

УСТОЙЧИВОСТЬ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*  
К АНТИБИОТИКАМ

**В обзоре проанализированы данные литературы, освещающей различные аспекты устойчивости *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам: возможные молекулярные механизмы, клиническое значение резистентности, определенной *in vitro*, а также роль антибиотиков в индукции персистенции.**

*Chlamydia trachomatis* — облигатные внутриклеточные бактерии, вызывающие широкий спектр заболеваний у человека. В настоящее время *C. trachomatis* является самым распространенным инфекционным агентом, передающимся половым путем. Клиническими проявлениями хламидийной инфекции у женщин являются цервициты, уретриты, сальпингиты и эндометриты, у мужчин — уретриты и эпидидимиты. Отличительной особенностью хламидийной инфекции является то, что у 50–70% женщин и 30–50% мужчин заболевание протекает бессимптомно. В этой связи наибольшую опасность хламидии представляют для репродуктивного здоровья женщины, так как вовремя не установленная и поэтому не пролеченная инфекция может вызвать поражения органов малого таза, внематочную беременность и трубное бесплодие.

### Механизмы действия тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов

Для лечения хламидийных инфекций традиционно используют тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [38]. К группе тетрациклинов относятся родственные по химическому строению, антимикробному спектру и механизму действия природные антибиотики, продуцируемые видами *Streptomyces*, и их полусинтетические производные: тетрациклин, морфоциклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин и другие. Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия, оказывающие на чувствительные микроорганизмы бактериостатический эффект. Тетрациклины активны в отношении грам-положительных и грам-отрицатель-

ных бактерий, а также спирохет, риккетсий, хламидий и микоплазм. Ингибирующий эффект тетрациклинов обусловлен их взаимодействием с комплексом «рибосома — мРНК», что приводит к подавлению синтеза белка.

Макролиды — продуцируемые некоторыми видами *Streptomyces* антибиотики широкого спектра действия — характеризуются наличием в их молекуле макроциклического лактонного кольца. Известны природные (эритромицин, олеандомицин, джозамицин и спирамицин) и полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин и др.) препараты, которые применяются преимущественно для лечения грам-положительных (гноеродных кокков, клостридий), некоторых грам-отрицательных бактерий (бруцелл, гемофильных палочек), а также внутриклеточных паразитов — риккетсий, хламидий и др. Макролиды проявляют бактериостатический эффект, связываясь с 50S субъединицей рибосомы, что приводит к нарушению синтеза белка.

Фторхинолоны — фторированные производные налидиксовой кислоты и других хинолонов, спектр активности которых в большей степени включает грам-отрицательные бактерии. Фторхинолоны обладают бактерицидным эффектом, ингибируя ДНК-гиразу и топоизомеразу IV — ферменты, участвующие в репликации ДНК.

### Формирование резистентности к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам

Устойчивость микроорганизмов к антимикробным средствам разделяют на естественную (природную) и приобретенную. Естественная устойчивость относится

к видовым признакам и связана с отсутствием у микроорганизма мишени действия антибиотика или непроницаемостью клеточной стенки для определенных лекарственных средств. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика.

Механизмы формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам сложны и разнообразны. К основным механизмам антибиотикорезистентности бактерий относятся:

1) инаktivация антибиотика в результате его деструкции или модификации;

2) изменение мишени действия антибиотика;

3) уменьшение проницаемости клеточной стенки;

4) выкачивание антибиотика энергозависимым способом (активный эффлюкс);

5) возникновение у микроорганизма альтернативного пути образования жизненно важного метаболита, который заменяет основной путь, блокированный антибиотиком (метаболический «шунт»).

За последние несколько десятилетий фармацевтическая промышленность создала много синтетических и полусинтетических агентов, способных противостоять большинству ферментов, действие которых приводит к деградации или модификации природных антибиотиков. По этой причине менее специфические механизмы резистентности, такие как уменьшение проницаемости клеточной стенки и активный эффлюкс, вероятно, становятся более актуальными в клинической практике. Большинство антибиотиков легко попадает внутрь грам-положительных бактерий через пептидогликановый слой, в то время как наружная мембрана грам-отрицательных бактерий, в том числе и хламидий, служит барьером для многих из них, осо-

бенно для препаратов с выраженной гидрофильностью (тетрациклины, макролиды и др.) [36]. Поступление веществ извне у таких бактерий обеспечивают специальные белки наружной мембраны — порины, которые образуют специфические водные каналы. Мутационные процессы, изменяющие структуру таких каналов и/или уменьшающие их количество, снижают проницаемость клеточной оболочки. Следует отметить, однако, что такое снижение проницаемости клеточной оболочки само по себе очень редко приводит к значимому уровню резистентности [36].

Другим механизмом резистентности бактерий к антибиотикам является активный эффлюкс — энергозависимый процесс выкачивания антибиотика из клетки. Осуществляется такое выкачивание эффлюксными транспортерами, которые у бактерий можно разделить на 4 семейства на основании их структуры, функционирования и гомологии [36]. Системы эффлюкса грам-отрицательных бактерий обычно состоят из трех компонентов: эффлюкс-транспортера, локализованного в цитоплазматической мембране, канала наружной мембраны и белка-помощника, который соединяет эффлюкс-транспортер и канал наружной мембраны. Химический агент проникает внутрь клетки через пориновые каналы наружной мембраны, частично встраиваясь в цитоплазматическую мембрану. Транспортер захватывает молекулы этого вещества и выбрасывает их наружу через свой канал [37]. Естественные субстраты бактериальных эффлюксных систем в большинстве случаев неизвестны: предполагается, что они участвуют в удалении токсичных веществ из цитоплазмы и цитоплазматической мембраны бактериальной клетки [9]. Активный эффлюкс считается основным механизмом резистентности к тетрациклам: эффлюксные системы

кодируются как хромосомными (*envD*, *texB*), так и плазмидными (*tet A*) генами [14, 36].

Основным механизмом формирования резистентности к макролидам и фторхинолонам является изменение мишени действия антибиотика. Устойчивость к макролидам в большинстве случаев связана с изменениями в 23S рРНК: метилированием аденина или нуклеотидными заменами в пептидилтрансферазной петле домена V. Метилирование аденина в позиции 2058 (здесь и далее нумерация оснований по *Escherichia coli*) осуществляет аденин-специфическая метилтрансфераза (метилаза) — фермент, кодируемый геном *erm* [13, 46]. Кроме модификации аденина, резистентность к макролидам могут вызывать нуклеотидные замены в гене, кодирующем рРНК (*rrn*). В соответствии со вторичной структурой 23S субъединицы РНК рядом с A2058 располагаются G2057 и C2611; эти основания связаны между собой водородными связями и обуславливают способность данного фрагмента взаимодействовать с макролидами. Мутации в этих позициях приводят к разрушению водородной связи между ними, обеспечивая таким образом устойчивость к макролидам [46].

Активный эффлюкс также может определять устойчивость бактерий к макролидам [39]. Кроме того, описаны ферменты, инактивирующие макролиды, например, посредством их гликозилирования [24], однако распространение и клиническое значение этих ферментов невелико.

На основании многочисленных наблюдений был сделан вывод о том, что мишенью действия фторхинолонов у грам-отрицательных бактерий является ДНК-гираза, у грам-положительных — топоизомераза IV [20]. ДНК-гираза состоит из двух пар субъединиц A и B, кодируемых генами *gyrA* и *gyrB* соответственно.

ДНК-гираза катализирует АТФ-зависимое отрицательное суперскручивание ДНК и вовлечена в процессы репликации, рекомбинации и транскрипции [45]. Топоизомераза IV — это тетрамер, состоящий из двух пар субъединиц ParC и ParE, гомологичных субъединицам GyrA и GyrB соответственно; топоизомераза IV участвует в разделении реплицированной хромосомы [1].

Исследование резистентных к фторхинолонам *Escherichia coli* показало наличие точечных нуклеотидных замен в гене *gyrA*, приводящих к аминокислотным заменам Ala 67 на Ser, Ser 83 на Leu или Trp, Gln 106 на Ser [47]. Фрагмент гена *gyrA* *E. coli*, кодирующий аминокислотную последовательность с 67 по 106 аминокислоту (область активного центра фермента), был назван участком, определяющим резистентность к фторхинолонам (*quinolone-resistance-determining region* — QRDR). Позднее было показано наличие точечных мутаций в районе гена *parC*, гомологичном QRDR *gyrA*, которые также определяли резистентность к фторхинолонам у *E. coli* [29]. В ходе дальнейших исследований выяснилось, что точечные мутации именно в QRDR *gyrA* и *parC* обеспечивали высокий уровень резистентности к фторхинолонам штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и других микроорганизмов [7, 32, 27, 35].

Мутации в генах, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV — не единственный механизм формирования устойчивости микроорганизмов к фторхинолонам. В последние годы появились сообщения о появлении резистентности, связанной с активным эффлюксом; у штаммов с высоким уровнем резистентности к фторхинолонам она обеспечивается сочетанием эффлюкса с изменением мишени [21, 26].

### **Антибиотикорезистентность хламидий и возможные механизмы ее формирования**

В последние годы появилось немало сообщений о выделении клинически и *in vitro* резистентных хламидий [10, 25, 30, 41], однако до сих пор нет ясного понимания ни клинической значимости этой резистентности, ни механизмов ее формирования. В работе S. Dessus-Babus (1998) при изучении лабораторных мутантов, выращенных на субингибирующих концентрациях фторхинолонов офлоксацина и спарфлоксацина, было показано, что точечная мутация в QRDR гена *gyrA*, ведущая к замене Ser 83 на Ile, увеличивает минимальную ингибирующую концентрацию офлоксацина в 60 раз, спарфлоксацина — в 1000 раз [16]. Авторы работы предполагают, что этот механизм — изменение ДНК-гиразы и топоизомеразы IV — может быть задействован в формировании устойчивости хламидий в ходе терапии фторхинолонами; на сегодняшний день, однако, никаких данных относительно клинических изолятов не получено.

Множественное выявление хламидий у одного пациента иногда после нескольких курсов антихламидийной терапии — явление не редкое [2, 8, 15, 28, 31, 34, 41], хотя в полной мере оценить его масштабы весьма затруднительно, так как контроль излеченности далеко не везде принят в клинической практике. Более того, до недавнего времени при выяснении, является повторная инфекция следствием рецидива или реинфекции, полагаться приходилось в основном на слова пациента. Применение методов генотипирования, а именно секвенирование фрагментов гена *omp1*, кодирующего основной белок наружной мембраны MOMP (*major outer membrane protein*), в значительной мере позволяет ответить на

вопрос о вероятности реинфекции [15]. Очевидно, однако, что генотипирование хламидий не дает ответа на этот вопрос, если инфицирование происходит от одного и того же партнера.

Одним из самых интригующих вопросов для клиницистов и микробиологов на сегодняшний день является вопрос о рецидивирующей хламидийной инфекции. Причинами возникновения рецидивов хламидийной инфекции считают:

а) назначение неадекватного лечения или нарушение пациентом предписанной схемы лечения;

б) резистентность хламидий к антибиотикам;

в) способность хламидий к персистенции — длительному выживанию внутри клетки-хозяина, что, в свою очередь, может быть самым сложным и тесным образом связано с антибиотикорезистентностью хламидий.

Персистенция бактерий, как известно, обусловлена их способностью адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. Такого рода фенотипические изменения какого-либо признака или нескольких признаков микроорганизма называют модификациями, которые, в отличие от мутаций, хотя и контролируются геномом, наследственно не закрепляются. По существу, модификации возникают как адаптивные реакции отдельных микроорганизмов или всей популяции в целом в ответ на стресс и проявляются в изменении морфологических, биохимических, антигенных и других признаков, что позволяет им выживать и поддерживать на должном уровне численность своей популяции. После устранения факторов, вызвавших образование модификации, микроорганизмы возвращаются к исходному фенотипу. Биохимической основой модификации является контролируемая регуляторными генами индукция или репрессия соответствующих структурных генов. Примером модификации



может служить способность некоторых микроорганизмов образовывать под действием пенициллина L-формы, лишенные клеточной стенки, а вместе с ней и мишеней действия некоторых антибиотиков, а также структур, распознаваемых защитными факторами макроорганизма. L-формы сохраняют свою жизнеспособность и даже способность размножаться, а затем вновь возвращаться к исходной форме после прекращения действия пенициллина.

Под термином «персистенция хламидий» принято понимать длительное существование хламидий внутри клетки-хозяина в живом, но некультивируемом виде. Персистенция хламидий — это отклонение их жизненного цикла от нормального, которое может быть вызвано целым рядом факторов, включая антибактериальную терапию.

Жизненный цикл хламидий состоит из чередования двух функционально и морфологически различающихся форм — инфекционных внеклеточных элементарных телец (ЭТ) и репродуктивных внутриклеточных ретикулярных телец (РТ). ЭТ прикрепляются к чувствительным клеткам и проникают в них путем эндоцитоза. В течение первых двух часов ЭТ начинают дифференцироваться в РТ: ослабевают дисульфидные связи между цистеин-богатыми белками наружной мембраны, вследствие чего повышается ее проницаемость, усиливается транспорт питательных веществ и возрастает метаболическая активность [5, 42]. В это же время происходит деконденсация хламидийной хромосомы и начинается экспрессия генов, продукты которых участвуют в процессах транскрипции, трансляции и созревания белков, а также генов, кодирующих белки, — медиаторы взаимодействия хламидийного включения и клетки-хозяина [40]. По мере созревания РТ увеличиваются в размере; прибли-

зительно через двенадцать часов после инфицирования они начинают делиться. Во время активного деления ретикулярных телец синтезируются ферменты гликолиза, пентозофосфатного «шунта» и других метаболических путей [23], некоторые структурные компоненты наружной мембраны (например, МОМР), клеточной стенки, системы секреции III типа и др. [19, 44]. Примерно через восемнадцать часов после инфицирования клетки хламидиями начинается дифференциация РТ в ЭТ: происходит реконденсация хламидийной хромосомы и экспрессия гистонподобного белка Hc1, а также некоторых белков наружной мембраны (например, Опр3) и др. [40]. Жизненный цикл хламидий завершается лизисом клетки через 48–72 часа в зависимости от штамма и условий культивирования.

Отклонение цикла развития хламидий от нормального может быть индуцировано целым рядом факторов самой разной природы. На многочисленных клеточных моделях было показано, что персистенцию хламидий могут вызывать цитокины (интерферон?), антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, эритромицин, сульфонамиды, рифампин, азитромицин, ципрофлоксацин и др.), а также истощение культуры по некоторым аминокислотам (триптофану и др.) [3–6, 17, 18]. *In vitro* персистенция хламидий проявляется отсутствием выраженного роста, ограниченной метаболической активностью, неспособностью к репродукции и инфицированию других клеток. При иммунофлюоресцентном анализе персистирующих хламидий наблюдаются aberrантные — нетипичных размера и морфологии — внутриклеточные включения, которые, по данным электронной микроскопии, характеризуются наличием увеличенных РТ и практически полным отсутствием ЭТ [5, 10]. Авторы отмечают, что измене-

ния в развитии хламидий, индуцированные перечисленными выше факторами, являются обратимыми: после удаления из инкубационной среды медиатора персистенции возобновляется деление хламидий и продукция ЭТ, способных инфицировать свежий монослой.

В какой мере персистенция хламидий, описанная в экспериментах *in vitro*, отражает ситуацию *in vivo*, на сегодняшний день неизвестно. Очевидно, что клеточные модели имеют целый ряд ограничений, и самым существенным из них является отсутствие факторов макроорганизма, в том числе и иммунных, которые могут быть задействованы в установлении персистенции и последующей реактивации хламидий. По образному выражению G.L. Byrne (2001), хламидии, по-видимому, обладают способностью при любом негативном воздействии включать «тормоз репликации» и замедлять таким образом клеточное деление [11]. Это событие сопровождается изменениями, которые, возможно, имеют отношение к патогенному потенциалу хламидий и позволяют им удерживать длительное взаимодействие с клеткой-хозяином. Косвенными доказательствами персистенции хламидий *in vivo* может служить обнаружение хламидийной ДНК в биопсийных материалах эндометрия и фаллопиевых труб, взятых у женщин с бесплодием; при этом выделить хламидии в культуре клеток не удалось [12].

В настоящее время усилия многих исследователей направлены на выявление молекулярных механизмов устойчивости хламидий к антибиотикам, а также взаимосвязи между персистенцией хламидий и их антибиотикорезистентностью. Несмотря на то, что сообщения о резистентности *in vitro* *Chlamydia trachomatis* стали появляться с 1980 года [33], вопрос о клинической значимости

этого феномена до сих пор остается открытым. Так, в работе R. B. Jones с соавт. (1990) были описаны клинические изоляты, резистентные *in vitro* к тетрациклину, доксициклину, эритромицину и клиндамицину [25]. Пациенты, от которых были получены эти мультирезистентные штаммы, после лечения миноциклином (2 пациента) и доксициклином (1 пациент) через несколько недель обследовались снова: результаты культуральных тестов были отрицательными. A. H. Van der Willigen (1988) и T. M. Hooton с соавт. (1990) выявили высокий показатель рецидивов при лечении острых урогенитальных хламидийных инфекций ципрофлоксацином, в то время как в культуре клеток рост хламидий, выделенных от этих пациентов, ципрофлоксацином эффективно подавлялся [22, 43]. J. Sotani с соавт. (2000) опубликовали работу, в которой неудачи антихламидийной терапии азитромицином, напротив, согласовались с данными *in vitro* тестирования клинических изолятов: все 3 описанных изолята были устойчивы к высоким концентрациям доксициклина, азитромицина и офлоксацина. Более того, авторы показали, что именно рецидив, а не реинфекция имел место в каждом из 3 случаев. Секвенирование гена *omp1* подтвердило генетическую идентичность штаммов, выделенных до лечения и во время рецидива [41].

Наиболее масштабное исследование персистенции хламидий с точки зрения актуальности этого явления в клинике было проведено D. Dean и соавт. (2000) [15]. При ретроспективном анализе клинических изолятов, полученных от 11 212 женщин в течение 10 лет, было выявлено, что 552 женщины имели 3 и более эпизода цервикальной хламидийной инфекции в течение 2 лет и более. Из этих 552 женщин 130 (24%) имели повторные инфекции, вызванные одним и тем же

серотипом хламидий. Для генотипирования было выбрано 45 изолятов, полученных от 7 женщин с рецидивирующей хламидийной инфекцией продолжительностью от 2 до 5 лет. *Omp1*-генотипирование показало, что 5 женщин из 7 имели один и тот же генотип хламидий при каждом эпизоде. Кроме того, методом лигазной цепной реакции (ЛЦР) были проанализированы отрицательные в культуре клеток пробы, полученные от этих пациенток в разное время между эпизодами хламидийной инфекции. Многие из них дали положительные ЛЦР-результаты, что, по мнению авторов, также может служить косвенным доказательством персистенции хламидий. Особого внимания заслуживает тот факт, что при определении чувствительности изолятов хламидий (по одному от каждой из 7 женщин) к доксициклину и азитромицину — а именно эти антибиотики использовались для антихламидийной терапии — только у одного продемонстрировано повышенное значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) по сравнению с контрольным чувствительным штаммом. Авторы работы заключили, что причиной персистенции хламидий в данных случаях с очень небольшой вероятностью могла служить их устойчивость к антибиотикам.

Почему персистирующие хламидии не могут так же эффективно, как и нормально развивающиеся, элиминироваться в ходе антибактериальной терапии? Если рассматривать персистенцию хламидий как реакцию на негативное воздействие, проявляющуюся в изменении морфологических, биохимических и антигенных характеристик этого микроорганизма, то можно предположить, что уменьшение чувствительности к антибиотикам является следствием этих изменений. Так, в экспериментах с *Escherichia coli* показано, что кислородный стресс,

которому подвержены патогенные бактерии в тканях хозяина, индуцировал целый ряд адаптивных реакций, и некоторые из них — снижение синтеза порина *OmpF* и, возможно, активизация эффлюксных систем — приводили к фенотипической резистентности к тетрациклину, фторхинолонам и ампициллину [36].

Совершенно очевидно, что еще предстоит проделать огромную работу, чтобы прийти к глубокому и ясному пониманию всей совокупности процессов, происходящих в инфицированном хламидиями макроорганизме, а также механизмов, регулирующих взаимоотношения хламидий с клеткой-хозяином. Эти знания должны создать прочную теоретическую основу для обеспечения рациональной диагностики и терапии хламидийной инфекции.

#### Литература

1. Adams D. E., Shekhtmann E. M., Zechiedrich E. I., Schmid M. B., Cozzarelli N. R. The role of topoisomerase IV in partitioning bacterial replicons and structure of catenated intermediates in DNA replication // *Cell* — Vol. 71. — P. 277–288.
2. Allaire A. D., Huddlestone J. F., Graves W. L. Initial and repeat screening for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 6. — P. 116–122.
3. Beatty W. L., Belanger T. A., Desai A. A., Morrison R. P., Byrne G. L. Tryptophan depletion as a mechanism of gamma interferon-mediated chlamydial persistence // *Infect. Immun.* — 1994. — Vol. 62. — P. 3705–3711.
4. Beatty W. L., Byrne G. L., Morrison R. P. Morphological and antigenic characterization of interferon- $\gamma$  mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 1993. — Vol. 90. — P. 3998–4002.
5. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. L. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for

- chlamydial pathogenesis // *Microbiol. Rev.* — 1994. — Vol. 58. — P. 689–699.
6. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. L. Reactivation of persistent *Chlamydia trachomatis* in cell culture // *Infect. Immun.* — 1995. — Vol. 63. — P. 199–205.
  7. Belland R. J., Morrison S. G., Ison C., Huang W. B. *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of *gyrA* and *parC* in fluoroquinolone-resistant isolates // *Mol. Microbiol.* — 1994. — Vol. 14. — P. 371–380.
  8. Blythe M. J., Katz B. P., Batteiger B. E., Ganster J. A., Jones A. B. Recurrent genitourinary chlamydial infections in sexually active female adolescents // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121. — P. 487–493.
  9. Bolhuis H., Van Veen H. W., Poolman B., Driessen A. J., Konings W. N. Mechanisms of multidrug transporters // *FEMS Microbiol. Rev.* — 1997. — Vol. 21. — P. 55–84.
  10. Bragina E. Y., Gomberg M. A., Dmitriev G. A. Electron microscopic evidence of persistent chlamydial infection following treatment // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 405–409.
  11. Byrne G. L. Chlamydiae treatment failure: a persistent problem? // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 381.
  12. Campbell L. A., Patton D. L., Moore D. E., Cappuccino A. L., Mueller B. A., Wang S.-P. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility // *Fertil. Steril.* — 1993. — Vol. 59. — P. 45–50.
  13. Chittum H. S., Champney W. S. Erythromycin inhibits the assembly of the large ribosomal subunit in growing *Escherichia coli* cells // *Curr. Microbiol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 273–279.
  14. Chopra I., Hawkey P. M., Hinton M. Tetracyclines, molecular and clinical aspects // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1992. — Vol. 29. — P. 247–277.
  15. Dean D., Suchland R. J., Stamm W. E. Evidence for long-term cervical persistence of *Chlamydia trachomatis* by *omp1* genotyping // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182. — P. 909–916.
  16. Dessus-Babus S., Bebear C. M., Charron A., Bebear C., Barbeyrac B. 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. — P. 2474–2478.
  17. Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Jurgens-Saathoff B., Hudson A. P., Zeidler H., Kohler R. Persistence of *Chlamydia trachomatis* induced by ciprofloxacin and ofloxacin in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 3288–3297.
  18. Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Zeidler H., Kohler R. Effects of azithromycin and rifampin on *Chlamydia trachomatis* infection in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 3001–3008.
  19. Hackstadt T., Scidmore-Carlson M., Shaw E., Fischer E. The *Chlamydia trachomatis* IncA protein is required for homotypic vesicle fusion // *Cell. Microbiol.* — 1999. — Vol. 1. — P. 119–130.
  20. Hooper D. C. Mechanisms of action and resistance to older and newer fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — Suppl. 2. — P. S24–28.
  21. Hooper D. C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance // *Drug Resistance Updates.* — 1999. — Vol. 2. — P. 38–55.
  22. Hooton T. M., Rogers M. E., Medina T. G., Kuwamura L. E., Ewers C., Roberts P. L., Stamm W. E. Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongonococcal urethritis // *JAMA* — 1990. — Vol. 264. — P. 1418–1421.
  23. Iliffe-Lee E. R., McClarty G. Glucose metabolism in *Chlamydia trachomatis*: 'energy parasite' hypothesis revisited // *Mol. Microbiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 177–187.
  24. Jenkins G., Cundliffe E. Cloning and characterization of two genes from *Streptomyces lividans* that confer inducible resistance to lincomycin and macrolide antibiotics // *Gene* — 1991. — Vol. 108. — P. 55–62.
  25. Jones R. B., Van der Pol B., Martin D. H., Shepard M. K. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 162. — P. 1309–1315.
  26. Kaatz G. W., Seo S. M., Ruble C. A. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37. — P. 1086–1094.
  27. Kanematsu E., Degushi T., Yashida M. Alterations in the *GyrA* subunit of the DNA gyrase and *ParC* subunit of DNA topoisomerase IV associated with quinolone resistance in *Enterococcus faecalis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 433–435.
  28. Kjar H. O., Dimceviski G., Hoff G., Olesen F., Ostergaard L. Recurrence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection evaluated by mailed samples obtained at home: 24 weeks' prospective follow up study // *Sex. Transm. Inf.* — 2000. — Vol. 76. — P. 169–172.
  29. Kumagai Y., Kato J. I., Hoshino K., Akasaka T., Sato K., Ikeda H. Quinolone-resistant mutants of *Escherichia coli* DNA topoisomerase IV *parC* gene // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40. — P. 710–714.
  30. Lefevre J. C., Lepargneur J. P., Guion D., Bei S. Tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* in Toulouse, France // *Pathol. Biol.* — 1997. — Vol. 45. — P. 376–378.
  31. Miller J. M. Recurrent chlamydial colonization during pregnancy // *Am. J. Perinatol.* — 1998. — Vol. 15. — P. 307–309.
  32. Moore R. A., Beckhold B., Wong S., Kureishi A., Bryan L. E. Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P. 107–111.
  33. Mourad A., Sweet R. L., Sugg N., Schachter J. Relative resistance to



- erythromycin in *Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1980. — Vol. 18. — P. 696–698.
34. Munday P. I., Thomas B. J., Gilroy C. B., Gilchrist C., Taylor-Robinson D. Infrequent detection of *Chlamydia trachomatis* in a longitudinal study of women with treated cervical infection // *Genitourin. Med.* — 1995. — Vol. 71. — P. 24–26.
35. Nakano M., Degushi T., Kawamura T., Yashida M. Mutation in the *gyrA* and *parC* genes in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 41. — P. 2289–2291.
36. Nicaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux // *Science* — Vol. 264. — P. 382–388.
37. Paulsen I. T., Broun M. H., Skurray R. A. Proton-dependent multidrug efflux systems // *Microbiol. Rev.* — 1996. — Vol. 60. — P. 575–608.
38. Ridgway G. L. Treatment of chlamydial genital infection // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1997. — Vol. 40. — P. 311–314.
39. Ross J. I., Eady E. A., Cove J. H., Cunliffe W. J., Baumberg S., Wootton J. C. Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP-binding transport super-gene family // *Mol. Microbiol.* — 1990. — Vol. 4. — P. 1207–1214.
40. Shaw E. I., Dooley C. A., Fisher E. R., Scidmore M. A., Fields K. A., Hackstadt T. Three temporal classes of gene expression during the *Chlamydia trachomatis* developmental cycle // *Mol. Microbiol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 913–925.
41. Somani J., Bhullar V. B., Workowski K. A., Farshy C. E., Black C. M. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 181. — P. 1421–1427.
42. Tjaden J., Winkler H. H., Schwoppe C., Van der Laan M., Mohlmann T., Neuhaus H. E. Two nucleotide transport proteins in *Chlamydia trachomatis*, one for net nucleoside triphosphate uptake and the other for transport of energy // *J. Bacteriology.* — 1999. — Vol. 181. — P. 1196–1202.
43. Van der Willigen A. H., Polak-Vogelzang A. A., Habbema L., Waagenvoort J. H. T. Clinical efficacy of ciprofloxacin versus doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis in males // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 7. — P. 658–661.
44. Van Ooij C., Homola E., Kincaid E., Engel J. Fusion of *Chlamydia trachomatis*-containing inclusions is inhibited at low temperatures and requires bacterial protein synthesis // *Infect. Immun.* — 1998. — Vol. 66. — P. 5364–5371.
45. Wang J. C. DNA topoisomerases // *Annu. Rev. Biochem.* — 1996. — Vol. 65. — P. 635–692.
46. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P. 577–585.
47. Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M., Nakamura S. Quinolone-resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1990. — Vol. 34. — P. 1271–1272.