2011. - Vol. 17, № 5. - P. 271-278.

132 Steiner A.S., Haller D., Elger B.S. et al. Chlamydia trachomatis infection in a Swiss prison: a cross sectional study // Swiss. Med. Wkly. - 2010. - Vol. 140. - P. w13126- w13126.

133 Chkhartishvili N., Dvali N., Khechiashvili G. et al. High seroprevalence of Chlamydia trachomatis in newly diagnosed human immunodeficiency virus patients in georgia // Georgian Med. News. - 2010. - Vol. 189. - P. 12-16.

134 Fresse A.S., Sueur J.M., Hamdad F. Diagnosis and follow-up of genital chlamydial infection by direct methods and by detection of serum IgG, IgA and secretory IgA // Indian J. Med. Microbiol. - 2010. - Vol. 28, № 4. - P. 326-331.

135 Kwenza Z.A., Bukusi E.A., Ng'ayo M.O. et al. Prevalence and risk factors for sexually transmitted infections in a high-risk occupational group: the case of fishermen along Lake Victoria in Kisumu, Kenya // Int. J. STD AIDS. - 2010. - Vol. 21, № 10. - P. 708-713.

136 Znazen A., Frikha-Gargouri O., Berrajah L. et al. Sexually transmitted infections among female sex workers in Tunisia: high prevalence of Chlamydia trachomatis // Sex Transm. Infect. - 2010. - Vol. 86, № 7. - P. 500-505.

137 Tanudyaya F.K., Rahardjo E., Bollen L.J., et al. Prevalence of sexually transmitted infections and sexual risk behavior among female sex workers in nine provinces in Indonesia, 2005 // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. - 2010. - Vol. 41, № 2. - P. 463-473.

138 Huq M., Chawdhury F.A., Mitra D.K., et al. A pilot study on the prevalence of sexually transmitted infections among clients of brothel-based female sex workers in Jessore, Bangladesh // Int. J. STD. AIDS. - 2010. - Vol. 21, № 4. - P. 300-301.

139 Black C.M. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections // Clin. Microbiol. Rev. - 1997. - Vol. 10, № 1. - P. 160-184.

140 Lansingh V.C. Trachoma // BMJ Clin. Evid. - 2016. - P. 0706-0708.

141 Andreasen A.A., Burton M.J., Holland M.J. et al. Chlamydia trachomatis omp A variants in trachoma: what do they tell us? // PLoS Negl. Trop. Dis. - 2008. - Vol. 2, № 9. - P. e306- e308.

142 Herrmann B., Isaksson J., Ryberg M. et al. Global Multilocus Sequence Type Analysis of Chlamydia trachomatis Strains from 16 Countries // J. Clin. Microbiol. - 2015. - Vol. 53, № 7. - P. 2172-2179.

143 Nicholson T.L., Olinger L., Chong K. et al. Global stage-specific gene regulation during the developmental cycle of Chlamydia trachomatis // J. Bacteriol. - 2003. - Vol. 185, № 10. - P. 3179-3189.

- 144 George N., Levine A.C. Ocular Chlamydia Trachoma // CJEM. - 2016. - Vol. 18, № 5. - P. 401-401.
- 145 Gerbase A.C., Rowley J.T., Heymann D.H. et al. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs // Sex Transm. Infect. - 1998. - Vol. 74 № 1. - P. 12-16.
- 146 Gerbase A.C., Rowley J.T., Mertens T.E. Global epidemiology of sexually transmitted diseases // Lancet. - 1998. - Vol. 351, № 3. - P. 2-4.
- 147 Gharsallah H., Frikha-Gargouri O., Sellami H. et al. Chlamydia trachomatis genovar distribution in clinical urogenital specimens from Tunisian patients: high prevalence of C. trachomatis genovar E and mixed infections // BMC Infect. Dis. - 2012. - Vol. 12. - P. 333-333.
- 148 Howe J. Chlamydia trachomatis: symptoms and consequences // Nurs. Stand. - 1996. - Vol. 11, № 10. - P. 34-36.
- 149 Zhu H., Shen Z., Luo H. et al. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis // Medicine (Baltimore). - 2016. - Vol. 95, № 13. - P. e3077- e3077.
- 150 Olejek A., Kozak-Darmas I., Kellas-Slecza S. et al. Chlamydia trachomatis infection in women with lichen sclerosus vulvae and vulvar cancer // Neuro Endocrinol Lett. - 2009. - Vol. 30, № 5. - P. 671-674.
- 151 Taylor B.D., Darville T., Tan C. et al. The role of Chlamydia trachomatis polymorphic membrane proteins in inflammation and sequelae among women with pelvic inflammatory disease // Infect Dis. Obstet Gynecol. - 2011. - Vol. 2011. - P. 989762-989762.
- 152 Rours G.I., de Krijger R.R., Ott A. et al. Chlamydia trachomatis and placental inflammation in early preterm delivery // Eur. J. Epidemiol. - 2011. - Vol. 26, № 5. - P. 421-428.
- 153 Ugianskiene A. Chlamydial infection with marked ascites that simulated ovarian cancer // Ugeskr Laeger. - 2013. - Vol. 175, № 14. - P. 963-965.
- 154 Wong A., Maclean A.B., Furrows S.J., et al. Could epithelial ovarian cancer be associated with chlamydial infection? // Eur. J. Gynaecol Oncol. - 2007. - Vol. 28, № 2. - P. 117-120.
- 155 Piura B., Sarov B., Sarov I. Genital chlamydial infection and cervical cancer // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1985. - Vol. 152, № 3. - P. 363-364.
- 156 Schuchardt L., Rupp J. Chlamydia trachomatis as the Cause of Infectious Infertility: Acute, Repetitive or Persistent Long-Term Infection? // Curr. Top Microbiol. Immunol. - 2016. - P. 1-24.
- 157 Menon S., Timms P., Allan J.A. et al. Human and Pathogen Factors Associated with Chlamydia trachomatis-Related Infertility in Women // Clin. Microbiol. Rev. - 2015. - Vol. 28, № 4. - P. 969-985.
- 158 Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B. et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 183, № 3. - P. 662-668.

- 159 Gencay M., Koskiniemi M., Ammala P., et al. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery // APMIS. - 2000. - Vol. 108, № 9. - P. 584-588.
- 160 Seth-Smith H.M., Galan J.C., Goldenberger D. et al. Concern regarding the alleged spread of hypervirulent lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis strain in Europe // Euro Surveill. - 2017. - Vol. 22, № 15. - P. 30511-30512
- 161 Peuchant O., Touati A., Sperandio C. et al. Changing Pattern of Chlamydia trachomatis Strains in Lymphogranuloma Venereum Outbreak, France, 2010-2015 // Emerg. Infect. Dis. - 2016. - Vol. 22, № 11. - P. 1945-1947.
- 162 Stary G., Meyer T., Bangert C. et al. New Chlamydia trachomatis L2 strains identified in a recent outbreak of lymphogranuloma venereum in Vienna, Austria // Sex Transm. Dis. - 2008. - Vol. 35, № 4. - P. 377-382.
- 163 Hubrechts J.M., Blondeel A., Demaubeuge J. et al. Isolation of Chlamydia trachomatis in lymphogranuloma venereum // Acta. Clin. Belg. - 1980. - Vol. 35, № 2. - P. 76-81.
- 164 Caumes E., Dupin N., Janier M. et al. Lymphogranuloma venereum // Ann Dermatol Venereol. - 2016. - Vol. 143, № 11. - P. 736-738.
- 165 Vanousova D., Zakoucka H., Marvan J., et al. Lymphogranuloma venereum // Cas. Lek. Cesk. - 2012. - Vol. 151, № 11. - P. 523-526.
- 166 Savage E.J., van de Laar M.J., Gallay A. et al. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008 // Euro Surveill. - 2009. - Vol. 14, № 48. - P. 19428-19429
- 167 Vall-Mayans M., Caballero E., Sanz B. The emergence of lymphogranuloma venereum in Europe // Lancet. - 2009. - Vol. 374, № 9686. - P. 356-358.
- 168 Centers for Disease C.Prevention. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men--Netherlands, 2003-2004 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2004. - Vol. 53, № 42. - P. 985-988.
- 169 Herida M., de Barbeyrac B., Sednaoui P. et al. Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005 // Euro Surveill. - 2006. - Vol. 11, № 9. - P. 155-156.
- 170 Kropp R.Y., Wong T., Canadian L.G. Emergence of lymphogranuloma venereum in Canada // CMAJ. - 2005. - Vol. 172, № 13. - P. 1674-1676.
- 171 Velicko I., Cullberg M., Bratt G. et al. Lymphogranuloma venereum--increased spread in Sweden. A rare Chlamydia subtype which become more and more common among men who have sex with men // Lakartidningen. - 2009. - Vol. 106, № 1-2. - P. 28-31.
- 172 Klint M., Lofdahl M., Ek C. et al. Lymphogranuloma venereum prevalence in Sweden among men who have sex with men and characterization of Chlamydia trachomatis ompA genotypes // J. Clin. Microbiol. - 2006. - Vol. 44, № 11. - P. 4066-4071.
- 173 Kamarashev J., Riess C.E., Mosimann J. et al. Lymphogranuloma venereum in Zurich, Switzerland: Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis among

men who have sex with men // Swiss Med. Wkly. - 2010. - Vol. 140, № 13-14. - P. 209-212.

174 Gebhardt M., Goldenberger D. Lymphogranuloma venereum (LGV) serotype L2 in Switzerland, 2003-2005 // Euro Surveill. - 2005. - Vol. 10, № 12. - P. E051222 - E051224.

175 Meyer T., Arndt R., von Krosigk A. et al. Repeated detection of lymphogranuloma venereum caused by Chlamydia trachomatis L2 in homosexual men in Hamburg // Sex Transm. Infect. - 2005. - Vol. 81, № 1. - P. 91-92.

176 Anttila T., Saikku P., Koskela P. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma // JAMA. - 2001. - Vol. 285, № 1. - P. 47-51.

177 Lehtinen M., Ault K.A., Lyytikäinen E. et al. Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia // Sex Transm. Infect. - 2011. - Vol. 87, № 5. - P. 372-376.

178 Miller W.C.Ko E.M. Does chlamydial infection increase the risk of cervical dysplasia? // Sex Transm. Infect. - 2011. - Vol. 87, № 5. - P. 366-367.

179. Shew M.L., Fortenberry J.D., Tu W. et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women // Arch. Pediatr Adolesc Med. - 2006. - Vol. 160, № 2. - P. 151-156.

180 Grieshaber S.S., Grieshaber N.A., Miller N. et al. Chlamydia trachomatis causes centrosomal defects resulting in chromosomal segregation abnormalities // Traffic. - 2006. - Vol. 7, № 8. - P. 940-949.

181 Johnson K.A., Tan M., Sutterlin C. Centrosome abnormalities during a Chlamydia trachomatis infection are caused by dysregulation of the normal duplication pathway // Cell. Microbiol. - 2009. - Vol. 11, № 7. - P. 1064-1073.

182 Knowlton A.E., Brown H.M., Richards T.S., et al. Chlamydia trachomatis infection causes mitotic spindle pole defects independently from its effects on centrosome amplification // Traffic. - 2011. - Vol. 12, № 7. - P. 854-866.

183 Demers P., Fraser D., Goldbloom R.B. et al. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society // Can. Med. Assoc. J. - 1968. - Vol. 99, № 17. - P. 849-854.

184 Siddiqui M.A.Janjua M.Z. Effect of prenatal doxycycline administration on skeletal differentiation in long bones of Albino rat // J. Pak. Med. Assoc. - 2002. - Vol. 52, № 5. - P. 211-214.

185 Noel G.J., Bradley J.S., Kauffman R.E. et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders // Pediatr Infect. Dis. J. - 2007. - Vol. 26, № 10. - P. 879-891.

186 Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T. et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study // Reprod Toxicol. - 2001. - Vol. 15, № 6. - P. 637-646.

187 Hueston W.J.Lenhart J.G. A decision analysis to guide antibiotic selection for Chlamydia infection during pregnancy // Arch. Fam. Med. - 1997. - Vol. 6, № 6. - P. 551-555.

- 188 Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women // *Drugs*. - 2000. - Vol. 60, № 3. - P. 597-605.
- 189 Geisler W.M. Management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines // *Clin. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 44, № 3. - P. S77- S83.
- 190 Kacmar J., Cheh E., Montagno A. et al. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* - 2001. - Vol. 9, № 4. - P. 197-202.
- 191 Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S. et al. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Antimicrob. Agents*. - 2007. - Vol. 30, № 3. - P. 213-221.
- 192 Workowski K.A., Levine W.C., Wasserheit J.N. et al. U.S. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 137, № 4. - P. 255-262.
- 193 Geisler W.M. Duration of untreated, uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies // *J. Infect Dis.* - 2010. - Vol. 201, № 2. - P. S104- S113.
- 194 Gerard H.C., Whittum-Hudson J.A., Carter J.D., et al. Molecular biology of infectious agents in chronic arthritis // *Rheum Dis. Clin. North Am.* - 2009. - Vol. 35, № 1. - P. 1-19.
- 195 Patton D.L., Askienazy-Elbhar M., Henry-Suchet J. et al. Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility // *Am. J. Obstet Gynecol.* - 1994. - Vol. 171, № 1. - P. 95-101.
- 196 Donati M., Di Francesco A., D'Antuono A. et al. Chlamydia trachomatis serovar distribution and other concurrent sexually transmitted infections in heterosexual men with urethritis in Italy // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2009. - Vol. 28, № 5. - P. 523-526.
- 197 Khan A., Fortenberry J.D., Juliar B.E. et al. The prevalence of chlamydia, gonorrhea, and trichomonas in sexual partnerships: implications for partner notification and treatment // *Sex Transm. Dis.* - 2005. - Vol. 32, № 4. - P. 260-264.
- 198 Stamm W.E., Guinan M.E., Johnson C. et al. Effect of treatment regimens for Neisseria gonorrhoeae on simultaneous infection with Chlamydia trachomatis // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - Vol. 310, № 9. - P. 545-549.
- 199 Newman L.M., Moran J.S., Workowski K.A. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States // *Clin. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 44, № 3. - P. S84- S101.
- 200 Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H., et al. Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics // *J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 162, № 6. - P. 1309-1315.

- 201 Mourad A., Sweet R.L., Sugg N. et al. Relative resistance to erythromycin in *Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob Agents Chemother.* - 1980. - Vol. 18, № 5. - P. 696-698.
- 202 Lefevre J.C., Lepargneur J.P. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France) // *Sex Transm Dis.* - 1998. - Vol. 25, № 7. - P. 350-352.
- 203 Lefevre J.C., Lepargneur J.P., Guion D. et al. Tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* in Toulouse, France // *Pathol Biol. (Paris).* - 1997. - Vol. 45, № 5. - P. 376-378.
- 204 Misyurina O.Y., Chipitsyna E.V., Finashutina Y.P. et al. Mutations in a 23S rRNA gene of *Chlamydia trachomatis* associated with resistance to macrolides // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2004. - Vol. 48, № 4. - P. 1347-1349.
- 205 Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease // *Nat. Rev. Microbiol.* - 2007. - Vol. 5, № 1. - P. 48-56.
- 206 Wang S.A., Papp J.R., Stamm W.E. et al. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report // *J. Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 191, № 6. - P. 917-923.
- 207 Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Jurgens-Saathoff B. et al. Persistence of *Chlamydia trachomatis* is induced by ciprofloxacin and ofloxacin in vitro // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2000. - Vol. 44, № 12. - P. 3288-3297.
- 208 Clark R.B., Schatzki P.F., Dalton H.P. Ultrastructural analysis of the effects of erythromycin on the morphology and developmental cycle of *Chlamydia trachomatis* HAR-13 // *Arch Microbiol.* - 1982. - Vol. 133, № 4. - P. 278-282.
- 209 Binet R., Maurelli A.T. The chlamydial functional homolog of KsgA confers kasugamycin sensitivity to *Chlamydia trachomatis* and impacts bacterial fitness // *BMC Microbiol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 279-279.
- 210 McCoy A.J., Sandlin R.C., Maurelli A.T. In vitro and in vivo functional activity of *Chlamydia* MurA, a UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase involved in peptidoglycan synthesis and fosfomycin resistance // *J. Bacteriol.* - 2003. - Vol. 185, № 4. - P. 1218-1228.
- 211 Fan H., Brunham R.C., McClarty G. Acquisition and synthesis of folates by obligate intracellular bacteria of the genus *Chlamydia* // *J. Clin. Invest.* - 1992. - Vol. 90, № 5. - P. 1803-1811.
- 212 Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance // *Microbiol Mol Biol Rev.* - 2001. - Vol. 65, № 2. - P. 232-260.
- 213 Sarmah A.K., Meyer M.T., Boxall A.B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment // *Chemosphere.* - 2006. - Vol. 65, № 5. - P. 725-759.
- 214 Piddock L.J. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria // *Clin Microbiol Rev.* - 2006. - Vol. 19, № 2. - P. 382-402.
- 215 Watanabe T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria // *Bacteriol Rev.* - 1963. - Vol. 27. - P. 87-115.

- 216 Roberts M.C. Update on acquired tetracycline resistance genes // FEMS Microbiol Lett. - 2005. - Vol. 245, № 2. - P. 195-203.
- 217 Lenart J., Andersen A.A., Rockey D.D. Growth and development of tetracycline-resistant *Chlamydia suis* // Antimicrob Agents Chemother. - 2001. - Vol. 45, № 8. - P. 2198-2203.
- 218 Dugan J., Rockey D.D., Jones L. et al. Tetracycline resistance in *Chlamydia suis* mediated by genomic islands inserted into the chlamydial inv-like gene // Antimicrob Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48, № 10. - P. 3989-3995.
- 219 Di Francesco A., Donati M., Rossi M. et al. Tetracycline-resistant *Chlamydia suis* isolates in Italy // Vet Rec. - 2008. - Vol. 163, № 8. - P. 251-252.
- 220 Lau S.K., Wong G.K., Li M.W. et al. Distribution and molecular characterization of tetracycline resistance in *Laribacter hongkongensis* // J. Antimicrob Chemother. - 2008. - Vol. 61, № 3. - P. 488-497.
- 221 Dugan J., Andersen A.A., Rockey D.D. Functional characterization of IScs605, an insertion element carried by tetracycline-resistant *Chlamydia suis* // Microbiology. - 2007. - Vol. 153, № 1. - P. 71-79.
- 222 Donati M., Balboni A., Laroucau K. et al. Tetracycline Susceptibility in *Chlamydia suis* Pig Isolates // PLoS One. - 2016. - Vol. 11, № 2. - P. e0149914-e0149914.
- 223 DeMars R., Weinfurter J. Interstrain gene transfer in *Chlamydia trachomatis* in vitro: mechanism and significance // J. Bacteriol. - 2008. - Vol. 190, № 5. - P. 1605-1614.
- 224 Demars R., Weinfurter J., Guex E. et al. Lateral gene transfer in vitro in the intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis* // J. Bacteriol. - 2007. - Vol. 189, № 3. - P. 991-1003.
- 225 Binet R., Maurelli A.T. Frequency of spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Chlamydia* spp // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, № 7. - P. 2865-2873.
- 226 Kutlin A., Kohlhoff S., Roblin P. et al. Emergence of resistance to rifampin and rifalazil in *Chlamydophila pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, № 3. - P. 903-907.
- 227 Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Kohler L. et al. Detection of nucleotide variability in *rpoB* in both rifampin-sensitive and rifampin-resistant strains of *Chlamydia trachomatis* // Antimicrob Agents Chemother. - 2003. - Vol. 47, № 7. - P. 2316-2318.
- 228 Suchland R.J., Bourillon A., Denamur E. et al. Rifampin-resistant RNA polymerase mutants of *Chlamydia trachomatis* remain susceptible to the ansamycin rifalazil // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, № 3. - P. 1120-1126.
- 229 Rothstein D.M., Suchland R.J., Xia M. et al. Rifalazil retains activity against rifampin-resistant mutants of *Chlamydia pneumoniae* // J. Antibiot (Tokyo). - 2008. - Vol. 61, № 8. - P. 489-495.
- 230 Xia M., Suchland R.J., Carswell J.A. et al. Activities of rifamycin derivatives against wild-type and *rpoB* mutants of *Chlamydia trachomatis* // Antimicrob. Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, № 9. - P. 3974-3976.

- 231 Jacoby G.A. Mechanisms of resistance to quinolones // Clin. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 41, № 2. - P. S120- S126.
- 232 Dessus-Babus S., Bebear C.M., Charron A. et al. Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance-determining regions of *Chlamydia trachomatis* and characterization of quinolone-resistant mutants obtained In vitro // Antimicrob Agents Chemother. - 1998. - Vol. 42, № 10. - P. 2474-2481.
- 233 Morrissey I., Salman H., Bakker S., et al. Serial passage of *Chlamydia* spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations // J. Antimicrob Chemother. - 2002. - Vol. 49, № 5. - P. 757-761.
- 234 Rupp J., Gebert A., Solbach W. et al. Serine-to-asparagine substitution in the GyrA gene leads to quinolone resistance in moxifloxacin-exposed *Chlamydia pneumoniae* // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, № 1. - P. 406-407.
- 235 Casson N., Greub G. Resistance of different *Chlamydia*-like organisms to quinolones and mutations in the quinoline resistance-determining region of the DNA gyrase A- and topoisomerase-encoding genes // Int. J. Antimicrob Agents. - 2006. - Vol. 27, № 6. - P. 541-544.
- 236 Goy G.Greub G. Antibiotic susceptibility of *Waddlia chondrophila* in *Acanthamoeba castellanii* amoebae // Antimicrob Agents Chemother. - 2009. - Vol. 53, № 6. - P. 2663-2666.
- 237 Binet R.Maurelli A.T. Transformation and isolation of allelic exchange mutants of *Chlamydia psittaci* using recombinant DNA introduced by electroporation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2009. - Vol. 106, № 1. - P. 292-297.
- 238 Skold O. Resistance to trimethoprim and sulfonamides // Vet Res. - 2001. - Vol. 32, № 3-4. - P. 261-273.
- 239 Kohlhoff S.A., Roblin P.M., Reznik T. et al. In vitro activity of a novel diaminopyrimidine compound, iclaprim, against *Chlamydia trachomatis* and *C. pneumoniae* // Antimicrob Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48, № 5. - P. 1885-1886.
- 240 Binet R., Bowlin A.K., Maurelli A.T. et al. Impact of azithromycin resistance mutations on the virulence and fitness of *Chlamydia caviae* in guinea pigs // Antimicrob Agents Chemother. - 2010. - Vol. 54, № 3. - P. 1094-1101.
- 241 Binet R., Maurelli A.T. Frequency of development and associated physiological cost of azithromycin resistance in *Chlamydia psittaci* 6BC and *C. trachomatis* L2 // Antimicrob Agents Chemother. - 2007. - Vol. 51, № 12. - P. 4267-4275.
- 242 Roblin P.M., Hammerschlag M.R. Microbiologic efficacy of azithromycin and susceptibilities to azithromycin of isolates of *Chlamydia pneumoniae* from adults and children with community-acquired pneumonia // Antimicrob Agents Chemother. - 1998. - Vol. 42, № 1. - P. 194-196.
- 243 Riska P.F., Kutlin A., Ajiboye P. et al. Genetic and culture-based approaches for detecting macrolide resistance in *Chlamydia pneumoniae* // Antimicrob Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48, № 9. - P. 3586-3590.
- 244 Tenson T., Lovmar M., Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome // J. Mol Biol. - 2003. - Vol. 330, № 5. - P. 1005-1014.

- 245 Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Шипицына Е.В. et al. Оценка распространенности «классических» механизмов устойчивости к фторхинолонам у *Chlamydia trachomatis*, связанных с мутациями в генах топоизомераз // Клинико-микробиол. антимикроб. химиотер. - 2014. - Vol. 16, № 4. - P. 287-293.
- 246 Nasirian M., Baneshi M.R., Kamali K., et al. Population-based survey on STI-associated symptoms and health-seeking behaviours among Iranian adults // Sex Transm Infect. - 2016. - Vol. 92, № 3. - P. 232-239.
- 247 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru/>
- 248 Ahmadi M.H., Mirsalehian A., Bahador A. Prevalence of Urogenital Mycoplasmas in Iran and Their Effects on Fertility Potential: A Systematic Review and Meta-Analysis // Iran J. Public Health. - 2016. - Vol. 45, № 4. - P. 409-422.
- 249 Kim Y., Kim J., Lee K.A. Prevalence of sexually transmitted infections among healthy Korean women: implications of multiplex PCR pathogen detection on antibiotic therapy // J. Infect Chemother. - 2014. - Vol. 20, № 1. - P. 74-76.
- 250 Mousavi A., Farhadifar F., Mirnejad R. et al. Detection of genital mycoplasmal infections among infertile females by multiplex PCR // Iran J. Microbiol. - 2014. - Vol. 6, № 6. - P. 398-403.
- 251 Campos G.B., Lobao T.N., Selis N.N. et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* in urogenital tract of Brazilian women // BMC Infect. Dis. - 2015. - Vol. 15. - P. 60-60.
- 252 Vouga M., Greub G., Prod'homme G. et al. Treatment of genital mycoplasma in colonized pregnant women in late pregnancy is associated with a lower rate of premature labour and neonatal complications // Clin. Microbiol. Infect. - 2014. - Vol. 20, № 10. - P. 1074-1079.
- 253 Salmeri M., Valenti D., La Vignera S. et al. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in unselected infertile men // J. Chemother. - 2012. - Vol. 24, № 2. - P. 81-86.
- 254 Ahmadi M.H., Mirsalehian A., Sadighi Gilani M.A. et al. Asymptomatic Infection With *Mycoplasma hominis* Negatively Affects Semen Parameters and Leads to Male Infertility as Confirmed by Improved Semen Parameters After Antibiotic Treatment // Urology. - 2017. - Vol. 100. - P. 97-102.
- 255 Ito S., Kikuchi M., Seike K. et al. Prevalence of genital mycoplasmas in asymptomatic male partners of women diagnosed as having chlamydial infections // J. Infect Chemother. - 2014. - Vol. 20, № 2. - P. 143-145.
- 256 Takahashi S., Takeyama K., Miyamoto S. et al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Ureaplasma parvum* DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men // J. Infect Chemother. - 2006. - Vol. 12, № 5. - P. 269-271.
- 257 Raj R., Gupta V., Pathak M. et al. What puts them at risk? A cross-sectional case-control survey of demographic profile and sexual behavior of patients with sexually transmitted infections at a tertiary care center in North India // Indian J. Sex Transm Dis. - 2017. - Vol. 38, № 1. - P. 22-36.

258 Minarini L.A., Darini A.L. Mutations in the quinolone resistance-determining regions of gyrA and parC in Enterobacteriaceae isolates from Brazil // Braz. J. Microbiol. - 2012. - Vol. 43, № 4. - P. 1309-1314.

259 Morais Cabral J.H., Jackson A.P., Smith C.V. et al. Crystal structure of the breakage-reunion domain of DNA gyrase // Nature. - 1997. - Vol. 388, № 6645. - P. 903-906.

260 Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Шипицына Е.В. et al. Существует ли проблема мутационной устойчивости к фторхинолонам у Chlamydia Trachomatis // Медицинский совет. - 2016. - Vol. 5. - P. 142-145.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета для оценки социально-поведенческой модели пациентов

АНКЕТА v.1.0

РГП на ПХВ «Карагандинский
государственный медицинский
университет» МЗ РК

Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы в т.ч. касающиеся вашей сексуальной жизни

ID	Дата
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Год рождения	Пол
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Этническая принадлежность	Семейный статус
<input type="text"/>	<input type="radio"/> женат/замужем <input type="radio"/> разведен (на) <input type="radio"/> холост/незамужем <input type="radio"/> вдовец/вдова
Наличие симптомов	наличие тяжелых сопутствующих заболеваний
<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> зуд в области гениталий <input type="checkbox"/> боль во время секса <input type="checkbox"/> необычные выделения в т.ч. кровяные <input type="checkbox"/> жжение во время мочеиспускания <input type="checkbox"/> сыпь язвочки в области гениталий <input type="checkbox"/> эректильная дисфункция <input type="checkbox"/> повышенная утомляемость/ночная потливость / потеря массы тела <input type="checkbox"/> простатит <input type="checkbox"/> воспаление	<input type="text"/>
прием этиотропных препаратов	Вредные привычки
<input type="text"/>	<input type="text"/>
аллергические реакции	половые инфекции обнаруженные ранее
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> хламидия <input type="checkbox"/> сифилис <input type="checkbox"/> уреаплазма <input type="checkbox"/> герпес <input type="checkbox"/> микоплазма <input type="checkbox"/> цитомегаловирус <input type="checkbox"/> гарднерелла <input type="checkbox"/> вирус папилломы человека <input type="checkbox"/> трихомонада <input type="checkbox"/> не знаю / не помню <input type="checkbox"/> гонорея <input type="checkbox"/> нет
Проводился ли контроль за излеченностью	Начало половой жизни
<input type="text"/>	<input type="radio"/> ранее 14 <input type="radio"/> 25-29 <input type="radio"/> 15-19 <input type="radio"/> 30-34 <input type="radio"/> 20-24 <input type="radio"/> 35 и позднее
Пользуетесь ли вы презервативом	Количество половых партнеров за последний год
<input type="radio"/> Постоянно <input type="radio"/> Часто <input type="radio"/> Иногда <input type="radio"/> Никогда	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 12

Благодарим за ваши ответы!

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы

Ф КГМУ 7-06/02

ПП КГМУ 7/02

Утверждаю

Проректор по стратегическому
развитию, науке и
международному
сотрудничеству КГМУ

А.А. Турмухамбетова
«30» 04 2017

Акт
внедрения результатов
научно-исследовательской работы № 1

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии

(наименование учреждения, где внедряется)

Наименование предложения: Разработанная форма анкеты для сбора информации о сексуальном поведении людей с целью оценки риска инфицирования ИППП.

Работа включена: основана на анализе литературных данных, а также национальных программ по ИППП и рекомендациях ВОЗ.

Внедрения в инициативном порядке, заимствование из методических рекомендаций
Журнальных статей, статей, диссертаций.

Форма внедрения: Внедрение метода

(Внедрение метода, аппарата, в лечебно-профилактическое учреждение лекции,

Семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать).

Ответственный за внедрение и исполнитель: Амирбекова Жанна Туймебаевна

Эффективность внедрения: научно-исследовательская

Лечебно-диагностическая, экономическая.

Семинары социальная- указать)

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения

Сроки внедрения 2017

Председатель комиссии

И.Л.Копобаева

Члены ответственные за внедрение

Ж.Т.Амирбекова



Ф КГМУ 7-06/02
ПП КГМУ 7/02

Утверждаю
Проректор по стратегическому
развитию, науке и
международному
сотрудничеству КГМУ
Турмухамбетов А.А.
«*12*» *мае* 2017

Акт
внедрения результатов
научно-исследовательской работы № 2

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии

(наименование учреждения, где внедряется)

Наименование предложения: Использование праймеров и пробы, предложенные Эйдельштейн И.А. и др. (2014) с целью анализа мутаций в генах gyrA и parC, ассоциированных с резистентностью C.trachomatis к фторхинолонам.

Работа включена: Принцип ПЦР исследования мутационного профиля в ORDR участке генов-мишеней фторхинолонов у C.trachomatis заимствована из работы Эйдельштейн И.А. и др. (2014).

Внедрения в инициативном порядке, заимствование из методических рекомендаций

Журнальных статей, статей, диссертаций.)

Форма внедрения: Внедрение принципа лабораторного теста на детекцию устойчивости хламидий к фторхинолонам

(Внедрение метода, аппарата, в лечебно-профилактическое учреждение лекции,

Семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать).

Ответственный за внедрение и исполнитель: Амирбекова Жанна Туймебаевна

Эффективность внедрения: научно-исследовательская

Лечебно-диагностическая, экономическая,

Семинары социальная- указать)

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения

Сроки внедрения 2017

Председатель комиссии

Члены ответственные за внедрение

И.Л.Копобаева

Ж.Т.Амирбекова

Қолдың нақтылығын

РАСТАЙМЫЗ

КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ

МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Подлинность подписи

ЗАВЕРЯЮ

КГМУ КБ бастан

Начальник ОК КГМУ



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Номера и характеристики геномов *Chlamydia trachomatis* расположенные в GenBank, используемые в анализе данной работы

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
1	ERR658730	<i>Chlamydia trachomatis</i>	471473	NA	457	ERR189755	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
2	ERR210995	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	458	ERR189756	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
3	ERR034340	NA	32644	NA	459	ERR189757	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
4	ERR658912	<i>Chlamydia trachomatis</i>	471473	NA	460	ERR189758	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
5	ERR008578	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	461	ERR189759	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
6	ERR008579	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	462	ERR189760	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
7	ERR008580	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	463	ERR189761	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
8	ERR008581	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	464	ERR189762	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
9	ERR008582	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	465	ERR189763	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
10	ERR008583	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	466	ERR189764	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
11	ERR008584	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	467	ERR189765	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
12	ERR008586	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	468	ERR189766	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
13	ERR008587	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	469	ERR189767	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
14	ERR008588	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	470	ERR189768	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
15	ERR008589	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	471	ERR189769	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
16	ERR008590	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	472	ERR189770	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
17	ERR008592	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	22406642	473	ERR189771	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
18	ERR008593	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	474	ERR189772	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
19	ERR008594	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	475	ERR189773	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
20	ERR008595	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	476	ERR210969	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
21	ERR008596	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	477	ERR210970	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
22	ERR008597	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	478	ERR210971	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
23	ERR008598	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	479	ERR210972	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
24	ERR008599	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	480	ERR210973	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
25	ERR018602	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	481	ERR210974	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA
26	ERR018603	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA	482	ERR210975	<i>Chlamydia trachomatis</i>	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
27	ERR018604	Chlamydia trachomatis	813	NA	483	ERR210976	Chlamydia trachomatis	813	NA
28	ERR018605	Chlamydia trachomatis	813	NA	484	ERR210977	Chlamydia trachomatis	813	NA
29	ERR018606	Chlamydia trachomatis	813	NA	485	ERR210978	Chlamydia trachomatis	813	NA
30	ERR018607	Chlamydia trachomatis	813	NA	486	ERR210979	Chlamydia trachomatis	813	NA
31	ERR019525	NA	32644	NA	487	ERR210980	Chlamydia trachomatis	813	NA
32	ERR019528	Chlamydia trachomatis	813	NA	488	ERR210981	Chlamydia trachomatis	813	NA
33	ERR019529	Chlamydia trachomatis	813	NA	489	ERR210982	Chlamydia trachomatis	813	NA
34	ERR019531	Chlamydia trachomatis	813	NA	490	ERR210983	Chlamydia trachomatis	813	NA
35	ERR021951	Chlamydia trachomatis	813	NA	491	ERR210984	Chlamydia trachomatis	813	NA
36	ERR021952	Chlamydia trachomatis	813	NA	492	ERR210985	Chlamydia trachomatis	813	NA
37	ERR021953	Chlamydia trachomatis	813	NA	493	ERR210986	Chlamydia trachomatis	813	NA
38	ERR021954	Chlamydia trachomatis	813	NA	494	ERR210987	Chlamydia trachomatis	813	NA
39	ERR021955	Chlamydia trachomatis	813	NA	495	ERR210988	Chlamydia trachomatis	813	NA
40	ERR021956	Chlamydia trachomatis	813	NA	496	ERR210989	Chlamydia trachomatis	813	NA
41	ERR021957	Chlamydia trachomatis	813	NA	497	ERR210990	Chlamydia trachomatis	813	NA
42	ERR021958	Chlamydia trachomatis	813	NA	498	ERR210991	Chlamydia trachomatis	813	NA
43	ERR021959	Chlamydia trachomatis	813	NA	499	ERR210992	Chlamydia trachomatis	813	NA
44	ERR021962	Chlamydia trachomatis	813	22406642	500	ERR210993	Chlamydia trachomatis	813	NA
45	ERR021963	Chlamydia trachomatis	813	NA	501	ERR210994	Chlamydia trachomatis	813	NA
46	ERR021965	Chlamydia trachomatis	813	22406642	502	ERR210997	Chlamydia trachomatis	813	NA
47	ERR024695	Chlamydia trachomatis	813	NA	503	ERR210998	Chlamydia trachomatis	813	NA
48	ERR024700	Chlamydia trachomatis	813	23525359	504	ERR210999	Chlamydia trachomatis	813	NA
49	ERR024701	Chlamydia trachomatis	813	23525359	505	ERR211000	Chlamydia trachomatis	813	NA
50	ERR024704	Chlamydia trachomatis	813	NA	506	ERR211004	Chlamydia trachomatis	813	NA
51	ERR024705	Chlamydia trachomatis	813	NA	507	ERR211005	Chlamydia trachomatis	813	NA
52	ERR026541	NA	32644	NA	508	ERR211006	Chlamydia trachomatis	813	NA
53	ERR026542	Chlamydia trachomatis	813	NA	509	ERR211007	Chlamydia trachomatis	813	NA
54	ERR026543	Chlamydia trachomatis	813	NA	510	ERR211008	Chlamydia trachomatis	813	NA
55	ERR026544	Chlamydia trachomatis	813	NA	511	ERR211009	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
56	ERR026545	Chlamydia trachomatis	813	NA	512	ERR211010	Chlamydia trachomatis	813	NA
57	ERR026546	Chlamydia trachomatis	813	NA	513	ERR211011	Chlamydia trachomatis	813	NA
58	ERR026547	Chlamydia trachomatis	813	22406642	514	ERR211012	Chlamydia trachomatis	813	NA
59	ERR026548	Chlamydia trachomatis	813	NA	515	ERR211013	Chlamydia trachomatis	813	NA
60	ERR026549	Chlamydia trachomatis	813	NA	516	ERR211014	Chlamydia trachomatis	813	NA
61	ERR026550	Chlamydia trachomatis	813	NA	517	ERR211015	Chlamydia trachomatis	813	NA
62	ERR026551	Chlamydia trachomatis	813	22406642	518	ERR211016	Chlamydia trachomatis	813	NA
63	ERR026553	NA	32644	NA	519	ERR211017	Chlamydia trachomatis	813	NA
64	ERR026554	Chlamydia trachomatis	813	NA	520	ERR211018	Chlamydia trachomatis	813	NA
65	ERR026555	Chlamydia trachomatis	813	22406642	521	ERR211019	Chlamydia trachomatis	813	NA
66	ERR026556	Chlamydia trachomatis	813	NA	522	ERR211020	Chlamydia trachomatis	813	NA
67	ERR026557	Chlamydia trachomatis	813	NA	523	ERR211021	Chlamydia trachomatis	813	NA
68	ERR026558	Chlamydia trachomatis	813	NA	524	ERR211022	Chlamydia trachomatis	813	NA
69	ERR026560	Chlamydia trachomatis	813	22406642	525	ERR211023	Chlamydia trachomatis	813	NA
70	ERR026561	Chlamydia trachomatis	813	NA	526	ERR211024	Chlamydia trachomatis	813	NA
71	ERR026562	Chlamydia trachomatis	813	NA	527	ERR211025	Chlamydia trachomatis	813	NA
72	ERR026563	Chlamydia trachomatis	813	NA	528	ERR211026	Chlamydia trachomatis	813	NA
73	ERR026564	NA	32644	NA	529	ERR211027	Chlamydia trachomatis	813	NA
74	ERR026565	Chlamydia trachomatis	813	22406642	530	ERR211028	Chlamydia trachomatis	813	NA
75	ERR026566	Chlamydia trachomatis	813	NA	531	ERR211029	Chlamydia trachomatis	813	NA
76	ERR026567	Chlamydia trachomatis	813	NA	532	ERR211030	Chlamydia trachomatis	813	NA
77	ERR026568	Chlamydia trachomatis	813	NA	533	ERR211032	Chlamydia trachomatis	813	NA
78	ERR026569	Chlamydia trachomatis	813	NA	534	ERR211033	Chlamydia trachomatis	813	NA
79	ERR026570	Chlamydia trachomatis	813	NA	535	ERR211034	Chlamydia trachomatis	813	NA
80	ERR026571	Chlamydia trachomatis	813	NA	536	ERR211035	Chlamydia trachomatis	813	NA
81	ERR026574	Chlamydia trachomatis	813	NA	537	ERR211037	Chlamydia trachomatis	813	NA
82	ERR026575	NA	32644	NA	538	ERR211038	Chlamydia trachomatis	813	NA
83	ERR026576	Chlamydia trachomatis	813	NA	539	ERR211039	Chlamydia trachomatis	813	NA
84	ERR026577	Chlamydia trachomatis	813	NA	540	ERR211041	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
85	ERR026580	Chlamydia trachomatis	813	NA	541	ERR211042	Chlamydia trachomatis	813	NA
86	ERR026581	Chlamydia trachomatis	813	NA	542	ERR211043	Chlamydia trachomatis	813	NA
87	ERR026582	Chlamydia trachomatis	813	NA	543	ERR211044	Chlamydia trachomatis	813	NA
88	ERR026583	Chlamydia trachomatis	813	NA	544	ERR211045	Chlamydia trachomatis	813	NA
89	ERR026584	Chlamydia trachomatis	813	NA	545	ERR211046	Chlamydia trachomatis	813	NA
90	ERR026585	Chlamydia trachomatis	813	NA	546	ERR211047	Chlamydia trachomatis	813	NA
91	ERR026586	Chlamydia trachomatis	813	NA	547	ERR211048	Chlamydia trachomatis	813	NA
92	ERR027326	Chlamydia trachomatis	813	NA	548	ERR211049	Chlamydia trachomatis	813	NA
93	ERR027327	Chlamydia trachomatis	813	22406642	549	ERR211050	Chlamydia trachomatis	813	NA
94	ERR027328	Chlamydia trachomatis	813	22406642	550	ERR211051	Chlamydia trachomatis	813	NA
95	ERR027329	Chlamydia trachomatis	813	22406642	551	ERR211054	Chlamydia trachomatis	813	NA
96	ERR027330	Chlamydia trachomatis	813	22406642	552	ERR211055	Chlamydia trachomatis	813	NA
97	ERR033883	NA	32644	NA	553	ERR211056	Chlamydia trachomatis	813	NA
98	ERR033884	Chlamydia trachomatis	813	NA	554	ERR211057	Chlamydia trachomatis	813	NA
99	ERR033887	Chlamydia trachomatis	813	NA	555	ERR211058	Chlamydia trachomatis	813	NA
100	ERR033888	Chlamydia trachomatis	813	NA	556	ERR211059	Chlamydia trachomatis	813	NA
101	ERR033892	Chlamydia trachomatis	813	NA	557	ERR211060	Chlamydia trachomatis	813	NA
102	ERR033893	Chlamydia trachomatis	813	NA	558	ERR211061	Chlamydia trachomatis	813	NA
103	ERR034207	NA	32644	NA	559	ERR211062	Chlamydia trachomatis	813	NA
104	ERR034213	NA	32644	NA	560	ERR211063	Chlamydia trachomatis	813	NA
105	ERR034214	NA	32644	NA	561	ERR211064	Chlamydia trachomatis	813	NA
106	ERR034215	NA	32644	NA	562	ERR278132	Chlamydia trachomatis	813	NA
107	ERR034216	NA	32644	NA	563	ERR278133	Chlamydia trachomatis	813	NA
108	ERR034217	NA	32644	NA	564	ERR278134	Chlamydia trachomatis	813	NA
109	ERR034218	NA	32644	NA	565	ERR278135	Chlamydia trachomatis	813	NA
110	ERR034219	NA	32644	NA	566	ERR278136	Chlamydia trachomatis	813	NA
111	ERR034339	NA	32644	NA	567	ERR278137	Chlamydia trachomatis	813	NA
112	ERR034341	NA	32644	NA	568	ERR278138	Chlamydia trachomatis	813	NA
113	ERR034345	NA	32644	NA	569	ERR278139	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
114	ERR034346	NA	32644	NA	570	ERR278140	Chlamydia trachomatis	813	NA
115	ERR042039	Chlamydia trachomatis	813	22406642	571	ERR278141	Chlamydia trachomatis	813	NA
116	ERR071989	Chlamydia trachomatis	813	NA	572	ERR278142	Chlamydia trachomatis	813	NA
117	ERR071990	Chlamydia trachomatis	813	23525359	573	ERR278143	Chlamydia trachomatis	813	NA
118	ERR071991	Chlamydia trachomatis	813	23525359	574	ERR278144	Chlamydia trachomatis	813	NA
119	ERR071992	Chlamydia trachomatis	813	23525359	575	ERR278145	Chlamydia trachomatis	813	NA
120	ERR071993	Chlamydia trachomatis	813	NA	576	ERR278146	Chlamydia trachomatis	813	NA
121	ERR071994	Chlamydia trachomatis	813	NA	577	ERR278147	Chlamydia trachomatis	813	NA
122	ERR071995	Chlamydia trachomatis	813	NA	578	ERR278148	Chlamydia trachomatis	813	NA
123	ERR071996	Chlamydia trachomatis	813	NA	579	ERR278149	Chlamydia trachomatis	813	NA
124	ERR108272	Chlamydia trachomatis	813	NA	580	ERR278150	Chlamydia trachomatis	813	NA
125	ERR108273	Chlamydia trachomatis	813	NA	581	ERR278151	Chlamydia trachomatis	813	NA
126	ERR108274	Chlamydia trachomatis	813	NA	582	ERR278152	Chlamydia trachomatis	813	NA
127	ERR108275	Chlamydia trachomatis	813	NA	583	ERR278153	Chlamydia trachomatis	813	NA
128	ERR108276	Chlamydia trachomatis	813	NA	584	ERR278154	Chlamydia trachomatis	813	NA
129	ERR108277	Chlamydia trachomatis	813	NA	585	ERR278157	Chlamydia trachomatis	813	NA
130	ERR108278	Chlamydia trachomatis	813	NA	586	ERR278158	Chlamydia trachomatis	813	NA
131	ERR108279	Chlamydia trachomatis	813	NA	587	ERR278160	Chlamydia trachomatis	813	NA
132	ERR108280	Chlamydia trachomatis	813	NA	588	ERR278161	Chlamydia trachomatis	813	NA
133	ERR108281	Chlamydia trachomatis	813	NA	589	ERR278162	Chlamydia trachomatis	813	NA
134	ERR108282	Chlamydia trachomatis	813	NA	590	ERR278163	Chlamydia trachomatis	813	NA
135	ERR108283	Chlamydia trachomatis	813	NA	591	ERR278164	Chlamydia trachomatis	813	NA
136	ERR108284	Chlamydia trachomatis	813	NA	592	ERR278165	Chlamydia trachomatis	813	NA
137	ERR108285	Chlamydia trachomatis	813	NA	593	ERR278166	Chlamydia trachomatis	813	NA
138	ERR108286	Chlamydia trachomatis	813	NA	594	ERR278167	Chlamydia trachomatis	813	NA
139	ERR108287	Chlamydia trachomatis	813	NA	595	ERR278168	Chlamydia trachomatis	813	NA
140	ERR108288	Chlamydia trachomatis	813	NA	596	ERR278169	Chlamydia trachomatis	813	NA
141	ERR108289	Chlamydia trachomatis	813	NA	597	ERR278171	Chlamydia trachomatis	813	NA
142	ERR108290	Chlamydia trachomatis	813	NA	598	ERR278179	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
143	ERR108291	Chlamydia trachomatis	813	NA	599	ERR278180	Chlamydia trachomatis	813	NA
144	ERR108292	Chlamydia trachomatis	813	NA	600	ERR278181	Chlamydia trachomatis	813	NA
145	ERR108293	Chlamydia trachomatis	813	NA	601	ERR278182	Chlamydia trachomatis	813	NA
146	ERR108294	Chlamydia trachomatis	813	NA	602	ERR278183	Chlamydia trachomatis	813	NA
147	ERR108295	Chlamydia trachomatis	813	NA	603	ERR278184	Chlamydia trachomatis	813	NA
148	ERR108296	Chlamydia trachomatis	813	NA	604	ERR278185	Chlamydia trachomatis	813	NA
149	ERR108297	Chlamydia trachomatis	813	NA	605	ERR278186	Chlamydia trachomatis	813	NA
150	ERR108298	Chlamydia trachomatis	813	NA	606	ERR278187	Chlamydia trachomatis	813	NA
151	ERR108299	Chlamydia trachomatis	813	NA	607	ERR278188	Chlamydia trachomatis	813	NA
152	ERR108300	Chlamydia trachomatis	813	NA	608	ERR278189	Chlamydia trachomatis	813	NA
153	ERR108301	Chlamydia trachomatis	813	NA	609	ERR278190	Chlamydia trachomatis	813	NA
154	ERR108302	Chlamydia trachomatis	813	NA	610	ERR278213	Chlamydia trachomatis	813	NA
155	ERR108303	Chlamydia trachomatis	813	NA	611	ERR278214	Chlamydia trachomatis	813	NA
156	ERR108304	Chlamydia trachomatis	813	NA	612	ERR278215	Chlamydia trachomatis	813	NA
157	ERR108305	Chlamydia trachomatis	813	NA	613	ERR278216	Chlamydia trachomatis	813	NA
158	ERR111553	Chlamydia trachomatis	813	NA	614	ERR278217	Chlamydia trachomatis	813	NA
159	ERR111554	Chlamydia trachomatis	813	NA	615	ERR278218	Chlamydia trachomatis	813	NA
160	ERR111555	Chlamydia trachomatis	813	NA	616	ERR278219	Chlamydia trachomatis	813	NA
161	ERR111556	Chlamydia trachomatis	813	NA	617	ERR278220	Chlamydia trachomatis	813	NA
162	ERR111557	Chlamydia trachomatis	813	NA	618	ERR278221	Chlamydia trachomatis	813	NA
163	ERR111558	Chlamydia trachomatis	813	NA	619	ERR278222	Chlamydia trachomatis	813	NA
164	ERR111559	Chlamydia trachomatis	813	NA	620	ERR278223	Chlamydia trachomatis	813	NA
165	ERR111560	Chlamydia trachomatis	813	NA	621	ERR278224	Chlamydia trachomatis	813	NA
166	ERR111561	Chlamydia trachomatis	813	NA	622	ERR348835	Chlamydia trachomatis	813	NA
167	ERR111562	Chlamydia trachomatis	813	23525359	623	ERR348836	Chlamydia trachomatis	813	NA
168	ERR111563	Chlamydia trachomatis	813	23525359	624	ERR348837	Chlamydia trachomatis	813	NA
169	ERR111564	Chlamydia trachomatis	813	NA	625	ERR348838	Chlamydia trachomatis	813	NA
170	ERR111565	Chlamydia trachomatis	813	23525359	626	ERR348839	Chlamydia trachomatis	813	NA
171	ERR111566	Chlamydia trachomatis	813	23525359	627	ERR348840	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
172	ERR111567	Chlamydia trachomatis	813	NA	628	ERR348841	Chlamydia trachomatis	813	NA
173	ERR111568	Chlamydia trachomatis	813	NA	629	ERR348842	Chlamydia trachomatis	813	NA
174	ERR111569	Chlamydia trachomatis	813	NA	630	ERR348843	Chlamydia trachomatis	813	NA
175	ERR111570	Chlamydia trachomatis	813	23525359	631	ERR348844	Chlamydia trachomatis	813	NA
176	ERR111572	Chlamydia trachomatis	813	23525359	632	ERR348845	Chlamydia trachomatis	813	NA
177	ERR111573	Chlamydia trachomatis	813	23525359	633	ERR348846	Chlamydia trachomatis	813	NA
178	ERR111574	Chlamydia trachomatis	813	NA	634	ERR348847	Chlamydia trachomatis	813	NA
179	ERR111575	Chlamydia trachomatis	813	NA	635	ERR348848	Chlamydia trachomatis	813	NA
180	ERR111576	Chlamydia trachomatis	813	NA	636	ERR348849	Chlamydia trachomatis	813	NA
181	ERR111577	Chlamydia trachomatis	813	NA	637	ERR348850	Chlamydia trachomatis	813	NA
182	ERR111578	Chlamydia trachomatis	813	NA	638	ERR348851	Chlamydia trachomatis	813	NA
183	ERR111579	Chlamydia trachomatis	813	NA	639	ERR348852	Chlamydia trachomatis	813	NA
184	ERR111581	Chlamydia trachomatis	813	NA	640	ERR348853	Chlamydia trachomatis	813	NA
185	ERR111582	Chlamydia trachomatis	813	NA	641	ERR348854	Chlamydia trachomatis	813	NA
186	ERR111583	Chlamydia trachomatis	813	NA	642	ERR348855	Chlamydia trachomatis	813	NA
187	ERR111584	Chlamydia trachomatis	813	NA	643	ERR348856	Chlamydia trachomatis	813	NA
188	ERR111585	Chlamydia trachomatis	813	NA	644	ERR348857	Chlamydia trachomatis	813	NA
189	ERR111586	Chlamydia trachomatis	813	NA	645	ERR348858	Chlamydia trachomatis	813	NA
190	ERR111587	Chlamydia trachomatis	813	NA	646	ERR348859	Chlamydia trachomatis	813	NA
191	ERR111588	Chlamydia trachomatis	813	NA	647	ERR348860	Chlamydia trachomatis	813	NA
192	ERR111589	Chlamydia trachomatis	813	NA	648	ERR348861	Chlamydia trachomatis	813	NA
193	ERR111590	Chlamydia trachomatis	813	NA	649	ERR351522	Chlamydia trachomatis	813	NA
194	ERR111591	Chlamydia trachomatis	813	NA	650	ERR351523	Chlamydia trachomatis	813	NA
195	ERR111592	Chlamydia trachomatis	813	NA	651	ERR351524	Chlamydia trachomatis	813	NA
196	ERR111593	Chlamydia trachomatis	813	NA	652	ERR351525	Chlamydia trachomatis	813	NA
197	ERR111594	Chlamydia trachomatis	813	NA	653	ERR351526	Chlamydia trachomatis	813	NA
198	ERR111595	Chlamydia trachomatis	813	NA	654	ERR351527	Chlamydia trachomatis	813	NA
199	ERR111596	Chlamydia trachomatis	813	NA	655	ERR351528	Chlamydia trachomatis	813	NA
200	ERR111597	Chlamydia trachomatis	813	NA	656	ERR351529	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
201	ERR111598	Chlamydia trachomatis	813	NA	657	ERR351530	Chlamydia trachomatis	813	NA
202	ERR111599	Chlamydia trachomatis	813	NA	658	ERR351531	Chlamydia trachomatis	813	NA
203	ERR111600	Chlamydia trachomatis	813	NA	659	ERR351532	Chlamydia trachomatis	813	NA
204	ERR111601	Chlamydia trachomatis	813	23525359	660	ERR351533	Chlamydia trachomatis	813	NA
205	ERR111602	Chlamydia trachomatis	813	23525359	661	ERR351534	Chlamydia trachomatis	813	NA
206	ERR111603	Chlamydia trachomatis	813	23525359	662	ERR351535	Chlamydia trachomatis	813	NA
207	ERR111604	Chlamydia trachomatis	813	23525359	663	ERR386222	Chlamydia trachomatis	471473	NA
208	ERR111605	Chlamydia trachomatis	813	NA	664	ERR386223	Chlamydia trachomatis	471473	NA
209	ERR111606	Chlamydia trachomatis	813	NA	665	ERR386224	Chlamydia trachomatis	471473	NA
210	ERR111608	Chlamydia trachomatis	813	NA	666	ERR386225	Chlamydia trachomatis	471473	NA
211	ERR111609	Chlamydia trachomatis	813	NA	667	ERR386226	Chlamydia muridarum	243161	NA
212	ERR111610	Chlamydia trachomatis	813	NA	668	ERR386227	Chlamydia trachomatis	471473	NA
213	ERR111611	Chlamydia trachomatis	813	23525359	669	ERR386228	Chlamydia trachomatis	471473	NA
214	ERR111612	Chlamydia trachomatis	813	23525359	670	ERR386229	Chlamydia trachomatis	471473	NA
215	ERR111613	Chlamydia trachomatis	813	23525359	671	ERR386230	Chlamydia trachomatis	471473	NA
216	ERR111615	Chlamydia trachomatis	813	NA	672	ERR386231	Chlamydia trachomatis	471473	NA
217	ERR111616	Chlamydia trachomatis	813	NA	673	ERR386232	Chlamydia trachomatis	471473	NA
218	ERR111617	Chlamydia trachomatis	813	NA	674	ERR386233	Chlamydia trachomatis	471473	NA
219	ERR111618	Chlamydia trachomatis	813	NA	675	ERR459459	Chlamydia trachomatis	813	NA
220	ERR111619	Chlamydia trachomatis	813	NA	676	ERR459460	Chlamydia trachomatis	813	NA
221	ERR111620	Chlamydia trachomatis	813	NA	677	ERR459461	Chlamydia trachomatis	813	NA
222	ERR111621	Chlamydia trachomatis	813	NA	678	ERR459462	Chlamydia trachomatis	813	NA
223	ERR111622	Chlamydia trachomatis	813	NA	679	ERR459463	Chlamydia trachomatis	813	NA
224	ERR111623	Chlamydia trachomatis	813	NA	680	ERR459464	Chlamydia trachomatis	813	NA
225	ERR111624	Chlamydia trachomatis	813	NA	681	ERR459465	Chlamydia trachomatis	813	NA
226	ERR111625	Chlamydia trachomatis	813	NA	682	ERR459466	Chlamydia trachomatis	813	NA
227	ERR111626	Chlamydia trachomatis	813	NA	683	ERR459467	Chlamydia trachomatis	813	NA
228	ERR111627	Chlamydia trachomatis	813	NA	684	ERR459468	Chlamydia trachomatis	813	NA
229	ERR111628	Chlamydia trachomatis	813	NA	685	ERR459469	Chlamydia trachomatis	813	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
230	ERR111629	Chlamydia trachomatis	813	NA	686	ERR459470	Chlamydia trachomatis	813	NA
231	ERR111630	Chlamydia trachomatis	813	NA	687	ERR459471	Chlamydia trachomatis	813	NA
232	ERR111631	Chlamydia trachomatis	813	NA	688	ERR459472	Chlamydia trachomatis	813	NA
233	ERR111634	Chlamydia trachomatis	813	NA	689	ERR516392	Chlamydia trachomatis	813	NA
234	ERR111635	Chlamydia trachomatis	813	NA	690	ERR516393	Chlamydia trachomatis	813	NA
235	ERR111636	Chlamydia trachomatis	813	NA	691	ERR516394	Chlamydia trachomatis	813	NA
236	ERR140752	Chlamydia trachomatis	813	NA	692	ERR558490	Chlamydia trachomatis	813	NA
237	ERR140754	Chlamydia trachomatis	813	NA	693	ERR558494	Chlamydia trachomatis	813	NA
238	ERR140755	Chlamydia trachomatis	813	NA	694	ERR558495	Chlamydia trachomatis	813	NA
239	ERR140756	Chlamydia trachomatis	813	NA	695	ERR558496	Chlamydia trachomatis	813	NA
240	ERR140757	Chlamydia trachomatis	813	NA	696	ERR558497	Chlamydia trachomatis	813	NA
241	ERR140758	Chlamydia trachomatis	813	NA	697	ERR558498	Chlamydia trachomatis	813	NA
242	ERR140759	Chlamydia trachomatis	813	NA	698	ERR558499	Chlamydia trachomatis	813	NA
243	ERR140760	Chlamydia trachomatis	813	NA	699	ERR558500	Chlamydia trachomatis	813	NA
244	ERR140762	Chlamydia trachomatis	813	NA	700	ERR558501	Chlamydia trachomatis	813	NA
245	ERR140763	Chlamydia trachomatis	813	NA	701	ERR558502	Chlamydia trachomatis	813	NA
246	ERR140764	Chlamydia trachomatis	813	NA	702	ERR558503	Chlamydia trachomatis	813	NA
247	ERR140766	Chlamydia trachomatis	813	23525359	703	ERR558504	Chlamydia trachomatis	813	NA
248	ERR140774	Chlamydia trachomatis	813	NA	704	ERR558505	Chlamydia trachomatis	813	NA
249	ERR140781	Chlamydia trachomatis	813	NA	705	ERR558506	Chlamydia trachomatis	813	NA
250	ERR140786	Chlamydia trachomatis	813	NA	706	ERR658357	Chlamydia trachomatis	471473	NA
251	ERR140795	Chlamydia trachomatis	813	NA	707	ERR658358	Chlamydia trachomatis	471473	NA
252	ERR140796	Chlamydia trachomatis	813	NA	708	ERR658359	Chlamydia trachomatis	471473	NA
253	ERR140797	Chlamydia trachomatis	813	NA	709	ERR658360	Chlamydia trachomatis	471473	NA
254	ERR140798	Chlamydia trachomatis	813	NA	710	ERR658374	Chlamydia trachomatis	471473	NA
255	ERR140799	Chlamydia trachomatis	813	NA	711	ERR658376	Chlamydia trachomatis	471473	NA
256	ERR140800	Chlamydia trachomatis	813	NA	712	ERR658501	Chlamydia trachomatis	471473	NA
257	ERR140801	Chlamydia trachomatis	813	NA	713	ERR658503	Chlamydia trachomatis	471473	NA
258	ERR140802	Chlamydia trachomatis	813	NA	714	ERR658532	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
259	ERR140803	Chlamydia trachomatis	813	NA	715	ERR658543	Chlamydia trachomatis	471473	NA
260	ERR140804	Chlamydia trachomatis	813	NA	716	ERR658544	Chlamydia trachomatis	471473	NA
261	ERR140805	Chlamydia trachomatis	813	NA	717	ERR658548	Chlamydia trachomatis	471473	NA
262	ERR140806	Chlamydia trachomatis	813	NA	718	ERR658566	Chlamydia trachomatis	471473	NA
263	ERR140807	Chlamydia trachomatis	813	NA	719	ERR658578	Chlamydia trachomatis	471473	NA
264	ERR140808	Chlamydia trachomatis	813	NA	720	ERR658580	Chlamydia trachomatis	471473	NA
265	ERR140809	Chlamydia trachomatis	813	NA	721	ERR658581	Chlamydia trachomatis	471473	NA
266	ERR140810	Chlamydia trachomatis	813	NA	722	ERR658582	Chlamydia trachomatis	471473	NA
267	ERR140812	Chlamydia trachomatis	813	NA	723	ERR658583	Chlamydia trachomatis	471473	NA
268	ERR140813	Chlamydia trachomatis	813	NA	724	ERR658584	Chlamydia trachomatis	471473	NA
269	ERR140814	Chlamydia trachomatis	813	NA	725	ERR658585	Chlamydia trachomatis	471473	NA
270	ERR140815	Chlamydia trachomatis	813	NA	726	ERR658589	Chlamydia trachomatis	471473	NA
271	ERR140816	Chlamydia trachomatis	813	NA	727	ERR658617	Chlamydia trachomatis	471473	NA
272	ERR140817	Chlamydia trachomatis	813	NA	728	ERR658619	Chlamydia trachomatis	471473	NA
273	ERR140818	Chlamydia trachomatis	813	NA	729	ERR658626	Chlamydia trachomatis	471473	NA
274	ERR140819	Chlamydia trachomatis	813	NA	730	ERR658635	Chlamydia trachomatis	471473	NA
275	ERR140820	Chlamydia trachomatis	813	NA	731	ERR658639	Chlamydia trachomatis	471473	NA
276	ERR140821	Chlamydia trachomatis	813	NA	732	ERR658640	Chlamydia trachomatis	471473	NA
277	ERR140822	Chlamydia trachomatis	813	NA	733	ERR658646	Chlamydia trachomatis	471473	NA
278	ERR140823	Chlamydia trachomatis	813	NA	734	ERR658652	Chlamydia trachomatis	471473	NA
279	ERR140824	Chlamydia trachomatis	813	NA	735	ERR658654	Chlamydia trachomatis	471473	NA
280	ERR140825	Chlamydia trachomatis	813	NA	736	ERR658655	Chlamydia trachomatis	471473	NA
281	ERR140826	Chlamydia trachomatis	813	NA	737	ERR658656	Chlamydia trachomatis	471473	NA
282	ERR140827	Chlamydia trachomatis	813	NA	738	ERR658657	Chlamydia trachomatis	471473	NA
283	ERR140828	Chlamydia trachomatis	813	NA	739	ERR658658	Chlamydia trachomatis	471473	NA
284	ERR140829	Chlamydia trachomatis	813	NA	740	ERR658660	Chlamydia trachomatis	471473	NA
285	ERR140832	Chlamydia trachomatis	813	NA	741	ERR658662	Chlamydia trachomatis	471473	NA
286	ERR140835	Chlamydia trachomatis	813	NA	742	ERR658664	Chlamydia trachomatis	471473	NA
287	ERR140836	Chlamydia trachomatis	813	NA	743	ERR658665	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
288	ERR140837	Chlamydia trachomatis	813	NA	744	ERR658666	Chlamydia trachomatis	471473	NA
289	ERR140838	Chlamydia trachomatis	813	NA	745	ERR658668	Chlamydia trachomatis	471473	NA
290	ERR140839	Chlamydia trachomatis	813	NA	746	ERR658671	Chlamydia trachomatis	471473	NA
291	ERR140840	Chlamydia trachomatis	813	NA	747	ERR658672	Chlamydia trachomatis	471473	NA
292	ERR140841	Chlamydia trachomatis	813	NA	748	ERR658673	Chlamydia trachomatis	471473	NA
293	ERR140842	Chlamydia trachomatis	813	NA	749	ERR658674	Chlamydia trachomatis	471473	NA
294	ERR140843	Chlamydia trachomatis	813	NA	750	ERR658677	Chlamydia trachomatis	471473	NA
295	ERR140845	Chlamydia trachomatis	813	NA	751	ERR658685	Chlamydia trachomatis	471473	NA
296	ERR140846	Chlamydia trachomatis	813	NA	752	ERR658688	Chlamydia trachomatis	471473	NA
297	ERR140847	Chlamydia trachomatis	813	NA	753	ERR658689	Chlamydia trachomatis	471473	NA
298	ERR164645	Chlamydia trachomatis	813	NA	754	ERR658690	Chlamydia trachomatis	471473	NA
299	ERR164646	Chlamydia trachomatis	813	NA	755	ERR658691	Chlamydia trachomatis	471473	NA
300	ERR164647	Chlamydia trachomatis	813	NA	756	ERR658692	Chlamydia trachomatis	471473	NA
301	ERR164648	Chlamydia trachomatis	813	NA	757	ERR658693	Chlamydia trachomatis	471473	NA
302	ERR164649	Chlamydia trachomatis	813	NA	758	ERR658695	Chlamydia trachomatis	471473	NA
303	ERR164650	Chlamydia trachomatis	813	NA	759	ERR658696	Chlamydia trachomatis	471473	NA
304	ERR164651	Chlamydia trachomatis	813	NA	760	ERR658697	Chlamydia trachomatis	471473	NA
305	ERR164654	Chlamydia trachomatis	813	NA	761	ERR658698	Chlamydia trachomatis	471473	NA
306	ERR164655	Chlamydia trachomatis	813	NA	762	ERR658699	Chlamydia trachomatis	471473	NA
307	ERR164656	Chlamydia trachomatis	813	NA	763	ERR658700	Chlamydia trachomatis	471473	NA
308	ERR164657	Chlamydia trachomatis	813	NA	764	ERR658701	Chlamydia trachomatis	471473	NA
309	ERR164658	Chlamydia trachomatis	813	NA	765	ERR658702	Chlamydia trachomatis	471473	NA
310	ERR164659	Chlamydia trachomatis	813	23525359	766	ERR658703	Chlamydia trachomatis	471473	NA
311	ERR164660	Chlamydia trachomatis	813	NA	767	ERR658704	Chlamydia trachomatis	471473	NA
312	ERR164661	Chlamydia trachomatis	813	23525359	768	ERR658705	Chlamydia trachomatis	471473	NA
313	ERR164662	Chlamydia trachomatis	813	23525359	769	ERR658707	Chlamydia trachomatis	471473	NA
314	ERR164663	Chlamydia trachomatis	813	23525359	770	ERR658708	Chlamydia trachomatis	471473	NA
315	ERR164665	Chlamydia trachomatis	813	23525359	771	ERR658713	Chlamydia trachomatis	471473	NA
316	ERR164666	Chlamydia trachomatis	813	NA	772	ERR658717	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
317	ERR164669	Chlamydia trachomatis	813	NA	773	ERR658720	Chlamydia trachomatis	471473	NA
318	ERR164670	Chlamydia trachomatis	813	NA	774	ERR658721	Chlamydia trachomatis	471473	NA
319	ERR164672	Chlamydia trachomatis	813	NA	775	ERR658724	Chlamydia trachomatis	471473	NA
320	ERR164673	Chlamydia trachomatis	813	NA	776	ERR658725	Chlamydia trachomatis	471473	NA
321	ERR164674	Chlamydia trachomatis	813	NA	777	ERR658726	Chlamydia trachomatis	471473	NA
322	ERR164675	Chlamydia trachomatis	813	NA	778	ERR658727	Chlamydia trachomatis	471473	NA
323	ERR164676	Chlamydia trachomatis	813	NA	779	ERR658728	Chlamydia trachomatis	471473	NA
324	ERR164677	Chlamydia trachomatis	813	NA	780	ERR658732	Chlamydia trachomatis	471473	NA
325	ERR164678	Chlamydia trachomatis	813	NA	781	ERR658733	Chlamydia trachomatis	471473	NA
326	ERR164679	Chlamydia trachomatis	813	NA	782	ERR658735	Chlamydia trachomatis	471473	NA
327	ERR164680	Chlamydia trachomatis	813	NA	783	ERR658737	Chlamydia trachomatis	471473	NA
328	ERR164681	Chlamydia trachomatis	813	NA	784	ERR658740	Chlamydia trachomatis	471473	NA
329	ERR164682	Chlamydia trachomatis	813	NA	785	ERR658743	Chlamydia trachomatis	471473	NA
330	ERR164683	Chlamydia trachomatis	813	NA	786	ERR658751	Chlamydia trachomatis	471473	NA
331	ERR164684	Chlamydia trachomatis	813	NA	787	ERR658754	Chlamydia trachomatis	471473	NA
332	ERR164685	Chlamydia trachomatis	813	NA	788	ERR658759	Chlamydia trachomatis	471473	NA
333	ERR164686	Chlamydia trachomatis	813	NA	789	ERR658761	Chlamydia trachomatis	471473	NA
334	ERR164687	Chlamydia trachomatis	813	NA	790	ERR658762	Chlamydia trachomatis	471473	NA
335	ERR164688	Chlamydia trachomatis	813	NA	791	ERR658781	Chlamydia trachomatis	471473	NA
336	ERR164689	Chlamydia trachomatis	813	NA	792	ERR658782	Chlamydia trachomatis	471473	NA
337	ERR164690	Chlamydia trachomatis	813	NA	793	ERR658783	Chlamydia trachomatis	471473	NA
338	ERR164691	Chlamydia trachomatis	813	NA	794	ERR658785	Chlamydia trachomatis	471473	NA
339	ERR164692	Chlamydia trachomatis	813	NA	795	ERR658786	Chlamydia trachomatis	471473	NA
340	ERR164835	Chlamydia trachomatis	471473	NA	796	ERR658787	Chlamydia trachomatis	471473	NA
341	ERR164836	Chlamydia trachomatis	471473	NA	797	ERR658788	Chlamydia trachomatis	471473	NA
342	ERR164837	Chlamydia trachomatis	471473	NA	798	ERR658789	Chlamydia trachomatis	471473	NA
343	ERR164838	Chlamydia trachomatis	471473	NA	799	ERR658790	Chlamydia trachomatis	471473	NA
344	ERR164846	Chlamydia trachomatis	471473	NA	800	ERR658792	Chlamydia trachomatis	471473	NA
345	ERR164847	Chlamydia trachomatis	471473	NA	801	ERR658793	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
346	ERR173901	Chlamydia trachomatis	813	23525359	802	ERR658795	Chlamydia trachomatis	471473	NA
347	ERR173903	Chlamydia trachomatis	813	NA	803	ERR658798	Chlamydia trachomatis	471473	NA
348	ERR173904	Chlamydia trachomatis	813	NA	804	ERR658801	Chlamydia trachomatis	471473	NA
349	ERR173905	Chlamydia trachomatis	813	NA	805	ERR658802	Chlamydia trachomatis	471473	NA
350	ERR173906	Chlamydia trachomatis	813	NA	806	ERR658804	Chlamydia trachomatis	471473	NA
351	ERR173907	Chlamydia trachomatis	813	NA	807	ERR658805	Chlamydia trachomatis	471473	NA
352	ERR173908	Chlamydia trachomatis	813	NA	808	ERR658806	Chlamydia trachomatis	471473	NA
353	ERR173909	Chlamydia trachomatis	813	NA	809	ERR658809	Chlamydia trachomatis	471473	NA
354	ERR175560	Chlamydia trachomatis	813	NA	810	ERR658810	Chlamydia trachomatis	471473	NA
355	ERR175561	Chlamydia trachomatis	813	NA	811	ERR658815	Chlamydia trachomatis	471473	NA
356	ERR175562	Chlamydia trachomatis	813	NA	812	ERR658817	Chlamydia trachomatis	471473	NA
357	ERR175563	Chlamydia trachomatis	813	NA	813	ERR658818	Chlamydia trachomatis	471473	NA
358	ERR175564	Chlamydia trachomatis	813	NA	814	ERR658819	Chlamydia trachomatis	471473	NA
359	ERR175565	Chlamydia trachomatis	813	NA	815	ERR658820	Chlamydia trachomatis	471473	NA
360	ERR175566	Chlamydia trachomatis	813	NA	816	ERR658823	Chlamydia trachomatis	471473	NA
361	ERR175567	Chlamydia trachomatis	813	NA	817	ERR658824	Chlamydia trachomatis	471473	NA
362	ERR175568	Chlamydia trachomatis	813	NA	818	ERR658825	Chlamydia trachomatis	471473	NA
363	ERR175569	Chlamydia trachomatis	813	NA	819	ERR658826	Chlamydia trachomatis	471473	NA
364	ERR175570	Chlamydia trachomatis	813	NA	820	ERR658829	Chlamydia trachomatis	471473	NA
365	ERR175571	Chlamydia trachomatis	813	NA	821	ERR658830	Chlamydia trachomatis	471473	NA
366	ERR175572	Chlamydia trachomatis	813	NA	822	ERR658831	Chlamydia trachomatis	471473	NA
367	ERR175573	Chlamydia trachomatis	813	NA	823	ERR658832	Chlamydia trachomatis	471473	NA
368	ERR175574	Chlamydia trachomatis	813	NA	824	ERR658835	Chlamydia trachomatis	471473	NA
369	ERR175575	Chlamydia trachomatis	813	NA	825	ERR658836	Chlamydia trachomatis	471473	NA
370	ERR175576	Chlamydia trachomatis	813	NA	826	ERR658837	Chlamydia trachomatis	471473	NA
371	ERR175577	Chlamydia trachomatis	813	NA	827	ERR658838	Chlamydia trachomatis	471473	NA
372	ERR175578	Chlamydia trachomatis	813	NA	828	ERR658839	Chlamydia trachomatis	471473	NA
373	ERR175579	Chlamydia trachomatis	813	NA	829	ERR658841	Chlamydia trachomatis	471473	NA
374	ERR175580	Chlamydia trachomatis	813	NA	830	ERR658843	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
375	ERR175581	Chlamydia trachomatis	813	NA	831	ERR658844	Chlamydia trachomatis	471473	NA
376	ERR175582	Chlamydia trachomatis	813	NA	832	ERR658845	Chlamydia trachomatis	471473	NA
377	ERR175583	Chlamydia trachomatis	813	NA	833	ERR658846	Chlamydia trachomatis	471473	NA
378	ERR175584	Chlamydia trachomatis	813	NA	834	ERR658847	Chlamydia trachomatis	471473	NA
379	ERR175585	Chlamydia trachomatis	813	NA	835	ERR658849	Chlamydia trachomatis	471473	NA
380	ERR175586	Chlamydia trachomatis	813	NA	836	ERR658850	Chlamydia trachomatis	471473	NA
381	ERR175587	Chlamydia trachomatis	813	NA	837	ERR658851	Chlamydia trachomatis	471473	NA
382	ERR175588	Chlamydia trachomatis	813	NA	838	ERR658852	Chlamydia trachomatis	471473	NA
383	ERR175589	Chlamydia trachomatis	813	NA	839	ERR658853	Chlamydia trachomatis	471473	NA
384	ERR175590	Chlamydia trachomatis	813	NA	840	ERR658854	Chlamydia trachomatis	471473	NA
385	ERR175591	Chlamydia trachomatis	813	NA	841	ERR658855	Chlamydia trachomatis	471473	NA
386	ERR175592	Chlamydia trachomatis	813	NA	842	ERR658856	Chlamydia trachomatis	471473	NA
387	ERR175593	Chlamydia trachomatis	813	NA	843	ERR658858	Chlamydia trachomatis	471473	NA
388	ERR175594	Chlamydia trachomatis	813	NA	844	ERR658859	Chlamydia trachomatis	471473	NA
389	ERR175595	Chlamydia trachomatis	813	NA	845	ERR658860	Chlamydia trachomatis	471473	NA
390	ERR175596	Chlamydia trachomatis	813	NA	846	ERR658861	Chlamydia trachomatis	471473	NA
391	ERR175597	Chlamydia trachomatis	813	NA	847	ERR658862	Chlamydia trachomatis	471473	NA
392	ERR175598	Chlamydia trachomatis	813	NA	848	ERR658863	Chlamydia trachomatis	471473	NA
393	ERR175599	Chlamydia trachomatis	813	NA	849	ERR658866	Chlamydia trachomatis	471473	NA
394	ERR175600	Chlamydia trachomatis	813	NA	850	ERR658867	Chlamydia trachomatis	471473	NA
395	ERR175601	Chlamydia trachomatis	813	NA	851	ERR658869	Chlamydia trachomatis	471473	NA
396	ERR175602	Chlamydia trachomatis	813	NA	852	ERR658871	Chlamydia trachomatis	471473	NA
397	ERR175603	Chlamydia trachomatis	813	NA	853	ERR658872	Chlamydia trachomatis	471473	NA
398	ERR175604	Chlamydia trachomatis	813	NA	854	ERR658874	Chlamydia trachomatis	471473	NA
399	ERR175608	Chlamydia trachomatis	813	NA	855	ERR658876	Chlamydia trachomatis	471473	NA
400	ERR175612	Chlamydia trachomatis	813	NA	856	ERR658883	Chlamydia trachomatis	471473	NA
401	ERR175615	Chlamydia trachomatis	813	NA	857	ERR658890	Chlamydia trachomatis	471473	NA
402	ERR175616	Chlamydia trachomatis	813	NA	858	ERR658891	Chlamydia trachomatis	471473	NA
403	ERR175618	Chlamydia trachomatis	813	NA	859	ERR658900	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
404	ERR175619	Chlamydia trachomatis	813	NA	860	ERR658901	Chlamydia trachomatis	471473	NA
405	ERR175621	Chlamydia trachomatis	813	NA	861	ERR658902	Chlamydia trachomatis	471473	NA
406	ERR175622	Chlamydia trachomatis	813	NA	862	ERR658906	Chlamydia trachomatis	471473	NA
407	ERR175623	Chlamydia trachomatis	813	NA	863	ERR658908	Chlamydia trachomatis	471473	NA
408	ERR175625	Chlamydia trachomatis	813	NA	864	ERR658913	Chlamydia trachomatis	471473	NA
409	ERR175626	Chlamydia trachomatis	813	NA	865	ERR658919	Chlamydia trachomatis	471473	NA
410	ERR175627	Chlamydia trachomatis	813	NA	866	ERR658920	Chlamydia trachomatis	471473	NA
411	ERR175629	Chlamydia trachomatis	813	NA	867	ERR658921	Chlamydia trachomatis	471473	NA
412	ERR175630	Chlamydia trachomatis	813	NA	868	ERR658927	Chlamydia trachomatis	471473	NA
413	ERR175631	Chlamydia trachomatis	813	NA	869	ERR658930	Chlamydia trachomatis	471473	NA
414	ERR175632	Chlamydia trachomatis	813	NA	870	ERR658933	Chlamydia trachomatis	471473	NA
415	ERR175633	Chlamydia trachomatis	813	NA	871	ERR658935	Chlamydia trachomatis	471473	NA
416	ERR175636	Chlamydia trachomatis	813	NA	872	ERR658936	Chlamydia trachomatis	471473	NA
417	ERR175637	Chlamydia trachomatis	813	NA	873	ERR658939	Chlamydia trachomatis	471473	NA
418	ERR175638	Chlamydia trachomatis	813	NA	874	ERR658942	Chlamydia trachomatis	471473	NA
419	ERR175640	Chlamydia trachomatis	813	NA	875	ERR658943	Chlamydia trachomatis	471473	NA
420	ERR175641	Chlamydia trachomatis	813	NA	876	ERR658944	Chlamydia trachomatis	471473	NA
421	ERR175643	Chlamydia trachomatis	813	NA	877	ERR658945	Chlamydia trachomatis	471473	NA
422	ERR175646	Chlamydia trachomatis	813	NA	878	ERR658946	Chlamydia trachomatis	471473	NA
423	ERR175649	Chlamydia trachomatis	813	NA	879	ERR658948	Chlamydia trachomatis	471473	NA
424	ERR175650	Chlamydia trachomatis	813	NA	880	ERR658949	Chlamydia trachomatis	471473	NA
425	ERR175651	Chlamydia trachomatis	813	NA	881	ERR658951	Chlamydia trachomatis	471473	NA
426	ERR175652	Chlamydia trachomatis	813	NA	882	ERR658953	Chlamydia trachomatis	471473	NA
427	ERR175653	Chlamydia trachomatis	813	NA	883	ERR658954	Chlamydia trachomatis	471473	NA
428	ERR175654	Chlamydia trachomatis	813	NA	884	ERR658955	Chlamydia trachomatis	471473	NA
429	ERR189726	Chlamydia trachomatis	813	NA	885	ERR658956	Chlamydia trachomatis	471473	NA
430	ERR189727	Chlamydia trachomatis	813	NA	886	ERR658957	Chlamydia trachomatis	471473	NA
431	ERR189728	Chlamydia trachomatis	813	NA	887	ERR658958	Chlamydia trachomatis	471473	NA
432	ERR189729	Chlamydia trachomatis	813	NA	888	ERR658959	Chlamydia trachomatis	471473	NA

№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed	№	Номер запуска	Наименование возбудителя	№ таксона	Номер PubMed
433	ERR189730	Chlamydia trachomatis	813	NA	889	ERR658960	Chlamydia trachomatis	471473	NA
434	ERR189731	Chlamydia trachomatis	813	NA	890	ERR658961	Chlamydia trachomatis	471473	NA
435	ERR189732	Chlamydia trachomatis	813	NA	891	ERR658962	Chlamydia trachomatis	471473	NA
436	ERR189733	Chlamydia trachomatis	813	NA	892	ERR658963	Chlamydia trachomatis	471473	NA
437	ERR189734	Chlamydia trachomatis	813	NA	893	ERR658964	Chlamydia trachomatis	471473	NA
438	ERR189735	Chlamydia trachomatis	813	NA	894	ERR658967	Chlamydia trachomatis	471473	NA
439	ERR189736	Chlamydia trachomatis	813	NA	895	ERR658968	Chlamydia trachomatis	471473	NA
440	ERR189737	Chlamydia trachomatis	813	NA	896	ERR658969	Chlamydia trachomatis	471473	NA
441	ERR189738	Chlamydia trachomatis	813	NA	897	ERR658970	Chlamydia trachomatis	471473	NA
442	ERR189739	Chlamydia trachomatis	813	NA	898	ERR658977	Chlamydia trachomatis	471473	NA
443	ERR189740	Chlamydia trachomatis	813	NA	899	ERR658979	Chlamydia trachomatis	471473	NA
444	ERR189741	Chlamydia trachomatis	813	NA	900	ERR658981	Chlamydia trachomatis	471473	NA
445	ERR189742	Chlamydia trachomatis	813	NA	901	ERR658983	Chlamydia trachomatis	471473	NA
446	ERR189743	Chlamydia trachomatis	813	NA	902	ERR658990	Chlamydia trachomatis	471473	NA
447	ERR189744	Chlamydia trachomatis	813	NA	903	ERR658991	Chlamydia trachomatis	471473	NA
448	ERR189745	Chlamydia trachomatis	813	NA	904	ERR658993	Chlamydia trachomatis	471473	NA
449	ERR189746	Chlamydia trachomatis	813	NA	905	ERR034344	NA	32644	NA
450	ERR189747	Chlamydia trachomatis	813	NA	906	ERR658631	Chlamydia trachomatis	471473	NA
451	ERR189748	Chlamydia trachomatis	813	NA	907	ERR658888	Chlamydia trachomatis	471473	NA
452	ERR189750	Chlamydia trachomatis	813	NA	908	ERR658965	Chlamydia trachomatis	471473	NA
453	ERR189751	Chlamydia trachomatis	813	NA	909	ERR658739	Chlamydia trachomatis	471473	NA
454	ERR189752	Chlamydia trachomatis	813	NA	910	ERR658648	Chlamydia trachomatis	471473	NA
455	ERR189753	Chlamydia trachomatis	813	NA	911	ERR658807	Chlamydia trachomatis	471473	NA
456	ERR189754	Chlamydia trachomatis	813	NA	912	ERR658994	Chlamydia trachomatis	471473	NA