

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шпилевая М.В., Плахова К.И., Соломка В.С., Кубанов А.А.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *T. PALLIDUM* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава РФ, 107076, Москва, Россия

*Сифилис – инфекционное заболевание человека, вызываемое *Treponema pallidum*, которое передается половым путём и относится к группе социально-значимых заболеваний. Во многих странах, включая Российскую Федерацию, отмечено резкое увеличение случаев сифилиса. Известно, что рандомизированные контролируемые исследования антибиотико-резистентности *T. pallidum* не применяются в связи с невозможностью культивирования патогена на искусственных питательных средах. В обзоре рассмотрены современные схемы терапии сифилиса с использованием препаратов группы пенициллина и альтернативных антибактериальных препаратов. Описана система длительного культивирования *T. pallidum in vitro*, которая создаёт условия для формирования доказательного подхода при поиске альтернативных антибактериальных препаратов для лечения сифилиса.*

Ключевые слова: обзор; *T. pallidum*; антибиотикотерапия; цефалоспорины; тетрациклины; макролиды.

Для цитирования: Шпилевая М.В., Плахова К.И., Соломка В.С., Кубанов А.А. Современные методы исследования резистентности *T. pallidum* к антибактериальным препаратам (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (2): 123-128. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-123-128>

Для корреспонденции: Шпилевая Марина Валентиновна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. инфекций, передаваемых половым путём, и дерматозов; e-mail: Aniram1970@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 04.07.2022

Принята к печати 25.01.2022

Опубликовано 00.02.2023

Shpilevaya M.V., Plakhova K.I., Solomka V.S., Kubanov A.A.

MODERN METHODS OF INVESTIGATION OF *T. PALLIDUM* RESISTANCE TO ANTIBACTERIAL DRUGS (REVIEW OF LITERATURE)

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology 107076, Moscow, Russia

*Syphilis is a human infectious disease caused by *Treponema pallidum*, which is sexually transmitted and belongs to the group of socially significant diseases. In many countries, including the Russian Federation, there has been a sharp increase in cases of syphilis. The review considers modern schemes for the treatment of syphilis using drugs of the penicillin group and alternative antibacterial drugs. It was noted that randomized controlled trials of *T. pallidum* antibiotic resistance are not used due to the impossibility of cultivating the pathogen on artificial nutrient media. The review describes a system of long-term in vitro cultivation of *T. pallidum*, which creates conditions for the formation of an evidence-based approach in the search for alternative antibacterial drugs for the treatment of syphilis.*

Key words: review; *T. pallidum*; antibiotic treatment; cephalosporines; tetracyclines; macrolides

For citation: Shpilevaya M.V., Plakhova K.I., Solomka V.S., Kubanov A.A. Modern methods of investigation of *T. pallidum* resistance to antibacterial drugs (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (2): 123-128 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-123-128>

For correspondence: Shpilevaya M.V., Ph.D., senior researcher; e-mail: Aniram1970@list.ru

Information about authors:

Shpilevaya M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>;

Plakhova K.I., <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>;

Solomka V.S., <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>;

Kubanov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 04.07.2022

Accepted 25.01.2023

Published 00.02.2023

Сифилис – инфекционное заболевание, возбудителем которого являются бактерии вида *Treponema pallidum* подвида *pallidum*. Сифилис передается половым путем, а также от матери к плоду во время беременности. Заболевание характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного

аппарата, отличается стадийным, рецидивирующим течением.

К 2019 году во многих странах мира отмечено резкое увеличение количества случаев заболевания сифилисом, в первую очередь, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами [1]. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 7 млн. новых случаев зара-

жения сифилисом [2]. В Российской Федерации, по данным официального государственного статистического наблюдения, показатель заболеваемости всеми формами сифилиса вырос с 10,4 (количество случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом на 100 тыс. населения) в 2020 г. до 14,5 в 2021 году [3].

Основным методом лечения всех форм сифилиса на протяжении более чем 70 лет остаются антибиотики группы пенициллина, к которым *T. pallidum* сохраняет высокую чувствительность [4]. Пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики блокируют пенициллинсвязывающие протеины – ферменты, участвующие в формировании клеточной стенки бактерий, что приводит к лизису бактериальной клетки.

Препараты пенициллина, используемые для лечения сифилиса, представлены в виде различных солей: водорастворимая бензилпенициллин натриевая соль (НаБП); препараты средней дюрантности (прокаиновая и новокаиновая соли пенициллина (НБП)); дюрантные препараты – бензатинбензилпенициллин (ББП) (бициллин-1, экстенциллин, ретарпен, бипенициллин). Также применяются комбинированные препараты пенициллина – бициллин-3 (три соли пенициллина в соотношении 1:1:1) и бициллин-5 (комбинация ББП и НБП в соотношении 4:1).

Российские клинические рекомендации по ведению больных сифилисом содержат схемы лечения, представленные в порядке приоритетности их назначения для терапии сифилитической инфекции. При первичном сифилисе приоритет отдается ББП (реже используется бициллин-5), затем — НБП и, наконец, НаБП. При вторичном и раннем скрытом сифилисе порядок иной: НБП — НаБП — ББП, причем последний — только при давности заболевания до 6 месяцев¹ [5].

Назначение дюрантных препаратов пенициллина больным сифилисом по сравнению с водорастворимыми препаратами имеет ряд преимуществ, а именно: быстрый трепонемоцидный эффект при ранних манифестных формах (после 1—2 инъекций такие больные становятся незаразными для окружающих); возможность проводить лечение в амбулаторных условиях; отсутствие необходимости в круглосуточных инъекциях и (при лечении некоторых форм) в ежедневном применении инъекций, а также низкая себестоимость лечения. Важным является выбор соли пенициллина для лечения различных форм сифилиса [5], поскольку *T. pallidum* распространяется лимфогенно и гематогенно, и может локализоваться в труднодоступных для пролонгированных препаратов органах и жидкостях (например, спинномозговая жидкость или жидкость передней камеры глаза). При необходимости стационарного лечения таких групп больных, как беременные, дети, лица с осложненным течением сифилиса или с иными медицинскими и социальными показаниями, клинические рекомендации предусматривают применение новокаиновой соли

бензилпенициллина и водорастворимого пенициллина с режимом дозирования несколько раз в сутки [5].

Несмотря на доказанную эффективность лечения сифилитической инфекции, применение пенициллина ограничивается возможным развитием серьезных аллергических реакций. Кроме того, в течение 2014–2016 гг. 39 стран сообщали о нехватке бензатинбензилпенициллина, которая поставила под угрозу лечение пациентов [6].

При непереносимости пенициллинов, которая отмечается у 8–12% популяции [7–8] назначаются альтернативные схемы терапии. В качестве альтернативных препаратов могут использоваться антибактериальные препараты широкого спектра действия: цефалоспорины (цефтриаксон), тетрациклины (доксциклин, эритромицин), полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин), а по рекомендациям CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [9] при свежих формах сифилиса и непереносимости всех остальных резервных препаратов – макролиды (кларитромицин, азитромицин). При этом данные по применению альтернативных антибактериальных препаратов для лечения сифилиса получены в основном из небольших ретроспективных наблюдательных исследований и довольно ограничены ввиду приоритетного применения препаратов пенициллина во всем мире [9].

Одним из наиболее эффективных альтернативных препаратов является цефтриаксон – цефалоспорин III поколения, близкий по механизму действия к пенициллину. Способность цефтриаксона проникать через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьеры [10] дает возможность использовать его для лечения всех форм сифилиса. Эффективность цефтриаксона при лечении больных ранними формами сифилиса отражена в ряде исследований [9], в то время как убедительные данные об эффективности его применения при поздних формах сифилиса отсутствуют. Не прослежены и отдаленные результаты лечения [11]. Таким образом, в отсутствие достаточной доказательной базы полное замещение пенициллина цефтриаксоном в лечении сифилиса на сегодняшний день вряд ли можно считать обоснованным, и данный антибиотик остается альтернативным препаратом.

Еще одним антибиотиком резерва является производное тетрациклина – доксициклин – трепонемостатический антибиотик, ингибирующий синтез белков в микробной клетке на рибосомальном уровне. При пероральном приеме в терапевтической дозе препарат проникает в большинство тканей и жидкостей организма, но плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Доксициклин характеризуется удобной схемой приема, но выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. В сравнении с бензилпенициллином антибиотики тетрациклинового ряда отличаются значительно более низкой эффективностью и при проведении специфической терапии применяются редко [11].

В российских клинических рекомендациях по лечению сифилиса упоминаются также эритромицин и полусинтетические пенициллины (оксациллина на-

¹Клинические рекомендации. Сифилис. Москва; 2020 г. (утв. Минздравом России).

триевая соль или ампициллина натриевая соль). Эти антибиотики в настоящее время применяются ограниченно, что объясняется, прежде всего, их низкой эффективностью в сравнении с пенициллинами [5].

Противоречие между российскими и зарубежными рекомендациями по лечению сифилиса имеется относительно применения в качестве антибиотиков резерва макролидов (азитромицина, эритромицина). В то время как документы центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) включают азитромицин в качестве препарата второй линии для терапии раннего сифилиса [9], российские клинические рекомендации не предусматривают применения антибиотиков этой группы.

Макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин, спирамицин) – это бактериостатические антибиотики, блокирующие синтез белка на рибосомах микробной клетки. Азитромицин, рассматриваемый в качестве резервного антибиотика больных сифилисом, легко преодолевает гистогематические барьеры, проникает через мембраны клеток, но не преодолевает гематоэнцефалический барьер. Кроме того, азитромицин имеет длительный период полувыведения (35–54 ч) и способность сохраняться в крови в субтерапевтических концентрациях в течение нескольких месяцев [11], что не обеспечивает стойкий трепонемоцидный эффект, необходимый в лечении сифилиса. Азитромицин появился на российском фармацевтическом рынке в 90-е годы XX века. В соответствии с документами Минздрава Российской Федерации², с 1993 по 2003 гг. азитромицин был включен в перечень препаратов резерва для лечения манифестных форм сифилиса при непереносимости пенициллина и антибиотиков широкого спектра действия – доксициклина и цефалоспоринов³. В начале 2000-х годов стали появляться сообщения о клинических рецидивах сифилиса после лечения азитромицином [12–14]. Первые случаи устойчивости к азитромицину были описаны в 2002 г. в Сан-Франциско [12]. Все случаи стали результатом мутации в положении 2058 гена 23S рРНК *T. pallidum*. Мутация препятствует связыванию макролидов с бактериальной 50S рибосомной субъединицей, структурным компонентом которой является 23S рРНК [15]. К 2004 году распространенность устойчивых к азитромицину *T. pallidum* среди больных сифилисом, наблюдаемых в городской клинике Сан-Франциско, увеличилась до 56% [14]. Описаны 132 случая неэффективной терапии азитромицином больных с первичным и вторичным сифилисом в одной из больниц Шанхая в интервале 2001–2008 гг. [16]. При исследовании резистентных штаммов также была обнаружена мутация в положении 2058 гена 23S рРНК *T. pallidum*. Исследования 2001–2004 гг. показали распространение устойчивых к азитромицину и другим макролидам штаммов *T. pallidum* в различных географических ре-

гионах мира – от 10,5% в отдельных городах США до 88,2% в Дублине (Ирландия) [15]. В связи с растущей устойчивостью к макролидам *T. pallidum* с 2003 г. азитромицин исключён из российских рекомендаций по лечению сифилиса.

До сих пор оценка достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций по применению альтернативных антибиотиков базируется на оценке клинической картины заболевания, негативации серологических реакций, а также результатах фармакокинетических исследований [9]. Возможность экспериментального тестирования антибиоточувствительности возбудителя сифилиса до недавнего времени была невозможна, так как микроорганизм относится к некультивируемым в лабораторных условиях. В 2018 г. S. Norris и D.G. Edmondson [17] предложили систему длительного культивирования *T. pallidum in vitro*. Процедура культивирования описывается как совместная инкубация *T. pallidum* и культуры эпителиальных клеток американского кролика Sf1Er в специализированной среде TrCM-2 при 34°С в микроаэробной атмосфере, содержащей 1,5% O₂ и 5% CO₂. Среда TrCM-2 является модификацией среды для культивирования тканей CMRL 1066 [17] с добавлением заменимых аминокислот. Кроме этого, в систему добавляется инактивированная нагреванием эмбриональная телячья сыворотка. Показано, что в этих условиях ~90% трепонем прикрепляются к поверхности клеток Sf1Er и размножаются бинарным делением. Для поддержания нормального функционирования культур клеток и предотвращения негативных явлений на 3–4 сутки питательную среду заменяют на свежую. Каждые 6–7 дней часть активно размножающихся трепонем переносят в ёмкость со свежей системой культивирования. В системе, предложенной S. Norris и D.G. Edmondson, размножение и полная жизнеспособность *T. pallidum* поддерживаются в течение 6 месяцев. Результаты, полученные с эталонным штаммом Николса, были подтверждены со штаммами *T. pallidum*, выделенными от больных сифилисом. Трепонемы, выращенные *in vitro*, сохраняли свою характерную ультраструктуру (по данным криоэлектронной микроскопии) и полную инфекционность (по данным теста с заражением кроликов).

В 2021 году L.V. Stamm [18] применила систему длительного культивирования для исследования чувствительности *T. pallidum* к антибиотикам трёх фармакологических групп – линезолиду (оксазолиденон), моксифлоксацину (фторхинолон) и клофазимину (производное риминофеназинов). Выбор антибиотиков определялся их фармакологическими свойствами и активностью против других патогенных спирохет [19]. Для исследований *in vitro* образцы *T. pallidum* количественно вносили в лунки пяти 96-луночных планшетов с описанной системой культивирования, при этом в лунки трёх планшетов добавляли один из экспериментальных антибиотиков. В четвёртом планшете к среде добавляли бензатин-пенициллин G, в пятом трепонемы культивировали без антибиотиков. Через 7 дней *T. pallidum* переносили в планшеты со свежей средой без антибиотиков. Методом коли-

²Методические рекомендации: лечение и профилактика сифилиса. М.; 1993.

³Приказ Минздрава РФ № 327 от 25.07.2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных сифилисом». М.; 2003.

чественной ПЦР оценивали остаточное количество трепонем (обратно пропорциональное бактерицидной активности антибактериального препарата) после культивирования с каждым экспериментальным антибиотиком и сравнивали с количеством бактерий, росших в системах с пенициллином и без антибиотика. В исследовании *in vitro* бактерицидную активность в отношении *T. pallidum* проявили линезолид и пенициллин. Моксифлоксацин и клоfazимин не подавляли рост *T. pallidum*.

Результаты экспериментов, выполненных *in vitro*, подтверждали исследованием *in vivo* в тесте заражения кроликов. 15 животных внутривенно в восьми участках каждого инфицировали *T. pallidum* и случайным образом распределяли по пяти группам. Когда в местах инъекций методом темнопольной микроскопии обнаруживались трепонемы, начинали лечение в каждой группе одним из препаратов – линезолидом, моксифлоксацином, клоfazимином или бензатин-пенициллином G. Животных пятой группы оставляли без лечения. Первичный результат эффективности терапии оценивали как время до заживления клинических проявлений, измеренное от даты начала лечения. Вторичным результатом было отсутствие трепонем или трепонемной мРНК в месте инъекции, отсутствие сероконверсии, а также отрицательный RIT-тест (неспособность лимфатических узлов, выделенных от инфицированных кроликов, вызвать инфекцию у нативных). Выполненные эксперименты показали преимущество линезолида и бензатин-пенициллина G. Оба антибиотика при пероральном введении экспериментально инфицированным кроликам приводили к заживлению ранних клинических проявлений сифилиса; темнопольная микроскопия и количественная ПЦР показали отсутствие трепонем на четвёртый день после начала лечения, серологический тест и RIT были отрицательными. В результате применения моксифлоксацина и клоfazимина для лечения экспериментальной инфекции у кроликов установлено отсутствие эффекта.

По результатам проведенных экспериментов некоторые исследователи предлагают препарат линезолид в качестве альтернативного пенициллина для лечения сифилиса. Линезолид – синтетический антибиотик, оксазолидинон, который ингибирует синтез белка в бактериальной клетке на уровне трансляции. Линезолид обладает несколькими признаками идеального кандидата в качестве альтернативного препарата для лечения сифилиса: дешевой, легкой доставки, отсутствием побочных реакций, хорошей биодоступностью, трепонемоцидными свойствами при пероральном применении [20]. Заметным ограничением линезолида на сегодняшний день является отсутствие адекватных контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин, что исключает его использование у этой категории больных [20].

Эксперименты *in vitro* и *in vivo*, проводившиеся в последние годы, продемонстрировали возможность нового доказательного подхода для поиска альтернативных антибиотиков для лечения сифилиса.

Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило обнаружить в геноме *T. pallidum* ряд нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с устойчивостью к antimicrobным препаратам. Поиск потенциальных детерминант резистентности *T. pallidum* к пенициллинам проводили в генах *tp47* и *tromp1*, к тетрациклинам – в гене 16S рРНК. Было установлено, что единичные нуклеотидные замены в генах *tp47* и *tromp1* не влияют на пенициллинсвязывающую или бета-лактамазную активность *T. pallidum* [21], а генетические детерминанты резистентности к тетрациклину у современных российских [22] и зарубежных [23, 24] штаммов *T. pallidum* отсутствуют. Тем не менее, нуклеотидные полиморфизмы в генах *tp47* и *tromp1* используются как эпидемиологические маркеры принадлежности штамма к геногруппе Street Strain 14 [25], которая в настоящее время занимает доминирующее положение в США [4] и некоторых странах ЕС [25]. Эти же данные подтверждают актуальность использования β-лактамных антибиотиков в качестве препаратов выбора при лечении сифилитической инфекции [22, 26].

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 [27]. Вторая – A2059G – обеспечивает устойчивость одновременно к 14-, 15- и 16-членным (спирамицин, тилозин) макролидам [28]. Штаммы *T. pallidum*, несущие одну из описанных мутаций, распространены в США, Канаде, некоторых странах Европы, в Великобритании, Китае, Австралии [12, 17, 27-36] – регионах, где отсутствуют ограничения по использованию макролидов. В странах, где использование антибиотиков данного класса лимитировано (Мадагаскар, Южная Африка, Лесото, Тайвань), резистентная к макролидам *T. pallidum* не обнаруживается [37-40]. В России образцы *T. pallidum*, содержащие мутацию A2058G, были выделены в 2013 – 2014 гг. в республике Тыва [41]. Таким образом, молекулярные методы оценки устойчивости *T. pallidum* к макролидам должны быть нацелены на выявление точечных мутаций в обоих положениях (2058 и 2059) гена 23S рРНК. С.У. Chen и соавт. [36] описали метод мультиплексной ПЦР в реальном времени, который позволяет быстро обнаруживать и дифференцировать обе мутации одновременно.

Инфицирование и распространение сифилиса продолжает создавать проблемы для общественного здравоохранения во всем мире. Текущие схемы лечения сифилиса были разработаны до того, как рандомизированные контролируемые испытания стали стандартом, поэтому данные по применению альтернативных антибактериальных препаратов ограничены и получены преимущественно из небольших ретроспективных исследований. Различия в интерпретации исследований привели к некоторым разночтениям в национальных рекомендациях. С 40-х годов XX ве-

ка препаратом первой линии для лечения сифилиса остаётся пенициллин, возникновение устойчивости к которому представляется маловероятным. Тем не менее, появление и быстрое распространение клинически значимой устойчивости к макролидам, связанной с точечными мутациями, указывает на способность *T. pallidum* к эндогенным генетическим изменениям. В связи с отказом от применения в качестве препаратов второй линии макролидов, увеличивается частота применения доксициклина. Несоблюдение режима лечения доксициклином, как любым антибиотиком, в свою очередь, ведет к снижению эффективности лечения и обуславливает селекцию лекарственно устойчивых микроорганизмов.

Таким образом, решение проблемы появления устойчивых к антибактериальным препаратам *T. pallidum* требует усилий по нескольким направлениям, в числе которых поиск новых лекарственных средств, альтернативных пенициллину и лишённых его недостатков и ограничений. Использование системы культивирования *T. pallidum in vitro* будет способствовать стандартизации подобных исследований, поможет отслеживать появление и распространение устойчивых штаммов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 6-9, 12-21 см. REFERENCES)

- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019 -2021 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022; 98(5): 18–33.
- Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 2: 23-40.
- Катунин Г.Л., Плахова К.И., Абудуев Н.К., Васильев М.М. Цефтриаксон в лечении больных сифилисом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021; 97(2): 23-31.
- Стрибук П.В., Лосева О.К., Юдакова В.М. Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15(1):18-22.
- 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 терапия*. 2018; 20 (3): 216-21.
- (part II). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015; 2: 23-40. (in Russian)
- Nurse-Findlay S., Taylor Melany M., Savage M., Maeve B. M., Saliyou S., Lavayen M., et al. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: an evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. *Plos One*. 2017; 14(12):e1002473.
- Albin S., Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*. 2014; 35 (6): 489-94.
- Arando M., Fernandez-Naval C., Mota-Foix M., Alvarez A., Armegol P., Barberá M.J. et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2018; 32: 1791–5.
- Janier M., Unemo M., Dupin N., Tiplica G.S., Potocnik M., Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2021; 35 (3): 574-88.
- Katunin G.L., Plakhova K.I., Abuduev N.K., Vasil'ev M.M. Ceftriaxone treatment of syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021; 97(2): 23-31. (in Russian)
- Stribuk P.V., Loseva O.K., Yudakova V.M. The comparative effectiveness of treatment of late neurosyphilis with penicillin and ceftriaxone. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016; 15(1):18-22. (in Russian)
- Katz K.A., Klausner J.D. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2008; 21 (1): 83–91.
- 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 (9):197-8.
- 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): 337-45.
- Lukehart S.A., Gordones C., Molini B.J., Sonnett P., Hopkins S., Mulcahy F. et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351 (2): 154–8.
- Zhou P, Li K, Lu H, Gu X, Gong W, Tucker J.D. et al. Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex. Transm. Dis*. 2010; 37 (11): 726–9.
- 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 e01118.
- Stamm L.V. Hope for new antibiotics for syphilis treatment. *EBioMedicine*. 2021; (66): 103320.
- Haynes A.M., Giacani L., Mayans M.V. et al. Efficacy of linezolid on *Treponema pallidum*, the syphilis agent: a preclinical study. *EBioMedicine*. 2021; (65):103281.
- Dryden M.S. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011; 66(4): 7–15.
- 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: 41857-64.
- 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 терапия*. 2018; 20 (3): 216-21. (in Russian)
- Deryabin D.G. Genetic antimicrobial resistance determinants and their prevalence in molecular subtypes of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*. 2018; 20 (3): 216-21. (in Russian)
- Xiao H., Li Z., Li F., Wen J., Liu D., Du W. et al. Preliminary study of tetracycline resistance genes in *Treponema pallidum*. *J. Glob. Antimicrob. Resist*. 2017; (9):1-2.
- Fernández-Naval C., Arando M., Espasa M., Antón A., Fernández-Huerta M., Silgado A. et al. Enhanced molecular typing and tetracycline-resistance mutations of *Treponema pallidum* in Barcelona. *Future Microbiol*. 2019; (14):1099-1108.
- Matejková 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.

REFERENCES

- WHO. The global health observatory. Data on Syphilis. 2020-07-21. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/data-on-syphilis-2020-07-21>.
- WHO. New study highlights unacceptably high global prevalence of syphilis among men who have sex with men. News 9 July 2021. <https://www.who.int/news/item/09-07-2021-new-study-highlights-unacceptably-high-global-prevalence-of-syphilis-among-men-who-have-sex-with-men>.
- Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2019 – 2021 in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022; 98(5): 18–33. (in Russian)
- Stamm L.V. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. *Epidemiol. Infect*. 2015; 143(8): 1567-74.
- Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskiy E.V. Current standards for syphilis treatment: comparing the russian and foreign guidelines

MICROBIOLOGY

26. WHO. Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) 2016. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789241549714>.
27. 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*. New-York: Springer Science+Business Media; 2012.
28. Matejková P., Flasarová M., Zákoucká H., Bofek 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*. *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58: 832–6.
29. Ghanem K.G., Workowski K.A. Management of adult syphilis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53 (3): 110–28.
30. Grimes M., Sharon S.K., Godornes B.C., Tantalo 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. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012; 39: 954–8.
31. The A2058G Prevalence Workgroup. Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in the United States, 2007–2009. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012; 39: 794–8.
32. Li Z., Hou J., Zheng R., Wen J., Liu R., Liu D. et al. Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum* in Shandong, China. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013; 51: 4270–1.
33. Muldoon E.G., Walsh A., Crowley B., Mulcahy F. et al. *Treponema pallidum* azithromycin resistance in Dublin, Ireland. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012; 39: 784–6.
34. Read P., Jeoffreys N., Tagg K., Guy R.J., Gilbert G.L., Donovan B. et al. Azithromycin-resistant syphilis-causing strains in Sydney, Australia: prevalence and risk factors. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52: 2776–81.
35. Tipple C., McClure M.O., Taylor G.P. High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sexually Transmitted Infections*. 2011; 87: 486–8.
36. Chen C.Y., Chi K-H., Pillay A., Nachamkin E., Su J.R., Ballard R.C. et al. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA gene point mutations associated with azithromycin resistance in *Treponema pallidum* by use of a TaqMan real-time multiplex PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013; 51: 908–13.
37. Van Damme K., Behets F., Ravelomanana N., Godornes C., Khan M., Randrianasolo B. et al. Evaluation of azithromycin resistance in *Treponema pallidum* specimens from Madagascar. *Sexually Transmitted Diseases*. 2009; 36: 775–6.
38. Müller E.E., Paz-Bailey G., Lewis D.A. Macrolide resistance testing and molecular subtyping of *Treponema pallidum* strains from southern Africa. *Sexually Transmitted Infections*. 2012; 88: 470–4.
39. Wu H., Chang S.Y., Lee N.Y., Huang W.C., Wu B.R., Yang C.J. et al. Evaluation of macrolide resistance and enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* in patients with syphilis in Taiwan: a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012; 50: 2299–2304.
40. Wu B.R., Yang C.J., Tsai M.S., Lee K.Y., Lee N.Y., Huang W.C. et al. Multicentre surveillance of prevalence of the 23S rRNA A2058G and A2059G point mutations and molecular subtypes of *Treponema pallidum* in Taiwan, 2009–2013. *Clinical Microbiology Infection*. 2014; 20(8): 802-7.
41. 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(7): 695-702.