

DOI: 10.15690/vramn653

А.В. Рунина¹, А.С. Старовойтова², Д.Г. Дерябин¹, А.А. Кубанов¹¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Рекомбинантный белок Tr0965 *Treponema pallidum* как перспективный антиген для совершенствования серологической диагностики сифилиса

Обоснование. Специфические (трепонемные) серологические тесты, основанные на поиске антител к иммуореактивным белковым антигенам *Treponema pallidum*, являются ключевым методом современной лабораторной диагностики сифилиса. В связи с невозможностью культивирования данного микроорганизма *in vitro* широкое распространение получило клонирование целевых генов *T. pallidum* с последующим выделением и использованием рекомбинантных белков для проведения диагностических исследований. Актуальным является расширение спектра подобных антигенов как инструментов совершенствования диагностики сифилиса и дифференциальной диагностики различных форм этого заболевания. **Цель исследования.** Оценка аналитических возможностей (чувствительности и специфичности) рекомбинантного белка Tr0965 *T. pallidum* как нового антигена для серологической диагностики сифилиса. **Методы.** Ген tr0965 *T. pallidum* клонирован в вектор pET28a; трансформированный полученной экспрессионной системой штамм *Escherichia coli* BL-21(DE3) использован для выделения и очистки целевого белка. Прямое сравнительное нерандомизированное исследование аналитических возможностей рекомбинантного белка Tr0965 проведено методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием сывороток крови пациентов с различными формами сифилиса ($n=84$) в сравнении с группой здоровых доноров ($n=25$). **Результаты.** Иммуоферментный анализ в отношении рекомбинантного белка Tr0965 показал высокое число положительных результатов с сыворотками крови больных сифилисом в сравнении с группой здоровых доноров. Чувствительность серологического исследования составила 97,5%, специфичность — 87,5%. Наиболее высокие значения чувствительности (100%) зафиксированы в группах пациентов с первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом с некоторым снижением (до 89,5%) в группе пациентов с поздним скрытым сифилисом. **Заключение.** Результаты исследования характеризуют рекомбинантный белок Tr0965 *T. pallidum* как новый перспективный антиген для совершенствования трепонемных тестов серологической диагностики сифилиса, в том числе предназначенный для выявления ранних форм этого заболевания.

Ключевые слова: сифилис, серологическая диагностика, *Treponema pallidum*, рекомбинантные белки, Tr0965.

(Для цитирования: Рунина А.В., Старовойтова А.С., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Рекомбинантный белок Tr0965 *Treponema pallidum* как перспективный антиген для совершенствования серологической диагностики сифилиса. *Вестник РАМН*. 2016;71(2):109–113. doi: 10.15690/vramn653)

Обоснование

Серологические методы сохраняют ведущее значение в лабораторной диагностике сифилитической инфекции [1]. Ежегодно в Российской Федерации проводится более 28 миллионов серологических исследований, по результатам которых в 2015 году выявлено 34426 новых случаев данного заболевания. При этом, наряду с использованием традиционных нетрепонемных тестов диагностики сифилиса, все более широкое распространение находят методы, основанные на обнаружении антител к созданному с использованием генной инженерии рекомбинантным белкам или синтетическим пептидам *T. pallidum* [2, 3]. В частности, широкое применение в составе диагностических тест-систем получили рекомбинантные белки Tr15, Tr17, Tr47 и TmpA, совместное использование которых обеспечивает 98,3–99,6% специфичность проводимых диагностических исследований [4]. Однако, достигаемые при этом значения чувствительности существенно варьируют на разных стадиях заболевания, оказываясь сниженными в случае первичного и позднего скрытого сифилиса [5]. Сохраняются сложности диагностики данного заболевания в семейных парах и у беременных, определяемые возможным расхождением результатов различных лабораторных тестов. Указанные

обстоятельства определяют актуальность продолжения поиска новых белков *T. pallidum*, использование которых в качестве антигенов в серологических реакциях обеспечит высокий уровень чувствительности и специфичности лабораторного исследования на всех стадиях сифилитической инфекции.

Одним из кандидатов на эту роль является белок Tr0965 *T. pallidum* с последовательностью 320 аминокислотных остатков и молекулярной массой 35,4 кДа [6], имеющий один альфа-спиральный трансмембранный участок и локализованный на внутренней цитоплазматической мембране бледной трепонемы [7, 8]. Существующие источники описывают Tr0965 как белок с транспортной функцией, одновременно участвующий в развитии и прогрессировании сифилитической инфекции через активацию клеток эндотелия и регуляцию проницаемости эндотелиального барьера [9]. Ранее полученные результаты биоинформационного анализа [10] указывают на высокую специфичность Tr0965 для рода *Treponema*, что позволяет предполагать возможность его использования в качестве дополнительного антигена для серологической диагностики сифилиса.

Цель исследования: оценка аналитических возможностей (чувствительности и специфичности) рекомбинантного белка Tr0965 *T. pallidum* как нового антигена для серологической диагностики сифилиса.

Методы

Дизайн исследования

План исследования заключался в прямом сравнительном нерандомизированном исследовании реактивности предварительно верифицированных сывороток от больных различными формами сифилиса, находящихся на обследовании и лечении в ФГБУ «ГНЦДК» Миздрава России в 2014-2015 гг., и здоровых доноров, тестированных в отношении рекомбинантного белка Тр0965 *T. pallidum* с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа. Гипотеза о возможности использования рекомбинантного белка Тр0965 *T. pallidum* для серодиагностики сифилиса проверялась на основе расчета показателей чувствительности и специфичности результатов ИФА.

Критерии соответствия

Критериями включения в анализируемую выборку являлись принадлежность сыворотки пациенту с клинически установленным диагнозом сифилиса, подтвержденным комплексом лабораторных исследований (реакция пассивной гемагглютинации, реакция быстрых реагинов, реакция иммобилизации бледных трепонем). Для исследования использовались 84 сыворотки крови больных первичным, вторичным, ранним скрытым и поздним скрытым сифилисом (по 21 образцу в каждой группе). В качестве контроля использовались сыворотки крови, полученные от 25 здоровых лиц, не имевших в анамнезе указаний на заболевание сифилисом и показавших отрицательные результаты в комплексе лабораторных исследований.

Описание исследования

Этапами исследования являлись: 1) клонирование гена *tp0965 T. pallidum*; 2) выделение и очистка рекомбинантного белка Тр0965; 3) оценка диагностической эффективности рекомбинантного белка Тр0965 при серологической диагностике сифилиса методом твердофазного иммуноферментного анализа; 4) статистический анализ полученных данных с определением чувствительности и специфичности диагностического исследования.

Клонирование гена *tp0965 T. pallidum*

В качестве материала для амплификации последовательности гена *tp0965* (GenBank NC_000919.1: 1134809..1135342), выделенную из ячеек лабораторных кроликов, зараженных *T. pallidum* штамм *Nichols*.

Амплификация кодирующей последовательности гена *tp0965* проведена с применением смеси полимераз Thersus (Евроген, Россия) и специфических праймеров (Тр0965_F 5'-TTTCATATGCTGCGTCGGGTTCCGC CG-3' и Тр0965_R 5'-TTTGGATCCCTATTTCCCTCGCTG САСТТТGGТС-3'), содержащих на 5'-концах сайты распознавания эндонуклеаз NdeI и BamHI. Режим амплификации: 95°C — 5 мин, 45 циклов (95°C — 30 с, 59°C — 30 с, 72°C — 5 мин); 72°C — 7 мин. Амплифицированные фрагменты гена *tp0965* и вектор pET28a (Novagen, США) рестрицировали, очищали от компонентов реакционной смеси и лигировали. Полученной лигазной смесью трансформировали компетентные клетки *Escherichia coli* штамма TOP10, которые высевали на агаризованную среду 2×TY с 50 мкг/мл канамицина. Наличие гена *tp0965* в выросших колониях подтверждали амплификацией с использованием описанной выше пары праймеров и

A.V. Runina¹, A.S. Starovoitova², D.G. Deryabin¹, A.A. Kubanov¹

¹ State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology,
Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Evaluation of the Recombinant Protein Tp0965 of *Treponema Pallidum* as Perspective Antigen for the Improved Serological Diagnosis of Syphilis

Background. *Treponemal tests based on the detection of antibodies against the Treponema pallidum antigens are the most specific methods for serological diagnosis of syphilis. Due to the inability to cultivate this bacterium in vitro, the most promising sources of antigens for diagnostics are recombinant proteins of T. pallidum. Evaluation of the analytical value of certain T. pallidum proteins is the approach to improve sensitivity, specificity, and reproducibility of syphilis serological tests, including possibilities of differential diagnosis of various forms of the disease. Objective.* The aim of the research was to evaluate the analytical values (sensitivity and specificity) of recombinant protein Tp0965 of *T. pallidum* as a candidate antigen for serological diagnosis of syphilis. **Methods.** *tp0965 gene was cloned into the expression vector pET28a and the construct was used for the transformation of E. coli BL-21 (DE3) cells and further expression and purification of the recombinant protein. The collected protein was used as T.pallidum antigen for serum analysis (ELISA) of groups of patients with various forms of syphilis (n=84) and the group of healthy donors (n=25). Results.* High frequency of positive ELISA results was shown with serum of patients with syphilis, compared to the group of healthy donors. The sensitivity of serological reactions using recombinant protein Tp0965 was 98.8%, specificity — 87.5%. The highest sensitivity (100%) was detected in the groups of patients with primary, secondary and early latent syphilis while in the group of patients with late latent syphilis it decreased to 95.2%. **Conclusions.** We concluded that due to its specificity *T. pallidum* recombinant protein Tp0965 can be used as a novel perspective antigen for development of syphilis serological diagnostic assays (for primary and early latent forms).

Key words: syphilis, serological diagnosis, *Treponema pallidum*, recombinant protein, Tp0965.

(For citation: Runina AV, Starovoitova AS, Deryabin DG, Kubanov AA. Evaluation of the Recombinant Protein Tp0965 of *Treponema Pallidum* as Candidate Antigen for Serological Diagnosis of Syphilis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):109–113. doi: 10.15690/vramn653)

праймерами к регионам T7 промотера/терминатора в векторе pET28a. Положительную колонию *E. coli* TOP10 pET28a-tp0965 использовали в качестве источника плазмидной ДНК, которой с целью получения продуцента целевого белка трансформировали клетки штамма *E. coli* BL-21(DE3) (Novagen, США).

Выделение и очистка рекомбинантного белка Tr0965

Ночную культуру *E. coli* BL-21 (DE3) pET28a-tp0965 засеивали в жидкую среду 2×TY с 50 мкг/мл канамицина и культивировали в течение 3 ч при 37°C и непрерывном перемешивании до оптической плотности (ОП) ≈0,8–0,9 при длине волны 600 нм. Индукцию экспрессии рекомбинантного белка вызывали добавлением 1 мМ изопропил-β-D-1-тиогаляктопиранозидеа с последующим дополнительным культивированием. Присутствие белка Tr0965 определяли методом денатурирующего гель-электрофореза в полиакриламидном геле с окраской Кумасси G250.

Полученную биомассу осаждали при 3000 g в режиме охлаждения (4°C) и лизировали добавлением лизоцима и смеси ингибиторов протеиназ (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям производителя. Очистку рекомбинантного белка Tr0965 проводили с использованием металл-хелатной хроматографии на сорбенте Sepharose Ni-NTA (GE Healthcare, Великобритания). Выход целевого белка подтверждали денатурирующим электрофорезом в полиакриламидном геле с окраской Кумасси G250. Содержащие целевой белок фракции объединяли, диализировали против 50 мМ фосфатного буфера (pH 7,4) и концентрировали на фильтрационных колонках Amicon Ultra-4 Ultracel (Millipore, США).

Оценка диагностической эффективности рекомбинантного белка Tr0965 для серологической диагностики сифилиса методом твердофазного иммуноферментного анализа

Очищенный рекомбинантный белок Tr0965 в концентрации 2 нг/мл наносили на 96-луночные планшеты высокой сорбции (Greiner BioOne, Германия), несвязанный белок отмывали, планшеты блокировали в 1% растворе бычьего сывороточного альбумина. Сыворотки больных с различными формами сифилиса и здоровых доноров разводили 1:100 в 50 мМ фосфатном буфере с 0,1% бычьим сывороточным альбумином и 0,05% Tween-20 и вносили в лунки планшета в объеме 100 мкл. Для определения значения фонового поглощения использовали лунки, заполненные тем же объемом буфера без содержания сыворотки. После 1 ч инкубации при 37°C планшет промывали и проводили реакцию с антителами к Fc-фрагменту иммуноглобулина человека, конъюгированными с пероксидазой хрена (Sigma Aldrich, США). После удаления несвязанных конъюгатов в каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора о-фенилендиамина (Thermo Scientific, США) в цитратном буфере с 0,03% перекиси водорода и инкубировали в темноте в течение 15–30 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл 0,1 М соляной кислоты, после чего регистрировали оптическую плотность при длине волны 492 нм (ОП(492)).

Статистический анализ полученных данных

Оценку результатов иммуноферментного анализа (ИФА) проводили с использованием программного обеспечения *AtteStat* по критерию Манна–Уитни для непарных выборок с поправкой на множественное сравнение. В качестве порогового значения статистически значимых отличий принимали $p < 0,05$. Расчет показателей чувствительности и специфичности диагностической ре-

акции проводили по формулам: чувствительность = ИП/(ИП+ЛО)*100%; специфичность = ИО/(ИО+ЛП)*100%, где ИП – истинно положительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложноположительные результаты.

Результаты

Фрагмент ДНК *T. pallidum* штамма *Nichols* длиной 945 пар оснований, содержащий ген *tp0965*, был клонирован в экспрессионный вектор pET28a, после чего наличие соответствующей кодирующей последовательности в экспрессионной системе было подтверждено ПЦР и секвенированием по Сенгеру. Экспрессия рекомбинантного белка Tr0965 штаммом-продуцентом *E. coli* BL-21 (DE3) pET28a-tp0965 была подтверждена результатами денатурирующего электрофореза в полиакриламидном геле, свидетельствующими о появлении четко выраженной полосы (рис. 1, А), при сравнении с маркерами молекулярных весов несколько превышающей молекулярную массу нативного белка (35,4 кДа) за счет присоединения фрагмента из 6 аминокислотных остатков гистидина. Проведенная на следующем этапе очистка целевого белка с использованием металл-хелатной хроматографии на никель-сефарозном сорбенте позволила получить высокоочищенные (по результатам денатурирующего гель-электрофореза) фракции рекомбинантного белка Tr0965 (рис. 1, Б; фракции 6, 7).

После диализа очищенный рекомбинантный белок Tr0965 использовали в качестве антигена для твердофазного ИФА при исследовании сывороток больных с различными формами сифилиса (n=84) и здоровых доноров (n=25).

Для интерпретации результатов ИФА экспериментально был определен пороговый уровень оптического поглощения при 492 нм (ОП(порог)), рассчитанный на основе среднего значения ОП(492) для образцов сывороток крови здоровых доноров с поправкой +3σ (где σ – квадратичное отклонение для данной выборки). При этом в проведенной серии экспериментов с использованием рекомбинантного белка Tr0965 в качестве антигена для серологической диагностики сифилиса методом ИФА значение ОП(порог) было установлено на уровне 0,075 оптических единиц (о.е.; $0,0683 + 3 \times 0,0024$). В дальнейшем «положительными» считались значения ОП(492), превышающие указанный пороговый уровень более чем на 10%; «отрицательными» — значения, составляющие менее 90% порогового значения оптической плотности, а случаи со значениями ±10% расценивались как «сомнительные».

Результаты ИФА (значения ОП(492)) сыворотки крови пациентов с различными формами сифилиса в отношении рекомбинантного белка Tr0965 *T. pallidum* приведены на рис. 2. В группе пациентов с первичным сифилисом (n=21) значения ОП(492) распределялись в диапазоне 0,107–0,471 о.е., в среднем в 3,65 раза ($p < 0,001$) превышая значения оптического поглощения в контрольной группе. Интерпретация полученных результатов ИФА в соответствии с обозначенными выше критериями позволила оценить все исследуемые сыворотки больных первичным сифилисом как положительные.

Существенное превышение среднего значения ОП(492) (в 3,72 раза относительно контрольной группы; $p < 0,001$) также зафиксировано у пациентов со вторичным сифилисом (n=21), что сопровождалось менее выраженной вариабельностью величин ОП(492) при тестировании отдельных сывороток — от 0,116 до 0,370 о.е.

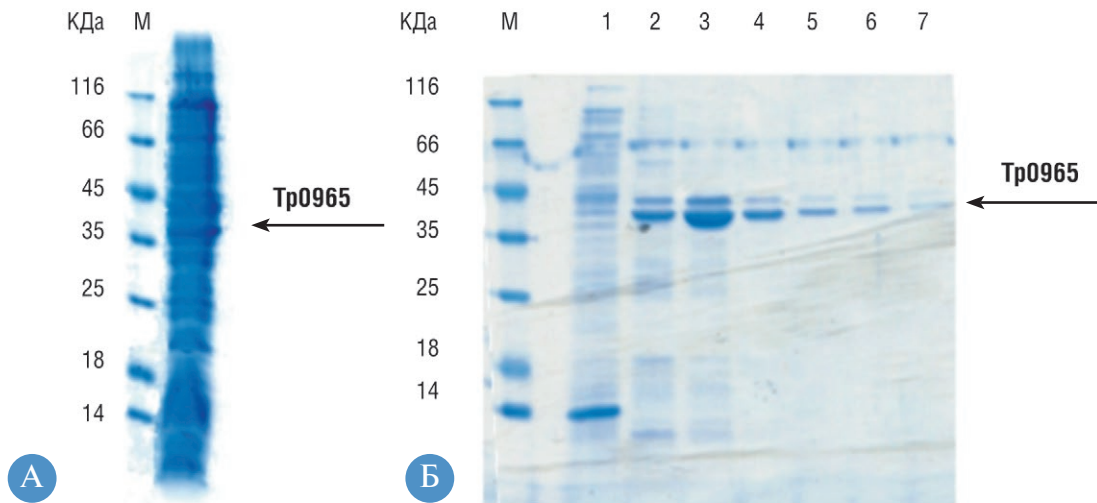


Рис. 1. Результаты денатурирующего гель-электрофореза в полиакриламидном геле: А — оценка экспрессии рекомбинантного белка Trp0965 в клетках *E. coli* BL-21(DE3); Б — выход рекомбинантного Trp0965 после хроматографической очистки (1 — фракции, не связанные с хроматографической колонкой; 2–7 — фракции, элюированные с колонки градиентом имидазола 50–500 мМ)

Примечание. М — маркеры молекулярных масс (кДа). Стрелками указано положение целевого белка.

112

Исследование сывороток крови, полученных от пациентов с ранним скрытым сифилисом (n=21), демонстрировало некоторое снижение значений ОП(492) (0,097–0,451 о.е.; в среднем в 3,13 раза выше значений в контрольной группе), однако сохраняло высокую степень статистической значимости ($p < 0,001$) и оценку каждой из анализируемых сывороток как положительной.

Наконец, в группе пациентов с поздним скрытым сифилисом (n=21) среднее значение ОП(492) превышало контрольные значения только в 2,35 раза (0,061–0,315 о.е.), что статистически значимо отличалось от результатов, полученных в группах больных первичным и вторичным сифилисом ($p = 0,04$ и $p = 0,003$, соответственно). При этом 1 из 21 исследованного образца сыворотки в группе пациентов с поздним скрытым сифилисом при сравнении с ОП(порог) был оценен как отрицательный (в контексте проводимого исследования — ложноотрицательный) с оценкой остальных как истинно положительных.

Полученные результаты стали основой для расчета чувствительности и специфичности диагностического

исследования с использованием рекомбинантного белка Trp0965 *T. pallidum* в качестве антигена для серологической диагностики сифилиса. При этом общая чувствительность метода, рассчитанная как процент истинно положительных результатов ИФА при исследовании сывороток больных сифилисом, составила 97,5%, будучи максимальной (100%) в группах пациентов с первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом, и несколько снижаясь (89,5%) в группе позднего скрытого сифилиса. В свою очередь, расчет процента истинно отрицательных результатов ИФА в группе образцов сывороток здоровых доноров определил специфичность проведенного диагностического исследования на уровне 87,5%.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают возможность использования белка Trp0965 для серологической диагностики сифилиса, в том числе определяемую

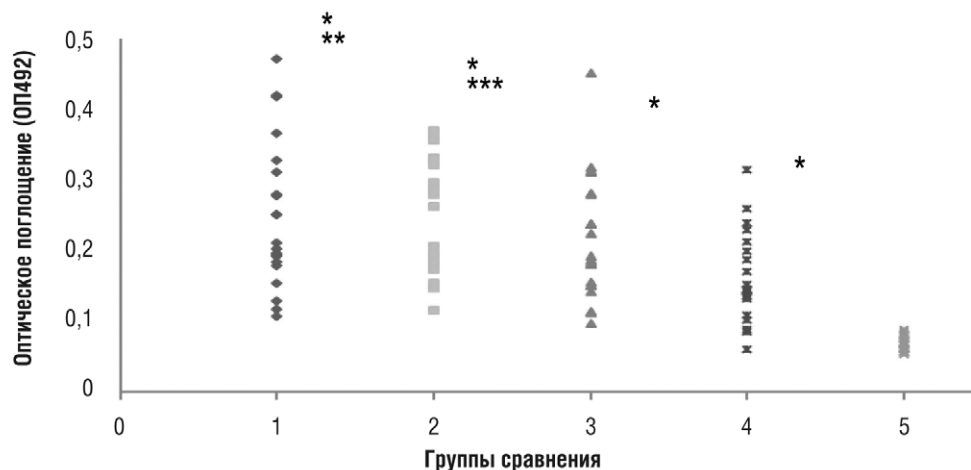


Рис. 2. Распределение значений оптического поглощения при длине волны 492 нм по результатам ИФА с рекомбинантным белком Trp0965 в качестве антигена в группах больных первичным (1), вторичным (2), ранним (3) и поздним (4) скрытым сифилисом, а также в группе здоровых доноров (5).

Примечание. * — $p < 0,001$ при сравнении с группой здоровых доноров; ** — $p < 0,01$ при сравнении групп больных первичным и поздним скрытым сифилисом; *** — $p < 0,05$ при сравнении групп больных вторичным и поздним скрытым сифилисом.

его относительно высокой иммуногенностью, ранее экспериментально продемонстрированной при подкожном введении лабораторным животным [6]. Об этом же свидетельствуют предварительные данные о выраженной серореактивности нативного белка Tr0965 *T. pallidum* [11], взаимодействующего с антителами в сыворотках больных первичным, вторичным, ранним скрытым и поздним скрытым сифилисом в отсутствии соответствующих антител в сыворотках крови здоровых доноров. В настоящем исследовании использование рекомбинантного белка Tr0965 в качестве антигена для твердофазного иммуноферментного анализа обеспечило 100% чувствительность серологической диагностики первичного, вторичного и раннего скрытого сифилиса с некоторым снижением этого показателя в группе пациентов с поздним скрытым сифилисом. На этом фоне определенным ограничением использования рекомбинантного белка Tr0965 оказалась его неабсолютная специфичность, в использованном экспериментальном контексте связанная с относительно высокими значениями ОП(492) при тестировании сывороток здоровых доноров и в дальнейшем подлежащая уточнению на более обширной выборке с установлением скорректированного «порога отсечения». Тем не менее, полученные результаты хорошо согласуются с недавно опубликованными данными Long с соавт. [6], также указывающими на высокую диагностическую значимость рекомбинантного белка Tr0965 *T. pallidum* при всех формах

сифилитической инфекции, а по результатам настоящего исследования особенно выраженную при выявлении первичного и раннего скрытого сифилиса.

Заключение

Результаты проведенного исследования характеризуют рекомбинантный белок Tr0965 как новый антиген для совершенствования трепонемных тестов серологической диагностики сифилиса, в совокупности с другими антигенами *T. pallidum* призванный обеспечить высокую чувствительность проводимых диагностических исследований, в том числе для диагностики ранних форм этого заболевания.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2015 г. и плановый период 2016 и 2017 гг. по Государственному контракту 114/БУ-2015-051 от 16.01.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иной финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brinkman MB, McKeivitt M, McLoughlin M, et al. Reactivity of antibodies from syphilis patients to a protein array representing the *Treponema pallidum* proteome. *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):888–891. doi: 10.1128/JCM.44.3.888-891.2006.
2. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(1):45–51. doi: 10.1155/2005/597580.
3. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(5):433–460. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181e8b587.
4. Соколовский Е., Фриго Н., Ротанов С., и др. Восточно-европейская система сексуального и репродуктивного здоровья. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2008. — №5. — С. 87–96. [Sokolovskii E, Frigo N, Rotanov S, et al. EE SRH Network. Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East-European countries. *Vestn Dermatol Venerol.* 2008;(5):87–96. (In Russ).]
5. Smith BC, Simpson Y, Morshed MG, et al. New proteins for a new perspective on syphilis diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):105–111. doi: 10.1128/JCM.01390-12.
6. Long FQ, Zhang JP, Shang GD, et al. Seroreactivity and immunogenicity of Tr0965, a hypothetical membrane protein of *Treponema pallidum*. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(11):1920–1924.
7. Castro R, Prieto ES, Santo I, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):250–253. doi: 10.1128/jcm.41.1.250-253.2003.
8. Yu CS, Chen YC, Lu CH, Hwang JK. Prediction of protein subcellular localization. *Proteins.* 2006;64(3):643–651. doi: 10.1002/prot.21018.
9. Zhang RL, Zhang JP, Wang QQ. Recombinant *Treponema pallidum* protein Trp0965 activates endothelial cells and increases the permeability of endothelial cell monolayer. *PLoS One.* 2014;9(12):e115134. doi: 10.1371/journal.pone.0115134.
10. Хайруллин Р.Ф., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Белоусова А.В. Биоинформатический анализ специфических антигенов *T. pallidum* // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2012. — №5. — С. 56–64. [Khairullin R, Rotanov S, Frigo N, Belousova A. Bioinformatic analysis of *T. pallidum* specific antigens. *Vestn Dermatol Venerol.* 2012;(5):56–64. (In Russ).]
11. McGill MA, Edmondson DG, Carroll JA, et al. Characterization and serologic analysis of the *Treponema pallidum* proteome. *Infect Immun.* 2010;78(6):2631–2643. doi: 10.1128/IAI.00173-10.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рунина Анастасия Владимировна, б/с, научный сотрудник отдела лабораторной диагностики инфекций, передающихся половым путем, и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
 Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: +7 (499) 785-20-40, e-mail: bel4788@gmail.com

Старовойтова Анастасия Сергеевна, б/с, студентка факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Адрес: 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, тел.: +7 (499) 785-20-40, e-mail: starovoitova.anastasiya@mail.ru

Дерябин Дмитрий Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики инфекций, передающихся половым путем, и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: +7 (499) 785-20-40, e-mail: dgderyabin@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: (499) 785-20-40, e-mail: info@cnikvi.ru