



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.iaacmac.ru](http://www.iaacmac.ru)

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

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

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

Электронная почта:  
[info@cmac-journal.ru](mailto: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 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 (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М., Проценко Д.Н.
- 124** Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху  
Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мерзоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.
- 141** Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования  
Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шпилева М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.
- 148** Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации  
Шпынов С.Н., Тартаковский И.С., Рудаков Н.В.
- 161** Современное представление о таксономии и классификации представителей порядка Legionellales (*Legionellaceae*, *Coxiellaceae*) отдела Pseudomonadota

### Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А., Козлов Р.С.
- 171** Пиперациллин-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ

### Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Микотина А.В., Дехнич А.В., Трушин И.В., Козлов Р.С., Валиуллина И.Р., Лазарева А.В., Морозова О.А., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н.
- 188** Чувствительность *Moraxella catarrhalis* к антимикробным препаратам в России: результаты многоцентрового исследования «ПЕГАС 2010–2021»  
Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.
- 194** Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.  
Авчинникова Д.А., Эйдельштейн И.А., Покусаева В.Н., Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Маджарова О.А., Лапука М.О., Романов А.В.
- 201** Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси

### Описание клинических случаев

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Шишкина Н.М., Филиппова С.Г.
- 208** Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая

### Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Азизова Г.Ф., Данилова М.С., Цыганкова О.В., Батищева Г.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Компаниец О.Г., Максимов М.Л.
- 215** Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 229** Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б.  
Гемоперитонеум при Конго-крымской геморрагической лихорадке у детей
- Отамуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.
- 236** Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам

## Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации

Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шpileвая М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.

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*, сифилис, Nichols, Street Strain 14, мутация A2058G.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сифилис относится к категории социально значимых инфекций, передаваемых половым путем, контроль над которыми – одно из приоритетных направлений в мировом здравоохранении. Начало XX в. отмечено открытием возбудителя сифилиса и последующим изучением как особенностей самого микроорганизма, так и взаимоотношений в системе «человеческая популяция – бледная трепонема». В обзоре рассмотрены основные вехи развития отечественной сифилидологии с начала XX в. до настоящего времени. Несмотря на появление новых высокоинформативных методов исследования, такие проблемы как дифференциальная диагностика и снижение заболеваемости сифилисом сохраняют свою актуальность.

Review

## Development of methods for studying *Treponema pallidum* in the Russian Federation

Nosov N.Yu., Katunin G.L., Shpilevaya M.V., Obratsova O.A., Plakhova K.I.

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

**Contacts:**

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

**Key words:** *Treponema pallidum*, syphilis, Nichols, Street Strain 14, mutation A2058G.

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

Syphilis belongs to the category of socially significant sexually transmitted infections, the control of which is one of the priorities in global health. The beginning of the twentieth century was marked by the discovery of the causative agent of syphilis and the subsequent study of both the characteristics of the microorganism itself and the relationships in the “human population – *treponema pallidum*” system. The review examines the main milestones in the development of domestic syphilidology from the beginning of the twentieth century to the present. Despite the emergence of new highly informative research methods, problems such as differential diagnosis and reducing the incidence of syphilis remain relevant.

### Введение

Сифилис является одной из старейших признанных инфекций, передаваемых половым путем, а его возбудитель представляет собой сложный инфекционный агент, первое описание которого, сделанное в начале XX в., открыло новый раздел венерологии, посвященный изучению патогенеза, симптоматики и течения сифилиса, разработке методов его диагностики, лечения и профилактики.

Бледную трепонему (*Treponema pallidum*, синоним *Spirochaeta pallidum*) – возбудителя сифилиса, описали протозоолог F. Schaudinn и венеролог E. Hoffmann в 1905 г. [1]. При микроскопическом исследовании биоло-

гического материала, взятого из эрозированной папулы больного сифилисом, был обнаружен слабо преломляющий свет спиралевидный микроорганизм, который, благодаря своим контурам и бледности, получил название бледная спирохета (*Spirochaeta pallida*) [1–8]. Интересно отметить, что двумя годами раньше F. Schaudinn, в 1901 г., спирохету описал Д.К. Заболотный, но не связал данный микроорганизм с сифилисом.

До этого открытия изучение сифилиса отечественными и зарубежными учеными проводилось в условиях экспериментального заражения разнообразных животных. Наиболее успешными считаются опыты, прове-

денные И.И. Мечниковым и Е. Roux, по заражению сифилисом обезьян [1, 4–9]. Было установлено сходство клинических проявлений у шимпанзе с первичным и вторичным сифилисом человека [4–10] и впервые доказано наличие возбудителя в сифилидах у обезьян [5–9]. Д.К. Заболотный в 1900–1910 гг. произвел заражение бабуинов материалом, взятым от людей, больных сифилисом, с последующими пассажирами на обезьянах. Он наблюдал у ряда животных проявления вторичного сифилиса, установил сходство специфических поражений у человека и обезьян при гистологическом исследовании, а также описал поражение лимфатических узлов бледной трепонемой [5–9, 11]. Удачной экспериментальной моделью сифилиса стали кролики. Благодаря им были отработаны методики инфицирования [4–9, 12]; доказано получение стадий сифилиса, клинически и гистологически схожих с сифилисом человека; описаны случаи сифилиса центральной нервной системы [5–9, 13] и случай бессимптомного течения сифилиса, показана возможность получения врожденного сифилиса. Другими отечественными исследователями были описаны сифилитическое поражение внутренних органов у кроликов [6–9] и выполнены экспериментальные работы, посвященные вопросам иммунитета [6–9, 14]. В 1960–1980-х гг. Н.М. Овчинников и В.В. Делекторский при электронно-микроскопическом исследовании большого количества биологического материала, полученного от зараженных сифилисом кроликов, и биопсий людей установили места расположения бледной трепонемы в очагах поражения [15].

### Изучение морфологии трепонемы

Для изучения морфологии *T. pallidum* на светооптическом уровне ученые использовали как нативные препараты, так и препараты с окраской в различных модификациях: по способам Романовского-Гимза, Бурри, Левадита, Морозова [4–8]. Рутинным в лабораторной диагностике сифилиса стал способ исследования живых бледных трепонем в темном поле зрения [4–8, 16]. Также для микроскопической идентификации *T. pallidum* были предложены метод с использованием фазово-контрастного микроскопа и метод прямого иммунофлуоресцентного окрашивания трепонем (direct fluorescent-antibody (DFA), Yobs A. и соавт., 1964) [4, 16].

Уже в ближайшие годы после открытия *T. pallidum* были описаны ее основные морфологические признаки – форма, размеры, особенности движения, а также размножение [4–8]. Форма и характерные движения указывались исследователями как важные дифференциально-диагностические отличия возбудителя сифилиса от других спирохет. При микроскопическом исследовании материала от больных сифилисом *T. pallidum* чаще всего дифференцируется с *Treponema refringens*, нередко встречающейся на половых органах, и *Treponema dentium*, обитающей в полости рта [5, 6]. Д.К. Заболотный и П.П. Маслаковец (1907), наблюдая за движениями бледных трепонем, отметили явление их агглютинации под действием крови больных

сифилисом [4, 11, 17]. Описанное явление в 1949 г. легло в основу реакции иммобилизации бледных трепонем, РИБТ (*T. pallidum* immunobilization, TPI), первого специфического теста для серологической диагностики сифилиса [7, 8, 16]. Электронно-микроскопические исследования помогли разрешить спор о способе деления клеток *T. pallidum*. Как оказалось, микроорганизм размножается путем поперечного деления на две половины или подвергается многократному делению [4–8, 11, 15]. Электронно-микроскопические исследования *T. pallidum*, выполненные российскими учеными Н.М. Овчинниковым и Б.В. Втюриным в 1961 г., а также В.В. Делекторским в 1966 г., позволили внести существенный вклад в описание структуры и топографии отдельных морфологических компонентов бледной трепонемы [4, 7, 8, 15, 18–23]. В частности, была определена роль фибрилл, обеспечивающих движение бледной трепонемы, и окончательно решен вопрос об отсутствии внешних жгутиков, что подтвердилось исследованиями Liu J. и соавт. с применением криоэлектронной томографии высокого разрешения и трехмерной реконструкции бледной трепонемы [15, 22, 24]. Эти же исследователи провели сравнительное изучение образцов *T. pallidum*, полученных от людей, больных сифилисом, и от кроликов, инфицированных патогенными и культуральными штаммами трепонемы, и описали различия морфологических структур патогенных и культуральных штаммов [15, 21, 22].

### Разнообразие форм бледной трепонемы

Вскоре после открытия *T. pallidum* появились работы зарубежных и российских исследователей, посвященные изучению форм ее существования [4, 6–8, 11, 15, 25]. В 50-х гг. российские ученые получили атипичные формы культуральных штаммов *T. pallidum* под воздействием некоторых химических веществ и пенициллина [4, 8, 26–28].

Д.К. Заболотный наблюдал появление бледных трепонем из шаровидных образований [11, 15], которые позже были идентифицированы как цисты. Н.М. Овчинников и В.В. Делекторский на основании многолетних электронно-микроскопических исследований доказали, что цисты являются формой выживания *T. pallidum* при неблагоприятных условиях существования [7, 8, 15, 29].

Много работ российских исследователей посвящены изучению L-формы *T. pallidum* – от экспериментального получения L-формы, в том числе под действием низких концентраций пенициллина [8, 15, 30–33], до разработки рецептуры питательной среды для получения L-форм и серологических методов для выявления в сыворотке крови специфических антител к атипичным формам [34, 35].

### Появление пенициллина

Открытие пенициллина повлекло за собой многочисленные работы отечественных и зарубежных ис-

следователей, посвященных изучению его действия на *T. pallidum* как основного противосифилитического средства. Фармакологическое действие и терапевтическую эффективность первого антибиотика для лечения сифилиса оценивали в экспериментах на лабораторных животных. Были разработаны разовые вводимые дозы пенициллина и частота его введения; изучены его концентрация в крови и сроки элиминации из организма [36–40]. Многолетние исследования ряда российских сифилидологов с использованием светового и электронного микроскопов [22, 23, 41–46] помогли установить действие пенициллина на мембранные структуры бледной трепонемы [15, 23, 44]. Было описано влияние пенициллина на усиление фагоцитарной активности макрофагов организма хозяина [8, 15, 23, 44, 47].

### Успехи в культивировании *T. pallidum*

С момента открытия возбудителя сифилиса большое число исследователей, изучавших бледную трепонему, стремились создать культуральные штаммы *T. pallidum in vitro* и *in vivo* вне организма человека. В течение первых двух десятилетий XX в. зарубежными учеными был выполнен ряд исследований по получению культуры бледной трепонемы на питательных средах [4]. В России этой теме были посвящены работы Я.Г. Шерешевского 1908–1912 гг. [4–6]. Однако уровень развития микробиологии начала XX в. не позволил достичь поставленной цели. На кроликах штамм *T. pallidum*, сохраняющий патогенность, впервые удалось культивировать Н. Nichols и W. Hough в 1912 г. [4]. Перевиваемый штамм Nichols и в настоящее время используется для лабораторной диагностики сифилиса в ряде серологических реакций. Другим штаммом, культивируемым на кроликах длительное время, стал штамм Reiter. Он же, по данным литературы, является наиболее изученным зарубежным культуральным штаммом *T. pallidum* [4], который также используется для серологических тестов [4, 7, 8, 16]. Работы по культивированию *T. pallidum in vivo* в 20–30-е гг. XX в. проводились и в России [4, 7, 8, 48, 49]. Под руководством Р.Р. Гельцер были выделены российские культуральные штаммы бледных трепонем Казань I и II, разработаны методы длительного культивирования трепонем на кроликах, изучены условия поддержания штаммов в лаборатории и использования их для получения диагностических антигенов [4, 6, 7, 8, 50–56]. В 40-е гг. это направление работ было продолжено выделением новых культуральных штаммов трепонем, названных Казань IV, V, Ставрополь VI, VII, VIII, IX [7, 8, 57–59].

Во второй половине 40-х гг. в России повторно предприняли попытки разработать способ выращивания чистых культур *T. pallidum* на искусственной питательной среде [7, 8, 60]. Ряд исследователей искали подходы к созданию таких методик с целью последующего изучения свойств патогенности получаемых культур на экспериментальных животных [7, 8, 60–62]. Как и в первый раз, попытки оказались неудачными. Первые сообщения

об успешном многолетнем культивировании *T. pallidum in vitro* появились только в 2021 г. [63].

### Молекулярно-генетические исследования

С начала шестидесятых годов в сифилидологию стали активно внедряться новые технологии. С разработкой методик ультразвукового разрушения клеток и тканей российскими учеными были получены новые высокочувствительные антигены *T. pallidum* для лабораторной диагностики. В 1959 г. для реакции связывания комплемента было предложено использовать ультразвученный антиген из культуральных бледных трепонем, который в дальнейшем стал изготавливаться производственным путем [7, 8]. Работы в области развития отечественной диагностики сифилиса проводились в различных лабораториях страны, при этом большое внимание уделялось разработке методик постановки и изучению различных специфических серологических реакций [7, 8, 15, 64–75].

В 1998 г. группой зарубежных исследователей был расшифрован геном *T. pallidum* (штамм Nichols) [76]. Развитие методов функциональной геномики и протеомики открыло широкие перспективы в изучении функций протеома *T. pallidum* и получения новых антигенов для лабораторной диагностики сифилиса. Физико-химические методы разделения полипептидов бледной трепонемы и технологии получения рекомбинантных антигенов позволили разработать методы исследования, направленные на обнаружение и анализ содержания антител к антигенам бледной трепонемы дифференцированно. В частности, широкое применение в составе тест-систем иммуно-ферментного анализа (ИФА), иммуноблоттинге, иммунохемилюминесценции, в разработке диагностики в формате иммуночипа получили рекомбинантные иммуногенные белки (липопротеины) *T. pallidum*: Trp17 (17 кДа, Trp0435), Trp15 (15 кДа, Trp0171), Trp47 (47 кДа, Trp0574) и TrpA (44,5 кДа, Trp0768) [16, 77–82]. Изучение диагностической эффективности серологических тестов с применением рекомбинантных антигенов *T. pallidum* в нашей стране активно началось с конца девяностых годов и активно продолжается в настоящее время [83–93]. Анализ генома и протеома *T. pallidum* позволил исследователям провести широкомасштабное изучение белков, в том числе ранее неизвестных [94, 95]. В исследовании 2018 г. под руководством А.А. Кубанова показана возможность использования вновь синтезированных рекомбинантных белков *T. pallidum* (штамм Nichols): Trp0277, Trp0319, Trp0453, Trp0684, Trp0965 и Trp1038 в качестве перспективных антигенов для серологической диагностики сифилиса [95–97].

Развитие молекулярной биологии позволило совершенствовать прямые методы исследования для диагностики сифилиса, в основе которых лежит амплификация нуклеиновых кислот ДНК *T. pallidum*, при этом наибольшее применение получила полимеразная цепная реакция, ПЦР (Polymerase chain reaction, PCR). Ряд россий-

ских исследователей активно включились в развитие молекулярно-биологических методов детекции возбудителя сифилиса, о чем свидетельствует множество опубликованных работ [98–105].

### Молекулярная эпидемиология

В последние десятилетия развиваются молекулярно-генетические методы, направленные на изучение закономерностей распространения штаммов *T. pallidum* по различным географическим территориям («молекулярная эпидемиология») и изучение антибиотикорезистентности возбудителя сифилиса. Метод молекулярного типирования *T. pallidum*, предложенный зарубежными исследователями [108, 107], позволяет классифицировать микроорганизм на различные молекулярные субтипы на основании полиморфизма ряда видоспецифичных генов: ген *arg* – содержит уникальные повторы от 2 до 22, состоящие из 60 пар оснований, количество которых варьирует у разных штаммов *T. pallidum*; семейство генов *trpII* (от *T. pallidum* repeat) – включает в себя 12 генов, часть из которых кодирует экспонированные на поверхность *T. pallidum* белки; участок гена *tp0548*, нуклеотидная последовательность которого у разных штаммов бледной трепонемы варьирует. Результат молекулярно-генетического типирования отдельного клинического изолята выражается тройным цифровым и буквенным обозначением (например, 14a/a), характеризующим обнаруженные у него варианты генов *arg*, *trpII* и *tp0548*.

Результаты проведенного молекулярного типирования на основании перечисленных генов и гена *grsA* [108] показали, что в мире наиболее распространены 27 подтипов *T. pallidum* с преобладанием 14d, 14f, 14a, 13d и 15d [109]. Самым распространенным для территорий, где проводились исследования (за исключением Португалии и США), оказался субтип 14d [109], который на основании анализа последовательности нуклеотидов гена *tp0548* *T. pallidum* был разделен на 4 подгруппы – 14d/c, 14d/f, 14d/g, 14d/i [109]. Позже на основании секвенирования пяти вариабельных локусов TP0304, TP0346, TP0488, TP0515 и TP0558 19 эталонных штаммов *T. pallidum*, включающих все подвиды (*subspecies pallidum*, *umpertenuis* и *endemicum*), были разделены на две группы: SS14 (Street Strain 14)-подобные и Nichols-подобные. Локус TP0558 при этом был выбран для дальнейших исследований, поскольку он четко различает SS14- и Nichols-подобные группы [110].

Первый опыт молекулярного типирования российских изолятов *T. pallidum* был проведен в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в 2013 г. под руководством А.А. Кубановой [111]. На основании результатов молекулярного типирования российской выборки штаммов *T. pallidum* 2011–2012 гг. по трем генам (*arg*, *trp* и *tp0548*) было выявлено 10 молекулярных типов, доминирующим среди которых являлся молекулярный тип 14 (98,4%), субтип 14d/f (91,03%); доля субтипов 14b/f и 14d/T молекулярного типа 14 составила 3,16% и 2,10% со-

ответственно; на долю каждого из остальных субтипов (11d/f, 13d/f, 14a/f, 14d/c, 14d/g и 20d/f) приходится по 0,53%.

С 2013 г. мониторинг циркулирующих молекулярных типов трепонемы на территории России осуществляется постоянно. В настоящее время можно утверждать, что доминирующим по-прежнему остается молекулярный тип 14 (99,5%) с преобладающим подтипом 14d/f (83,9%) и меньшими по количеству субтипами 14d/g (8,7%) и 14d/d (4,6%). Минорные субтипы 14b/f, 14c/f, 14e/f, 14i/f, 14 b/g и 9d/f определяются эпизодически в отдельные годы [111–117]. В 2018 г. под руководством Кубанова А.А. [114] выполнен анализ нуклеотидных последовательностей генов *tromp1* и *tp47* с обнаружением в них замен C22G и G208T соответственно. Указанные полиморфизмы значимы для отнесения штаммов *T. pallidum* к геногруппе Nichols или SS14 [110, 118]. На основании данных секвенирования все штаммы, выделенные на территории России, были отнесены к эпидемически значимой геногруппе SS14 [114], что подтверждается исследованиями выделяемых ежегодно штаммов.

Основным методом лечения всех форм сифилиса на протяжении более чем 70 лет остаются антибиотики группы пенициллина, к которым *T. pallidum* сохраняет высокую чувствительность [119, 120]. Несмотря на доказанную эффективность лечения, применение пенициллина ограничивается возможным развитием серьезных аллергических реакций. В таком случае назначаются альтернативные схемы терапии с использованием антибактериальных препаратов широкого спектра действия: цефалоспоринов, тетрациклинов, полусинтетических пенициллинов, макролидов. В то время как некультивируемость возбудителя сифилиса исключает возможность лабораторного тестирования его антибиотикорезистентности, развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило определить нуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с развитием устойчивости *T. pallidum* к ряду антимикробных препаратов.

В результате молекулярного типирования в 2013 г. [111] у российских штаммов *T. pallidum* впервые были определены потенциальные детерминанты резистентности к пенициллинам, тетрациклинам и макролидам. Единичные нуклеотидные замены были обнаружены в генах, кодирующих белки-мишени бета-лактамов *tp47* и *tromp1*, однако показано, что они не влияют на пенициллиносвязывающую или бета-лактамазную активности трепонем [121, 122]. Проводимый в ГНЦДК ежегодный мониторинг обозначенных эпидемиологических маркеров у штаммов *T. pallidum* подтверждает актуальность использования бета-лактамовых антибиотиков в качестве препаратов первой линии при лечении сифилитической инфекции [114].

Механизм устойчивости к тетрациклинам связывают с точечными мутациями в одной или обеих копиях гена 16S рРНК [124]. Молекулярно-генетическое типирование антибиотикорезистентности 2013 г. [111] обнаружало 2 штамма из Центрального и Сибирского фе-

деральных округов (ФО), несущих подобную мутацию резистентности к тетрациклинам. В последующие годы такие штаммы не обнаруживались.

Особый интерес представляет поиск детерминант устойчивости *T. pallidum* к макролидам. Описаны две мутации, идентифицированные в гене 23S рРНК. Первая – A2058G – определяет устойчивость *T. pallidum* к макролидам с 14-членным (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин) и 15-членным (азитромицин) лактоновым кольцом [121, 125]. Вторая – A2059G – обеспечивает устойчивость одновременно к 14-, 15- и 16-членным (спирамицин, тилозин) макролидам [126]. При первом типировании антибиотикоустойчивости российских изолятов, выделенных в 2011–2012 гг. [111] были определены 3 штамма из Центрального, Сибирского и Приволжского ФО с мутацией устойчивости к макролидам в положении A2058G гена 23S рРНК. В последующие годы (с 2013 по 2023 г.) в Центральном и Сибирском ФО регулярно определяются штаммы *T. pallidum*, несущие детерминанту устойчивости к макролидам [114, 115], а в 2022 г. такие штаммы были определены также в Северо-Кавказском ФО. Всего с 2011 по 2023 г. выделено 54 таких штамма. Несущие подобную мутацию изоляты *T. pallidum* отнесены к четырём молекулярным субтипам: 14d/g, 14b/g, 14b/f и 14d/d. Субтип 14d/g с 2011 по 2023 г. регулярно определяется в Центральном и Сибирском ФО и составляет 62,9% от всех устойчивых к азитромицину штаммов. На втором месте по количеству выделенных изолятов с мутацией A2058G оказался субтип 14d/d – 33,3%, который впервые появился в 2022 г. в Центральном ФО, а в 2023 г. определялся также в Северо-Кавказском ФО. Изоляты редко встречаемых подтипов 14b/g и 14b/f (по 1,9%) поступили из Сибирского ФО.

Изоляты с мутацией A2059G на территории России не обнаруживаются.

## Заключение

На протяжении более 100 лет со времени первого описания возбудителя сифилиса российские исследователи активно участвуют в изучении свойств *T. pallidum* и внедрении полученных знаний в клиническую практику. Были получены экспериментальные модели сифилиса на лабораторных животных (шимпанзе, кролики) с описанием клинических проявлений заболевания и сифилитического поражения внутренних органов, предложена концепция длительного бессимптомного течения сифилиса, представлена роль лимфатической системы

в распространении возбудителя. В соответствии с научными знаниями своего времени были достигнуты успехи в длительном культивировании штаммов трепонем на кроликах и получении диагностических антигенов. С развитием микроскопии, а позже электронной микроскопии, российские сифилидологи внесли вклад в приобретение новых знаний о клеточной морфологии и физиологии *T. pallidum*, изучение цикла ее развития. Как и в лабораториях других стран, в России в первой половине XX в. предпринимались попытки культивирования *T. pallidum* на искусственных питательных средах. Описанные случаи успешного культивирования трепонем, вероятнее всего, связаны с выживанием исходного организма в среде без последующего размножения, тем не менее, попытки позволили определить требования к качеству таких сред и условиям культивирования микроорганизма в целом. Существенный прорыв в данном направлении стал возможен только спустя почти 100 лет и связан с научно-техническим прогрессом и появлением новых технологий в культивировании тканей млекопитающих [63, 128]. Совершенствуются и вводятся в практику методы серологической диагностики сифилиса, протоколы лечения больных с использованием разных форм пенициллина. Непрерывный молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих на территории России штаммов *T. pallidum* облегчает понимание географического распространения инфекции и антибиотикорезистентности штаммов. В России сформирована и постоянно обновляется законодательная база для диагностики и лечения сифилиса, проведения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Так 10.06.2021 опубликован приказ Министерства здравоохранения № 609н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сифилисе» [128], а с 01.01.2024 вступило в действие постановление Правительства РФ от 17 ноября 2021 г. №1968 [129] о переходе медицинских организации на оказание медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, в данном случае – Клинические рекомендации «Сифилис» [130].

Несмотря на описанные достижения в изучении такого сложного инфекционного агента как *T. pallidum*, заболеваемость сифилисом растет во многих частях мира. Так, в Российской Федерации количество впервые выявленных случаев заболевания выросло с 10,5 на 100 тыс. населения в 2020 г. до 18,9 на 100 тыс. в 2022 г. [131]. Изучение этого удивительного микроорганизма продолжается, и думается, что в XXI в. станет возможной окончательная победа над данным заболеванием.

## Литература

- Oriel J.D. *Spirochaeta pallida*: the microbiology of syphilis. In: The scars of Venus: a history of venereology. Springer, London. 1994. P. 71-80. DOI: 10.1007/978-1-4471-2068-1\_6
- Schaudinn F., Hoffman E. Vorläufiger bericht über das vorkommen von spirochaeten in syphilitischen krankheitsprodukten und bei papillomen. Arb Kaiserlich Gesundheitsamt. 1905;22:527-534. DOI: 10.1016/0002-9378(78)90755-x
- Schaudinn F., Hoffmann E. Über *Spirochaeta pallida* bei syphilis und die unterschiede dieser form gegenüber anderen arten dieser gattung. Berl Klin Wochenschr. 1905;42:673-682.
- Willcox R.R., Guthe T. *Treponema pallidum*. A bibliographical review of the morphology, culture and survival of *T. pallidum* and associated organisms. Bull World Health Organ. 1966;35(1):1-169. PMID: 20604307.
- Grigoriev P.S. Guide to sexually transmitted diseases. 2nd ed. add. State publishing house Moscow-Leningrad, 1927. 286 p. Russian. (Григорьев П.С. Руководство по венерическим болезням. 2-е изд. доп. гос. изд-во. Москва-Ленинград, 1927. 286 с.)
- Kartamyshev A.I. Skin and venereal diseases: a guide for doctors. Moscow: Medgiz, 1953. p. 298-494. Russian. (Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Москва: Медгиз, 1953. с. 298-494.)
- Sexually transmitted diseases: a guide for doctors. Ed. O.K. Shaposhnikov. 2nd ed., revised and add. Moscow: Medicine, 1991. 288 p. Russian. (Венерические болезни: руководство для врачей. Под ред. О.К. Шапошникова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1991. 288 с.)
- Skin and venereal diseases: a guide for doctors. In two volumes. 2nd ed. revised and add. Vol. 1. Ed. Yu.K. Skripkin, V.N. Mordovtsev. Moscow: Medicine, 1999. 589 p. Russian. (Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. В двух томах. 2-е изд. перераб. и доп. Т. 1. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. Москва: Медицина, 1999. 589 с.)
- Chebotaev V.V., Zemcov M.A., Odinec A.V., Chebotareva N.V. Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (message I). Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(6):7-13. Russian. (Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одинец А.В., Чеботарева Н.В. Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение I). Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):7-13.) DOI: 10.25208/vdv1178
- Metchnikoff E., Roux E. Études experimentales sur la syphilis. Ann Inst Pasteur. 1903;17:809-821; 1904;18:1-6.
- Zabolotny D.K. Syphilis, its pathogenesis and etiology. St. Petersburg: Imp. Acad. of Sciences, 1909. 75 p. Russian. (Заболотный Д.К. Сифилис, его патогенез и этиология. Санкт-Петербург: Имп. Акад. наук, 1909. 75 с.)
- Shereshevsky J.G. Experimental data on syphilis. Med. review. 1909;12:42-50. Russian. (Шерешевский Я.Г. Экспериментальные данные по сифилису. Мед. обзор. 1909;12:42-50.)
- Finkel'shtejn Yu.A. Towards the question of experimental syphilis in rabbits. Tr. Mosk. terapevt. o-va, osennee polugodie. 1911 and «Russk. vrach», 1912. № 21. Russian. (Финкельштейн Ю.А. К вопросу об экспериментальном сифилисе кроликов. Тр. Моск. терапевт. о-ва, осеннее полугодие. 1911 и «Русск. врач», 1912. № 21.)
- Pavlov S.T. Towards the question of immunobiological reactions in experimental syphilis of rabbits. Trudy voenno-med. akademii RKKA. Leningrad, 1934. Russian. (Павлов С.Т. К вопросу об иммунобиологических реакциях при экспериментальном сифилисе кроликов. Труды военно-мед. академии РККА. Ленинград, 1934.)
- Ovchinnikov N.M., Delektorskij V.V. Ultrastructure of venereal pathogens and its clinical significance. M., Medicina, 1986. 81 p. Russian. (Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение. М., Медицина, 1986. 81 с.)
- Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev. 1995;8(1):1-21. DOI: 10.1128/CMR.8.1.1
- Zabolotny D.K., Maslakov P.P. Observations on the movement and adhesion of the pallid spirochete (*Spirochaeta pallida*). Russkij vrach. 1907;11:361. Russian. (Заболотный Д.К., Маслаковец П.П. Наблюдения над движением и склеиванием бледной спирохеты (*Spirochaeta pallida*). Русский врач. 1907;11:361.)
- Ovchinnikov N.M., Vtyurin B.V. Some structural features of pallid spirochete observed under an electron microscope. Vestnik dermatologii i venerologii. 1961;4:48-52. Russian. (Овчинников Н.М., Втюрин Б.В. Некоторые особенности строения бледной трепонемы, наблюдаемые под электронным микроскопом. Вестник дерматологии и венерологии. 1961;4:48-52.)
- Ovcinnikov N.M., Delektorskij V.V. Morphology of *Treponema pallidum*. Bull World Health Organ. 1966;35(2):223-229. PMID: 5332527.
- Delektorskij V.V. Electron microscopic study of pallid treponemes obtained from human syphilides. Vestnik dermatologii i venerologii. 1966;6:63-66. Russian. (Делекторский В.В. Электронно-микроскопическое изучение бледных трепонем полученных из сифилидов человека. Вестник дерматологии и венерологии. 1966;6:63-66.)
- Ovcinnikov N.M., Delektorskij V.V. Further study of ultrathin sections of *Treponema pallidum* under the electron microscope. Br J Vener Dis. 1968;44(1):1-34. DOI: 10.1136/sti.44.1.1
- Ovcinnikov N.M., Delektorskij V.V. Current concepts of the morphology and biology of *Treponema pallidum* based on

- electron microscopy. Br J Vener Dis. 1971;47(5):315-328. DOI: 10.1136/sti.47.5.315
23. Ovchinnikov N.M., Delektorskij V.V. Ultrastructure of pallid treponema and mechanisms of cellular defense before and during treatment of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1981;12:37-40. Russian. (Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура бледной трепонемы и механизмы клеточной защиты до и в процессе лечения сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1981;12:37-40.)
  24. Liu J., Howell J. K., Bradley S. D., Zheng Y. Cellular architecture of *Treponema pallidum*: novel flagellum, periplasmic cone, and cell envelope as revealed by cryo electron tomography. J Mol Biol. 2010;403(4):546-561. DOI: 10.1016/j.jmb.2010.09.020
  25. Vilenchuk A. Ya. Variability of *Spirochaeta pallida*. Sovetskij Vrach. 1938, 11, 29. Russian. (Виленчук А.Я. Изменчивость *Spirochaeta pallida*. Советский Врач. 1938, 11, 29.)
  26. Gel'cer R.R. Data on *Spirochaeta pallida* culture problems and study of its immunobiological properties. Vestnik dermatologii i venerologii. 1954;3:35-41. Russian. (Гельцер Р.Р. Данные по проблемам культуры *Spirochaeta pallida* и изучение ее иммунобиологических свойств. Вестник дерматологии и венерологии. 1954;3:35-41.)
  27. Vyaseleva S.M., Danilova T.A. Changes observed in cultures of pallid treponema under the influence of penicillin. Vestnik dermatologii i venerologii. 1952;1:34-36. Russian. (Вяселева С.М., Данилова Т.А. Изменения, наблюдаемые в культурах бледной трепонемы под влиянием пенициллина. Вестник дерматологии и венерологии. 1952;1:34-36.)
  28. Bednova V.N. The importance of granules in the development of *T. pallidum* in culture. Vestnik dermatologii i venerologii. 1957;1:23-26. Russian. (Беднова В.Н. Значение гранул в развитии *T. pallidum* в культуре. Вестник дерматологии и венерологии. 1957;1:23-26.)
  29. Delektorskij V.V., Turahodzhaeva S.M. Comparative ultrastructure of pallid treponemes derived from rabbit and human syphilides. Vestnik dermatologii i venerologii. 1977;7:38-41. Russian. (Делекторский В.В., Тураходжаева С.М. Сравнительная ультраструктура бледных трепонем, полученных из сифилидов кролика и человека. Вестник дерматологии и венерологии. 1977;7:38-41.)
  30. Vyaseleva S.M., Ustimenko M.M. Production of L-forms of pallid treponema influenced by sera of syphilis patients. ZhMEI. 1964;12:104-109. (Вяселева С.М., Устименко М.М. Получение L-форм бледной трепонемы под влиянием сывороток больных сифилисом. ЖМЭИ. 1964;12:104-109.)
  31. Ustimenko L.M. Factors leading to L-transformation of pallid treponema. ZhMEI. 1965;1:107-111. (Устименко Л.М. Факторы, ведущие к L-трансформации бледной трепонемы. ЖМЭИ. 1965; 1:107-111.)
  32. Ustimenko L.M. Effect of serum factor on the sensitivity of cultured pallid treponema to penicillin and on its ability to L-transformation. ZhMEI. 1972;5:116-119. Russian. (Устименко Л.М. Влияние сывороточного фактора на чувствительность культуральной бледной трепонемы к пенициллину и на её способность к L-трансформации. ЖМЭИ. 1972;5:116-119.)
  33. Ustimenko L.M. Peculiarities of morphogenesis of L-forms of pallid treponema and stages of their reversion. 1975;2:36-40. Russian. (Устименко Л.М. Особенности морфогенеза L-форм бледной трепонемы и этапы их реверсии. Вестник дерматологии и венерологии. 1975;2:36-40.)
  34. Bazikov I.A., Belichenko A.V., Latyshev O.A. Construction of nutrient medium for cultivation of L-forms of pallid treponema. Aktual'nye voprosy venerologii i dermatologii. Stavropol'. 2003;92-93. Russian. (Базиков И.А., Беличенко А.В., Латышев О.А. Конструирование питательной среды для культивирования L-форм бледной трепонемы. Актуальные вопросы венерологии и дерматологии. Ставрополь. 2003;92-93.)
  35. Belichenko A.V., Tyumenceva I.S. Comparative study of antigenic structure of typical and L-forms of pallid treponema in some serological reactions. Stavropol'. 2005; Dep. v VINITI, №1434-V, 10 p. Russian. (Беличенко А.В., Тюменцева И.С. Сравнительное изучение антигенной структуры типичной и L-форм бледной трепонемы в некоторых серологических реакциях. Ставрополь. 2005; Деп. в ВИНИТИ, №1434-В, 10 с.)
  36. Chebotarev V.V., Zemcov M.A., Odinec A.V., Chebotareva N.V. Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (message II). Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(1):8-15. Russian. (Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одинец А.В., Чеботарева Н.В. Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение II). Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):8-15.) DOI: 10.25208/vdv1179
  37. Rozentul M.A., Zelikova R.L. New avenues of therapy for syphilis. Experience in the treatment of syphilis with penicillin. Klinicheskaja medicina. 1945;4-5:23-30. Russian. (Розентул М.А., Зеликова Р.Л. Новые пути терапии сифилиса. Опыт лечения сифилиса пенициллином. Клиническая медицина. 1945;4-5:23-30.)
  38. Shtejnluht L.A. Experimental substantiation of treatment and prevention of syphilis with penicillin. Proceedings of the V All-Union Congress of Dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad Branch. 1961;429-433. Russian. (Штейнлухт Л.А. Экспериментальные обоснования лечения и предупреждения сифилиса пенициллином. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение. 1961;429-433.)
  39. Studnicin A.A., Rozentul M.A. Basic principles of syphilis treatment. Vestnik dermatologii i venerologii. 1961;8:41-47. Russian. (Студницин А.А., Розентул М.А. Основные принципы лечения сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1961;8:41-47.)
  40. Rahmanov V. A. Immediate results of syphilis treatment with bicillin-1 and -3. Proceedings of the V All-Union Congress of Dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad Branch. 1961;379-381. Russian. (Рахманов В. А. Ближайшие результаты лечения сифилиса бициллином-1 и -3. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение. 1961;379-381.)



41. Ovchinnikov N.M., Zelikova R.L. Effect of penicillin on *Spirochaeta pallida* in vitro (electron microscopic studies). Vestnik dermatologii i venerologii. 1951;1:18-20. Russian (Овчинников Н.М., Зеликова Р.Л. Влияние пенициллина на *Spirochaeta pallida* in vitro (электронно-микроскопические исследования). Вестник дерматологии и венерологии. 1951;1:18-20.)
42. Vyaseleva S.M. The action of various penicillin preparations on pallid treponema. Part I. The action of penicillin on cultures of pale treponema. ZhMEI. 1957;28:570-573. Russian. (Вяселева С.М. Действие различных препаратов пенициллина на бледную трепонему. Часть I. Действие пенициллина на культуры бледной трепонемы. ЖМЭИ. 1957;28:570-573.)
43. Ovcinnikov N.M., Korbut S.E. Long-acting and therapeutic properties of some Soviet and other penicillin preparations in experimental conditions. Bull World Health Organ. 1965;32:861-880. PMID: 5294311.
44. Ovchinnikov N.M., Korbut S.E. Comparative study of Soviet and American durant penicillin preparations in the therapy of experimental syphilis. In book: Actual questions of pathogenesis and therapy of skin and venereal diseases. M., 1971. P. 397-404. Russian. (Овчинников Н.М., Корбут С.Е. Сравнительное изучение советских и американских дюранных препаратов пенициллина в терапии экспериментального сифилиса. В кн.: Актуальные вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических болезней. М., 1971. С. 397-404.)
45. Ovcinnikov N.M., Delektorskiy V.V. Effect of crystalline penicillin and bicillin-1 on experimental syphilis in the rabbit. Br J Vener Dis. 1972;47:327-341. DOI: 10.1136/sti.48.5.327
46. Ovcinnikov N.M., Korbut S.E., Bednova V.N., Timcenko G.F., Milonova T.I. Long-term results of penicillin treatment of early and late forms of syphilis in the rabbit. Br J Vener Dis. 1973;49:413-419. DOI: 10.1136/sti.49.5.413
47. Dmitriev G.A. Towards the question of seroresistance in syphilis. Consilium Medicum. 2003;3:152-154. Russian. (Дмитриев Г.А. К вопросу о серорезистентности при сифилисе. Consilium Medicum. 2003;3:152-154.)
48. Edmondson D.G., DeLay B.D., Kowis L.E., Norris S.J. Parameters affecting continuous in vitro culture of *Treponema pallidum* strains. mBio. 2021;12(1):03536-20. DOI: 10.1128/mBio.03536-20
49. Gel'tcer R.R. On the cultivation of pallid spirochete. Separate imprint from "Uchenye zapiski Kazan State University named after V.I. Ulyanov-Lenin". 1929; XXXIX (1). 107 p. Russian. (Гельтцер Р.Р. О культивировании бледной спирохеты. Отдельный оттиск из «Учёных записок Казанского гос. университета им. В.И. Ульянова-Ленина». 1929; XXXIX (1). 107 с.)
50. Aristovskij V.M., Kosterev S.A., Rabinovich D.D. Cultivation of *Spirochaeta pallida* on the surface of solid media. Vestnik mikrobiologii, epidemiologii i parazitologii. 1935;14:41-45. Russian (Аристовский В.М. Костерев С.А. Рабинович Д.Д. Культивирование *Spirochaeta pallida* на поверхности твердых сред. Вестник микробиологии, эпидемиологии и паразитологии. 1935;14:41-45.)
51. Gel'tcer R.R., Popov V.I. Experiments in the production of syphilitic antigen from cultures of *Sp. pallida*. Mikrobiologicheskij zhurnal. 1928;7(1):50-55. Russian. (Гельтцер Р.Р., Попов В.И. опыты получения сифилитического антигена из культур *Sp. pallida*. Микробиологический журнал. 1928;7(1):50-55.)
52. Gel'tcer R.R. Towards a methodology for culturing *Spirochaeta pallida*. Kazanskij medicinskij zhurnal. 1931;27(9-10):951-955. Russian. (Гельтцер Р.Р. К методике культивирования *Spirochaeta pallida*. Казанский медицинский журнал. 1931;27(9-10):951-955.)
53. Gel'tcer R.R., Sushkova E.G. On the use of antigens from *S. pallida* cultures for serodiagnosis of syphilis. Kazanskij medicinskij zhurnal. 1931;1:3-14. Russian. (Гельтцер Р.Р., Сушкова Э.Г. О применении антигенов из культур *S. pallida* для серодиагноза сифилиса. Казанский медицинский журнал. 1931;1:3-14.)
54. Gel'tcer R.R. Comparative evaluation of methods for culturing Obermier spirochetes. Kazanskij medicinskij zhurnal. 1926;22(3):278-283. Russian. (Гельтцер Р.Р. Сравнительная оценка методов культивирования спирохет Obermier'a. Казанский медицинский журнал. 1926;22(3):278-283.)
55. Gel'tcer R.R., Yunusova S.M. On the use of antigens from *Sp. pallida* cultures for serodiagnosis of syphilis. Kazanskij medicinskij zhurnal. 1931;29(8-9):709-713. Russian. (Гельтцер Р.Р., Юнусова С.М. К вопросу о применении антигенов из культур *Sp. pallida* для серодиагностики сифилиса. Казанский медицинский журнал. 1931;29(8-9):709-713.)
56. Gel'tcer R.R. On the development of resistance of pallid spirochete in culture to some chemicals. ZhMEI. 1941;(7-8):78-83. Russian. (Гельтцер Р.Р. О развитии устойчивости бледной спирохеты в культуре к некоторым химическим веществам. ЖМЭИ. 1941;(7-8):78-83.)
57. Gel'tcer R.R., Kuz'mina Yu.T. Studies of pallid spirochaete in culture. ZhMEI. 1942;3:81. Russian. (Гельтцер Р.Р., Кузьмина Ю.Т. Исследования бледной спирохеты в культуре. ЖМЭИ. 1942;3:81.)
58. Karimova Z.H., Kondrat'ev G.G. Towards the isolation of pallid spirochete in pure culture from the blood of a sick person. Proceedings of the Kazan State Medical Institute. 1944;2:81-84. Russian. (Каримова З.Х., Кондратьев Г.Г. К вопросу о выделении бледной спирохеты в чистой культуре из крови больного человека. Труды Казанского государственного медицинского института. 1944;2:81-84.)
59. Gel'tcer P.P., Tutova L.I. Serological properties of different cultures of pallid spirochete in experiments with blood sera of syphilis patients. Scientific notes: collection of scientific papers of the Stavropol Medical Institute. Stavropol', 1949.-TX-CI37-14I. Russian. (Гельтцер Р.Р., Тутова Л.И. Серологические свойства различных культур бледной спирохеты в опытах с сыворотками крови больных сифилисом. Ученые записки: сборник научных трудов Ставропольского медицинского института. Ставрополь, 1949.-TX-CI37-14I.)
60. Vol'ferc G.A. A simple method for isolation of pallid spirochete in pure culture of diseased individuals. Vestnik

- mikrobiologii, epidemiologii i parazitologii. 1936;15(3-4):334. Russian. (Вольферц Г.А. Простой метод выделения бледной спирохеты в чистой культуре больных людей. Вестник микробиологии, эпидемиологии и паразитологии. 1936;15(3-4):334.)
61. Grigor'ev P.S. On the pathogenicity of pure cultures of pallid spirochete. In: Proceedings of the 1st Ukrainian Congress of Dermatologists and Venereologists. Kiev, 1938; p. 169-174. Russian. (Григорьев П.С. О патогенности чистых культур бледной спирохеты. В кн.: Труды 1-го Украинского съезда дерматологов и венерологов. Киев, 1938; с. 169-174.)
  62. Dubinin A.P. Early changes in the liver of rabbits when infected with a pure culture of pallid spirochete. Vestnik dermatologii i venerologii. 1941;3:41-44. Russian. (Дубинин А.П. Ранние изменения в печени кроликов при заражении их чистой культурой бледной спирохеты. Вестник дерматологии и венерологии. 1941;3:41-44.)
  63. Edmondson D.G., Hu B., Norris S.J. Long-term *in vitro* culture of the syphilis spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. mBio 2018;9(3):e01153-18. DOI: 10.1128/mBio.01153-18
  64. Pozharskaya V.O. Effect of disintegration methods on antigenic properties of cellular structures of pallid treponemes. Vestnik dermatologii i venerologii. 1995;2:14-15. Russian. (Пожарская В.О. Влияние способов дезинтеграции на антигенные свойства клеточных структур бледных трепонем. Вестник дерматологии и венерологии. 1995;2:14-15.)
  65. Pozharskaya V.O., Klimanovich I.V., Selivanova I.S. Effect of antigens from purified proteins of cultured pallid treponemes on the course of experimental syphilitic infection of rabbits. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2010;3:55-60. Russian. (Пожарская В.О., Климанович И.В., Селиванова И.С. Влияние антигенов из очищенных протеинов культуральных бледных трепонем на течение экспериментальной сифилитической инфекции кроликов. Клиническая дерматология и венерология. 2010;3:55-60.)
  66. Belen'kij G.B. Immobilisation reaction of pallid treponemes. Moskva, Medgiz. 1964. 164 p. Russian. (Беленький Г.Б. Реакция иммобилизации бледных трепонем. Москва, Медгиз. 1964. 164 с.)
  67. Ovcinnikov N.M. A simplified method of performing the *Treponema pallidum* immobilization test. Bull World Health Organ. 1965;33(2):197-208. PMID: 5294591.
  68. Bednova V.N. Immunoluminescence assay in the diagnosis of syphilis. Immunolyuminiscenciya v medicine. M.: Medicina. 1977. P. 72-79. Russian. (Беднова В.Н. Иммунолюминесцентный анализ в диагностике сифилиса Иммунолюминесценция в медицине. М.: Медицина. 1977. С. 72-79.)
  69. Pozharskaya V.O., Bednova V.N., Ugrimov S.A., Daldalka S.F. A new specific sorbent for RIF-abs in the serodiagnosis of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1995;2:15-16. Russian. (Пожарская В.О., Беднова В.Н., Угримов С.А., Дадалка С.Ф. Новый специфический сорбент для РИФ-абс при серодиагностике сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1995;2:15-16.)
  70. Yakovleva N.I. Immunofluorescence method in the spinal fluid and serodiagnosis of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1977;4:24-27. Russian. (Яковлева Н.И. Метод иммунофлюоресценции в ликвор- и серодиагностике сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1977;4:24-27.)
  71. Timchenko G.F., Basova N.N., Bednova V.N. Passive haemagglutination reaction in the serodiagnosis of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1985;3:21-25. Russian. (Тимченко Г.Ф., Басова Н.Н., Беднова В.Н. Реакция пассивной гемагглютинации в серодиагностике сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1985;3:21-25.)
  72. Bednova V.N., Timchenko G.F. Comparative study of reverse passive hemagglutination tests with diagnostics from pathogenic and cultured pale treponemes in different forms of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1988;4:43-45. Russian. (Беднова В.Н., Тимченко Г.Ф. Сравнительное изучение РПГА с диагностикой патогенных и культуральных бледных трепонем при различных формах сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1988;4:43-45.)
  73. Rasskazov N.I., Ermolin G.A., Chalov V.V. Application of enzyme-linked immunosorbent assay for recording specific total antibodies in syphilis patients. Vestnik dermatologii i venerologii. 1991;1:25-27. Russian. (Рассказов Н.И., Ермолин Г.А., Чалов В.В. Применение иммуноферментного анализа для регистрации специфических суммарных антител у больных сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 1991;1:25-27.)
  74. Bednova V.N., Dmitriev G.A., Babij A.V. A new enzyme-linked immunosorbent assay test system for serodiagnosis of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1995;1:19-20. Russian. (Беднова В.Н., Дмитриев Г.А., Бабий А.В. Новая тест-система иммуноферментного анализа для серодиагностики сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1995;1:19-20.)
  75. Dmitriev G.A., Bednova V.N., Kiseleva G.A., Latypova M.F. Immunoenzyme analysis in serodiagnosis of syphilis. Skin and Venereal Diseases: Collection of scientific works of the CCVI staff dedicated to the 75th anniversary of the Institute. M., 1996. P. 181-187. Russian. (Дмитриев Г.А., Беднова В.Н., Киселева Г.А., Латыпова М.Ф. Иммуноферментный анализ в серодиагностике сифилиса. Кожные и венерические болезни: Сборник научных работ сотрудников ЦКВИ, посвященный 75-летию института. М., 1996. С. 181-187.)
  76. Fraser C.M., Norris S.J., Weinstock G.M. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. Science. 1998;281(5375):375-388. DOI: 10.1126/science.281.5375.375
  77. LaFond RE, Lukehart S.A. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev. 2006;19(1):29-49. DOI: 10.1128/CMR.19.1.29-49.2006
  78. Kubanova A.A., Govorun V.M., Kitaeva N.V., Frigo N.V., Kubanov A.A., Rotanov S.V. Advances and prospects for the study of *Treponema pallidum*. Vestnik dermatologii i venerologii. 2006;5:34-37. Russian. (Кубанова А.А., Говорун В.М., Китаева Н.В., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Ротанов С.В. Достижения и перспективы изучения

- Treponema pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2006;5:34-37.)
79. Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskij E.V. Modern syphilis: epidemiological trends and advances in the study of *Treponema pallidum*. *Sovremennye problemy dermatovenerologii immunologii i vrachebnoj kosmetologii*. 2010;(1):80-83. Russian. (Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современный сифилис: эпидемиологические тенденции и достижения в области изучения *Treponema pallidum*. Современные проблемы дерматовенерологии иммунологии и врачебной косметологии. 2010;(1):80-83.)
  80. Frigo N.V., Rotanov S.V., Manuk'yan T.E., Katunin G.L., Suvorova A.A., Volkov I.A., et al. Laboratory diagnosis of syphilis: yesterday, today, tomorrow. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;4:16-23. Russian. (Фриго Н.В., Ротанов С.В., Манукьян Т.Е., Катунин Г.Л., Суворова А.А., Волков И.А. и соавт. Лабораторная диагностика сифилиса: вчера, сегодня, завтра. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;4:16-23.)
  81. Dmitriev G.A., Frigo N.V., Negasheva E.S., Rotanov S.V., Kitaeva N.V., Dolya O.V. Laboratory diagnosis of syphilis: current priorities. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(2):154-161. Russian. (Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., Негашева Е.С., Ротанов С.В., Китаева Н.В., Доля О.В. Лабораторная диагностика сифилиса: современные приоритеты. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(2):154-161.) DOI: 10.17116/klinderma202019021154
  82. Potekaev N.N., Frigo N.V., Dmitriev G.A., Kitaeva N.V., Dolya O.V., Gushchin A.E., et al. Laboratory diagnosis of syphilis. Modern approaches and perspectives. Part II. Indirect (serological) diagnostic methods. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(3):271-280. Russian. (Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Дмитриев Г.А., Китаева Н.В., Доля О.В., Гушчин А.Е. и соавт. Лабораторная диагностика сифилиса. Современные подходы и перспективы. Часть II. Непрямые (серологические) методы диагностики. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(3):271-280.) DOI: 10.17116/klinderma20221031271
  83. Grazhdanceva A.A., Kochneva G.V., Sivolobov G.F. Testing of sera from syphilis patients by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant antigens. *Immunologiya*. 1998;4:20-23. Russian. (Гражданцева А.А. Кочнева Г.В., Сиволобов Г.Ф. Исследование сывороток больных сифилисом методом иммуноферментного анализа с использованием рекомбинантных антигенов. Иммунология. 1998;4:20-23.)
  84. Obryadina A.P., Frigo N.V., Komarova V.D. Ultrasounded *Treponema pallidum* proteins and their recombinant analogues in the immunoassay diagnosis of syphilis. *Infekcii peredavaemye polovym putem*. 1999;1:25-28. Russian. (Обрядина А.П., Фриго Н.В., Комарова В.Д. Ультразвученные белки *Treponema pallidum* и их рекомбинантные аналоги в иммуноферментной диагностике сифилиса. Инфекции передаваемые половым путем. 1999;1:25-28.)
  85. Ivanov A.M., Telichko I.N., Sbojchakov V.B., Samcov A.V., Verbov V.N., Smirnova T.S. Method of serodiagnosis of early neurosyphilis. Patent for invention Хв2205409 from 27.02.2001, Moscow, 10 p. Russian. (Иванов А.М., Теличко И.Н., Сбойчаков В.Б., Самцов А.В., Вербов В.Н., Смирнова Т.С. Способ серодиагностики раннего нейросифилиса. Патент на изобретение Хв2205409 от 27.02.2001 г., Москва, 10 с.)
  86. Sbojchakov V.B., Ivanov A.M., Telichko I.N. Use of artificial analogues of treponemal antigens in the diagnosis of early neurosyphilis. *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii*. 2002;1:30-34. Russian. (Сбойчаков В.Б., Иванов А.М., Теличко И.Н. Использование искусственных аналогов трепонемных антигенов в диагностике раннего нейросифилиса. Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002;1:30-34.)
  87. Frigo N.V., Rotanov S.V., Nesterenko V.G., Loveneckij A.N., Dudareva L.A. Results of the study of diagnostic efficiency of a new test system of linear enzyme immunoassay "Inno- Lia™ Syphilis Score". *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006;3:36-41. Russian. (Фриго Н.В., Ротанов С.В., Нестеренко В.Г., Ловенецкий А.Н., Дударева Л.А. Результаты изучения диагностической эффективности новой тест-системы линейного иммуноферментного анализа «Inno- Lia™ Syphilis Score». Клиническая лабораторная диагностика. 2006;3:36-41.)
  88. Frigo N.V., Dudareva L.A., Rotanov S.V., Ivanov A.M. Immunoblotting in the diagnosis of early syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008;4:57-62. Russian. (Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В., Иванов А.М. Иммуноблоттинг в диагностике ранних форм сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 2008;4:57-62.)
  89. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Lesnaya I.N., Frigo N.V., Kitaeva N.V., Rotanov S.V., et al. Patent RU № 2 394 496 C1: Method of syphilis diagnosis by simultaneous determination of reactive and treponeme-specific antibodies to *T. pallidum* on microscopic aldehyde slides; under application № 2009108495/14 of 11.03.2009. *FIPS Bulletin* № 20 of 20.07.2010. Russian. (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н., Фриго Н.В., Китаева Н.В., Ротанов С.В. и соавт. Патент RU № 2 394 496 C1: Способ диагностики сифилиса путем одновременного определения реактивных и трепонемоспецифических антител к *T. pallidum* на микроскопных альдегидных слайдах; по заявке № 2009108495/14 от 11.03.2009 г. Бюллетень ФИПС №20 от 20.07.2010 г.)
  90. Rotanov S.V., Frigo N.V., Manuk'yan T.E., Podgurskij G.M. Evaluation of the clinical significance of the immunochemiluminescence method in the diagnosis of syphilitic infection. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;1:49-55. Russian. (Ротанов С.В., Фриго Н.В., Манукьян Т.Е., Подгурский Г.М. Оценка клинической значимости метода иммунохемилюминесценции при диагностике сифилитической инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;1:49-55.)
  91. Cherpurchenko N.V., Gladysheva M.V., Obryadina A.P. New possibilities for the use of recombinant antigens in the serodiagnosis of syphilis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2006;2:28-31. Russian. (Чепурченко Н.В., Гладышева М.В., Обрядина А.П. Новые возможности

- использования рекомбинантных антигенов в серодиагностике сифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2006;2:28-31.)
92. Markelov M.L., Chekanova T.A., Shipulin G.A. Diagnostic test system in immunochip format and method of serological differential diagnostics of syphilis. Patent of the Russian Federation № 2397178 С1. М., 2009. Russian. (Маркелов М.Л., Чеканова Т.А., Шипулин Г.А. Диагностическая тест-система в формате иммуночипа и способ серологической дифференциальной диагностики сифилиса. Патент РФ № 2397178 С1. М., 2009.)
  93. Potekaev N.N., Negasheva E.S., Savinov G.V., Stukolova O.A., Karaseva I.P., Sud'ina A.E., et al. Efficiency of modern methods of neurosyphilis diagnostics. Possibilities and prospects of VDRL and immunochips application. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;15:11-22. Russian. (Потекаев Н.Н., Негашева Е.С., Савинов Г.В., Стуколова О.А., Карасева И.П., Судына А.Е. и соавт. Эффективность современных методов диагностики нейросифилиса. Возможности и перспективы применения VDRL и иммуночипов. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15:11-22.) DOI: 10.17116/klinderma202221031271
  94. Hajrullin R.F., Rotanov S.V., Frigo N.V., Belousova A.V. Bioinformatic analysis of specific antigens of *T. pallidum*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;5:56-64. Russian. (Хайруллин Р.Ф., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Белоусова А.В. Биоинформатический анализ специфических антигенов *T. pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;5:56-64.)
  95. 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
  96. Deryabin D.G., Runina A.V., Kubanov A.A. Russian Federation utility model patent "Immunochip for treponema-specific serological diagnostics of syphilis". *Bulletin No. 181902(U1)*; 26.07.2018. Russian. (Дерябин Д.Г., Рунина А.В., Кубанов А.А. Патент РФ на полезную модель «Иммуночип для трепонема-специфической серологической диагностики сифилиса». Бюл. №181902(U1); 26.07.2018 г.)
  97. Runina A.V., Katunin G.L., Filippova M.A., Zatevalov A.M., Kubanov A.A., Deryabin D.G. An immunochip for serological diagnosis of syphilis using an expanded panel of recombinant *Treponema pallidum* antigens. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2018;165:726-731. Russian. (Рунина А.В., Катунин Г.Л., Филиппова М.А., Затевалов А.М., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Иммуночип для серологической диагностики сифилиса с использованием расширенной панели рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165:726-731.) DOI: 10.31857/S102872210002377-9
  98. Goloveshkina E.N., Gushchin A.E. Development of a method for the real-time detection of *T. pallidum* RNA using transcriptional amplification reaction (NASBA) for the diagnosis of early syphilis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(9):618-619. Russian. (Головешкина Е.Н., Гушин А.Е. Разработка методики определения РНК *T. pallidum* с помощью реакции транскрипционной амплификации (НАСБА) в режиме реального времени для диагностики ранних форм сифилиса. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(9):618-619.)
  99. Shahmatov D.A., Kuznecov P.V., Kinsht V.N. Polymerase chain reaction in the diagnosis of syphilis. *Consilium*. 1999;3:28-30. Russian. (Шахматов Д.А., Кузнецов П.В., Киншт В.Н. Полимеразная цепная реакция в диагностике сифилиса. Консилиум. 1999;3:28-30.)
  100. Fedorov E.N., Petuhova I.I., Suhanov Yu.S., Yolov A.A., Fedorov N.A. PCR detection of *Treponema pallidum* DNA and RNA in the blood of seropositive donors. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2001;3:42-46. Russian. (Федоров Е.Н. Петухова И.И., Суханов Ю.С., Ёлов А.А., Федоров Н.А. ПЦР-детекция ДНК и РНК *Treponema pallidum* в крови серопозитивных доноров. Вестник службы крови России. 2001;3:42-46.)
  101. Petuhova I.I., Dmitriev G.A., Loseva O.K. Approaches to the molecular diagnosis of syphilis. *IPPP*. 2002;1:3-8. Russian. (Петухова И.И., Дмитриев Г.А., Лосева О.К. Подходы к молекулярной диагностике сифилиса. ИППП. 2002;1:3-8.)
  102. Strel'chenko O.V. Informativeness of polymerase chain reaction in the diagnosis of seroresistance after syphilis treatment. М. ВНИЦ, 2002. 100 p. Russian. (Стрельченко О.В. Информативность полимеразной цепной реакции при диагностике серорезистентности после лечения сифилиса. М. ВНИЦ, 2002. 100 с.)
  103. Rodionova E.N., Gushchin A.E., Shipulin G.A., Hludova N.A., Toporovskij L.M., Nikolenko Yu.A., et al. Detection of *T. pallidum* DNA and RNA in clinical material from patients with different stages of syphilis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003;3:43-50. Russian. (Родионова Е.Н., Гушин А.Е., Шипулин Г.А., Хлудова Н.А., Топоровский Л.М., Николенько Ю.А. и соавт. Выявление ДНК и РНК *T. pallidum* в клиническом материале у пациентов с различными стадиями сифилиса. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2003;3:43-50.)
  104. Gushchin A.E., Batkaev E.A., Toporovskij L.M., Chuhrienko I.Yu., Dudareva L.A. Possibilities and prospects of the polymerase chain reaction (PCR) method in the diagnosis of early syphilis. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2005;1:65. Russian. (Гушин А.Е., Баткаев Э.А., Топоровский Л.М., Чухриенко И.Ю., Дударева Л.А. Возможности и перспективы метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в диагностике ранних форм сифилиса. Вестник последипломного медицинского образования. 2005;1:65.)
  105. Gushchin A.E., Frigo N.V., Dudareva L.A., Toporovskij L.M., Rotanov S.V. Prospects for the use of polymerase chain reaction in patients with early forms of syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;1:46-51. Russian. (Гушин А.Е., Фриго Н.В., Дударева Л.А., Топоровский Л.М., Ротанов С.В. Перспективы применения полимеразной цепной реакции у больных ранними формами сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 2009;1:46-51.)
  106. Pillay A., Liu H., Chen C.Y., Holloway B, Sturm A. 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
107. 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
  108. Kenneth A.K., Pillay A., Ahrens K., Kohn R.P., Hermansteyne K., Bernstein K.T., et al. Molecular epidemiology of syphilis – San Francisco, 2004-2007. Sex Transm Dis. 2010;37(10):660-663. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181e1a77a
  109. Peng R.R., Wang A.L., Li J., Tucker J.D., Yin Y-P., Chen X-S. Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and metaanalysis. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(11):e1273. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001273
  110. Nechvátal L., Pětrošová H., Grillová L., Pospíšilová P., Mikalová L., Strnadl 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(5-6):645-653. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.04.007
  111. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Frigo N.V., Volkov I.A., Rotanov S.V., Suvorova A.A. First experience of molecular typing and determination of antibiotic resistance of *Treponema pallidum* strains of syphilis pathogen in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;(3):34-46. Russian. (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В., Волков И.А., Ротанов С.В., Суворова А.А. Первый опыт молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности штаммов возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;(3):34-46.) DOI: 10.25208/vdv594
  112. 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
  113. Kubanov A.A., Vorob'ev D.V., Obuhov A.P., Obrazcova O.A., Deryabin D.G. Molecular epidemiology of *Treponema pallidum* in the border region of the Russian Federation (Tuva Republic). Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2017;1:26-30. 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;1:26-30.) DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-1-26-30
  114. Obrazcova O.A., Alejnikova K.A., Obuhov A.P., Kubanov A.A., Deryabin D.G. Genetic antimicrobial resistance determinants and their prevalence in molecular subtypes of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2018;20(3):216-221. 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):216-221.) DOI: 10.36488/смас.2018.3.216-221
  115. Solomka V.S., Komyagina T.M., Chestkov A.V., Obuhov A.P., Deryabin D.G. Molecular typing and resistance to macrolide antibiotics in Russian clinical isolates of *Treponema pallidum*: data from 2018-2019. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95:29-36. 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;95:29-36.) DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36
  116. Plahova K.I., Bogdanova E.V., Abuduev N.K., Komyagina T.M. Molecular epidemiology of *Treponema pallidum* in the subjects of the Russian Federation. Infekcionnye bolezni. 2020;18:33-39. Russian. (Плахова К.И., Богданова Е.В., Абудуев Н.К., Комягина Т.М. Молекулярная эпидемиология *Treponema pallidum* в субъектах Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2020;18:33-39.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-33-39
  117. Obrazcova O.A., Shpilevaya M.V., Katunin G.L., Obuhov A.P., Shagabieva Yu.Z., Solomka V.S. Prevalence of the A2058G mutation in 23S rRNA gene, which determines *Treponema pallidum* macrolide resistance in Russian population. Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2022;24(4):369-374. Russian. (Образцова О.А., Шpileвая М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С. Распространённость мутации A2058G в гене 23 рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(4):369-374.) DOI: 10.36488/смас.2022.4.369-374
  118. 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
  119. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):583-589. DOI: 10.1128/AAC.01095-09
  120. Stamm L.V. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. Epidemiol Infect. 2015;143(8):1567-1574. DOI: 10.1017/S0950268814002830
  121. Deka R.K., Machius M., Norgard M.V., Tomchick D.R. Crystal structure of the 47-kDa lipoprotein of *Treponema pallidum* reveals a novel penicillin-binding protein. J Biol Chem. 2002;277:41857-41864. DOI: 10.1074/jbc.M207402200
  122. Goffin C., Ghuyssen J.M. Multimodular penicillin-binding

- proteins: an enigmatic family of orthologs and paralogs. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1079-1093. DOI: 10.1128/MMBR.62.4.1079-1093.1998
123. Blanco D.R., Champion C., Exner M.M., Erdjument-Bromage H., Hancock R.E., Tempst P., et al. Porin activity and sequence analysis of a 31-kilodalton *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* rare outer membrane protein (Tromp1). *J Bacteriol.* 1995;177(12):3556-3562. DOI: 10.1128/jb.177.12.3556-3562.1995
124. Centurion-Lara, A., Castro C., van Voorhis W., Lukehart S. Two 16S-23S ribosomal DNA intergenic regions in different *Treponema pallidum* subspecies contain tRNA genes. *FEMS Microbiol Lett.* 1996;143:235-240. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1996.tb08486.x
125. Stamm L.V. Antibiotic resistance in *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, the syphilis agent. In: Embers M.E., eds. *The Pathogenic Spirochetes: Strategies for Evasion of Host Immunity and Persistence.* NY: Springer Science Business Media; 2012.
126. Matějková 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 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *J Med Microbiol.* 2009;58:832-836. DOI: 10.1099/jmm.0.007542-0
127. Norris S.J, Edmondson D.G. *In vitro* culture system to determine MICs and MBCs of antimicrobial agents against *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (Nichols strain). *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(1):68-74. DOI: 10.1128/AAC.32.1.68
128. Order of the Ministry of Health No. 609n. "On Approval of Standards of Medical Care for Adults with Syphilis". Available at: <https://base.garant.ru/401454832>. Accessed May 2024. Russian. (Приказ Министерства здравоохранения № 609н. «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сифилисе». Доступно по адресу: <https://base.garant.ru/401454832>. Ссылка активна на май 2024 г.)
129. Resolution of the Government of the Russian Federation of 17 November 2021, No. 1968 [129] on the transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical recommendations. Available at: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1504029/>. Accessed May 2024. Russian. (Постановление Правительства РФ от 17 ноября 2021 г. №1968 [129] о переходе медицинских организации на оказание медицинской помощи на основе клинических рекомендаций. Доступно по адресу: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1504029/>. Ссылка активна на май 2024 г.)
130. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Recommendations "Syphilis" 2020. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sifilis-utv-minzdrav-rossii>. Accessed May 2024. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сифилис» 2020 г. Доступно по адресу: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sifilis-utv-minzdrav-rossii>. Ссылка активна на май 2024 г.)
131. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Resources and results of medical organizations providing medical care in the profile of "dermatovenerology" in the Russian Federation in 2016-2022. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2023;99(4):18-40. Russian. (Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016-2022 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):18-40.) DOI: 10.25208/vdv12385