



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

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 несет рекламодатель

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»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинико-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Распространенность мутации A2058G в гене 23S рНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Образцова О.А., Шpileвая М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

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

Контактный адрес:
Марина Валентиновна Шpileвая
Эл. почта: aniram1970@list.ru

Ключевые слова: *Treponema pallidum*, макролиды, мутация A2058G.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Исследовать распространенность мутации A2058G в российской популяции *T. pallidum* и ее связь с молекулярными субтипами.

Материалы и методы. Анализировали ДНК, выделенную из 325 образцов клинического материала, полученного от пациентов лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля 6 федеральных округов России в период с 2014 по 2021 гг. У пациентов был диагностирован первичный сифилис половых органов, первичный сифилис других локализаций или вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. ДНК выделяли с использованием набора реагентов «Проба-НК» (ДНК-технология, Россия) согласно инструкции производителя. Присутствие генетического материала *T. pallidum* подтверждали методом ПЦР с праймерами к видоспецифичному гену *polA*. Молекулярное типирование проводили на основании анализа полиморфных участков видоспецифичных генов *T. pallidum*. Первичную расшифровку нуклеотидных последовательностей фрагмента гена 23S рНК осуществляли в программе Sequencing Analysis 5.3.1. Для выравнивания анализируемых фрагментов использовали программу Mega 5.

Результаты. В интервале 2014–2021 гг. на территории России идентифицированы 8 молекулярных субтипов *T. pallidum* – 14d/f, 14d/g, 14b/f, 14c/f, 14i/f, 9d/f, 14b/g и 14e/f с устойчивым доминированием субтипа 14d/f. Выделены три субтипа – 14d/g, 14b/g и 14b/f, несущие ассоциированную с резистентностью к азитромицину мутацию A2058G.

Выводы. Исследования по молекулярному типированию штаммов *T. pallidum* на территории России показали значительную гетерогенность популяции. Показано существование трех сублиний, содержащих мутацию A2058G, одна из которых – 14b/f описывается как редкая. Полученные данные подтверждают актуальность непрерывного мониторинга появления резистентных штаммов и развития новых мутаций.

Original Article

Prevalence of the A2058G mutation in 23S rRNA gene, which determines *Treponema pallidum* macrolide resistance in Russian population

Obraztsova O.A., Shpilevaya M.V., Katunin G.L., Obukhov A.P., Shagabieva Yu.Z., Solomka V.S.

State Scientific Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Moscow, Russia

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

Key words: *Treponema pallidum*, macrolides, A2058G mutation.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To investigate prevalence of the A2058G mutation in the Russian population of *T. pallidum* and its association with molecular subtypes.

Materials and methods. We analyzed DNA isolated from 325 samples of clinical material obtained from patients of dermatovenerological treatment and prophylactic institutions in 6 federal districts of the Russia in the period from 2014 to 2021. Patients were diagnosed with primary syphilis of the genital organs, primary syphilis of other sites, or secondary syphilis of the skin and mucous membranes. DNA was isolated using the Proba-НК reagent kit (DNA-technology, Russia) according to the manufacturer's instructions. The presence of *T. pallidum* genetic material was confirmed by PCR with primers for the species-specific *polA* gene. Molecular typing was performed based on the analysis of polymorphic regions of species-specific *T. pallidum* genes. The primary decoding of the nucleotide sequences of the 23S rRNA gene fragment was carried out using the Sequencing Analysis 5.3.1 program. The analyzed fragments were aligned using the Mega 5 program.

Results. Eight molecular subtypes of *T. pallidum* – 14d/f, 14d/g, 14b/f, 14c/f, 14i/f, 9d/f, 14b/g and 14e/f with stable dominance of subtype 14d/f – were identified in the Russian Federation in the interval

2014–2021. Three subtypes, 14d/g, 14b/g and 14b/f, carrying the A2058G mutation associated with azithromycin resistance, were identified.

Conclusions. Studies on molecular typing of *T. pallidum* strains in the Russia have shown significant population heterogeneity. Three sublines containing the A2058G mutation were shown to exist, one of which – 14b/f – is described as rare. The obtained data confirm the relevance of continuous monitoring of the emergence of resistant strains and the development of new mutations.

Введение

Сифилис – инфекционное заболевание, передающееся половым путем, возбудителем которого являются бактерии вида *Treponema pallidum* подвида *pallidum*. К 2019 г. во многих странах мира отмечено резкое увеличение количества случаев заболевания сифилисом [1]. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 7 млн новых случаев заражения [2]. В России по данным официального государственного статистического наблюдения показатель заболеваемости сифилисом снизился с 15 на 100 тыс. населения в 2019 г. до 10,4 – в 2020 г. [3], а в 2021 г. вырос до 14,5 [4].

Препаратом выбора для лечения всех форм сифилиса является пенициллин. Несмотря на его применение в течение многих десятилетий (с момента открытия антибиотика до настоящего времени), *T. pallidum* не выработала механизмов резистентности к пенициллину. Тем не менее у 1–10% больных лечение пенициллином сопровождается развитием аллергических реакций, среди которых самыми частыми являются крапивница и отек Квинке, а наиболее тяжелыми – анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона. Это подтолкнуло исследователей к поиску новых антибактериальных препаратов для лечения больных сифилисом с непереносимостью пенициллина. В 90-х гг. XX в. для лечения больных ранними формами сифилиса начали применять азитромицин – антибиотик группы макролидов, но уже в начале 2000-х гг. стали появляться сообщения о неудачах в лечении данным антибиотиком [5–6].

Было показано, что устойчивость *T. pallidum* к антибиотикам группы макролидов ассоциирована с участком гена 23S рНК, включающим центральную петлю домена V, формирующую пептидил-трансферазный центр большой субъединицы бактериальной рибосомы. Наличие мутаций (A2058G и/или A2059G) на этом участке модифицирует мишень для связывания антибиотика, обуславливая развитие резистентности *T. pallidum* к макролидам [7]. Точечная мутация A2058G, характеризующаяся заменой аденина на гуанин в положении 2058 23S рНК, имеет более широкое распространение, чем A2059G, и доля ее продолжает увеличиваться [8–10].

Из-за сложности культивирования *T. pallidum in vitro* важным инструментом для понимания биологии микроорганизма стало молекулярное типирование. Метод, предложенный Pillay A. и соавт. и впоследствии усовершенствованный Marra C. и соавт., позволяет классифицировать *T. pallidum* на различные молекулярные

субтипы на основании полиморфизма ряда видоспецифичных генов – *arp*, *tp11*, *tp0548* [11, 12]. Ген *arp* содержит уникальные повторы от 2 до 22, состоящие из 60 пар оснований, количество которых варьирует у разных штаммов *T. pallidum*. Семейство генов *tp11* (от *T. pallidum repeat*) включает в себя 12 генов, часть из которых кодирует экспонированные на поверхность *T. pallidum* белки. Нуклеотидная последовательность участка гена *tp0548* у разных штаммов *T. pallidum* варьирует. Результат молекулярно-генетического типирования отдельного клинического изолята выражается тройным цифровым и буквенным обозначением (например, 14a/a), характеризующим обнаруженные у него варианты генов *arp*, *tp11* и *tp0548*.

Использование предложенного метода показало, что современная популяция *T. pallidum* представлена двумя основными линиями – Nicols и Street Strain 14 (SS14), из которых лидирующее положение в мире занимает SS14 [13, 14]. В обеих линиях есть резистентные к макролидам штаммы, однако линия Nichols содержит около 25% таких штаммов, тогда как SS14 – около 90% [15, 16].

В настоящее время в мире идентифицированы 10 субтипов *T. pallidum* линии SS14. Нуклеотидная замена A2058G типична для субтипов 14b/f, 14b/g, 14d/g, получивших широкое распространение в США и странах Европейского союза [9]. На территории России устойчиво доминирует субтип 14d/f [17]. О выделении на территории России устойчивых к азитромицину штаммов *T. pallidum* сообщалось в 2013 г.: два штамма, выделенных от больных в республике Тыва, были отнесены к субтипам 14d/g и 14b/f [18].

Целью данной работы стало исследование распространенности мутации A2058G в российской популяции *T. pallidum* и ее связь с молекулярными субтипами.

Материалы и методы

Лабораторные исследования были проведены с использованием 325 образцов отделяемого эрозивно-язвенных высыпаний кожи и слизистых оболочек, полученных в период с 2014 по 2021 г. от пациентов лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля 6 федеральных округов (ФО) России: Дальневосточного, Северного, Северо-Западного, Поволжского, Северо-Кавказского и Центрального. У пациентов был диагностирован первичный сифилис половых органов (A51.1 по МКБ-10), первич-

Таблица 1. Последовательности праймеров для амплификации генов, используемых в системе молекулярного типирования *T. pallidum*

Ген	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
polA	polA-F	5'-TGC GCGTGTGCGAATGGTGTGGTC-3'
	polA-R	5'-CACAGTGTCCAAAAACGCCTGCACG-3'
arp	ARP-F	5'-ATCTTTGCCGTCCCGTGTGC-3'
	ARP-R	5'-CCGAGTGGGATGGCTGCTTC-3'
tp11	TPR1-F	5'-ACTGGCTCTGCCACACTGA-3'
	TPR1-R	5'-CTACCAGGAGAGGGTGACGC-3'
	TPR2-F	5'-CAGGTTTTGCCGTTAAGC-3'
	TPR2-R	5'-AATCAAGGGAGAATACCGTC-3'
tp0548	TP0548-F	5'-GGTCCCTATGATATCGTGTCG-3'
	TP0548-R	5'-GTCATGGATCTGCGAGTGG-3'
23S рPHK	23S-F	5'-GTCTCCACCTATACTACACAT-3'
	23S-R	5'-GGAGAGGTTCTGGTAACACA-3'

ный сифилис других локализаций (A51.2) или вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (A51.3).

Выделение ДНК из образцов клинического материала проводили с использованием набора реагентов «Проба-НК» (ДНК-технология, Россия) согласно инструкции производителя. Присутствие генетического материала *T. pallidum* в образцах клинического материала подтверждалось методом ПЦР с праймерами к видоспецифичному гену *polA*, кодирующему ДНК-полимеразу I данного микроорганизма (Таблица 1) [19].

Молекулярное типирование образцов с подтвержденным наличием генетического материала *T. pallidum* проводили в соответствии с алгоритмом, рекомендованным Центрами США по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Данный подход основан на анализе полиморфных участков видоспецифичных генов *T. pallidum*, а именно – определении количества внутренних нуклеотидных повторов в гене *arp*, анализе полиморфизма длин фрагментов рестрикции участка генов подсемейства *tp11*, а также исследовании нуклеотидной последовательности варибельного участка гена *tp0548*. Алгоритм проведения и порядок оценки результатов метода описаны ранее [20].

Амплификацию генов *T. pallidum* осуществляли на основе пар праймеров, представленных в Таблице 1, с использованием ДНК-амплификатора T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США).

С целью поиска генетических детерминант резистентности к макролидам проводили анализ фрагмента гена 23S рPHK. Первичную амплификацию выполняли с использованием специфических праймеров (Таблица 1). Полученные ДНК-фрагменты использовали в качестве матриц для повторного цикла амплификации

с мечеными терминирующими нуклеотидами Big Dye Terminator v.3.1 Sequencing RR-100 (Applied Biosystems, США) на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием программного обеспечения 3730 Data Collection v.3.0. Первичная расшифровка нуклеотидных последовательностей проведена в программе Sequencing Analysis 5.3.1. Для выравнивания анализируемых фрагментов целевых генов на референсные сиквенсы *T. pallidum* использовали программу Mega 5.

Результаты

Анализ 325 образцов клинического материала методом ПЦР с праймерами к гену *polA* подтвердил присутствие ДНК *T. pallidum* в 254 случаях (78%). Молекулярное типирование *polA*-позитивных изолятов по генам *arp*, *tp11* и *tp0548* позволило идентифицировать полный молекулярный субтип каждого изолята. Всего было выявлено 2 варианта гена *arp* (9 и 14), 5 вариантов генов *tp11* (b, c, d, i, e) и 2 варианта гена *tp0548* (f, g). В проанализированной популяции определены 8 молекулярных субтипов *T. pallidum*. 91,3% изолятов отнесены к субтипу 14 d/f. Доля семи минорных субтипов составила 8,7% и распределилась следующим образом: 14d/g – 5%, 14b/g – 1,4%, 14c/f – 0,7%, 14i/f, 9d/f, 14b/f и 14e/f – по 0,4% каждый.

Секвенирование гена 23S рPHK обнаруживало транзицию A2058G с доказанной ролью в обеспечении высокого уровня резистентности к макролидным антибиотикам у 14 (5,5%) из 254 изолятов *T. pallidum*. Молекулярные субтипы носителей данной мутации были определены как 14 d/g, 14 b/g и 14b/f.

Обсуждение

Популяция *T. pallidum* на территории представленных ФО отличается высоким уровнем молекулярной гетерогенности. В интервале 2014–2021 гг. идентифицированы 8 субтипов – 14d/f, 14d/g, 14b/f, 14c/f, 14i/f, 9d/f, 14b/g и 14e/f с устойчивым доминированием субтипа 14d/f, который определен как эндемичный для российской популяции *T. pallidum* [21]. По сравнению с данными 2013 г. [18] идентифицированы 2 новых субтипа – 14b/g и 14e/f и не выделено ни одного изолята с субтипом 4d/f, то есть динамика популяции характеризуется изменением как структуры, так и численности минорных субтипов за счет возможного трансграничного переноса.

Несущие ассоциированную с резистентностью к азитромицину мутацию A2058G в гене 23S рPHK изоляты *T. pallidum* отнесены к трем молекулярным субтипам – 14 d/g, 14 b/g и 14b/f. Образцы субтипа 14 d/g были выделены в двух ФО: 5 – в Сибирском ФО и 8 – в Центральном ФО. Изоляты редко встречаемых подтипов 14 b/g и 14b/f поступили из Сибирского ФО. В исследовании 2013 г. [18] мутация A2058G преимущественно была ассоциирована также с субтипом 14d/g. Можно

констатировать, что в выборке изолятов *T. pallidum* 2014–2021 гг. устойчивость к азитромицину связана с подтипом «g» гена *trp0548*. На связь между типом 14d/g и резистентностью к макролидам указывается в исследованиях, выполненных в США [9], Австралии [22], Нидерландах [23], Южной Африке [24], Великобритании [25], Чехии [26], где указанный тип штамма был доминирующим или одним из доминирующих.

Другой резистентный к азитромицину минорный штамм 14b/f, обнаруженный в этом же регионе в 2013 г., обладал мутацией A2058G, не ассоциированной с последовательностью гена *trp0548* типа «g». Следует отметить, что тип 14b/f является достаточно редким – в России за период 2014–2021 гг. данный тип составил 0,4% всей выборки изолятов. Сообщения о единичных выделениях такого штамма поступали из Дании [27], Калифорнии [28], Японии [29], Южной Африки [24], но мутация A2058G была обнаружена только у двух штаммов данного подтипа в Южной Африке [24] и у одного штамма в России [18]. Таким образом, как и в случае с подтипом 14b/g, наши результаты подтверждают выводы других авторов [12, 18, 22] о существовании в определенных географических областях уникальных подтипов *T. pallidum*.

Россия относится к географическим регионам с низкой распространенностью устойчивости к макролидам

[17, 18]. Как уже указывалось, наиболее распространенный генотип *T. pallidum* на территории России – 14d/f, и в интервале 2014–2021 гг. не было выделено ни одного азитромицинорезистентного изолята этого типа. В то же время связь между штаммами *T. pallidum* типа 14d/f и A2058G-ассоциированной резистентностью к макролидам выявлена в Южной Африке [24], Японии [30], Китае [31]. Данный факт подтверждает целесообразность изъятия антибиотиков группы макролидов как препаратов второй линии из российских клинических рекомендаций по лечению сифилиса после ряда публикаций о распространении резистентных к ним штаммов в различных географических регионах мира [32].

Таким образом, исследования по молекулярному типированию штаммов *T. pallidum* на территории России показали значительную гетерогенность популяции. Показано существование трех сублиний, содержащих мутацию A2058G, одна из которых – 14b/f – описывается как редкая. Полученные данные подтверждают актуальность непрерывного мониторинга появления резистентных штаммов и развития новых мутаций.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00116-21-0 на период 2021–2023 гг.

Литература

1. World Health Organization. The global health observatory. Data on syphilis. Available at: www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/data-on-syphilis. Accessed July 21, 2021.
2. World Health Organization. New study highlights unacceptably high global prevalence of syphilis among men who have sex with men. Available at: www.who.int/news/item/09-07-2021-new-study-highlights-unacceptably-high-global-prevalence-of-syphilis-among-men-who-have-sex-with-men. Accessed July 9, 2021.
3. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: working under pandemic. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(4):8-32. Russian. (Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(4):8-32.) DOI: 10.25208/vdv1261
4. Kotova E.G., Kobayakova O.S., Kubanov A.A., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Bogdanova E.V., et al. Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases in 2021: statistical materials. M.: Russian Research Institute of Health of the Ministry of Health of Russia, 2022; 209 p. Russian. (Котова Е.Г., Кобякова О.С., Кубанов А.А., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Богданова Е.В. и соавт. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022; 209 с.)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Brief report: azithromycin treatment failures in syphilis infections – San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Wkly Rep*. 2004;53:197-198. PMID: 15017376.
6. Mitchell S.J., Engelman J., Kent C.K., Lukehart S.A., Godornes C., Klausner J.D. Azithromycin resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):337-345. DOI: 10.1086/498899
7. Morshed M.G., Jones H.D. *Treponema pallidum* macrolide resistance in BC. *CMAJ*. 2006;174(3):349. DOI: 10.1503/cmaj.1050256
8. Martin I.E., Gu W., Yang Y., Tsang R.S. Macrolide resistance and molecular types of *Treponema pallidum* causing primary syphilis in Shanghai, China. *Clin Infect Dis*. 2009;49:515-521. DOI: 10.1086/600878
9. Grimes M., Sahi S.K., Godornes B.C., Tantalos L.C., Roberts N., Bostick D., et al. Two mutations associated with

- macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. *Sex Transm Dis.* 2012;39:954-958. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31826ae7a8
10. Grillová L., Pětrošová H., Mikalová L., Strnadel R., Dastychová E., Kuklová I., et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in the Czech Republic during 2011 to 2013: increased prevalence of identified genotypes and of isolates with macrolide resistance. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3693-3700. DOI: 10.1128/JCM.01292-14
 11. Pillay A., Liu H., Chen C.Y., Holloway B., Sturm A.W., Steiner B., et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis.* 1998;25(8):408-414. DOI: 10.1097/00007435-199809000-00004
 12. Marra C.M., Sahi S.K., Tantaló L.C., Godornes C., Reid T., Behets F., et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis.* 2010;202:1380-1388. DOI: 10.1086/656533
 13. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):583-589. DOI: 10.1128/AAC.01095-09
 14. Matějková P., Strouhal M., Smajs D., Norris S.J., Palzkill T., Petrosino J.F., et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strain SS14 determined with oligonucleotide arrays. *BMC Microbiol.* 2008;8:76. DOI: 10.1186/1471-2180-8-76
 15. Arora N., Schuenemann V.J., Jäger G., Peltzer A., Seitz A., Herbig A., et al. Origin of modern syphilis and emergence of a pandemic *Treponema pallidum* cluster. *Nat Microbiol.* 2017;2:16245. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.245
 16. Nechvátal L., Pětrošová H., Grillová L., Pospíšilová P., Mikalová L., Strnadel R., et al. Syphilis-causing strains belong to separate SS14-like or Nichols-like groups as defined by multilocus analysis of 19 *Treponema pallidum* strains. *Int J Med Microbiol.* 2014;304:645-653. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.04.007
 17. Obraztsova O.A., Aleynikova K.A., Obukhov A.P., Kubanov A.A., Deryabin D.G. Genetic antimicrobial resistance determinants and their prevalence in molecular subtypes of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija.* 2018;20(3):217-221. Russian. (Образцова О.А., Алейникова К.А., Обухов А.П., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам и их распространенность у различных молекулярных субтипов *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(3):217-221.) DOI: 10.36488/смаc.2018.3.216-221
 18. Khairullin R., Vorobyev D., Obukhov A., Kuular U.H., Kubanova A., Kubanov A., et al. Syphilis epidemiology in 1994-2013, molecular epidemiological strain typing and determination of macrolide resistance in *Treponema pallidum* in 2013-2014 in Tuva Republic, Russia. *APMIS.* 2016;124:595-602. DOI: 10.1111/apm.12541
 19. Liu H., Rodes B., Chen C.Y., Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol.* 2001;39(5):1941-1946. DOI: 10.1128/JCM.39.5.1941-1946.2001
 20. Kubanov A.A., Vorob'ev D.V., Obraztsova O.A., Deryabin D.G., Obukhov A.P. Molecular epidemiology of *Treponema pallidum* in a frontier region of the Russian Federation (Tuva Republic). *Molecular genetics, microbiology and virology.* 2017;32(1):29-34. Russian. (Кубанов А.А., Воробьев Д.В., Обухов А.П., Образцова О.А., Дерябин Д.Г. Молекулярная эпидемиология *Treponema pallidum* в приграничном регионе Российской Федерации (республика Тыва). *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2017;32(1):29-34.) DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-1-26-30
 21. Solomka V.S., Komyagina T.M., Chestkov A.V., Obukhov A.P., Deryabin D.G. Molecular typing of *T. pallidum* clinical isolates and their resistance to macrolides in the Russian Federation during 2018-2019. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(6):29-36. Russian. (Соломка В.С., Комягина Т.М., Честков А.В., Обухов А.П., Дерябин Д.Г. Молекулярное типирование и устойчивость к макролидным антибиотикам у российских клинических изолятов *Treponema pallidum*: данные 2018-2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(6):29-36.) DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36
 22. Read P., Tagg K.A., Jeffreys N., Guy R.J., Gilbert G.L., Donovan B. *Treponema pallidum* strain types and association with macrolide resistance in Sydney, Australia: new tp0548 gene types identified. *J Clin Microbiol.* 2016;54(8):2172-2174. DOI: 10.1128/JCM.00959-16
 23. Zondag H.C., Cornelissen A.R., van Dam A.P., Bruisten S.M. Molecular diversity of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* isolates in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Infect.* 2020;96:223-226. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054044
 24. Venter J.M.E., Müller E.E., Mahlangu M.P., Kularatne R.S. *Treponema pallidum* macrolide resistance and molecular epidemiology in Southern Africa, 2008 to 2018. *J Clin Microbiol.* 2021;59(10):0238520. DOI: 10.1128/JCM.02385-20
 25. Tipple C., McClure M.O., Taylor G.P. High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sex Transm Infect.* 2011;87:486-488. DOI: 10.1136/sextrans-2011-050082
 26. Matejková P., Flasarová M., Zákoucká H., Bořek M., Křemenová S., Arenberger P., et al. Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: a novel A2059G mutation in the 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *J Med Microbiol.* 2009;58(6):832-836. DOI: 10.1099/jmm.0.007542-0
 27. Kirsten S.R., Susan C., Jan G., Helle K., Steen H., Troels B.K., et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in Denmark: a nationwide study of syphilis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:202-206. DOI: 10.2340/00015555-2190

28. Sanjiv K., Melissa J.C., Arvind A., Abhishek D., Kelly L.H., Morgan E.D., et al. Sequence variation of rare outer membrane protein β -barrel domains in clinical strains provides insights into the evolution of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, the syphilis spirochete. *mBio*. 2018;9(3):01006-18. DOI: 10.1128/mBio.01006-18
29. Koizumi Y., Watabe T., Ota Y., Nakayama S., Asai N., Hagihara M., et al. Cerebral syphilitic gumma can arise within months of reinfection: a case of histologically proven *Treponema pallidum* strain type 14b/f infection with human immunodeficiency virus positivity. *Sex Transm Dis*. 2018;45(2):1-4. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000701
30. Nishiki S., Arima Y., Kanai M., Shimuta K., Nakayama S., Ohnishi M. Epidemiology, molecular strain types, and macrolide resistance of *Treponema pallidum* in Japan, 2017-2018. *J Infect Chemother*. 2020;26(10):1042-1047. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.05.022
31. Xiao Y., Liu S., Liu Z., Xie Y., Jiang C., Xu M., et al. Molecular subtyping and surveillance of resistance genes in *Treponema pallidum* DNA from patients with secondary and latent syphilis in Hunan, China. *Sex Transm Dis*. 2016;43(5):310-316. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000445
32. Krasnoselskikh T.V., Sokolovskiy E.V. Current standards for diagnosis of syphilis: comparing the Russian and foreign guidelines (part I). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015;91(2):11-22. Russian. (Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I)). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;2:23-40.) DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-2-11-22