

УДК 616:579.61

Структура генома клинических изолятов *Mycoplasma hominis*, устойчивых к ципрофлоксацину

Е. А. Колесникова*, Н. Ф. Бруснигина, М. А. Махова, А. Е. Алексеева

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, 603950 Россия

*E-mail: shmelevael@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.10.2019

Принята к печати 19.02.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.10941

РЕФЕРАТ С использованием NGS-секвенирования на платформе Illumina изучена структура генома трех устойчивых к ципрофлоксацину клинических изолятов *Mycoplasma hominis*. Определена высокая степень гомологии аминокислотных последовательностей исследуемых штаммов микоплазм. Показана ограниченность биосинтетических возможностей *M. hominis* (M45, M57, MH1866), связанная с преобладанием в их геноме генов, кодирующих белки, которые участвуют в катаболических процессах. Обнаружены множественные однонуклеотидные замены, обуславливающие внутривидовой полиморфизм *M. hominis*. Выявлены гены, кодирующие эффлюксные системы – ABC-транспортеры (ATP-binding cassette superfamily) и белки семейства MATE (Multidrug and toxic compound extrusion family). Установлено, что молекулярный механизм резистентности к ципрофлоксацину у изолятов *M. hominis* M45 и *M. hominis* M57 связан с заменой серина на лейцин в позиции 83 субъединицы А ДНК-гиразы, а у *M. hominis* MH1866 – с заменой лизина на аргинин в позиции 144 А-субъединицы топоизомеразы IV.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА *Mycoplasma hominis*, структура генома, секвенирование, гены *gyrA*, *parC*, ABC-транспортеры, MATE.

ВВЕДЕНИЕ

Mycoplasma hominis – один из наиболее распространенных представителей класса Mollicutes, характеризуется отсутствием ригидной клеточной стенки, способностью к персистенции на мембране клеток эукариот, малым размером генома, генетическим и клеточным полиморфизмом, ограниченностью метаболических путей, устойчивостью к антибактериальным препаратам, действие которых направлено на ингибирование биосинтеза клеточной стенки [1].

Известно, что штаммы *M. hominis* колонизируют преимущественно органы урогенитального тракта женщин и мужчин как в норме, так и при воспалительных процессах (уретрит, цервицит, вагинит, бактериальный вагиноз и др.). Доказана способность *M. hominis* колонизировать верхние дыхательные пути новорожденных и вызывать респираторные инфекции [1, 2].

Полученные за последние годы данные литературы свидетельствуют об увеличении частоты выявления урогенитальных микоплазм, резистентных к препаратам фторхинолонового ряда и макролидам, наиболее часто применяемым в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза [3–5].

Мониторинг антибиотикорезистентности бактерий, в том числе *M. hominis*, – возбудителей репродуктивно-значимых инфекций, представляет важную медико-биологическую проблему, решение которой связано с изучением основ патогенности, резистентности и адаптации микоплазм к стрессовым условиям среды. Современные молекулярно-генетические технологии, в частности NGS-секвенирование, позволили приблизиться к пониманию этих процессов. Полная нуклеотидная последовательность генома *M. hominis* (*M. hominis* ATCC 23114 номер GenBank FP236530.1) была впервые секвенирована и расшифрована группой французских ученых под руководством S. Pereyre в 2009 г. [6]. В настоящее время в международной базе данных GenBank представлена информация о полногеномных последовательностях 23 штаммов *M. hominis*. Следует отметить, что изучение эволюционного разнообразия популяции *M. hominis* как в Российской Федерации, так и за рубежом сопряжено с трудностями, связанными с отсутствием информации об особенностях организации их генома, включая факторы патогенности и резистентности.

В нашей работе проанализирована структура генома ципрофлоксацин-резистентных клинических

изолятов *M. hominis*, выделенных от женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нами изучены три клинических изолята *M. hominis* (M45, M57, MH1866), выделенных из соскобов эпителия цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, от которых получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Обнаружение, идентификацию, определение антибиотикограммы микоплазм осуществляли с использованием коммерческих жидких дифференциально-диагностических сред производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора (ПУ № ФСР 2008/03366). Все штаммы, включенные в исследование, обладали устойчивостью к ципрофлоксацину. Результаты многолетнего микробиологического мониторинга распространенности и антибиотикорезистентности урогенитальных микоплазм, выделенных от женщин и мужчин как здоровых, так и с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, опубликованы ранее [7–10]. ДНК выделяли и очищали с использованием набора АмплиПрайм ДНК-сорб-В (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Полногеномное секвенирование проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). Концентрацию ДНК в образцах определяли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, Австрия). Подготовку библиотеки ДНК для секвенирования осуществляли с использованием набора Nextera XT (Illumina), секвенирование проводили с использованием набора MiSeq reagent kit v2 (Illumina) на 500 циклов. В качестве референсной была выбрана полногеномная последовательность штамма *M. hominis* ATCC 23114 (GenBank FR236530.1). Нуклеотидные последовательности выравнивали с использованием встроенного программ-

ного обеспечения секвенатора MiSeq (Isis version 2.6.2.3). Полученные данные визуализировали и анализировали с помощью программного обеспечения UGENE Unipro [11] и MEGA 7.0 [12]. Аннотацию генома проводили с использованием сервера RAST (Rapid Annotation using Subsystem Technology) [13] и NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline (PGAP) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_prok/). Филогенетический анализ полногеномных последовательностей проводили с использованием web-сервиса REALPHY [14] Online tool версия 1.12 (<https://realphy.unibas.ch/cgi/realphy>). В анализ включены все полные нуклеотидные последовательности геномов *M. hominis*, депонированные в базу данных RefSeq NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>). Построение филогенетических деревьев осуществляли методом ближайшего соседа (Neighbor-Joining) [15] с использованием программного обеспечения MEGA 7.0 [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полные нуклеотидные последовательности геномов *M. hominis* депонированы в международную базу данных GenBank NCBI под номерами MRAY00000000 (*M. hominis* M45), MRAХ00000000 (*M. hominis* M57) и QOKO00000000 (*M. hominis* MH1866). Исходные архивы ридов доступны под номерами: SUB 6713744 (*M. hominis* M57), SUB 6713764 (*M. hominis* M45), SUB 6713769 (*M. hominis* MH1866). В результате секвенирования и сборки первичных прочтений получено от 18 (штамм MH1866) до 27 (штаммы M45, M57) контигов. Вероятнее всего, разрывы, обнаруженные при картировании геномов исследуемых изолятов *M. hominis*, связаны с отсутствием покрытия данного региона в исходном архиве ридов. Размер генома исследуемых штаммов варьировал от 633 286 п.н. (M57) до 642 227 п.н. (M45), доля GC составила 27.2%.

Структурный анализ генома клинических изолятов *M. hominis* (M45, M57, MH1866)

Характеристика	Изоляты <i>M. hominis</i> / номер GenBank			
	M45/ MRAY00000000	M57/ MRAХ00000000	MH1866/ QOKO00000000	Референсный штамм ATCC 23114
Длина сборки, п.н.	642 227	633 286	639 787	665 445
Число контигов	27	27	18	1
Кратность покрытия	599, 4945	316, 929169	256, 2492	-
Число прочтений, млн	3.8	2.6	1.3	-
N50	33.392	49.675	57.877	665.445
L50	6	4	4	1
GC, %	27.2	27.2	27.2	27.1
Число генов/псевдогенов	592/28	589/30	581/16	598/12
Число белоккодирующих последовательностей	546	543	546	557
Число оперонов 16S-23S-5S	2	2	2	2

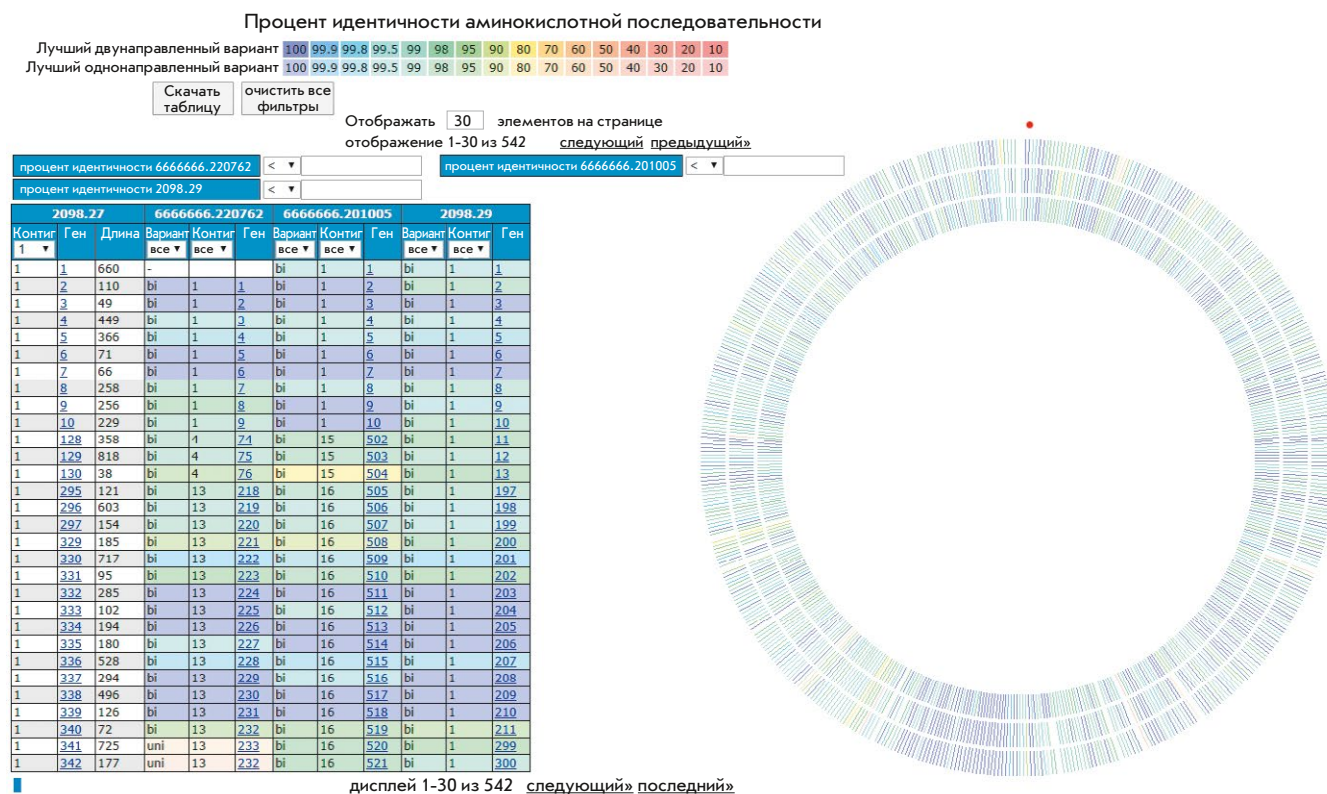


Рис. 1. Сравнительный анализ идентичности аминокислотных последовательностей штаммов *M. hominis* M45, M57 и MH1866. Результаты получены с помощью сервера RAST

Основные метрические показатели сборки генома *M. hominis* представлены в таблице.

Анализ данных, полученных с помощью сервера RAST (Rapid Annotation using Subsystem Technology), выявил у штамма *M. hominis* M57 543 белоккодирующих гена и 546 – как у штамма *M. hominis* M45, так и у MH1866. В структуре генома *M. hominis* MH1866 обнаружено 16 псевдогенов, 30 – у штамма *M. hominis* M57 и 28 – у *M. hominis* M45. Подавляющее большинство псевдогенов представлено неполными нуклеотидными последовательностями с неизвестной функцией. Однако у части псевдогенов *M. hominis* выявлены преждевременные стоп-кодоны (три у штамма *M. hominis* M57) и мутации сдвига рамки считывания (четыре у *M. hominis* MH1866, по две – *M. hominis* M45 и *M. hominis* M57). В геномах всех штаммов обнаружено по две копии оперона 16S-23S-5S рРНК.

Установлено, что геномы исследуемых штаммов *M. hominis* являются высокоомологичными, степень гомологии на уровне аминокислотных последовательностей составляет около 95% (рис. 1).

Геномы всех трех штаммов имеют сходную структуру, поэтому на рис. 2 представлена диаграмма, отображающая распределение генов по функциям их продуктов, на примере изолята *M. hominis* MH1866.

Показано, что функции подавляющего числа генов *M. hominis* связаны с синтезом белка (39.1%), ДНК (13%) и РНК (11.6%) (рис. 2). Система центрального углеводного обмена (доля генов составляет 6.9%) исследуемых штаммов является усеченной и состоит из отдельных компонентов, участвующих в метаболизме пирувата, пентозофосфатов (предшественников рибозы и дезоксирибозы), глюкозы и лактозы. Отмечено, что геном микоплазм содержит гены *pdP*, *deoD*, *deoB* и *deoC*, кодирующие катаболические ферменты: пиримидин-нуклеозидфосфорилазу, пурин-нуклеозидфосфорилазу, фосфопентомутазу и дезоксирибоальдолазу соответственно. Эти ферменты участвуют в катаболизме дезоксирибозы и дезоксинуклеозида. В качестве единственного источника углерода и энергии штаммы *M. hominis* могут использовать 2-дезоксидеокси-рибозильную часть 2'-дезоксирибонуклеозидов в результате каскада биохимических реакций ферментации дезоксирибозы. Наличие генов, кодирующих ферменты цикла пуриновых оснований – аргининдезаминазу (*ArcA*), орнитинтранскарбамилазу (*ArgF*) и карбаматкиназу (*ArgC*), позволяет микоплазмам получать энергию в форме АТФ альтернативным путем – посредством деградации аргинина и орнитина [6]. Доля продуктов мембранного транспорта, как и ферментов, преобра-

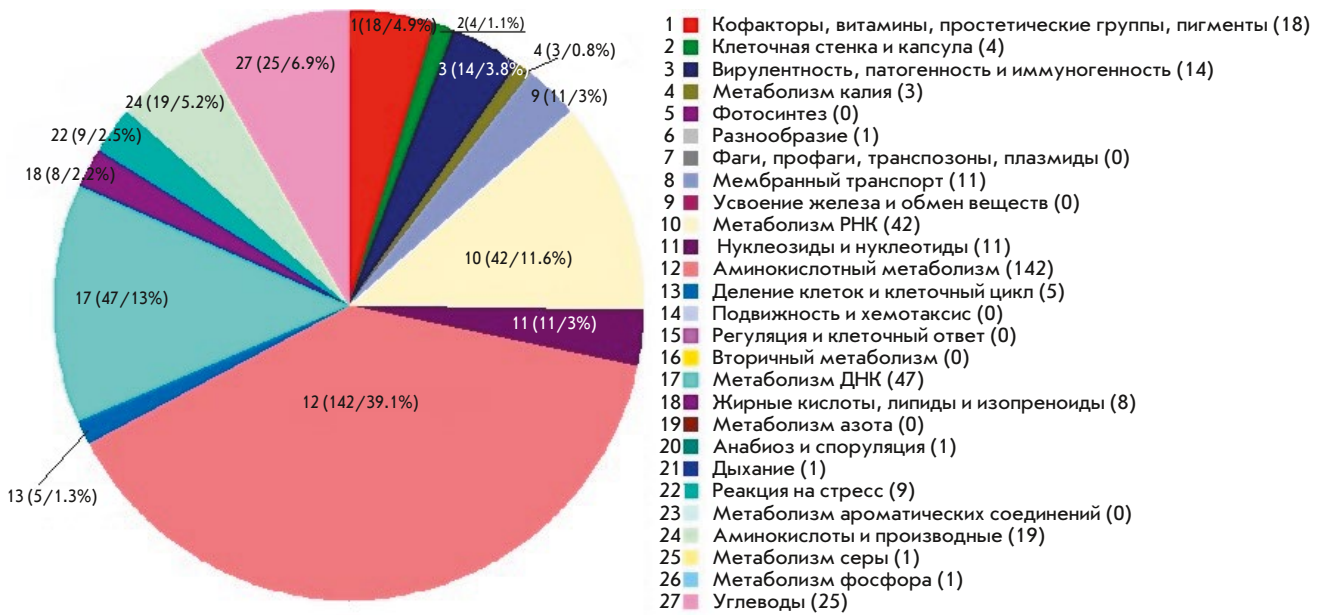


Рис. 2. Диаграмма распределения генов по функциональным группам на примере штамма *M. hominis* MH1866. Изображение получено с помощью сервера RAST. Цифры от 1 до 27 – условные обозначения подсистем в структуре генома. В скобках указано количество генов в подсистеме / % (процент генов в общей структуре генома)

зующих пурины, составляет 3% от общей структуры генома.

У каждого исследуемого изолята микоплазм выявлены гены, кодирующие эффлюксные системы, участвующие в мембранном транспорте, а именно ABC-транспортеры (ATP-binding cassette superfamily) и белки семейства MATE (Multidrug and toxic compound extrusion family). Система ABC-транспортеров представлена структурными элементами, осуществляющими транспорт олигопептидов через мембрану бактериальной клетки, а именно, тремя копиями гена *oppB* (кодирует транспортные белки – пермеазы OopB) и одной копией гена *oppC* (кодирует пермеазу OopC). Работа эффлюксных насосов системы MATE обеспечивается электрохимическим градиентом ионов натрия (Na⁺) [16]. Полная последовательность гена, кодирующего белки семейства MATE, в каждом анализируемом штамме микоплазм составила 1809 п.н.

Как уже сказано, исследуемые штаммы *M. hominis* (M45, M57, MH1866) характеризуются устойчивостью к ципрофлоксацину. Поиск мутаций, определяющих устойчивость к фторхинолонам, проводили путем анализа QRDR-области в генах, кодирующих топоизомеразы – *gyrA* и *gyrB* (субъединицы ДНК-гиразы), *parC* и *parE* (субъединицы топоизомеразы IV). Детальная характеристика генов *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* у изолятов *M. hominis* M45 и *M. hominis*

M57 приведена в ранее опубликованной работе [16]. Установлено, что резистентность изолятов *M. hominis* M45 и *M. hominis* M57 к ципрофлоксацину связана с заменой серина (Ser) на лейцин (Leu) в позиции 83 А-субъединицы ДНК-гиразы [16]. Определено, что гены *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* изолята MH1866 содержат большое количество нуклеотидных полиморфизмов. Так, в гене *gyrA* обнаружено 47 точечных замен, в *gyrB* – 10, в *parC* – 45, в *parE* – 19. Показано, что устойчивость *M. hominis* MH1866 к ципрофлоксацину обусловлена мутацией в QRDR-участке гена *parC*, приводящей к замене лизина (Lys) на аргинин (Arg) в позиции 144 большой субъединицы топоизомеразы IV (рис. 3).

Значимые замены в QRDR-области генов *gyrA*, *gyrB* и *parE* у *M. hominis* MH1866 нами не обнаружены.

Дендрограмма полной нуклеотидной последовательности генома штаммов *M. hominis* (M45, M57, MH1866) относительно геномов *M. hominis*, депонированных в базу данных GenBank, представлена на рис. 4.

Результаты филогенетического анализа показали, что изолят *M. hominis* M45 занимает обособленное положение относительно российских изолятов микоплазм и представляет отдельную филогенетическую ветвь. Изолят *M. hominis* MH1866 генетически близок к *M. hominis* MH1817 и формирует с ним единый

Mycoplasma hominis Топоизомераза IV субъединица A PG21 (parC)

Последовательность ID: Запрос_143601 Длина 933 Количество совпадений: 1

Уровень 1: 1 до 933 График Следующее совпадение ▾ Предыдущее совпадение ▲

Основание 1873 бит (4852)	Ожидаемое совпадение 0.0	Метод настройка упорядоченной матрицы	Идентичность 926/933(99%)	Позитивность 930/933(99%)	Разрывы 0/933(0%)
MH1866 PG21	1	MKKDRKEEIQEVTENIEKNMADIMSDRFGRYSKYIIQRAIPDARDGLKPVQRRILYSM MKKDRKEEIQEVTENIEKNMADIMSDRFGRYSKYIIQRAIPDARDGLKPVQRRILYSM			60
MH1866 PG21	61	WNLHLKNSPEPFKKSARIVGDVIGRYHPHGDSIIYEALVRMAQDWKSNFPLIEMHGKNGSI WNLHLKNSPEPFKKSARIVGDVIGRYHPHGDSIIYEALVRMAQDWKSNFPLIEMHGKNGSI			120
MH1866 PG21	121	DDDPAAAMRYTESRLEKISELMLRDLDRKVVVKMAPNFDDSEYEPVLPALFPNLLVNGAK DDDPAAAMRYTESRLEKISELMLRDLDRKVVVKMAPNFDDSEYEPVLPALFPNLLVNGAK			180
MH1866 PG21	181	GIAAGFATEIPPHNLGEVIDATIALIKNPTISIEELSEIVKGPDPFPTGAIINGINEIKKA GIAAGFATEIPPHNLGEVIDATIALIKNPTISIEELSEIVKGPDPFPTGAIINGINEIKKA			240
MH1866 PG21	241	LSSGQGRITISSKYHYVYDKKDESKIIGIEIIEIPFGVVKSLVADIDAIAIDKKISGIK LSSGQGRITISSKYHYVYDKKDESKIIGIEIIEIPFGVVKSLVADIDAIAIDKKISGIK			300
MH1866 PG21	301	EVLDQTDNRNGISIFIQLEDGANADAIAYLMNKTELSISYSYNMVAIDNNRPVILNLYSA EVLDQTDNRNGISIFIQLEDGANADAIAYLMNKTELSISYSYNMVAIDNNRPVILNLYSA			360

Рис. 3. Выравнивание аминокислотной последовательности А-субъединицы топоизомеразы IV клинического изолята *M. hominis* MH1866 и референсного штамма *M. hominis* ATCC 23114 (PG21). Красным цветом выделена замена лизина (K) на аргинин (R) в позиции 144

кластер. Штамм *M. hominis* M57 выделен в отдельную ветвь среди основной группы российских изолятов микоплазм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные молекулярные методы позволяют понять, как функционирует один из самых малых по размеру геномов прокариот – геном *M. hominis*, а также оценить его эволюцию. Впервые полная структура генома *M. hominis* ATCC 23114 (GenBank FP236530.1) длиной 665 445 п.н. была расшифрована группой французских ученых под руководством S. Pereyre в 2009 г. [6]. В настоящее время (на 23 августа 2019 г.) в базе данных GenBank/NCBI доступна информация о полной структуре геномов семи штаммов *M. hominis* и неполных геномах 16 штаммов в виде контигов (пять штаммов) и скаффолдов (11 штаммов). Размер генома исследуемых изолятов *M. hominis* (M45, M57, MH1866) оказался меньше, чем у геномов микоплазм, депонированных в GenBank/NCBI. Однако результаты биоинформатического анализа, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что основные характеристики (количество генов, псевдогенов, РНК, белоккодирующих последовательностей) генома штаммов *M. hominis* (M45, M57, MH1866) и референсного штамма *M. hominis* ATCC 23114 являются одинаковыми. Следует отметить, что полученные нами данные соответствуют информации о других представителях вида *M. hominis*,

представленной в NCBI Genome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/genomes/3075?>).

Биоинформатический анализ структуры генома *M. hominis* (M45, M57, MH1866) выявил большое число псевдогенов. Известно, что псевдогены рассматриваются в качестве резерва последовательностей, которые рекомбинируют с функциональными паралогами генами, и таким образом создают их генетическое разнообразие [17]. Отмечено, что количество псевдогенов в геноме изолятов *M. hominis* M45 и *M. hominis* M57 в 2 раза превышало аналогичные показатели у референсного штамма. Вероятно, что множественные псевдогены микоплазм обеспечивают ассортимент последовательностей, необходимый для создания генетического разнообразия поверхностных антигенов [17].

Филогенетические взаимоотношения между изученными штаммами и штаммами, геномы которых депонированы в GenBank, оценивали на основе сравнения одонуклеотидных полиморфизмов. Данные филогенетического анализа свидетельствуют о генетической гетерогенности исследуемых ципрофлоксацин-резистентных изолятов *M. hominis*. Однако сравнительный анализ с использованием сервера RAST [13] выявил высокую степень гомологии аминокислотных последовательностей белков штаммов микоплазм. Большое количество точечных мутаций в геноме *M. hominis* обуславливает их высокую генетическую пластичность и склонность к быстрой эволюции.

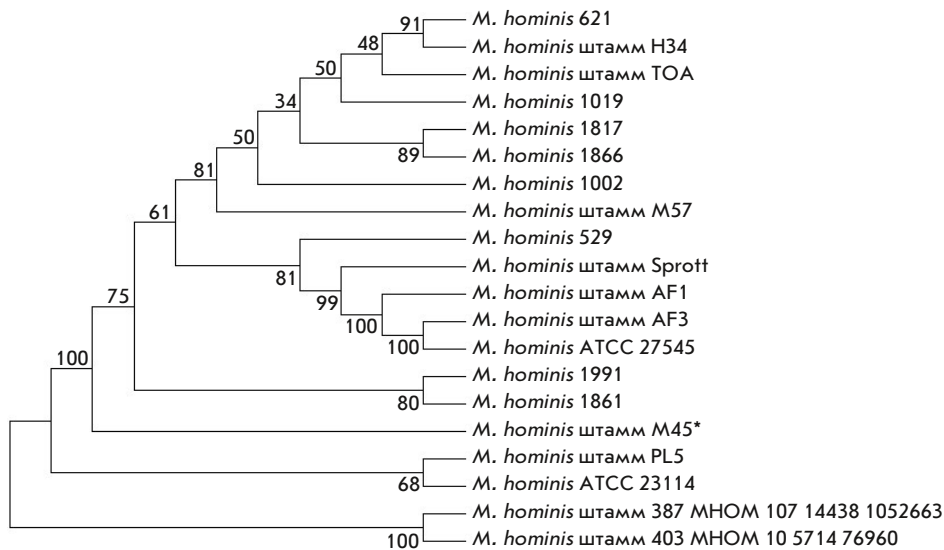


Рис. 4. Дендрограмма полных нуклеотидных последовательностей генома штаммов *M. hominis*, депонированных в международной базе данных GenBank / NCBI. *Выделен клинический изолят *M. hominis* М45, наиболее удаленный от других российских изолятов

Преобладание в геноме *M. hominis* генов, кодирующих белки с катаболическими функциями, подтверждает ограниченность биохимических возможностей микоплазм. Импорт питательных веществ в клетку микоплазм из клеток хозяина происходит преимущественно при помощи транспортных белков [1], менее специфичных, чем аналогичные белки других бактерий. Транспортные белки микоплазм выполняют несколько функций. Так, белки OopВ и OopС, входящие в систему АВС-транспортёров, участвуют не только в транспорте олигопептидов, но и в выведении лекарственных препаратов из бактериальной клетки [18]. При характеристике неспецифического механизма устойчивости *M. hominis* (М45, М57, МН1866) к фторхинолонам следует отметить, что геном каждого исследуемого изолята содержит одну копию гена, кодирующего белки множественной лекарственной резистентности МАТЕ. В состав этого гена входят гомологичные последовательности генов *norM* и *merA* *Staphylococcus aureus*, которые, как доказано, участвуют в удалении катионных антибактериальных препаратов из бактериальной клетки [19].

Установлено, что молекулярный механизм устойчивости анализируемых клинических изолятов *M. hominis* (М45, М57, МН1866) к фторхинолонам обусловлен нуклеотидными заменами в генах *gyrA* (Ser83Leu) и *parC* (Lys144Arg), приводящих к изменению первичной структуры больших субъединиц ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Такой механизм описан у ряда классических бактерий (*E. coli*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp.) [20]. Многочисленные однонуклеотидные замены в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* изолятов *M. hominis* являют-

ся причиной высокого генетического полиморфизма и играют ведущую роль в формировании антибиотикорезистентности, что согласуется с данными [21–23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования выявлено сходство в организации геномов цiproфлоксацин-резистентных клинических изолятов *M. hominis* (М45, М57, МН1866) и референсного штамма *M. hominis* ATCC 23114 (GenBank FP236530.1). Установлено преобладание в геноме генов, кодирующих белки, участвующие в катаболических процессах, что подтверждает ранее предложенную теорию об ограниченности биосинтетических возможностей *M. hominis* [1, 6]. В геноме изученных нами клинических изолятов микоплазм обнаружено большое количество нуклеотидных замен, не затрагивающих первичную структуру белка, что свидетельствует об их внутривидовом генетическом и эволюционном разнообразии. Отсутствие у изученных штаммов детерминант резистентности с конъюгативным механизмом передачи объясняет доминирование классического молекулярного механизма устойчивости микоплазм к фторхинолонам (ципрофлоксацину), а именно, мутаций в области QRDR генов *gyrA* и *parC*. Вероятно, обнаруженные нами гены, кодирующие белки системы МАТЕ, в определенных условиях могут обуславливать процессы выведения антибактериальных препаратов из клеток *M. hominis*. Проведение подобных исследований необходимо как для понимания эволюции *M. hominis*, так и для оценки структуры генома популяции урогенитальных микоплазм в целом. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М., Вишняков И.Е. Микоплазмы в биологии и медицине начала XXI века. СПб.: Наука, 2016. 333 с.
2. Белова А.В., Никонов А.П. // Альманах клинической медицины. 2015. № 39. С. 140–150.
3. Заручейнова О.В., Вербов В.Н., Семенов Н.В. // Материалы научно-практической конференции «От эпидемиологии к диагностике актуальных инфекций». 2014. Т. 4. № 1. С. 67.
4. Байтяков В.В., Сыркина М.Г., Радаева О.А. // Акушерство. Гинекология. 2016. Т. 93. № 1. С. 72–75.
5. Lee M.Y., Kim M.H., Lee W., Kim M.H., Lee W.In., Kang So.Y., Jeon Y.La. // Yonsei Med. J. 2016. V. 5. № 57. P. 1271–275. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1271
6. Pereyre S., Sirand-Pugnet P., Beven L., Charron A., Renaudin H., Barré A., Avenaoud P., Jacob D., Couloux A., Barbe V., et al. // PLoS Genet. 2009. V. 5. № 10. e1000677. doi: 10.1371/journal.pgen.1000677
7. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф. // Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной. Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной. 2014. С. 208–213.
8. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика РАМН И.Н. Блохиной. 2016. С. 166–173.
9. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. // Русский медицинский журн. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 4–7.
10. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Кишоян К.Г. // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. 2019. С. 167–170.
11. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. // J. Bioinformatics. 2012. № 28. P. 1166–1167. doi: 10.1093/bioinformatics/bts091
12. Kumar S., Stecher G., Tamura K. // Mol. Biol. Evol. 2016. V. 33. № 7. P. 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054
13. Aziz R.K., Bartels D., Best A.A., DeJongh M., Disz T., Edwards R.A., Formisma K., Gerdes S., Glass E.M., Kubal M., et al. // BMC Genomics. 2008. V. 9. P. 75. doi: 10.1186/1471-2164-9-75
14. Bertels F., Silander O.K., Pachkov M.I., Rainey P.B., Nimwegen E. // Mol. Biol. Evol. 2014. V. 31. № 5. P. 1077–1088. doi: 10.1093/molbev/msu088
15. Saitou N., Nei M. // Mol. Biol. Evol. 1987. № 4. P. 406–425. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454
16. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Алексеева А.Е. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20. № 1. С. 68–72.
17. Балакирев Е.С., Айала Ф.Дж. // Журн. общей биологии. 2004. Т. 65. № 4. С. 306–321.
18. Raheison S., Gonzalez P., Renaudin H., Charron A., Bébéar C., Bébéar C.M. // Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2005. V. 49. № 1. P. 421–429. doi: 10.1128/AAC.49.1.421-424.2005
19. Sun J., Deng Z., Yan A. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. № 453. P. 254–267. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.090
20. Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M. // Antimicrobial Agents Chemotherapy. 1990. V. 34. № 6. P. 1271–1272. doi: 10.1128/aac.34.6.1271
21. Meng D.Y., Sun C.J., Yu J.B., Ma J., Xue W.C. // Brazilian J. Microbiol. 2014. V. 45. № 1. P. 239–242. doi: 10.1590/s1517-83822014000100034
22. Chernova O.A., Medvedeva E.S., Mouzykantov A.A., Baranova N.B., Chernov V.M. // Acta Naturae. 2016. V. 8. № 2 (29). P. 24–34.
23. Рахматулина М.Р., Кириченко С.В. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 3. С. 17–25.