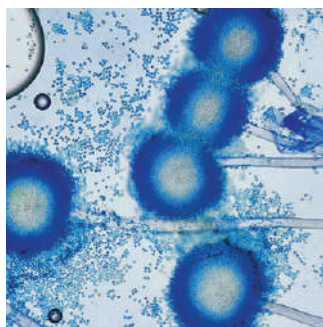




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:
214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлова И.В., Носов Н.Ю., Юнакова И.В., Плахова К.И., Кубанов А.А.
268 Генетическое разнообразие *Chlamydia trachomatis* на территории России
- Лебедева Е.О., Давтян Л.А., Кузнецова И.К., Шутов М.В., Рачина С.А.
275 Респираторно-синцитиальный вирус у взрослых: особенности течения и инновационные методы профилактики
- Ларин Е.С., Рачина С.А., Федина Л.В., Зайналабидова Х.Г., Агеев В.А., Сидоренко С.В., Авдеева А.А., Савочкина Ю.А.
289 Инфекции, вызванные гипервирулентными изолятами *Klebsiella pneumoniae*: актуальность проблемы
- Арбузова Н.В., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю.
304 Протеомика *Treponema pallidum*: перспективы улучшения серологической диагностики сифилиса
- Кожушная О.С., Воропаев А.Д., Левин П.А., Новичкова Г.А., Солопова Г.Г.
309 Анализ мутаций резистентности цитомегаловируса и клинических особенностей течения ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных детей

Антимикробные препараты

- Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Симончик М.В., Пыж А.Э., Голикова М.В.
317 Сравнительная активность меропенема и биопенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп
- Арепьева М.А., Кузьменков А.Ю., Старостенков А.А., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Гомон Ю.М., Курылев А.А., Козлов Р.С.
330 Интегрированная система мониторинга потребления антимикробных препаратов и прогнозирования резистентности на основе динамических моделей

Антибиотикорезистентность

- Припутневич Т.В., Нечаева О.В., Бембеева Б.О., Гордеев А.Б., Кузнецова В.А., Скоробогатый А.В., Изюмов Р.В.
342 Изучение антибиотикорезистентности гипервирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов перинатальных центров различных регионов Российской Федерации
- Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
359 Ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* в гематологии: чувствительность к антимикробным препаратам и клональное разнообразие
- Гулятьева Н.А., Виноградова А.Г., Колесникова И.В., Рыжова К.А., Шелковникова О.В.
369 Опыт создания замкнутого цифрового контура для обеспечения непрерывного мониторинга антимикробной резистентности на основе валидированных результатов микробиологической диагностики

Опыт работы

- Рачеева Ю.В., Эйдельштейн И.А., Пунин А.А., Ветлицына О.В., Ашакевич Т.П., Романов А.В., Козлов Р.С.
390 Распространенность *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с обострением ХОБЛ в осенне-зимний период 2022–2023 гг. в Смоленской области
- Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А., Микишанина Е.А.
395 Динамика антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов до и после пандемии COVID-19
- Казюлина А.А., Грачева А.Н., Токаев Т.К., Синецын М.В., Елисеев П.И., Тюлькова Т.Е., Загоскин Ю.Д., Григорьев Т.Е., Васильева И.А.
406 Оценка бактерицидного действия объемных пористых композиционных материалов, импрегнированных серебром, на *Mycobacterium tuberculosis*
- Данилов Д.И., Савочкина Ю.А., Эйдельштейн И.А., Адешкина Н.И., Олейник О.Н., Гордукова М.А., Шипулин Г.А.
417 Выявление устойчивых к макролидам *Mycoplasma pneumoniae* с помощью быстрых молекулярно-генетических методов: разработка и валидация диагностического ПЦР-теста

Протеомика *Treponema pallidum*: перспективы улучшения серологической диагностики сифилиса

Арбузова Н.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Марина Валентиновна Шпилевая
Эл. почта: aniram1970@list.ru

Ключевые слова: *Treponema pallidum*, сифилис, протеомика, серологическая диагностика, рекомбинантные антигены.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Современная диагностика сифилиса, несмотря на широкое применение серологических методов, сталкивается с рядом ограничений, включая недостаточную специфичность нетрепонемных тестов и сложности в дифференциации стадий инфекции. В данной статье рассматриваются перспективы применения протеомных технологий для выявления новых диагностических антигенов *Treponema pallidum*, способных повысить качество серологической диагностики. Обобщены результаты исследований, посвященных изучению ряда рекомбинантных белков, их диагностической чувствительности и специфичности на разных стадиях заболевания, а также потенциала для мониторинга эффективности терапии. Особое внимание уделено разработке мультиантигенных тест-систем и применению статистических методов анализа, которые могут стать основой для создания более надежных диагностических алгоритмов, подчеркивается необходимость дальнейших исследований для интеграции новых биомаркеров в клиническую практику.

Review

Proteomics of *Treponema pallidum*: prospects for improving serological diagnosis of syphilis

Arbuzova N.V., Shpilevaya M.V., Katunin G.L., Nosov N.Yu.

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Contacts:

Marina V. Shpilevaya
E-mail: aniram1970@list.ru

Key words: *Treponema pallidum*, syphilis, proteomics, serological diagnosis, recombinant antigens.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Modern diagnosis of syphilis, despite the widespread use of serological methods, has several limitations, including insufficient specificity of non-treponemal tests and challenges in differentiating infection stages. This article reviews the prospects of using proteomic technologies to identify new diagnostic antigens of *Treponema pallidum* that could improve quality of serological diagnosis. The results of studies investigating various recombinant proteins, their diagnostic sensitivity and specificity at different disease stages, as well as their potential for monitoring treatment efficacy are summarized. Special attention is given to the development of multi-antigen test systems and the application of statistical analysis methods, which could form the basis for more reliable diagnostic algorithms. The need for further research to integrate new biomarkers into clinical practice is emphasized.

Развитие протеомики и технологий секвенирования ДНК в последние десятилетия значительно расширило возможности изучения возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе сифилиса, вызываемого *Treponema pallidum*. Совершенствование лабораторной диагностики сифилиса остается важной задачей из-за невозможности культивирования возбудителя *in vitro* и ограниченного количества иммуногенных антигенов на поверхности бактерии [1, 2]. В настоящее время серологическая диагностика сифилиса остается основным лабораторным методом выявления всех форм данной инфекции и основана на применении комбинаций нетрепонемных и трепонемных тестов. Тем не менее, серо-

логические методы определения антител к возбудителю сифилиса имеют существенные ограничения: чувствительность серологических методов может меняться в зависимости от вида теста и формы сифилиса, что связано с морфологическими изменениями возбудителя в динамике длительно текущего инфекционного процесса в организме больных сифилисом и вариабельностью иммунного ответа на различных стадиях заболевания [3]; серологические тесты могут давать ложноположительные результаты на сифилис у лиц, не больных сифилисом [4]. В связи с этим активно разрабатываются новые подходы, направленные на поиск специфичных антигенов *T. pallidum*, позволяющих создать более точные и

надежные тест-системы для диагностики стадии заболевания и оценки эффективности проведенного специфического лечения [5–8].

Современные исследования сосредоточены на выявлении новых антигенов *T. pallidum*, экспрессия которых значительно усиливается во время инфекции. Эти белки (липопротеины) участвуют в основных патогенетических процессах: метаболизме *T. pallidum*, адгезии и инвазии в ткани, антигенной изменчивости и уклонении от иммунного ответа макроорганизма, межклеточных взаимодействиях. Для их идентификации применяют комплексный подход, сочетающий молекулярные и иммунологические методы. Примером служат недавние исследования Liu W. и соавт. (2019) [9] и Yao J. и соавт. (2025) [10], в которых сравнивалась активность антител сыворотки крови у новозеландских кроликов, зараженных нативным и инактивированным штаммами *T. pallidum* к 5 рекомбинантным аналогам белков (Trp0768/TrpA, Trp0462, Trp0971/TrpD/Trp34, Trp0134/Trp40 и Trp0326/Trp92) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Мембранный белок Trp92, уровень экспрессии которого не зависит от формы вводимого патогена (живой или инактивированный), использовали в качестве контрольного образца в данных исследованиях. Эксперименты продемонстрировали, что иммунный ответ к белкам Trp0768, Trp0462, Trp0971 и Trp0134 развивается только при введении живых трепонем. Повышение уровня антител начинается с третьей недели после заражения и остается высокими вплоть до восьмой недели, а в случае Trp0134 – до последнего дня наблюдений (232 дня). Результаты эксперимента подтвердили, что антигены Trp0768, Trp0462, Trp0971 и Trp0134 являются *in vivo* индуцируемыми.

Во второй серии экспериментов исследовали диагностические характеристики рекомбинантных антигенов Trp0971, Trp0768, Trp0462 и Trp0134. Исследование проводили методом ИФА с сыворотками крови больных следующими формами сифилиса: первичным, вторичным, третичным, скрытым, врожденным. Результаты сравнивали с показателями тестов TPPA (*T. pallidum* particle agglutination assay – реакция агглютинации желатиновых частиц, сенсibilизированных антигенами возбудителя сифилиса) и RPR (Rapid Plasma Reagin – тест быстрых плазменных реагенов). Чувствительность ИФА на основе рекомбинантных антигенов Trp0971, Trp0768 и Trp0462 при определении перечисленных форм сифилиса варьировались в пределах 93,0–96,9%, а специфичность в пределах 95,4–98,9%. В случае с антигеном Trp0134 чувствительность ИФА для первичного сифилиса была 96,7%, вторичного – 97,5%, третичного – 100%, скрытого – 92,5%, врожденного – 100%, что сопоставимо с показателями традиционных тестов TPPA и RPR. Для Trp0971 дополнительно была показана положительная корреляция результатов RPR и ИФА при исследовании сывороток крови пациентов до и после лечения. Таким образом, данные эксперименты [9, 10] показали, что белок Trp0971 представляет интерес для оценки эффективности терапии; Trp0134 демонстрирует высокий диагностический потенциал, требующий

дальнейшего изучения и также может быть полезен для оценки эффективности лечения сифилиса [10]; чувствительность антигенов Trp0768 и Trp0462 не превосходит существующие диагностические маркеры; ни один из исследованных белков не подходит для дифференциальной диагностики различных форм сифилиса.

Диагностические характеристики белка *T. pallidum* Trp0768/TrpA также варьируют в зависимости от стадии инфекции [11, 12]. Клинико-лабораторные исследования с использованием TrpA-ИФА на 938 образцах сыворотки крови продемонстрировали различную чувствительность метода: 76% для первичного, 100% для вторичного и 98% для раннего скрытого сифилиса при 100% специфичности во всех случаях. Необходимо отметить, что уровень антител к TrpA значительно снижался в течение года после успешной антибиотикотерапии, что подтверждает его ценность для мониторинга эффективности лечения [11]. На молекулярном уровне TrpA функционирует как эффекторный белок, модулирующий иммунный ответ макроорганизма посредством дозозависимой индукции противовоспалительных цитокинов [13]. Исследователи считают, что такая иммунорегуляторная активность этого белка связана с патогенезом сифилитической инфекции и открывает перспективы для разработки новых подходов к дифференциальной диагностике заболевания, терапевтической тактике и созданию вакцинных препаратов.

Антигенные свойства нескольких структурных белков *T. pallidum* – белка внутренней мембраны Trp0684 [14], цитоплазматического белка Trp0750 [15, 16] и периплазматического белка фибрилл Trp0792 (FlaB2) [17] были изучены de Sá Queiroz J. и соавт. (2022) [18]. При оценке диагностического потенциала методом ИФА с сыворотками крови пациентов с первичным и скрытым сифилисом белок Trp0750 продемонстрировал способность достоверно дифференцировать эти формы заболевания ($p = 0,001$), что делает его перспективным для дальнейших исследований [18].

Особый интерес представляет цитоплазматический белок Trp1038 (TrpF1), показавший специфическую иммунореактивность у пациентов со скрытой формой сифилиса [19]. Исследования на кроликах, инфицированных *T. pallidum* штамма Nichols и клиническими изолятами, подтвердили сильный иммунный ответ к рекомбинантному TrpF1, сохраняющийся в течение 120 дней после заражения [6]. В образцах сыворотки крови антитела к TrpF1 обнаруживались на всех стадиях сифилиса с чувствительностью 93,3% для ранних форм и 100% – для поздних, при 100% специфичности. По данным российских исследователей, антитела к TrpF1 обнаруживались у больных на всех стадиях сифилиса, но наибольшая иммунореактивность отмечалась при скрытой форме инфекции [8].

Протеомные исследования 2023 г. с использованием масс-спектрометрии позволили впервые идентифицировать 11 мембранных белков у штамма Nichols, выращенного *in vivo* [20]. Среди них особого внимания заслуживают TrpK и TrpL, играющие ключевую роль в патогенезе

[21–24], а также белок Trp134/Trp40, рассматриваемый как потенциальный фактор вирулентности [10]. Данная работа представляет наиболее полный на сегодняшний день анализ протеома *T. pallidum* в условиях инфекции.

В другом исследовании [25] предпринималась попытка создать минимальный набор антигенов *T. pallidum* для использования в качестве биомаркеров при диагностике сифилиса, определении стадии инфекции и мониторинге эффективности лечения. В состав набора вошли два классических диагностических антигена – Trp0435/Trp17 и Trp0574/Trp47, а также 14 дополнительных белков (Trp0117/TrpJ, Trp0163, Trp0548, Trp0621/prJ.5', Trp0733, Trp0751, Trp0768/TmpA, Trp0769, Trp0859, Trp0865, Trp0897/TrpK.5', Trp0954, Trp1031/TrpL, Trp1038), проявляющих иммуногенность при инфекции, но недостаточно изученных с точки зрения их диагностической ценности. Исследование проводилось на 217 образцах сывороток крови, полученных от 120 пациентов с сифилисом до и после лечения. Образцы были структурированы по форме заболевания, анамнезу и ВИЧ-статусу. Анализ выявил существенные различия в реактивности сывороток к отдельным антигенам до и после терапии. Однако, к сожалению, ни один из исследуемых белков не продемонстрировал преимуществ по сравнению с существующими тест-системами на основе классических рекомбинантных антигенов в плане повышения чувствительности диагностики, определения стадии инфекции или оценки эффективности лечения.

Значительный вклад в изучение протеома *T. pallidum* внесло создание панпротеомного массива на основе аннотированных протеомов штаммов Nichols и SS14 [26]. Эти штаммы представляют собой две генетически различные линии *T. pallidum*, широко распространенные в мире [27]. Для оценки массива использовали сыворотки крови кроликов, длительное время инфицированных каждым из штаммов, а также сыворотки животных, прошедших лечение и повторно зараженных через 2 месяца тем же штаммом. В ходе исследования были выделены перспективные антигены, которые могут повысить чувствительность трепонемных тестов, дополняя или заменяя традиционные иммунодоминантные липопроотеины. Среди них гипотетический регулятор транскрипции Trp0772, вызывающий быстрый и сильный иммунный ответ, а также белок Trp0768/TmpA, диагностический потенциал которого подтверждался в более ранних работах [11, 13, 19, 28]. В список перспективных диагностических маркеров также вошли белки Trp0277, Trp0319, Trp0326, Trp0453 и Trp0684, применение которых для дифференциальной диагностики форм сифилиса поддерживается рядом исследований [29–31]. Во второй части эксперимента [26] изучалась возможность использования антигенов *T. pallidum* для контроля эффективности лечения. Для этого анализировали динамику антител у повторно зараженных кроликов. Однако значительного снижения реактивности

антител в течение 3-месячного периода (включая время лечения) выявлено не было. Это может быть связано с относительно коротким сроком наблюдения, и дальнейшие исследования на более длительных интервалах могут дать новую информацию. Кроме того, в настоящее время продолжается изучение гуморального иммунного ответа у 120 пациентов с сифилисом, включая лиц с ВИЧ-статусом, на основе 217 сывороток крови, собранных до и после лечения в период с 2019 по 2021 г. Эти данные позволят уточнить роль трепонемных антигенов в определении стадии инфекции и оценке эффективности терапии.

Таким образом, современные исследования позволили выявить много перспективных белков *T. pallidum*, которые могут улучшить качество серологической диагностики сифилиса. Особый интерес представляют антигены, экспрессия которых зависит от стадии заболевания, что открывает возможности для создания мультивалентных тестов. Примером такой системы является иммуночип с расширенной панелью рекомбинантных антигенов *T. pallidum* (Trp163, Trp0277, Trp0319, Trp0453, Trp0684, Trp0965, Trp971, Trp1038, Trp15, Trp17, Trp47 и TmpA), разработанный в Государственном научном центре дерматовенерологии и косметологии [32]. Применение этой мультиантигенной панели в сочетании с многофакторным дискриминантным анализом (МДА) показало высокую эффективность (95,6%) в дифференциации пациентов с ранним скрытым (включая случаи пациентов с серорезистентностью), поздним скрытым сифилисом и здоровых лиц. Метод МДА, основанный на статистическом анализе множества переменных, рассматривался в сифилидологии для решения таких задач, как определение длительности заболевания у пациентов с серорезистентностью, дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных серологических реакций, диагностики нейросифилиса [33]. Этот подход демонстрирует большой потенциал для дальнейшего совершенствования диагностических алгоритмов.

Проведенные исследования демонстрируют значительный прогресс в протеомике *T. pallidum*, выявляя множество перспективных антигенов для улучшения лабораторной диагностики сифилиса. Особый интерес вызывают белки, чья экспрессия варьирует в зависимости от стадии заболевания и которые при этом демонстрируют высокие показатели чувствительности и специфичности. Однако, несмотря на успехи, ни один из изученных антигенов не смог полностью заменить традиционные методы, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований, включая разработку мультиантигенных тест-систем. Интеграция новых биомаркеров в клиническую практику, наряду с применением современных статистических методов, может стать ключом к решению текущих диагностических проблем и улучшению контроля над сифилитической инфекцией.

Литература

- Radolf J.D., Kumar S. The *Treponema pallidum* outer membrane. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;415:1-38. DOI: 10.1007/82_2017_44
- Zhu Y.-H., Liu C.-Y., Cai S., Guo L.-B., Kim I.-W., Kalia V.-C., et al. Cloning, expression and characterization of a highly active alcohol dehydrogenase for production of ethyl [S]-4-Chloro-3-hydroxybutyrate. *Indian J Microbiol*. 2019;59:225-233. DOI: 10.1007/s12088-019-00795-0
- Calonge N.U.S. Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection: recommendation statement. *Ann Fam Med*. 2004;2(4):362-365. DOI: 10.1370/afm.215
- Peter, C.R., Thompson, M.A., Wilson, D.L. False-positive reactions in the rapid plasma reagin-card, fluorescent treponemal antibody-absorbed, and hemagglutination treponemal syphilis serology tests. *J Clin Microbiol*. 1979;9(3):369-372. DOI: 10.1128/jcm.9.3.369-372.1979
- Sun A.H., Mao Y.F., Hu Y., Sun Q., Yan J. Sensitive and specific ELISA coated by TpN15-TpN17-TpN47 fusion protein for detection of antibodies to *Treponema pallidum*. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:321-326. DOI: 10.1515/CCLM.2009.071
- Jiang C., Zhao F., Xiao J., Zeng T., Yu J., Ma X., et al. Evaluation of the recombinant protein TpF1 of *Treponema pallidum* for serodiagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1563-1568. DOI: 10.1128/CVI.00122-13
- Xie Y., Xu M., Wang C., Xiao J., Xiao Y., Jiang C., et al. Diagnostic value of recombinant Tp0821 protein in serodiagnosis for syphilis. *Lett Appl Microbiol*. 2016;62:336-343. DOI: 10.1111/lam.12554
- Runina A.V., Rog K.V., Vasilev M.M. TpF1 – a new potential antigen for serological diagnostics of latent forms of syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;90(6):86-92. Russian. (Пунина А.В., Рог К.В., Васильев М.М. TpF1 – новый потенциальный антиген для серодиагностики скрытых форм сифилитической инфекции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(6):86-92.) DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-6-86-92
- Liu W., Deng M., Zhang X., Yin W., Zhao T., Zeng T. Performance of novel infection phase-dependent antigens in syphilis serodiagnosis and treatment efficacy determination. *Clinica Chimica Acta*. 2019;[488]:13-19. DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.017
- Yao J., Xie B., Ding X., Yu H., Lin T., Duan J., et al. Tp40: a new potential prognostic and diagnostic marker for syphilis. *Microbiol Spectr*. 2025;13(3):e0279924. DOI: 10.1128/spectrum.02799-24
- Ijsselmuiden O.E., Schouls L.M., Stolz E., Aelbers G.N., Agterberg C.M., Top J., et al. Sensitivity and specificity of an enzyme-linked immunosorbent assay using the recombinant DNA-derived *Treponema pallidum* protein TmpA for serodiagnosis of syphilis and the potential use of TmpA for assessing the effect of antibiotic therapy. *J Clin Microbiol*. 1989;27(1):152-157. DOI: 10.1128/jcm.27.1.152-157.1989
- Gerber A., Krell S., Morenz J. Recombinant *Treponema pallidum* antigens in syphilis serology. *Immunobiology*. 1996;[5]:535-549. DOI: 10.1016/s0171-2985(97)80070-8
- Li W., Zhou X., Cai J., Zhao F., Cao T., Ning L., et al. Recombinant *Treponema pallidum* protein Tp0768 promotes proinflammatory cytokine secretion of macrophages through ER stress and ROS/NF-κB pathway. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105:353-366. DOI: 10.1007/s00253-020-11018-8
- Kong A.T., Leprevost F.V., Avtonomov, D.M., Mella-chervu, D., Nesvizhskii, A.I. MSFragger: ultrafast and comprehensive peptide identification in mass spectrometry-based proteomics. *Nat Methods*. 2017;14:513-520. DOI: 10.1038/nmeth.4256
- Cantalapiedra C.P., Hernandez-Plaza A., Letunic I., Bork P., Huerta-Cepas J. eggNOG-mapper v2: functional annotation, orthology assignments, and domain prediction at the metagenomic scale. *Mol Biol Evol*. 2021;38: 5825-5829. DOI: 10.1093/molbev/msab293
- Houston S., Schovanek E., Conway K.M.E., Mustafa S., Gomez A., Ramaswamy R., et al. Identification and functional characterization of peptides with antimicrobial activity from the syphilis spirochete, *Treponema pallidum*. *Front Microbiol*. 2022;13:888525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.888525
- Jiang C., Xiao J., Xie Y., Xiao Y., Wang C., Kuang X., et al. Evaluation of FlaB1, FlaB2, FlaB3, and Tp0463 of *Treponema pallidum* for serodiagnosis of syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;84:105-111. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.005
- de Sá Queiroz J.H.F., Dos Santos Barbosa M., Miranda L.G.O., de Oliveira N.R., Dellagostin O.A., Marchioro S.B., Simionatto S. Tp0684, Tp0750, and Tp0792 recombinant proteins as antigens for the serodiagnosis of syphilis. *Indian J Microbiol*. 2022;62(3):419-427. DOI: 10.1007/s12088-022-01017-w
- Brinkman M.B., McKevitt M., McLoughlin M., Perez C., Howell J., Weinstock G.M., et al. Reactivity of antibodies from syphilis patients to a protein array representing the *Treponema pallidum* proteome. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):888-891. DOI: 10.1128/JCM.44.3.888-891.2006
- Houston S., Gomez A., Geppert A., Eshdhi A., Smith D.S., Waugh S., et al. Deep proteome coverage advances knowledge of *Treponema pallidum* protein expression profiles during infection. *Sci Rep*. 2023;13:18259. DOI: 10.1038/s41598-023-45219-8
- Haynes A.M., Fernandez M., Romeis E., Mitjà O., Kelika A., Vargas S.K., et al. Transcriptional and immunological analysis of the putative outer membrane protein and vaccine candidate TprL of *Treponema pallidum*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0008812. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008812
- Centurion-Lara A., Gordones C., Castro C., Van Voorhis W.C., Lukehart S.A. The tprK gene is heterogeneous among *Treponema pallidum* strains and has multiple alleles. *Infect Immun*. 2000;68:824-831. DOI: 10.1128/iai.68.2.824-831.2000

23. Parveen, N., Fernandez M.C., Haynes A.M., Zhang R.-L., Godornes B.C., Centurion-Lara A., et al. Non-pathogenic *Borrelia burgdorferi* expressing *Treponema pallidum* TprK and Tp0435 antigens as a novel approach to evaluate syphilis vaccine candidates. *Vaccine*. 2019;37:1807-1818. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.022
24. Giacani, L. Molini B.J., Kim E.Y., Godornes B.C., Leader B.T., Tantaló L.C., et al. Antigenic variation in *Treponema pallidum*: TprK sequence diversity accumulates in response to immune pressure during experimental syphilis. *J Immunol*. 2010;184:3822-3829. DOI: 10.4049/jimmunol.0902788
25. Haynes A.M., Konda K.A., Romeis E., Siebert J., Vargas S.K., Reyes Diaz M.R., et al. Evaluation of a minimal array of *Treponema pallidum* antigens as biomarkers for syphilis diagnosis, infection staging, and response to treatment. *Microbiol Spectr*. 2024;12(1):e0346623. DOI: 10.1128/spectrum.03466-23
26. Campo J.J., Romeis E., Oberai A., Pablo J.V., Hung C., Teng A.A., et al. A novel pan-proteome array for high-throughput profiling of the humoral response to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*: a pre-clinical study. *iScience*. 2024;27(9):110618. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110618
27. Lieberman N.A.P., Lin M.J., Xie H., Shrestha L., Nguyen T., Huang M.-L., et al. *Treponema pallidum* genome sequencing from six continents reveals variability in vaccine candidate genes and dominance of Nichols clade strains in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(12):e0010063. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010063
28. Schouls L.M., Ijsselmuiden O.E., Weel J., van Embden J.D. Overproduction and purification of *Treponema pallidum* recombinant-DNA-derived proteins TmpA and TmpB and their potential use in serodiagnosis of syphilis. *Infect Immun*. 1989;57(9):2612-2623. DOI: 10.1128/iai.57.9.2612-2623.1989
29. Runina A.V., Katunin G.L., Filippova M.A., Zatevalov A.M., Kubanov A.A., Deryabin D.G. ImmunoChip for syphilis serodiagnostics with the use of extended array of *Treponema pallidum* recombinant antigens. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(6):767-771. DOI: 10.1007/s10517-018-4261-0
30. Kubanov A., Runina A., Deryabin D. Novel *Treponema pallidum* recombinant antigens for syphilis diagnostics: current status and future prospects. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1436080. DOI: 10.1155/2017/1436080
31. Runina A.V., Zatevalov A.M., Katunin G.L., Deryabin D.G., Kubanov A.A. Variation of immune response to Tp0277, Tp0684, Tp0965 and Tp1038 *Treponema pallidum* antigens in different syphilis stages. *Russian journal of immunology*. 2017;20(1):70-78. Russian. (Рунина А.В., Затевалов А.М., Катунин Г.Л., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Варьирование иммунного ответа на антигены Tp0277, Tp0684, Tp0965 и Tp1038 *Treponema pallidum* при различных формах сифилиса. Российский иммунологический журнал. 2017;20(1):70-78.)
32. Shpilevaya M.V., Katunin G.L., Kubanov A.A. Developing and researching a discriminant analysis model as a tool for difference of syphilis latent stage from false positive results using 12 antigens *Treponema pallidum* immunoChip. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(3):42-49. Russian. (Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кубанов А.А. Разработка и исследование модели дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на иммуночипах с панелью из 12 антигенов *Treponema pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):42-49.) DOI: 10.25208/vdv1229
33. Potekaev N.N., Negasheva E.S., Zhukova O.V., Frigo N.V., Negasheva M.A., Dmitriev G.A., et al. The use of multidimensional discriminant analysis in the diagnosis of neurosyphilis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(1):8-26. Russian. (Потекаев Н.Н., Негашева Е.С., Жукова О.В., Фриго Н.В., Негашева М.А., Дмитриев Г.А. и соавт. Использование многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(1):8-26.) DOI: 10.17116/klinderma20191801118