

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА MYCOPLASMA PNEUMONIAE ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Mycoplasma pneumoniae являются этиологическими факторами более 20 % случаев внебольничных пневмоний, 5 % случаев трахеобронхита, фарингита, ларингита и синусита, а также ассоциирована с развитием бронхиальной астмы.

Участие *Mycoplasma pneumoniae* в патогенезе заболеваний респираторного тракта обусловлено наличием таких механизмов патогенности, как адгезия, активация транскрипционных факторов, запускающих синтез провоспалительных цитокинов, цитопатическое действие в отношении клеток респираторного тракта, повышенная продукция активных форм кислорода, поляризация иммунного ответа по Th2 типу и ассоциация с признаками аллергического воспаления.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, адгезия, провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, CARDS токсин.

S. A. Kostiuk, T. V. Hlinkina

MYCOPLASMA PNEUMONIAE PATHOGENIC POTENTIAL REALIZATION MECHANISMS AT RESPIRATORY TRACT DISEASES

Mycoplasma pneumoniae is the etiological agent of about 20 % of cases of community-acquired pneumonia, 5 % of cases of tracheobronchitis, pharyngitis, laryngitis and sinusitis, are associated with the development of bronchial asthma.

The involvement of *Mycoplasma pneumoniae* in the pathogenesis of respiratory tract diseases appears to be because of such mechanisms like adhesion, activation of transcription factors triggering the synthesis of pro-inflammatory cytokines, cytopathic effects against respiratory tract cells, increased production of reactive oxygen species, polarization of immune response on Th2 type and association with the features of allergic inflammation.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, pro-inflammatory cytokines, active forms of oxygen, CARDS toxin.

В последние годы наряду с такими пневмотропными возбудителями бактериальной природы, как *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, большой удельный вес в качестве этиологических факторов воспалительных заболеваний респираторного тракта приобретают возбудители микоплазменной природы [4]. *Mycoplasma pneumoniae* является этиологическими факторами более 20 % случаев внебольничных пневмоний; 5 % случаев трахеобронхитов, фарингитов, ларингитов и синуситов, а также ассоциирована с развитием бронхиальной астмы [19].

Mycoplasma pneumoniae – микроорганизм, относящийся к классу Mollicutes, роду Mycoplasmas. Размер генома возбудителя составляет порядка 800 000 пар оснований. Данный микроорганизм является преимущественно внеклеточным, не содержащим клеточной стенки патогеном, требующим непосредственного контакта с клеткой хозяина для поддержания метаболической активности, поскольку редуцированный геном *Mycoplasma pneumoniae* делает данный микроорганизм неспособным к синтезу аминокислот, нуклеотидов и ряда других важных для жизнедеятельности молекул de novo [25].

Mycoplasma pneumoniae инфицирует исключительно организм человека и передается от человека к человеку воздушно-капельным путем. Механизм патогенного действия данного микроорганизма основан на его способности вызывать деструкцию реснитчатых клеток бронхов, разрушая клетки легочного эпителия. У пациентов до 2 лет на фоне инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* чаще всего развиваются заболевания верхних дыхательных путей (фарингит, синусит, ларингит, тонзиллит), тогда как у детей старше 7 лет, подростков, взрослых при инфицировании данным микроорганизмом происходит развитие бронхита и/или пневмонии [18]. При инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* патология нижних отделов респираторного тракта возникает в 21,3 % случаев у детей 2–4 лет; в 41,3 % случаев у детей 5–7 лет; в 60 % случаев у детей старше 7 лет [10].

Инфекционный процесс, обусловленный *Mycoplasma pneumoniae*, может протекать в легкой форме, когда элиминирование микроорганизма иммунной системой происходит при отсутствии специфической противомикробной терапии. В то же время данный возбудитель может стать причиной развития рефрактерной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, некротизирующего пневмонита и фульминантной пневмонии, при которых формируются патологические состояния, которые представляют угрозу для жизни пациента [24, 81].

До 60 % случаев инфекции респираторного тракта, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, является микст-инфекцией, обусловленной одновременным присутствием *Mycoplasma pneumoniae* и вирусов (аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа), или ассоциацией *Mycoplasma pneumoniae* и бактериальной инфекции не хламидийно-микоплазменной этиологии (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) [6, 22].

В настоящее время основной группой антибактериальных лекарственных средств для лечения инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у взрослых и детей являются макролиды, которые помимо бактерицидной активности обладают иммуномодулирующими противовоспалительными свойствами. Исследования во многих странах мира свидетельствуют о циркуляции изолятов *Mycoplasma pneumoniae* резистентных к макролидам (основной группе антибактериальных лекарственных средств). Проблема распространения антибиотикорезистентной *Mycoplasma pneumoniae* является актуальной, поскольку это оказывает существенное влияние на продолжительность, тяжесть и возникновение осложнений течения инфекционного процесса [12].

Принцип действия макролидов основан на ингибировании синтеза белков бактерий. Сайт связывания для данных лекарственных средств – большая субъединица бактериальной рибосомы. Большинство случаев устойчивости *Mycoplasma pneumoniae* к макролидам в клинических образцах связано с мутациями в сайтах 2063, 2064, 2067 и 2617 в домене V 23S рРНК гена [11, 17, 23]. При этом в случае 14- и 15-членных циклических макролидов высокий уровень резистентности (минимальная ингибирующая концентрация > 32 мг/л) связан с транзицией А на G в позиции 2063 и трансверсией А на С в позиции 2064, низкий уровень резистентности имеет место в случае транзиции А на G в позиции 2067 и трансверсии С на G или А в позиции 2617. В случае 16-членных циклических макролидов низкий уровень резистентности ассоциирован транзицией с А на G в позиции 2064, тогда как транзиция А на G в позиции 2063 формирует резистентность умеренного уровня, транзиция А на G в позиции 2067 приводит к высокой резистентности, поскольку данная мутация влияет на формирование ковалентных связей с 16-членным кольцом макролидов [16, 17]. Таким образом, даже единичные нуклеотидные замены в структуре однокопийного 23S рРНК гена *Mycoplasma pneumoniae* ведут к изменению афинности между молекулой макролида и рибосомой, обуславливая формиро-

вание резистентных форм микроорганизма. В настоящее время распространенность *Mycoplasma pneumoniae*, устойчивой к действию макролидов, составляет от 95 % в странах Азии до 10 % в странах Европы [12, 16, 18].

В настоящее время проводятся исследования по изучению роли *Mycoplasma pneumoniae* в патогенезе бронхиальной астмы [14, 15]. В 1998 г. Kraft и коллеги установили с использованием ПЦР анализа промывных вод бронхов, что у 40 % пациентов с хронической бронхиальной астмой выявляется ДНК *Mycoplasma pneumoniae*. В исследовании Yen и коллег было обнаружено, что в случае атопического синдрома, сочетающегося с инфицированием *Mycoplasma pneumoniae*, **увеличивается риск развития бронхиальной астмы** в независимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний [26].

Участие *Mycoplasma pneumoniae* в патогенезе заболеваний респираторного тракта становится возможным вследствие феномена множественности факторов вирулентности и патогенности данных микроорганизмов, к которым относятся адгезины, эффекторные молекулы, токсичные метаболиты. Воздействие этих факторов приводит к формированию и активации биологических механизмов, которые и определяют реализацию патогенного потенциала *Mycoplasma pneumoniae* в патогенезе заболеваний респираторного тракта. К данным биологическим механизмам можно отнести такие как: адгезия; активация транскрипционных факторов, запускающих синтез провоспалительных цитокинов; цитопатическое действие в отношении клеток респираторного тракта, свойственное *Mycoplasma pneumoniae*; **повышение продукции активных форм кислорода; поляризация иммунного ответа по Th2 типу и ассоциация с признаками аллергического воспаления.**

Начальный этап патогенеза инфекции, обусловленной *Mycoplasma pneumoniae*, включает адгезию микроорганизма к реснитчатому эпителию респираторного тракта. Адгезия *Mycoplasma pneumoniae* к сиалогликопротеинам и сульфированным гликолипидам респираторного эпителия обеспечивается специальной органеллой прикрепления, присутствующей на одном из концов вытянутого тела микроорганизма. Возбудитель прикрепляется к реснитчатому эпителию респираторного тракта у основания ресничек, что защищает микроорганизм от мукоцилиарного клиренса и локальных цитотоксических эффектов [5]. Предположительно, органелла прикрепления обеспечивает также его проникновение через слизистый слой к клетке организма хозяина [1]. Взаимодействие микроорганизма с клет-

кой хозяина осуществляется при согласованном действии адгезинов и кластеров вспомогательных протеинов на верхушке органеллы прикрепления.

К факторам патогенности *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающим адгезию, относят P1 адгезин (главный адгезин), P30 и другие белковые структуры (P90, P65, белки группы протеинов с высоким молекулярным весом: HMW1, HMW2, HMW4, HMW5). Данные белки уникальны для микоплазм и не обнаруживаются у других бактерий [18]. Спектр клеток, которые способна инфицировать *Mycoplasma pneumoniae*, включает эпителиальные клетки респираторного тракта, альвеолярные макрофаги [18]. При ингибировании в эксперименте процесса цитоадгезии *Mycoplasma pneumoniae* к макрофагам это приводило к отсутствию индукции интерлейкина-1 β , что препятствовало развитию воспалительных реакций [20].

Mycoplasma pneumoniae также обладает способностью влиять на активность NF- κ B. После прикрепления возбудителя сначала к эпителиальным клеткам респираторного тракта, затем к альвеолярным макрофагам, происходит активация альвеолярных макрофагов путем передачи сигнала от TLR-2 макрофагов, с которым взаимодействуют липопротеины *Mycoplasma pneumoniae*. **Поскольку у микоплазм отсутствует клеточная стенка, они не содержат молекул (ЛПС, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты), которые традиционно выступают в роли антигенов у других микроорганизмов. Липопротеины *Mycoplasma pneumoniae* являются основными молекулами-активаторами факторов видового иммунитета [21].**

Описаны гены более 30 различных липопротеинов *Mycoplasma pneumoniae*. **Показано, что липопротеины N-ALP1/N-ALP2 и F₀F₁-АТФаза *Mycoplasma pneumoniae* активируют NF- κ B через TLR-1, TLR-2 или TLR-1, TLR-2, TLR-6 сигнальные пути макрофагов.** Стимулы от данных TLRs связаны с продукцией хемокинов, которые обеспечивают миграцию лимфоцитов и нейтрофилов и инициируют воспаление в легких. Инфицированные *Mycoplasma pneumoniae* альвеолярные макрофаги способны секретировать провоспалительные цитокины ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β , а также ИЛ-18, макрофагальный белок воспаления MIP-1 α , хемокины KC, RANTES и MCP-1, ИЛ-12, ИЛ-23, которые ассоциированы с нейтрофильной инфильтрацией [18]. Активация *Mycoplasma pneumoniae* воспалительного каскада через TLRs макрофагов ведет к цитокин опосредованному повреждению клеток респираторного тракта и, таким образом, играет существенную роль в патогенезе заболевания.

Mycoplasma pneumoniae способна связываться с протеином А сурфактанта, что облегчает колонизацию респираторного тракта и затрудняет элиминацию микроорганизма. В 2005 году был идентифицирован белок *Mycoplasma pneumoniae*, который принимает участие в данном процессе, он получил название Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome (CARDS) токсин [5]. CARDS токсин кодируется геном *mpn372* и рассматривается как один из основных факторов вирулентности *Mycoplasma pneumoniae* [14].

У пациентов с инфекцией, обусловленной *Mycoplasma pneumoniae*, выявляют высокие титры антител к CARDS токсину, что обусловлено его локализацией (как и большей части токсинов) на поверхности клеток возбудителя [2]. Увеличение концентрации мРНК CARDS описано также при инфицировании клеточных культур *Mycoplasma pneumoniae* *in vitro* [13].

Основными биологическими эффектами CARDS токсина являются способность индуцировать воспалительные реакции в респираторном тракте и, через создание соответствующего цитокинового окружения, вызывать гиперреактивность дыхательных путей [25]. CARDS токсин обладает аффинностью к протеину А сурфактанта (SP-A), стимулирует выработку ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, ФНО- α и ИФ- γ , КС, RANTES и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) [18].

CARDS токсин обладает двумя видами активности в отношении клеток-мишеней: моно-АДФ рибозилирующей и вакуолизирующей [13]. Рибозилирующая активность этого токсина позволяет микроорганизму трансформировать структуру белков-мишеней, включая ферменты метаболических путей клеток человека, что ведет к повреждению клеток (цитотоксический эффект). Цитопатический эффект проявляется в процессе вакуолизации цитоплазмы клеток, округлении, искажении их формы. В опытах *in vitro* в культуре клеток было показано, что CARDS токсин вызывает потерю мерцательной функции респираторного эпителия, интенсивную цитоплазматическую вакуолизацию, кариопикноз, нарушает стратификацию эпителиальной ткани [5].

Механизм действия CARDS токсина основан на его связывании с SP-A и аннексином A2 на поверхности эпителиальных клетках дыхательных путей и его попадании внутрь клетки, что приводит к активации иммунных реакций. CARDS токсин может проникать и внутрь макрофагов, что происходит при участии клатрин опосредованного пути. CARDS токсин через АДФ рибозилирование рецеп-

торного белка NLRP3 активирует инфламмасому – регулятор иммунного ответа, итогом чего становится переход про-ИЛ-1 β в активную форму. ИЛ-1 β определяет тяжесть воспалительных реакций, ассоциированных с инфекцией. Постоянная активность этих процессов при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* приводит к трансформации легочной ткани и развитию хронических легочных болезней, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [3, 9].

Актуальным и значимым направлением исследований является изучение мутаций гена CARDS, которые лишают CARDS токсин моно-АДФ рибозилирующей активности, приводя к тому, что белок не может проникать в макрофаги, и, соответственно, не активирует инфламмасому. Это важно для поиска новых методов лечения инфекции респираторного тракта, обусловленной *Mycoplasma pneumoniae*, а также для контроля и предотвращения прогрессии данной респираторной патологии.

Mycoplasma pneumoniae повышают продукцию активных форм кислорода (АФК) в месте локализации инфекционного процесса происходит в ходе реакций метаболизма, необходимых для поддержания жизнедеятельности патогена, а именно при метаболизме глицерола и продуктов деградации фосфолипидов сурфактанта, являющихся основными источниками строительного материала и энергии для *Mycoplasma pneumoniae*.

Для *Mycoplasma pneumoniae* метаболические возможности отражают его адаптацию к определенному биотопу организма хозяина, т. е. существует тесная связь между метаболизмом и патогенностью данного микроорганизма.

В реализацию патогенного потенциала *Mycoplasma pneumoniae* существенный вклад вносит метаболизм глицерола и продуктов деградации фосфолипидов сурфактанта [7]. Поскольку один из этапов данного процесса, а именно конверсия глицерол-3-фосфата (ГЗФ) в дигидроксиацетонфосфат, катализируется ГЗФ оксидазой – ферментом, который одновременно восстанавливает молекулярный кислород в пероксид водорода. Этот процесс является важным фактором, обуславливающим цитотоксичные свойства возбудителя [2].

Наличие ГЗФ оксидазы – отличительное свойство *Mycoplasma pneumoniae*, поскольку у других микроорганизмов действует ГЗФ дегидрогеназа, в реакции с которой электроны уходят к НАД и пероксид водорода не образуется [7]. В настоящее время ГЗФ оксидаза *Mycoplasma pneumoniae* рассматривается как возможная мишень для терапевтического воздействия [2].

Таким образом, именно особенности метаболизма *Mycoplasma pneumoniae* приводят к повышенной продукции пероксида водорода в биотопе воспаления и вносят существенный вклад в патогенное влияние микроорганизма.

Mycoplasma pneumoniae также принимает участие в развитии и формировании обострений бронхиальной астмы. Поскольку *Mycoplasma pneumoniae* является преимущественно внеклеточным патогеном, то в противомикробной защите в случае инфицирования данным микроорганизмом доминирует Th2 опосредованный гуморальный иммунный ответ. Это создает условия для выработки IgE и стимуляции аллергического воспаления [18].

В экспериментах было показано, что CARDS токсин *Mycoplasma pneumoniae* способен индуцировать аллергическое воспаление у BALB/c мышей после однократного введения. Критериями аллергического воспаления при этом являлись гиперсекреция слизи, повышенный Th2 ответ с продукцией ИЛ-4, ИЛ-13, эозинофилия и гиперреактивность дыхательных путей [15]. По данным Medina и коллег CARDS токсин *Mycoplasma pneumoniae* способен индуцировать IgE ответ и потенциально может самостоятельно функционировать как классический аллерген. В эксперименте было показано, что CARDS токсин обостряет уже существующее аллергическое воспаление у животных.

Mycoplasma pneumoniae обусловленная инфекция характеризуется повышенным содержанием общего IgE в сыворотке крови. Синтез IgE клетками иммунной системы происходит при поступлении сигнала от ИЛ-4, выработка которого инициируется при активации STAT6 белка. Он в свою очередь активируется CARDS токсином *Mycoplasma pneumoniae*. В экспериментальных исследованиях сенсibilизированные CARDS токсином животные продуцировали аллерген-специфический IgE, который связывался с высокоаффинными IgE-рецепторами на циркулирующих базофилах, а также на тучных клетках кожи и слизистой. В результате возникала дегрануляция и выход эффекторных молекул, включая протеазы, биогенные амины, цитокины, лейкотриены [15].

Дыхательные пути покрыты слоем слизи, которая связывает инородные частицы и микроорганизмы, а также облегчает их выведение путем мукоцилиарного транспорта. В состав слизи входят муциновые гликопротеины, вода, ионы, продуктов распада клеток. MUC5AC и MUC5B – главные макромолекулярные компоненты слизи, ответственные за ее вязкопластические, реологические, очистительные свойства. Дефицит в продук-

ции компонентов слизистого барьера делает легкие уязвимыми к повреждению. В тоже время повышенное слизеобразование со скоплением слизи в дыхательных путях является звеном патогенеза заболеваний респираторного тракта, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцероз.

Mycoplasma pneumoniae оказывает влияние на регуляторные факторы секреции муцина, что приводит к мукозной гиперсекреции. На культурах клеток бронхиального эпителия было показано, что микроорганизм индуцирует экспрессию муцинов MUC5AC и MUC5B, активируя STAT6-STAT3 сигнальные пути и сигнальный путь, связанный с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит в свою очередь к подавлению активности белка FOXA2, который является транскрипционным репрессором биосинтеза муцина. STAT6-STAT3 и EGFR активируются при действии цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13, выделение которых возрастает при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* [8].

Mycoplasma pneumoniae принимает участие в патогенезе заболеваний респираторного тракта вследствие генетически детерминированной множественности факторов вирулентности и патогенности.

Mycoplasma pneumoniae – преимущественно внеклеточный патоген, с ограниченными биосинтетическими возможностями – зависима от поступления питательных веществ из клеток хозяина. При этом метаболические реакции возбудителя, а именно метаболизм глицерола и продуктов деградации фосфолипидов сурфактанта, тесно связаны с патогенным воздействием микроорганизма на клетки организма, поскольку в ходе работы ГЗФ оксидазы, одного из ферментов данных метаболических путей, выделяется пероксид водорода, оказывающий повреждающее действие на клетки респираторного тракта. Синтезируемый *Mycoplasma pneumoniae* специфический для данного микроорганизма CARDS токсин оказывает прямое цитопатическое действие на клетки респираторного эпителия.

Различный характер течения инфекционного процесса: от легких форм до тяжелых патологий при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae*, может быть связан с внутривидовой генетической вариабельностью в факторах патогенности данного микроорганизма. Изучение геновариантов *Mycoplasma pneumoniae* позволит выявить закономерности формирования, течения и разрешения патологического процесса респираторного тракта при инфицировании данным микроорганизмом.

Литература

1. Balish, M. F. *Mycoplasma pneumoniae*, an underutilized model for bacterial cell biology // *J. Bacteriol.* – 2014. – Vol. 196, № 21. – P. 3675–3682.
2. Balish, M. F., Distelhorst S. L. Potential molecular targets for narrow-spectrum Agents to combat *Mycoplasma pneumoniae* infection and disease // *Front Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – Article 205.
3. Becker, A., Kannan T. R., Taylor A. B. et al. Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from *Mycoplasma pneumoniae* // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2015. – Vol. 112, № 16. – P. 5165–5170.
4. Bradley, J. S., Byington C. L., Shah S. S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 53, № 7. – P. 25–76.
5. Chaudhry, R., Ghosh A., Chandolia A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: an update // *Indian Journal of Medical Microbiology.* – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 7–16.
6. Chiu, C. Y., Chen C. J., Wong K. S. et al. Impact of bacterial and viral coinfection on Mycoplasmal pneumonia in childhood community-acquired pneumonia // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2015. – Vol. 48, № 1. – P. 51–56.
7. Großhennig, S., Schmidl S. R., Schmeisky G. et al. Implication of glycerol and phospholipid transporters in *Mycoplasma pneumoniae* growth and virulence // *Infect Immun.* – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 896–904.
8. Hao, Y., Kuang Z., Jing J. et al. *Mycoplasma pneumoniae* modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins // *Infect Immun.* – 2014. – Vol. 82, № 12. – P. 5246–5255.
9. Krishnan, M., Kannan T. R., Baseman J. B.. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin is internalized via clathrin-mediated endocytosis // *PLoS.* – 2013. – Vol. 8, № 5.
10. Kuźma-Mroczkowska, E., Pańczyk-Tomaszewska M., Szmigielska A. et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a trigger for Henoch-Schönlein purpura in children // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. 489–492.
11. Lai, J. F., Zindl C. L., Duffy L. B. et al. Critical role of macrophages and their activation via MyD88-NFκB signaling in lung innate immunity to *Mycoplasma pneumoniae* // *PLoS.* – 2010. – Vol. 5, № 12.
12. Liu, X., Jiang Yu., Chen X. et al. Drug resistance mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* to macrolide antibiotics // *Biomed Res Int.* – 2014. – 7 p.
13. Lluch-Senar, M., Cozzuto L., Cano J. et al. Comparative “-omics” in *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates reveals key virulence factors // *PLoS.* – 2015. – Vol. 10, № 9.
14. Medina, J. L., Coalson J. J., Brooks E. G. et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation // *Am J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 46, № 6. – P. 815–822.
15. Medina, J. L., Brooks E. G., Chaparro A., Dube P. H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin elicits a functional IgE response in Balb/c mice // *PLoS.* – 2017. – Vol. 12, № 2.
16. Ou, G., Liu Y., Tang Y. et al. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* // *Hippokratia.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 57–62.
17. Principi, N., Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 506–511.
18. Saraya, T., Kurai D., Nakagaki K. et al. Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and therapeutic implications // *Front Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – Article 410.
19. She, R. C., Thurber A., Hymas W. C. et al. Limited utility of culture for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* for diagnosis of respiratory tract infections // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 3380–3382.
20. Shimizu, T. Inflammation-inducing factors of *Mycoplasma pneumoniae* // *Front Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – Article 414.
21. Shimizu, T., Kimura Y., Kida Y. et al. Cytadherence of *Mycoplasma pneumoniae* induces inflammatory responses through autophagy and Toll-like receptor 4 // *Infect Immun.* – 2014. – Vol. 82, № 7. – P. 3076–3086.
22. Song, Q., Xu B. P., Shen K. L. Effects of bacterial and viral co-infections of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: analysis report from Beijing Children’s Hospital between 2010 and 2014 // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 15666–15674.
23. Tian, X. J., Dong Y. Q., Dong X. P. et al. P 1 gene of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical isolates collected in Beijing in 2010 and relationship between genotyping and macrolide resistance // *Chin Med J (Engl).* – 2013. – Vol. 126, № 20. – P. 3944–3948.
24. Wang, M., Wang Y., Yan Y. et al. Clinical and laboratory profiles of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 29. – P. 18–23.
25. Xiao, L., Ptacek T., Osborne J. D. et al. Comparative genome analysis of *Mycoplasma pneumoniae* // *BMC Genomics.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – Article 610.
26. Yeh, J. J., Wang Y. C., Hsu W. H., Kao C. H. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: a nationwide cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 4. – P. 1017–1023.