DOI: 10.56871/RBR.2023.58.16.012
УДК 579.887.111+579.61

МИКОПЛАЗМЫ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (ЛЕКЦИЯ)

© Дмитрий Павлович Гладин[1], Надежда Сергеевна Козлова[2], Инна Александровна Эйдельштейн[3], Алексей Александрович Мартинович[3], Дмитрий Геннадьевич Борухович[4], Наталья Петровна Кириллова[1], Анна Владимировна Зачиняева[1], Анна Николаевна Андреева[1], Марина Юрьевна Комиссарова[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; 191015, ул. Кирочная, 41
[3] НИИ антимикробной химиотерапии. 214019, Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Кирова, 46А
[4] Кожно-венерологический диспансер № 11. 191187, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 1

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н, доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Гладин Д.П., Козлова Н.С., Эйдельштейн И.А., Мартинович А.А., Борухович Д.Г., Кириллова Н.П., Зачиняева А.В., Андреева А.Н., Комиссарова М.Ю. Микоплазмы. Биологические свойства (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 103–115. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2023.58.16.012

Поступила: 29.09.2023 **Одобрена: 06.11.2023** **Принята к печати: 20.12.2023**

Резюме. Микоплазмы представляют собой уникальную группу прокариот, отличительным признаком которых является отсутствие клеточной стенки. К особенностям микоплазм относятся также минимальный набор органоидов, наличие стеролов в составе цитоплазматической мембраны, которые сами микроорганизмы синтезировать не могут, наименьший из известных самореплицирующихся структур геном, а также мембранный паразитизм. Возрастающий интерес к этим микроорганизмам обусловлен целым рядом факторов: разнообразием биологических свойств, несомненной актуальностью вызываемой ими патологии и многими нерешенными задачами в системе мирового здравоохранения. Наибольшую значимость микоплазмы получили как возбудители урогенитальных и респираторных инфекций, однако широкий спектр факторов вирулентности, присущих этим микроорганизмам, и особенности их взаимодействия с клеточным и гуморальным иммунитетом хозяина обусловливают поражение других органов и систем, связанное с аутоиммунными механизмами и аллергической перестройкой организма. Последние данные говорят о возможном участии микоплазм в процессе канцерогенеза за счет высвобождения белка DnaK, который нарушает способность инфицированной микоплазмой клетки восстанавливать повреждения ДНК за счет уменьшения активности важных клеточных белков, таких как p53. Экологическая пластичность микоплазм обусловливает широкий круг хозяев и их повсеместное распространение, что делает проблему микоплазменных инфекций крайне актуальной практически для любого географического региона.

Ключевые слова: микоплазмы; *Mycoplasma pneumoniae*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; биологические свойства, факторы вирулентности.

MYCOPLASMAS. BIOLOGICAL PROPERTIES (LECTURE)

© Dmitry P. Gladin[1], Nadezhda S. Kozlova[2], Inna A. Edelstein[3], Alexey A. Martinovich[3], Dmitry G. Borukhovich[4], Natalia P. Kirillova[1], Anna V. Zachinyaeva[1], Anna N. Andreeva[1], Marina Yu. Komissarova[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, 195067, Kirochnaya str., 41, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation

[3] Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. Kirova str., 46A, Smolensk, Russian Federation, 214019
[4] Skin and venereological dispensary № 11. Tchaikovsky st., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191187

Contact information: Dmitry P. Gladin — PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

For citation: Gladin DP, Kozlova NS, Edelstein IA, Martinovich AA, Borukhovich DG, Kirillova NP, Zachinyaeva AV, Andreeva AN, Komissarova MYu. Mycoplasmas. Biological properties (lecture) // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):103-115. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2023.58.16.012

Received: 29.09.2023 **Revised: 06.11.2023** **Accepted: 20.12.2023**

Abstract. Mycoplasmas are a unique group of prokaryotes, a characteristic feature of which is the absence of a cell wall. The features of mycoplasmas also include a minimal set of organelles, the presence of sterols in the cytoplasmic membrane, which microorganisms themselves cannot synthesize, the smallest known self-replicating genome structure, as well as membrane parasitism. The growing interest in these microorganisms is due to a number of factors: the variety of biological properties, the undoubted relevance of the pathology caused by them and many unsolved problems in the world health system. Mycoplasmas have received the greatest importance as pathogens of urogenital and respiratory infections, however, a wide range of virulence factors of these microorganisms, features of their interaction with the cellular and humoral immunity of the host causes damage to other organs associated with autoimmune mechanisms and hypersensitivity of the macroorganism. There is information about possible involvement of mycoplasmas in the process of carcinogenesis through the release of the DnaK protein, which impairs the ability of a mycoplasma-infected cell to repair DNA damage by reducing the activity of important cellular proteins such as p53. The ecological plasticity of mycoplasmas, a wide range of hosts and their ubiquity, which actualizes the problem of mycoplasma infections for almost any geographical region.

Key words: *Mycoplasmas; Mycoplasma pneumoniae; Mycoplasma genitalium; Mycoplasma hominis; Ureaplasma urealyticum;* biological properties; virulence factors.

ВВЕДЕНИЕ

Микоплазмы представляют собой эволюционно обособленную группу микроорганизмов, характерной особенностью которых является отсутствие ригидной клеточной стенки. Возрастающий интерес к этой группе прокариот обусловлен уникальностью их биологических свойств, несомненной актуальностью вызываемой ими патологии и целым рядом нерешенных задач в системе мирового здравоохранения. Микоплазмы являются наименьшими по размерам прокариотами, способными самостоятельно размножаться. Они принадлежат к классу *Mollicutes* («мягкая кожа») и эволюционировали регрессивно путем сокращения генома грамположительных бактерий-предшественников [5]. Геном микоплазм является наименьшим из известных самореплицирующихся структур (450–500 мД), что делает эти микроорганизмы чрезвычайно привлекательным и удобным объектом для генетиков и молекулярных биологов при проведении транскрипционного и протеомного анализа. Интересной особенностью генома микоплазм является также отклонение от универсального генетического кода, так как триплет ТГА — стоп-кодон у этих микроорганизмов кодирует триптофан. Микоплазмы широко распространены в природе. Огромный круг хозяев делает их убиквитарными микроорганизмами, поражающими различные виды растений, животных (насекомых, земноводных, рыб, птиц и млекопитающих), в том числе и организм человека. Среди них есть немало видов, которые ведут сапрофитический образ жизни, существуя в почве и воде. Наибольшее значение в патологии человека микоплазмы имеют как возбудители инфекций урогенитального тракта и дыхательных путей, однако спектр патологий, связанный с ними, гораздо шире. Сегодня эти микроорганизмы рассматривают как кофакторы многих патологических состояний и синдромов, среди которых важное место занимают ревматоидный артрит, болезнь Крона и др. Микоплазмы из различных источников спонтанно контаминируют культуры клеток, используемые в вирусологии, существенно осложняя процесс приготовления вакцин и диагностических препаратов [10]. В этиологической структуре пневмоний, особенно среди детей школьного возраста, ведущее место занимает именно *Mycoplasma* (*Mycoplasmoides*) *pneumoniae*, на долю которой в последние годы в период эпидемического подъема приходится от 18 до 44%. Официальная регистрация респираторного микоплазмоза в Российской Федерации не проводится, но, по данным Всемирной организации здравоохранения, в различных странах среди респираторных заболеваний детей от 5 до 14 лет его доля составляет 21%. При этом доказано, что, помимо поражения респираторного тракта, микоплазмы могут выступать в роли триггера аутоиммунных ревматических заболеваний и аллергозов (бронхиальная астма, синдром Стивенса–Джонсона),

а при сочетанном течении с острыми респираторными вирусными инфекциями и герпетическими инфекциями — еще и геморрагических васкулитов. У взрослого населения, наряду с классическими инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), во многих социальных группах существенно выше распространенность уретритов и цервицитов, вызванных патогенными микроорганизмами «нового поколения», к которым относится *Mycoplasma* (*Mycoplasmoides*) *genitalium.* Большинство микоплазм, в том числе *Mycoplasma* (*Metamycoplasma*) *hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, не являются абсолютными патогенами. Передаваясь половым путем, они при определенных условиях вызывают инфекционно-воспалительные процессы в мочеполовых органах, чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. И поэтому многие авторы описывают микоплазмы как «микроорганизмы на службе у болезни» и относят их к группе микроорганизмов-резидентов, ассоциированных с ИППП [8]. В настоящее время ситуация по микоплазменным инфекциям, поражающим репродуктивную сферу и дыхательную систему, во всем мире осложняется появлением и распространением штаммов *M. genitalium* и *M. pneumoniae*, устойчивых к макролидам [11, 15] и фторхинолонам [1, 27], которые интенсивно используются для терапии ассоциированных с микоплазмами патологических состояний. Микоплазмы и вызываемые ими инфекции создают для работников клинико-диагностических лабораторий и практикующих врачей РФ определенные трудности в интерпретации лабораторных результатов и клинических проявлений, а также в подборе адекватной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности возбудителя.

ИСТОРИЯ

Термин «микоплазма» (от греч. μύκης, *микес* — гриб, и πλάσμα, *плазма* — образованная) был впервые использован в 1889 году для описания измененного состояния цитоплазмы растительных клеток в результате проникновения грибоподобных микроорганизмов. Долгое время микоплазмы не удавалось обнаружить микроскопическими и культуральными методами. В 1898 году исследователи лаборатории Пастера выделили патогенный микроорганизм [19], известный сейчас как *Mycoplasma mycoides* (группа плевропневмония-подобных микроорганизмов) [17, 20]. Эти патогены вызывают плевропневмонию у крупного рогатого скота с тяжелым поражением плевры и паренхимы легких, сопровождающуюся серозным воспалением междолевой соединительной ткани и скоплением экссудата в плевральной полости. У телят *M. mycoides* служит причиной артритов, у свиней — серозно-катарального воспаления легких и бронхов, у коз и овец — поражения суставов, глаз и молочных желез. Позднее выяснилось, что возбудитель проходит через бактериальные фильтры и не растет на простых питательных средах (культивирование возможно только на средах сложного состава, содержащих сыворотку). Сегодня *Mycoplasma mycoides* включена в список возбудителей особо опасных болезней животных и является строгим карантинным объектом. Следующий этап в изучении микоплазм и микоплазмозов пришелся на 1910 год, когда было проведено уточнение морфологии *Mycoplasma mycoides* [8, 22]. Через 19 лет, в 1929 году, было предложено название «микоплазмы» для обозначения определенных нитевидных микроорганизмов [8], которые, как предполагалось, имели как клеточные, так и бесклеточные стадии в своем жизненном цикле, что могло бы объяснить, каким образом они, видимые в микроскоп, способны проходить через бактериальные фильтры. В 1937 году из абсцесса большой вестибулярной железы была выделена *M. hominis* [8], а еще через год, в 1938 году, в Филадельфии были описаны первые случаи атипичной пневмонии, не поддающиеся лечению сульфаниламидными препаратами [6]. Результаты исследования были опубликованы в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA). Заболевания наблюдались у взрослых и начинались как легкая инфекция с последующим развитием тяжелой диффузной пневмонии и признаками энцефалита. Основными клиническими симптомами болезни были одышка, цианоз, осиплость голоса, кашель без мокроты, сонливость и обильное потоотделение. Лихорадка продолжалась в среднем в течение трех недель, и в большинстве случаев заболевание заканчивалось выздоровлением. В 1943 году были сделаны первые шаги в области иммунологии микоплазменных инфекций, когда впервые было отмечено увеличение титра антител к антигенам микоплазм в реакции холодовой агглютинации у больных с симптомами атипичной пневмонии [21], что дало возможность использовать этот тест как первый диагностический метод. В 1944 году были получены три штамма возбудителя атипичной пневмонии (так называемой ходячей пневмонии) путем заражения куриных эмбрионов мокротой пациентов. Возбудитель проходил через бактериальные фильтры и был обозначен как вирус атипичной пневмонии, известный как агент Итона [18]. Микоплазменная природа этого заболевания у людей была установлена после выделения этиологического агента этой инфекции, названного *M. pneumoniae,* на разработанной автором питательной среде (среда Хейфлика) [13], а ее патогенность была подтверждена при заражении добровольцев чистой культурой микоплазмы [12]. В дальнейшем была установлена возможность культивирования возбудителя на сывороточном агаре, что подтверждало его бактериальную природу, а также упрощало создание диагностических препаратов для серологических реакций [13]. В 1963 году было предложено отнести возбудитель атипичной пневмонии к микоплазмам [8]. В 1954 году из уретры больного негонорейным уретритом была выделена *U. urealyticum* [8, 23], однако ее этиологическая роль в развитии патологии урогенитального тракта была доказана в исследованиях на добровольцах значительно позднее [25]. В 90-х годах XX века была произведена расшифровка генома некоторых микоплазм. Так, в 1995 году после расшифровки генома *Haemophilus influenzae* (первый микроорганизм, геном которого был секвенирован) секвенировали геном *M. genitalium* (самый маленький геном среди бактерий) [9], в 1996 году был прочитан геном *M. pneumoniae,*

Таблица 1

История изучения микоплазменных инфекций

Table 1

History of the study of mycoplasma infections

Год / Year	Событие / Event	Авторы / Authors
1898	Первое описание возбудителя атипичной плевропневмонии крупного рогатого скота (впоследствии *Mycoplasma mycoides*) / The first description of the causative agent of atypical pleuropneumonia in cattle (later *Mycoplasma mycoides*)	E. Nocard, E. Roux
1910	Уточнение морфологии описанных микроорганизмов / Clarification of the morphology of the described microorganisms	J. Bordet
1929	Название «микоплазмы» / Name "*mycoplasma*"	J. Nowac
1937	Выделение *Mycoplasma hominis* из абсцесса большой вестибулярной железы / Isolation of *Mycoplasma hominis* from an abscess of the great vestibular gland	Dienes Edsall
1938	Первые случаи атипичной пневмонии у человека / First cases of atypical pneumonia in humans	H. Reimann
1943	Выявление антител к микоплазмам в реакции агглютинации / Detection of antibodies to mycoplasmas in agglutination test	J. Peterson
1944	Агент Итона (возбудитель атипичной пневмонии) / Eaton's agent (causative agent of atypical pneumonia)	M. Eaton
1954	Выделение Т-микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*) из уретры больного негонорейным уретритом / Isolation of T-mycoplasmas (*Ureaplasma urealyticum*) from the urethra of a patient with nongonorrheal urethritis	M. Shepard
1963	Название *Mycoplasma pneumoniae* / Name *Mycoplasma pneumoniae*	R.M. Chanock
1995	Секвенирование генома *Mycoplasma genitalium* / Genome sequencing *Mycoplasma genitalium*	
1996	Секвенирование генома *Mycoplasma pneumoniae* / Genome sequencing *Mycoplasma pneumoniae*	
2001	Секвенирование генома *Ureaplasma urealyticum* / Genome sequencing *Ureaplasma urealyticum*	

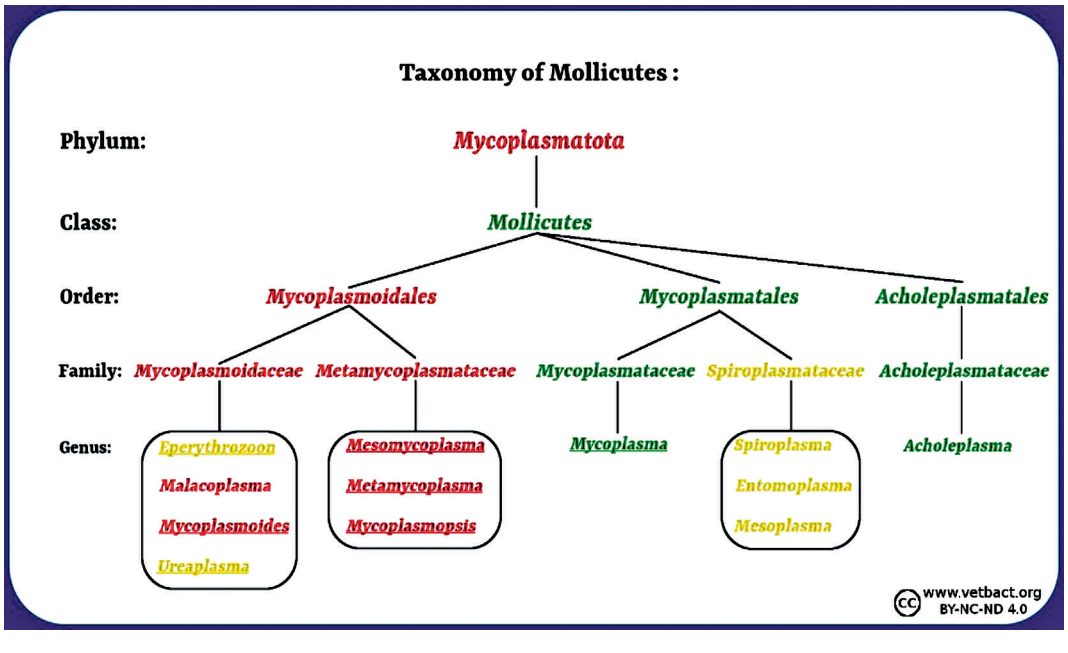

Рис. 1. Современная классификация микоплазм (источник: http://www.vetbact.org/displayextinfo/136)
Fig. 1. Modern classification of mycoplasmas (the source: http://www.vetbact.org/displayextinfo/136)

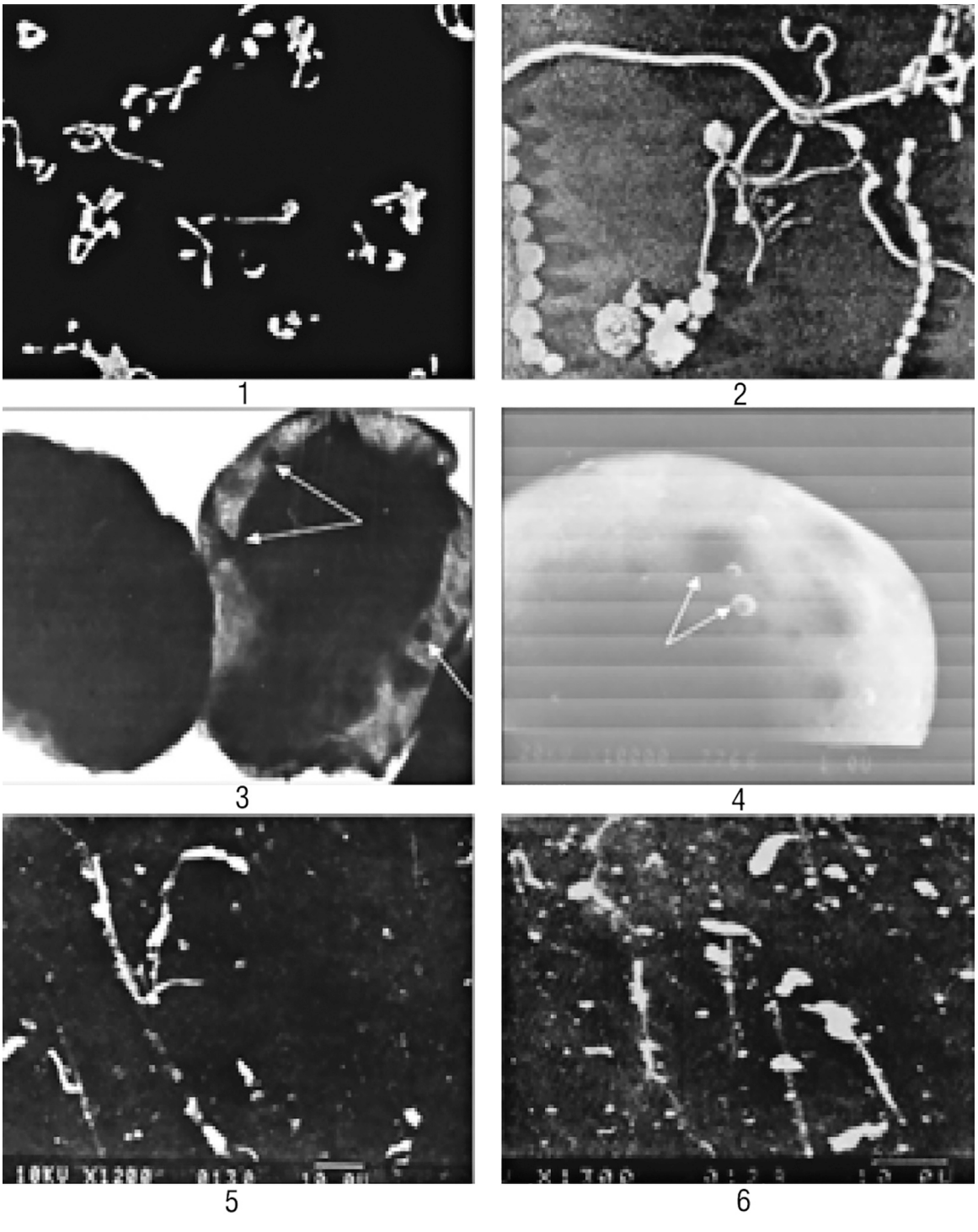

Рис. 2. **Морфология микоплазм (Катола В.М., 2018). Сканирующая электронная микроскопия: 1 — растущие в питательном растворе микоплазмы бронхопневмонии крыс (микрофотография Е. Клейнбергер-Нобель, 1955); 2 —** *M. mycoides* **(по Броку, 1970, ×20 000); 3–4 — микоплазмы внутри и на поверхности спор** *Penicillium canescens* **(рисунок В.М. Католы, ×10 000); 5–6 — элементарные тельца L-форм бактерий и нитевидные формы в плазме крови больного прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (×1200 и 1300 соответственно)**

Fig 2. **Morphology of mycoplasmas (Katola V.M., 2018). Scanning electron microscopy: 1 — rat bronchopneumonia** *mycoplasma* **growing in a nutrient solution (micrograph by E. Kleinberger-Nobel, 1955); 2 —** *M. mycoides* **(according to Brock, 1970, ×20 000); 3–4 — mycoplasmas inside and on the surface of** *Penicillium canescens* **spores (drawing V.M. Katola, ×10 000); 5–6 — elementary bodies of L-form bacteria and filamentous forms in the blood plasma of a patient with progressive fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis (×1200 and 1300, respectively)**

а в 2001 году определили нуклеотидную последовательность генома *U. urealyticum* [6]. Изучение их геномов легло в основу современных молекулярно-биологических методов диагностики микоплазмозов. Исторические вехи изучения микоплазменных инфекций представлены в таблице 1.

ТАКСОНОМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКОПЛАЗМ

Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа 16SpРНК, позволяет исследовать некоторые особенности эволюции молликут. Считается, что микоплазмы произошли около 65 млн лет назад от стрептококковой ветви грамположительных бактерий в результате дивергентной эволюции, связанной с паразитическим образом жизни. Микоплазмы относят к типу *Mycoplasmatota* (рис. 1). Тип *Mycoplasmatota* представлен одним классом *Mollicutes*, к которому относятся три порядка — *Mycoplasmatales, Mycoplasmoidales* и *Acholeplasmatales*. В порядок Mycoplasmoidales входит семейство *Mycoplasmoidaceae*, содержащее роды *Mycoplasmoides* (виды *M. pneumoniae*, *M. genitalium*) и *Ureaplasma* (виды *U. urealyticum*, *U. parvum*). Порядок *Mycoplasmoidales* включает также семейство *Metamycoplasmataceae*, к которому относится род *Metamycoplasma* (вид *M. hominis*). Именно эти микроорганизмы имеют основное медицинское значение, хотя в настоящее время описано более 255 видов микоплазм и 11 видов уреаплазм. Таким образом, согласно современной классификации, микоплазмы и уреаплазмы относятся к разным порядкам и разным семействам.

Морфологические свойства

Уникальной морфологической особенностью микоплазм, отличающей их от других прокариот, является отсутствие ригидной клеточной стенки [7]. Это обусловливает целый ряд их биологических свойств, в частности полиморфизм (рис. 2). У микоплазм описаны крупные и мелкие шаровидные, эллипсообразные, дисковидные, колбоподобные, палочковидные, нитевидные, ветвящиеся нити разной длины и другие причудливые формы [4]. Полиморфизм микоплазм связан с отсутствием пептидогликана и его заменителей, стабилизирующих форму клеток. Эти бактерии окружены только трехслойной цитоплазматической мембраной, которая поддерживает осмотическую прочность клетки, но не обеспечивает постоянной морфологии. В отличие от других прокариот, в цитоплазматической мембране микоплазм содержится большое количество стеролов, которые сам микроорганизм синтезировать не может. Стеролы придают цитоплазматической мембране стабильность, делая ее более прочной и жесткой. Отсутствие пептидогликана обусловливает также природную устойчивость микоплазм к бета-лактамным антибиотикам. Возбудители микоплазмозов являются самыми мелкими бактериями, размер которых варьирует от 0,1 до 0,6 микрометра, что дает им возможность проходить через бактериальные фильтры диаметром 0,22 микрометра. Характерной особенностью микоплазм является наличие минимального набора органелл, в который входят только цитоплазматическая мембрана, нуклеоид и рибосомы. Микоплазмы не образуют спор, не имеют жгутиков, некоторые способны образовывать микрокапсулу. По Граму окрашиваются отрицательно.

Несмотря на отсутствие жгутиков, некоторые микоплазмы способны к передвижению. В течение долгого времени считалось, что бактерии, в отличие от эукариотических клеток, не имеют цитоскелета. Однако в дальнейшем было показано, что похожие на цитоскелет структуры формируются во время деления и роста практически у всех бактерий. Не являются исключением и микоплазмы. Цитоскелетоподобные структуры микоплазм могут обеспечивать их подвижность. Так, спироплазмы, имеющие извитую форму, могут сгибаться, ползать и плавать, вращаясь как штопор, однако в отличие от спирохет они не имеют эндофлагелл. Вместо последних спироплазмы используют особые закрученные в спираль белковые нити, вторичная структура которых обеспечивается актиноподобным белком. Среди микоплазм встречаются подвижные и неподвижные варианты. Первые передвигаются, скользя по твердой поверхности. Самой быстрой из них является *Mycoplasma* (*Mesomycoplasma*) *mobile*, скорость движения которой по стеклу достигает 2,0–4,5 мкм в секунду. Цитоскелет этого микроорганизма по внешнему виду напоминает медузу.

Для большинства видов микоплазм характерно низкое соотношение Г + Ц пар в ДНК (около 30%). Исключением является *M. pneumoniae*, у которой этот показатель составляет 38,6–40%. Наименьшее соотношение Г + Ц среди всех бактериальных геномов выявлено у *U. urealyticum* (25,5%). Теоретический минимум содержания Г + Ц, необходимый для кодирования белков с нормальным набором аминокислот, составляет 26%, в связи с чем микоплазмы находятся на «грани жизни».

Культуральные и биохимические свойства

По типу дыхания микоплазмы относятся к факультативным анаэробам, за исключением *M. pneumoniae*, которая является строгим аэробом. Минимальное для клетки количество генетической информации микоплазм обусловливает, соответственно, и минимальное количество метаболических путей, что определяет их зависимость от клеток хозяина. Все изученные к настоящему времени микоплазмы характеризуются укороченными дыхательными цепями с флавиновыми окончаниями, что исключает окислительное фосфорилирование как механизм генерации АТФ. Предполагается, что в качестве основного источника АТФ неферментирующие микоплазмы используют расщепление аргинина по пути аргининдигидролазы. Уреаплазмы обладают уникальной среди живых организмов потребностью в мочевине. Поскольку они не являются гликолитическими и не имеют пути аргининдигидролазы, было высказано предположение, а позже доказано экспериментально, что АТФ генерируется за счет электрохимического градиента, образуемого аммиаком, высвобождае-

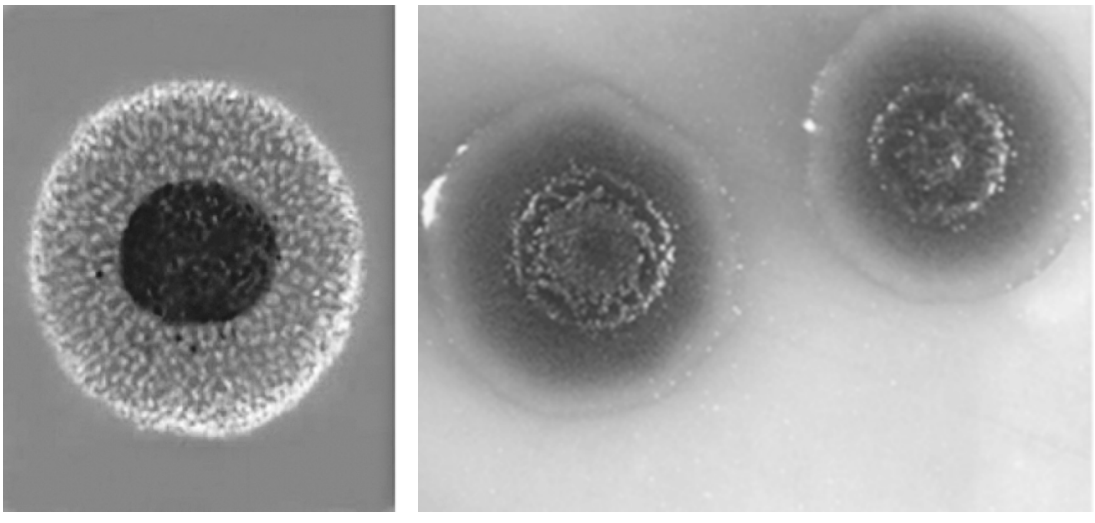

Рис. 3. Колонии микоплазм, похожие на яичницу-глазунью. Микрофотография, увеличение ×100
Fig. 3. Colonies of mycoplasmas, similar to fried eggs. Microphotography, magnification ×100



Рис. 4. Сферические колонии *M. genitalium* после 10 дней инкубации. Микрофотография, увеличение ×100 (Ken B. Waites et al., 2023)

Fig. 4. Spherical colonies of *M. genitalium* after 10 days of incubation. Microphotography, magnification ×100 (Ken B. Waites et al., 2023

мым во время внутриклеточного гидролиза мочевины уреазой организма.

У микоплазм описано множество способов размножения (фрагментация, бинарное деление, почкование), при этом часть образовавшихся клеток оказывается нежизнеспособной. Как было отмечено выше, микоплазмы являются самыми мелкими из известных клеточных организмов, с размерами даже меньшими, чем теоретический предел самостоятельного воспроизводства клеток на питательной среде (0,15–0,20 мкм для сферических клеток и 13 мкм в длину, 20 нм в диаметре для нитевидных). Ограниченные биосинтетические возможности микоплазм обусловливают чрезвычайную требовательность этих микроорганизмов к условиям культивирования и питательным средам. Для их выращивания используют питательные среды, обогащенные предшественниками нуклеиновых кислот, белков и липидов. Особенно характерна зависимость микоплазм от стеролов (холестерина и его производных) и жирных кислот, при этом холестерин доминирует среди липидов, стабилизируя цитоплазматическую мембрану микоплазм. В инфицированном организме микоплазмы получают стеролы в клетках хозяина и по праву считаются мембранными паразитами. Они способны сливаться с мембранами клеток и внедряться в них, что было установлено при помощи конфокальной электронной микроскопии. Для культивирования микоплазм используют среды, обогащенные сывороткой крови лошади, дрожжевым экстрактом, аргинином, мочевиной, глюкозой, набором витаминов и аминокислот. Рост микоплазм медленный, от 24–48 часов для *U. urealyticum* и до 3–5 дней для других видов микоплазм. Температурный оптимум для их культивирования составляет 37 °C. Для подавления посторонней микрофлоры используют пенициллин и его аналоги (при культивировании микоплазм) или линкомицин (при культивировании уреаплазм). Большинство микоплазм хорошо растут в атмосфере, состоящей из 95% азота и 5% углекислого газа.

В связи с малыми размерами и отсутствием ригидной клеточной стенки большинство микоплазм способны проникать с поверхности агара в промежутки между его нитями и размножаться внутри агара. Через 18 часов под поверхностью среды формируется маленькая сферическая колония, которая через 24–48 часов инкубации достигает поверхностной водной пленки, при этом образуются две зоны роста — мутный гранулярный центр, врастающий в агар, и плоская ажурная полупросвечивающаяся периферия, что придает колониям характерный внешний вид яичницы-глазуньи (рис. 3). Колонии мелкие и видны на малом увеличении микроскопа (×100), у микоплазм их диаметр равен 0,1–0,3 мм (рис. 4), размер колоний уреаплазм еще меньше.

Таблица 2

Биохимические свойства микоплазм

Table 2

Biochemical properties of mycoplasmas

Виды микоплазм / Mycoplasmas spp.	Метаболизм / Metabolism			Пленки на поверхности среды / Films on the surface of the medium	Фосфатазная активность / Phosphatase activity	Гидролиз казеина / Casein hydrolysis	Редукция тетразолиума / Tetrazolium reduction	Взаимодействие с эритроцитами / Interaction with red blood cells	
	глюкозы / glucose	аргинина / arginine	мочевины / urea					Гемадсорбция / Hemad sorption	Гемолиз и гемагглютинация / Hemolysis and hemagglutination
M. pneumoniae	+	–	–	–	–	–	+	+	+
M. hominis	–	+	–	–	–	–	–	–	–
M. genitalium	+	–	–	–	–	–	Слабая в аэробных условиях, в анаэробных — отсутствует / Weak under aerobic conditions, in anaerobic — absent	+	–
M. fermentans	+	+	–	+	+	–	В аэробных условиях –, в анаэробных + / Under aerobic conditions –, under anaerobic +	–	β-гемолиз эритроцитов барана – / β-hemolysis of sheep erythrocytes –
M. penetrans	+	+	–	–	+	–	В аэробных условиях +, в анаэробных – Under aerobic conditions +, under anaerobic conditions –	+	Слабые / Weak
Ureaplasma spp.	–	–	+	–	+	+	–	+	Эритроциты кролика +, морской свинки + / Erythrocytes of a rabbit +, guinea pig +

В полужидком агаре колонии выглядят как небольшие пушинки. В бульоне микоплазмы дают опалесценцию, выросшие бульонные культуры уреаплазм остаются прозрачными, и рост выявляют по изменению цвета индикатора.

Микоплазмы обладают низкой биохимической активностью, определяющуюся видовой и штаммовой принадлежностью. В настоящее время выделяют две группы микоплазм.

1. Разлагающие с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, маннозу, фруктозу, крахмал и гликоген.

2. Восстанавливающие соединения тетразолиума, окисляющие глутамат и лактат, но не ферментирующие углеводы.

Представители рода *Ureaplasma* spp. обладают высокой уреазной активностью и расщепляют мочевину, инертны к сахарам, не восстанавливают диазакрасители, каталаза-отрицательны. Важной особенностью метаболизма микоплазм является способность продуцировать насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Для дифференцировки выделенных штаммов микоплазм крайне важным является определение ряда биохимических признаков, таких как фосфатазная, протеолитическая и фосфолипазная активность. Кроме этого, используют тесты на редукцию тетразолиума, отношение к эритроцитам и другие биохимические реакции (табл. 2).

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА

Микоплазмы имеют сложную и полиморфную антигенную структуру, имеющую видовые различия и определяемую высокой частотой спонтанных и индуцированных мутаций. В связи с отсутствием клеточной стенки, основные антигены этих микроорганизмов представлены антигенами цитоплазматиче-

ской мембраны и некоторыми поверхностными структурами. Мембранные антигены микоплазм многочисленны и разнообразны. По химической природе это белки, полисахариды и липиды. Наибольшей иммуногенностью обладают поверхностные антигены, включающие углеводы в составе сложных гликолипидных, липогликановых и гликопротеиновых комплексов. Антигенная структура может меняться после многократных пассажей на бесклеточных питательных средах. Так, у *M. hominis* в мембране содержится более 9 интегральных белков, из которых только два постоянно присутствуют у всех штаммов. Среди уреаплазм выделяют более 16 сероваринтов, различающихся по антигенной структуре поверхностных полипептидов. Интересно, что некоторые виды микоплазм имеют капсулу полисахаридной природы, что подчеркивает антигенное разнообразие этих микроорганизмов и способствует устойчивости к фагоцитарной реакции. Некоторые из мембранных антигенов микоплазм изучены и охарактеризованы подробно. К ним относятся антиген P1 *M. pneumoniae* с молекулярной массой 168 кД и Pa — антиген *M. genitalium*, имеющий молекулярную массу 140 кД. Именно эти антигены соответствующих видов микоплазм являются основными иммуногенами. Антигены цитоплазмы менее разнообразны и иммуногенны по сравнению с мембранными антигенами, имеют сходство у разных видов микоплазм, в связи с чем для получения иммунных сывороток и идентификации не используются. Некоторые антигены микоплазм имеют сходство с клетками и тканями организма человека и вызывают различные иммуномодулирующие эффекты (суперантигенность), что, безусловно, играет роль в вирулентности микоплазм и патогенезе вызываемых ими инфекций.

Факторы вирулентности

Патогенность микоплазм является в настоящее время предметом оживленных дискуссий, отраженных во многих публикациях, посвященных вопросам вирулентности этих микроорганизмов и ее факторам. Частое выявление *M. hominis* и *U. urealyticum* у людей без каких-либо клинических симптомов затрудняет решение вопроса о роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболеваний. Болезнетворность безоговорочно признается для *M. pneumoniae* и *M. genitalium*, в то время как *M. hominis* и *U. urealyticum* являются условно-патогенными видами, способными при определенных условиях вызывать инфекционный процесс. Остальные виды микоплазм, скорее всего, представляют собой безвредные комменсалы слизистых оболочек. В то же время имеются данные о том, что микоплазмы высвобождают белок DnaK, один из семейства белков-шаперонов [28]. Этот белок нарушает способность инфицированной микоплазмой клетки восстанавливать повреждения ДНК за счет уменьшения активности важных клеточных белков, участвующих в ее репарации и противораковой активности, таких как p53, увеличивая таким образом риск развития рака. Белок DnaK может также проникать в неинфицированные клетки, находящиеся рядом. Интересно отметить, что через подавление p53 DnaK также снижает эффективность противораковых препаратов [28], что подчеркивает сложность и неоднозначность механизмов взаимодействия микоплазм и клеток хозяина и важность их изучения.

Микоплазмы являются мембранными паразитами. Основным фактором вирулентности этих прокариот является способность прикрепляться к клеткам хозяина. Некоторые виды имеют специальные органеллы, в которых структурно и функционально скооперированы белки-адгезины для связывания с клеткой. У других видов специальные органеллы отсутствуют и функцию адгезинов выполняют любые участки поверхности клетки, содержащие соответствующие белки. Так, у *M. pneumoniae* и *M. genitalium* эту функцию выполняют белки P1 и P140 соответственно. Уже через 24 часа после заражения *M. pneumoniae* начинается прилипание микоплазмы к эпителию дыхательных путей. Этот механизм защищает микроорганизм от действия мукоцилиарного клиренса и считается началом болезни. Микоплазма имеет «органеллу прикрепления», которая не только плотно связывает ее с клеткой хозяина, но и обеспечивает скользящие движения. Погружаясь между ресничками, она вызывает слущивание эпителиальных клеток. Недавно раскрыт уникальный механизм скольжения микоплазмы и описано строение «органеллы прикрепления», которая представляет собой мембранный выступ на переднем полюсе клетки и состоит из 15 белков. На поверхности находится P1-адгезин, трансмембранный белок (168 кДа).

Скорость скользящего движения микоплазмы в среднем 0,2–0,5 мкм/с, но может достигать 1,5–2 мкм/с, т. е. микроорганизм проходит длину клетки в секунду. Адгезины некоторых микоплазм гетерогенны по строению и функциям. Так, например, по некоторым свойствам белка P1 микоплазмы подразделены на 8 групп, с чем могут быть связаны различия в патогенности разных штаммов. Кроме этих белков, описаны и другие — P32, HMW1, HMW2, HMW3 (у *M. genitalium*), липопротеины P120, P50, P60 (у *M. hominis*), белок MBA (у *U. urealyticum*). Адгезины микоплазм богаты пролином, который усиливает взаимодействие с клеткой, и являются иммуногенами. Микоплазмы взаимодействуют с несколькими типами рецепторов на клетке хозяина: сиалированными олигосахаридами, к которым имеют наивысшее сродство и которыми богат эпителий, гликопротеинами без сиалиновой кислоты и сульфатированными гликолипидами. Очень важной и интересной особенностью микоплазм представляется их способность при адсорбции на эритроцитах вызывать гемолиз за счет выделения перекиси водорода, возможно, за исключением уреаплазм, при этом самая высокая гемолитическая активность выявлена у *M. pneumoniae*. У большинства других патогенных бактерий гемолизины имеют белковую или липидную природу. Это подчеркивает уникальность микоплазм и их высокие адаптационные возможности, несмотря на ограниченность генома.

Проникновение и адгезия, несомненно, являются фундаментальными этапами инфекционного процесса, от которых

зависит дальнейшее развитие заболевания. Однако при реализации только высокой адгезивной способности микоплазмы вряд ли бы смогли преодолеть клеточно-тканевой барьер и иммунные факторы организма. Некоторые виды микоплазм способны к продукции ферментов агрессии, вызывающих деструкцию клеток. Так, микоплазмы продуцируют нейроминидазу, оказывающую влияние на рецепторный аппарат клетки и межклеточные контакты. Разнообразные протеазы вызывают дегрануляцию клеток, расщепляют незаменимые аминокислоты, например аргинин, что может вести к апоптозу. Отдельного внимания заслуживают IgA-протеазы, разрушающие иммуноглобулины класса А, лишая их защитных свойств. Среди ферментов вирулентности особого внимания заслуживают фосфолипаза А и аминопептидазы, гидролизующие фосфолипиды клеточных мембран, в частности клеток плаценты и плода (*M. hominis* и *U. urealyticum*). Среди прочих ферментов следует упомянуть РНК-азы [3], ДНК-азы и тимидинкиназы, нарушающие метаболизм нуклеиновых кислот в клетках организма. Разрушение нуклеиновых кислот приводит к нестабильности генома. ДНК-азы *U. urealyticum* разрушают ДНК сперматозоидов, эндонуклеаза P40 *Mycoplasma* (*Malacoplasma*) *penetrans* индуцирует апоптоз в лимфоцитах и моноцитах периферической крови человека. Высказывается предположение, что патогенез микоплазмозов связан с нарушением транскрипции в клетках при воздействии микоплазменных РНК-полимераз. Кроме ферментов, микоплазмы способны к продукции метаболитов, обладающих цитотоксическим действием. К таким метаболитам относятся аммиак и кислые продукты, вследствие чего повышается pH и наблюдается деструкция инфицированных клеток. Продукция перекиси водорода и образование супероксидных анионов, как было отмечено выше,

Таблица 3

Факторы вирулентности микоплазм

Table 3

***Mycoplasma* virulence factors**

Факторы вирулентности / Virulence factors	Вызываемый эффект / Effect caused
Адгезины (P1 и др.) / Adhesins (P1, etc.)	Прикрепление к клеткам / Attachment to cells Мембранный паразитизм / Membrane parasitism
Нейраминидаза / Neuraminidase	Действие на рецепторы клеток и межклеточные контакты / Effect on cell receptors and intercellular contacts
Фосфолипаза А / Phospholipase A	Разрушение мембран клеток / Destruction of cell membranes
IgA-протеаза / IgA-protease	Расщепление IgA, снижение защитной функции / IgA breakdown, decreased protective function
Протеазы / Protease	Дегрануляция клеток, расщепление незаменимых аминокислот / Cell degranulation, breakdown of essential amino acids
ДНК-аза / DNAase	Дестабилизация клеточного генома, разрушение ДНК сперматозоидов, индукция апоптоза / Destabilization of the cellular genome, destruction of sperm DNA, induction of apoptosis
РНК-аза / RNAase	Нарушение процессов транскрипции в клетках / Disruption of transcription processes in cells
Токсичные метаболиты (аммиак, кислоты)/ Toxic metabolites (ammonia, acids)	Повышение pH, деструкция клеток / Increased pH, cell destruction
Гемолизины (перекись водорода, супероксидные анионы) / Hemolysins (hydrogen peroxide, superoxide anions)	Гемолиз эритроцитов / Hemolysis of red blood cells
Белковые субстанции («эндотоксины» микоплазм) / Protein substances (“endotoxins” of mycoplasmas)	Повреждение ресничек эпителия, дезактивация нейтрофилов / Damage to epithelial cilia, deactivation of neutrophils
Антигенная мимикрия / Antigenic mimicry	Персистенция в организме, аутоиммунные процессы / Persistence in the body, autoimmune processes
Суперантиген / Superantigen	Иммунные повреждения клеток и тканей цитокинами / Immune damage to cells and tissues by cytokines
Экзотоксин CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) / Exotoxin (CARDS-toxin)	Цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта, аллергизация / Cytotoxic effect on the epithelium of the respiratory tract, allergization

приводит к гемолизу эритроцитов. Существует мнение, что микоплазмы способны к инвазии, механизмы которой в настоящее время не изучены. Предполагается, что микоплазмы способны сливаться с клеточной мембраной и проникать в перинуклеарную область. Такие микоплазмы называют «фьюзогенные», например *Mycoplasma* (*Mycoplasmopsis*) *fermentans*, способные вызывать реорганизацию цитоскелета клетки. Сегодня известно о наличии у микоплазм белковых субстанций (в литературе их называют «эндотоксины» микоплазм), повреждающих мерцательный эпителий дыхательных путей и нейтрофилы. Такие субстанции описаны у *M. pneumoniae* и *M. fermentans*. Последнее десятилетие исследования по изучению патогенности *M. pneumoniae* позволили выделить уникальный для микоплазм специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin), который вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек. CARDS-токсин обладает прямым цитотоксическим действием на эпителий слизистой оболочки респираторного тракта и вызывает обширные зоны перибронхиального и периваскулярного воспаления. Была выявлена прямая зависимость между количеством CARDS-токсина, выделяемого *M. pneumoniae*, и тяжестью поражения легочной ткани [2]. Интересно, что CARDS-токсин обладает сходством с экзотоксином *Bordetella pertussis* [16, 24]. Цитотоксическое действие CARDS-токсина проявляется рядом катаральных симптомов, наблюдаемых при острых респираторных вирусных инфекциях. Описаны случаи молниеносного течения микоплазменной инфекции с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома у маленьких детей [2] и пожилых людей, которые ассоциируют с действием CARDS-токсина [2, 26]. В экспериментах было показано, что рекомбинантный CARDS-токсин способствует развитию мощного аллергического воспаления в легких, гиперпродукции цитокинов, что говорит о возможной роли *M. pneumoniae* в патогенезе бронхиальной астмы [2, 14]. Микоплазмы способны длительно персистировать в фагоцитах (лейкоцитах, макрофагах) благодаря наличию у некоторых штаммов микрокапсулы, а также антигенов, перекрестно реагирующих с антигенами тканей человека («антигенная мимикрия»). У некоторых микоплазм (*Mycoplasma* (*Metamycoplasma*) *arthritidis*) выявлены суперантигены, вызывающие неспецифическую поликлональную пролиферацию лимфоцитов и массивный выброс цитокинов (интерлейкинов 6, 8 и 12, фактора некроза опухоли и др.), что приводит к токсическому шоку, поражению суставов, некрозам и вторичному иммунодефициту. Многочисленные факторы вирулентности микоплазм представлены в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микоплазмология не случайно является самостоятельным разделом медицинской микробиологии со своей стратегией и разнообразными методами исследования, лежащими в основе лабораторной диагностики микоплазменных инфекций. Безусловно, с клинической патологией наиболее убедительно ассоциированы урогенитальные и респираторные микоплазмы, в то же время сложность и неоднозначность механизмов взаимодействия микоплазм с клетками хозяина говорит об их возможной роли в целом ряде других заболеваний, в том числе серьезной системной патологии. Уникальная морфология и имеющийся у микоплазм широкий набор факторов вирулентности обусловливают экологическую пластичность этих патогенов, их способность вызывать микст-инфекции совместно с бактериями и вирусами, появление антибиотикорезистентных штаммов, а также возможность выступать в роли пускового фактора в развитии иммунопатологии и онкологических заболеваний.

Таким образом, дальнейшее изучение биологических свойств микоплазм, особенностей их метаболизма и взаимодействия с макроорганизмом будет способствовать не только совершенствованию методов лабораторной диагностики микоплазменных инфекций, но и расшифровке тонких механизмов патогенеза развития ряда крайне важных и актуальных для медицины заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганова А.Н. Молекулярные основы устойчивости патогенных для человека микоплазм к фторхинолонам. Инфекция и иммунитет. 2017; 7(3): 231–44.
2. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей. РМЖ. 2017; 5: 327–34.

3. Ильинская О.Н., Сокуренко Ю.В., Ульянова В.В. и др. Рибонуклеотическая активность микоплазм. Микробиология. 2014; 83(3): 320–7.
4. Катола В.М. Микоплазмы: биология, распространение и роль в патологии. Бюллетень патологии и физиологии дыхания. 2018; 1(69): 50–4.
5. Потекаев Н.Н., Кисина В.И, Романова И.В. и др. Современное состояние проблемы *Mycoplasma genitalium*-инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 3: 12–21.
6. Романовская О.Ф., Астапов А.А., Романова О.Н. Микоплазменная инфекция у детей. 2018; 36.
7. Спичак Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(6): 128–33.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В. Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64(7-8): 75–83.
9. Чернова О.А., Чернов В.М., Трушин М.В. Микоплазмология. 2008; 31.
10. Шалунова Н.В., Волкова Р.А., Волгин А.Р. и соавт. Микоплазмы — контаминанты клеточных культур. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016; 6(3): 151–60.
11. Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В. и др. *Mycoplasma genitalium*: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия терапия. 2022; 24(1): 52–60.
12. Brunner H., James W.D., Horswood R.L., Chanock R.M. Measurement of *Mycoplasma pneumoniae* mycoplasmacidal antibody in human serum. J. Immunol. 1972; 108(6): 1491–8.
13. Chanock R.M., Hayflick L., Barile M.F. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1962; 48: 41–9.
14. Chu H.W., Jeyaseelan S., Rino J.G. et al. TLR2 signaling is critical for Mycoplasma pneumoniae-induced airway mucin expression. J Immunol. 2005; 174(9): 5713–9.
15. Edelstein I.A., Romanov A.V., Kozlov R.S. Development of a Real-Time PCR Assay for Detection of Macrolide Resistance Mutations in *Mycoplasma genitalium* and Its Application for Epidemiological Surveillance in Russia. Microbial Drug Resistance. 2023; 29(3): 69–77.
16. Kannan T.R., Coalson J.J., Cagle M. et al. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. J Infect Dis. 2011; 204(10): 1596–1604.
17. Laidlaw P.P., Elford W.J. A new group of filtrable organisms. Proc. Roy. Soc. London B. 1936; 120(818): 292–303.
18. Monroe D. Eaton, Gordon Meiklejohn, and William van Herick. J Exp Med. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. 1944; 79(6): 649–68.
19. Nocard E., Roux E. et al. Le microbe de la peripneumonie. Ann. Inst. Pasteur. 1898; 12: 240–62.
20. Nocard Roux. The microbe of pleuropneumonia. Rev Infect Dis. 1990; 12(2): 354–8.
21. Peterson O.L., Ham T.H., Finland M. Cold agglutinins (autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias. Science. 1943; 97(2511): 167.
22. Shepard M.C. Visualization and morphology of PPLO in clinical material. J. Bacteriol. 1957; 73(2): 162–71.
23. Shepard M.C., Lunceford C.D., Ford D.K. et al. *Ureaplasma urealyticum* gen. nov., sp. nov.: Proposed nomenclature for the human T (T-strain) mycoplasma. Int. J. Syst. Bacteriol. 1974; 24(2): 160–71.
24. Tablan O., Reyes M.P. Chronic intestinal pulmonary fibrosis following *Mycoplasma pneumonia.* Amer. J. Med. 1985; 79(2): 268–70.
25. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. Mycoplasmas in human genitourinary infections. The Mycoplasmas. Eds J.G. Tully, R.F. Whitcomb. New York. 1979; 2: 308–66.
26. Techasaensiri C., Tagliabue C., Cagle M. et al. Variation in colonization, ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin, and pulmonary disease severity among *Mycoplasma pneumoniae* strains. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182 (6): 797–804.
27. Waites K.B., Crabb D.M., Ratliff A.E. et al. Latest Advances in Laboratory Detection of *Mycoplasma genitalium*. J. Clin. Microbiol. 2023; 61(3): DOI: 10.1128/jcm.00790-21.
28. Zella D., Curreli S., Benedetti F., Krishnan S. et al. Mycoplasma promotes malignant transformation in vivo, and its DnaK, a bacterial chaperon protein, has broad oncogenic properties. https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1821037116.

REFERENCES

1. Vaganova A.N. Molekulyarnyye osnovy ustoychivosti patogennykh dlya cheloveka mikoplazm k ftorkhinolonam. [Molecular basis of resistance of human pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones]. Infektsiya i immunitet. 2017; 7(3): 231–44. (in Russian).
2. Mikoplazmennaya infektsiya u detey. [Mycoplasma infection in children]. RMZH. 2017; 5: 327–34. (in Russian).
3. Il'inskaya O.N., Sokurenko Yu.V., Ul'yanova V.V. i dr. Ribonukleoticheskaya aktivnost' mikoplazm. [Ribonucleotic activity of mycoplasmas]. Mikrobiologiya. 2014; 83(3): 320–7. (in Russian).
4. Katola V.M. Mikoplazmy: biologiya, rasprostraneniye i rol' v patologii. [Mycoplasmas: biology, distribution and role in pathology]. Byulleten' patologii i fiziologii dykhaniya. 2018; 1(69): 50–4. (in Russian).
5. Potekayev N.N., Kisina V.I, Romanova I.V. i dr. Sovremennoye sostoyaniye problemy Mycoplasma genitalium-infektsii. [Current state of the problem of Mycoplasma genitalium-infections]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018; 3: 12–21. (in Russian).
6. Romanovskaya O.F., Astapov A.A., Romanova O.N. Mikoplazmennaya infektsiya u detey. [Mycoplasma infection in children]. 2018; 36. (in Russian).
7. Spichak T.V. Respiratornaya mikoplazmennaya infektsiya u detey: naskol'ko my prodvinulis' v reshenii problem? [Respiratory mycoplasma infection in children: how far have we progressed in solving the problems?]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2015; 94(6): 128–33. (in Russian).
8. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Mikoplazmennaya infektsiya v patologii cheloveka i rol' antibakterial'nykh preparatov. [Mycoplasma infection in human pathology and the role of antibacterial drugs]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 64(7-8): 75–83. (in Russian).

9. Chernova O.A., Chernov V.M., Trushin M.V. Mikoplazmologiya. [Mycoplasmology]. 2008; 31. (in Russian).
10. Shalunova N.V., Volkova R.A., Volgin A.R. i soavt. Mikoplazmy — kontaminanty kletochnykh kul'tur. Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye. [Mycoplasmas are contaminants of cell cultures. Biological products. Prevention, diagnosis, treatment]. 2016; 6(3): 151–60. (in Russian).
11. Eydel'shteyn I.A., Rudneva N.S., Romanov A.V. i dr. Mycoplasma genitalium: monitoring rasprostraneniya mutatsiy, svyazannykh s rezistentnost'yu k makrolidam v Rossii. [Mycoplasma genitalium: monitoring the spread of mutations associated with resistance to macrolides in Russia]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya terapiya. 2022; 24(1): 52–60. (in Russian).
12. Brunner H., James W.D., Horswood R.L., Chanock R.M. Measurement of *Mycoplasma pneumoniae* mycoplasmacidal antibody in human serum. J. Immunol. 1972; 108(6): 1491–8.
13. Chanock R.M., Hayflick L., Barile M.F. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1962; 48: 41–9.
14. Chu H.W., Jeyaseelan S., Rino J.G. et al. TLR2 signaling is critical for Mycoplasma pneumoniae-induced airway mucin expression. J Immunol. 2005; 174(9): 5713–9.
15. Edelstein I.A., Romanov A.V., Kozlov R.S. Development of a Real-Time PCR Assay for Detection of Macrolide Resistance Mutations in *Mycoplasma genitalium* and Its Application for Epidemiological Surveillance in Russia. Microbial Drug Resistance. 2023; 29(3): 69–77.
16. Kannan T.R., Coalson J.J., Cagle M. et al. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. J Infect Dis. 2011; 204(10): 1596–1604.
17. Laidlaw P.P., Elford W.J. A new group of filtrable organisms. Proc. Roy. Soc. London B. 1936; 120(818): 292–303.
18. Monroe D. Eaton, Gordon Meiklejohn, and William van Herick. J Exp Med. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. 1944; 79(6): 649–68.
19. Nocard E., Roux E. et al. Le microbe de la peripneumonie. Ann. Inst. Pasteur. 1898; 12: 240–62.
20. Nocard Roux. The microbe of pleuropneumonia. Rev Infect Dis. 1990; 12(2): 354–8.
21. Peterson O.L., Ham T.H., Finland M. Cold agglutinins (autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias. Science. 1943; 97(2511): 167.
22. Shepard M.C. Visualization and morphology of PPLO in clinical material. J. Bacteriol. 1957; 73(2): 162–71.
23. Shepard M.C., Lunceford C.D., Ford D.K. et al. *Ureaplasma urealyticum* gen. nov., sp. nov.: Proposed nomenclature for the human T (T-strain) mycoplasma. Int. J. Syst. Bacteriol. 1974; 24(2): 160–71.
24. Tablan O., Reyes M.P. Chronic intestinal pulmonary fibrosis following *Mycoplasma pneumonia.* Amer. J. Med. 1985; 79(2): 268–70.
25. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. Mycoplasmas in human genitourinary infections. The Mycoplasmas. Eds J. G. Tully, R.F. Whitcomb. New York. 1979; 2: 308–66.
26. Techasaensiri C., Tagliabue C., Cagle M. et al. Variation in colonization, ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin, and pulmonary disease severity among *Mycoplasma pneumoniae* strains. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182 (6): 797–804.
27. Waites K.B., Crabb D.M., Ratliff A.E. et al. Latest Advances in Laboratory Detection of *Mycoplasma genitalium*. J. Clin. Microbiol. 2023; 61(3): DOI: 10.1128/jcm.00790-21.
28. Zella D., Curreli S., Benedetti F., Krishnan S. et al. Mycoplasma promotes malignant transformation in vivo, and its DnaK, a bacterial chaperon protein, has broad oncogenic properties. https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1821037116.