

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ СКРЫТОМ И СЕРОРЕЗИСТЕНТНОМ СИФИЛИСЕ

Минасян М.М.<sup>1</sup>, Барычева Л.Ю.<sup>1</sup>, Аксенова Л.Ю.<sup>2</sup>, Анненкова Т.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: m.milana84@mail.ru;

<sup>2</sup>Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора», Ставрополь, e-mail: stavnipchi@mail.ru

Большое клиническое значение в современной медицине имеет поиск биологических маркеров заболевания, которые могут использоваться для оценки потенциального риска его развития и реализации его клинических фенотипов. Цель исследования: определение клинико-патогенетического значения генного полиморфизма рецепторов врожденного иммунитета в развитии скрытого и серорезистентного сифилиса. В исследование включено 100 человек с сифилитической инфекцией, в том числе 35 – с ранним скрытым сифилисом, 24 – с поздним скрытым сифилисом и 41 пациент с серорезистентным сифилисом. Установлено, что полиморфизмы генов врожденного иммунитета TLR2 Arg753Gln (rs5743708), TLR6 Ser249Pro (rs5743810) ассоциированы с развитием скрытого и серорезистентного сифилиса у пациентов Юга России. Показано, что высокий риск развития скрытых форм сифилиса и сифилиса с серорезистентностью определяется у носителей генотипов TLR2-753 Gln/Gln, TLR2-753 Arg/Gln, TLR6-249 Ser/Ser и аллеля Gln/753. Протективными свойствами обладают гомозиготные генотипы TLR2-753 Arg/Arg, TLR6 –249 Pro/Pro и аллель Pro/249. Развитие серорезистентности при сифилисе ассоциировано с генотипами 753 Arg/Gln, 753 Gln/Gln, 249 Pro/Pro и наличием аллелей Gln/753, Pro/249.

Ключевые слова: ранний скрытый сифилис, поздний скрытый сифилис, серорезистентный сифилис, генный полиморфизм, рецепторы врожденного иммунитета.

## MOLECULAR AND GENETIC PREDICTORS OF IMMUNE RESPONSE IN LATENT SYPHILIS AND SERORESISTANT

Minasyan M.M.<sup>1</sup>, Barycheva L.Yu.<sup>1</sup>, Aksenova L.Y.<sup>2</sup>, Annenkova T.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBO VO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: m.milana84@mail.ru;

<sup>2</sup>Federal State Institution of Healthcare "Stavropol anti-plague Institute of Rospotrebnadzor (Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing), Stavropol, e-mail: stavnipchi@mail.ru

Search for biological markers of disease that can be used to assess the potential risk of its development and implementation of clinical phenotypes is of great clinical value in modern medicine. The aim of the study was to determine the clinical and pathogenetic significance of genetic polymorphisms of innate immunity receptors in the development of serum resistant and latent syphilis. The study included 100 people with syphilis infection, including 35 – early latent syphilis, 24 – with late latent syphilis and 41 patients with serum resistant syphilis. It is established that polymorphisms in genes of innate immunity TLR2 Arg753Gln (rs5743708), TLR6 Ser249Pro (rs5743810) are associated with the development of the latent and serum resistant syphilis at patients in Southern Russia. It was shown that the high risk of latent forms of syphilis and syphilis with serous resistance is determined in carriers of the genotypes TLR2-753 Gln/Gln, TLR2-753 Arg /Gln, TLR6-249 Ser /Ser and Gln /753 allele. The homozygous genotypes TLR2-753 Arg/Arg, TLR6-249 Pro/Pro and allele Pro/249 possess protective properties. The development of sero-resistance in syphilis is associated with genotypes of 753 Arg/Gln, 753 Gln/Gln, 249 Pro/Pro and the presence of Gln/753, Pro/249 alleles.

Keywords: serum resistant syphilis, early latent syphilis, late latent syphilis, genetic polymorphism, innate immunity receptors.

Несмотря на снижение заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, ее уровень по-прежнему остается высоким и превышает показатели развитых европейских стран и США [1; 2]. Особенности сифилитической инфекции в последнее десятилетие определяются увеличением персистирующих скрытых и поздних форм заболевания, частым

формированием серорезистентности, сложностями диагностики и терапии вследствие неоправданно широкого использования антибактериальных средств, приводящих к формированию иммунной компрометированности и изменяющих клинику и течение инфекционного процесса [1-4].

Перспективным направлением современной медицины является поиск информативных биомаркеров персистенции инфекции и прогрессирования заболевания, позволяющих прогнозировать сценарий инфекционного процесса и своевременно осуществлять терапевтические мероприятия [5].

Актуальными для изучения при сифилисе являются рецепторы врожденного иммунитета (TLR) [6-9]. Установлено, что нарушение структуры и функции рецепторов TLR сопровождается снижением продукции ключевых интерлейкинов, обеспечивающих интенсивность реакций врожденного и адаптивного иммунитета, что лежит в основе развития инфекционного процесса [7-9].

Частоты полиморфных генов, влияющих на реализацию иммунного ответа, остаются постоянными в течение жизни и могут использоваться в качестве предикторов развития заболевания и реализации его клинических фенотипов [5].

**Цель исследования:** определение клинико-патогенетической роли TLR-рецепторов в развитии скрытого сифилиса и формировании серорезистентности.

#### **Материал и методы исследования**

Иммуногенетические исследования выполнены у 100 человек с сифилитической инфекцией, восточнославянской популяции Юга России, находившихся под наблюдением в Ставропольском краевом клиническом кожно-венерологическом диспансере (СККВД). В группу I включены 35 пациентов с ранним скрытым сифилисом, в группу II – 24 пациента с поздним скрытым сифилисом, в группу III – 41 пациент с сифилисом с серорезистентностью.

Средний возраст у пациентов в группе I составил  $35,2 \pm 1,8$  года, в группе II –  $40,9 \pm 2,09$  года, в группе III –  $41,1 \pm 1,74$  года.

Контрольную группу составили 50 здоровых жителей восточнославянской популяции Южного региона России, средний возраст –  $37,1 \pm 1,44$  года. Группы пациентов, больных сифилисом и контрольная группа имели близкий социально-экономический статус.

Типирование SNPs TLR2 и TLR6 осуществляли методом ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с выполнением амплификации интересующего участка и последующей обработкой эндонуклеазой рестрикции. В работе использовали диагностические наборы для выявления полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс» ООО НПФ «Литех», г. Москва.

Амплификацию проводили с помощью многоканального амплификатора «Герцик»

(ООО «ДНК-Технология», Россия). Разделение продуктов амплификации выполняли в 3%-ном агарозном геле методом горизонтального электрофореза с использованием комплекта оборудования BioRad Laboratories, США.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ Attestat 10.5.1., Statistica SPSS, «Калькулятор для расчета статистики».

Достоверность различий в частотах аллельных вариантов и генотипов оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, при множественных сравнениях – с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом доверительного интервала CI.

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении аллелей полиморфизма 753 Arg/Gln (rs5743708) гена TLR2 отмечено частотное преобладание дикого аллеля Arg/753 в гомозиготном состоянии как у больных сифилисом (71%), так и у здоровых респондентов (94%) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов TLR2 у больных со скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью

Ген	Аллели /генотип	Сифилис	Контрольная группа	$\chi^2$	OR (95% CI)
TLR2 -753	Arg	122/200 (0,61)	97/100 (0,97)	p<0,01	0,05 (0,015-0,158)
	Gln	78/200 (0,39)	3/100 (0,03)	p<0,01	20,7 (6,33-67,5)
	Arg/Arg	71/100 (0,71)	48/50 (0,96)	p<0,01	0,10 (0,02-0,45)
	Arg/Gln	8/100 (0,08)	1/50 (0,02)		4,26 (0,52-35,1)
	Gln/Gln	21/100 (0,21)	1/50 (0,02)	p<0,01	13,0 (1,70-90,9)

p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий  $\chi^2$  Пирсона), OR - отношение шансов, CI - 95% доверительный интервал.

При этом у пациентов со скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью установлено существенное увеличение распространенности редкого аллеля Gln/753 – 78/200 (0,39) (OR=20,7, 95% CI:6,33-67,6) по сравнению со здоровыми донорами – 3/100 (0,03). Следует отметить, что гомозиготное состояние мутантного аллеля Gln/753 у больных с сифилисом встречалось в 10 раз чаще, чем у здоровых респондентов (0,21 и 0,02, p<0,01).

Выявлено существенное увеличение риска развития скрытого и серорезистентного сифилиса у респондентов гомозиготного Gln/Gln и гетерозиготного Arg/Gln генотипов TLR2 –753 Arg/Gln (rs5743708). Относительный риск развития заболевания у носителей Gln/Gln составил 13,0 (95% CI:1,70-90,0), у резидентов Arg/Gln – 4,26 (95% CI:0,52-35,1).

У пациентов с различными клиническими вариантами заболевания установлено достоверное уменьшение частоты преобладающего в популяции аллеля Arg/753 и увеличение мутантного – Gln/753 (табл. 2).

Риск развития заболевания у обладателей Gln/753 при раннем скрытом сифилисе составил 8,1 (95% CI:2,23-29,4), при позднем скрытом – 7,46 (95% CI:1,92-23,0), у пациентов с формированием серорезистентности увеличивался в десятки раз – 65,8 (95% CI:19,1-227,1).

Среди больных со скрытым и серорезистентным сифилисом установлено уменьшение частоты встречаемости гомозигот по основному аллелю (Arg/Arg) по сравнению с контрольной группой. У больных сифилисом с формированием серорезистентности определялось частотное преобладание гомозигот по мутантному аллелю Gln/Gln (0,27 и 0,02,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов гена TLR2 у больных со скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью

Аллели /генотип	Ранний скрытый сифилис (I) n=35	Поздний скрытый сифилис (II) n=24	Серорезистентный сифилис (III) n=41	Контрольная группа (IV) n=50	$\chi^2$	OR (95% CI)
Arg	56/70 (0,80)	39/48 (0,81)	55/82 (0,67)	97/100 (0,97)	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{II-IV} < 0,01$ $p_{III-IV} < 0,01$	0,12 (0,03-0,45) <sup>1</sup> 0,13 (0,03-0,52) <sup>2</sup> 0,02 (0,004-0,05) <sup>3</sup>
Gln	14/70 (0,20)	9/48 (0,19)	27/82 (0,33)	3/100 (0,03)	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{II-IV} < 0,01$ $p_{III-IV} < 0,01$	8,1 (2,23-29,4) <sup>1</sup> 7,46 (1,92-23,0) <sup>2</sup> 65,8 (19,1-227,1) <sup>3</sup>
Arg/Arg	27/35 (0,77)	19/24 (0,79)	25/41 (0,61)	48/50 (0,96)	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,05$ $p_{III-IV} < 0,05$	0,14 (0,03-0,71) <sup>1</sup> 0,16 (0,03-0,89) <sup>2</sup> 0,07 (0,01-0,31) <sup>3</sup>
Arg/Gln	2/35 (0,06)	1/24 (0,04)	5/41 (0,12)	1/50 (0,02)		2,97 (0,26-34,1) <sup>1</sup> 2,13 (0,13-35,6) <sup>2</sup> 6,81 (0,76-60,8) <sup>3</sup>
Gly/Gln	6/35 (0,17)	4/24 (0,17)	11/41 (0,27)	1/50 (0,02)	$p_{III-IV} < 0,05$	10,2 (1,16-88,5) <sup>1</sup> 9,8 (1,03-93,2) <sup>2</sup> 17,9 (2,21-146,3) <sup>3</sup>

*p* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса),  
OR - отношение шансов, CI - 95% доверительный интервал.

Степень риска развития скрытого сифилиса и сифилиса с серорезистентностью у носителей гомозиготного генотипа полиморфизма TLR2 –753 Arg/Arg (rs5743708) оказалась крайне низкой. Вероятность реализации раннего скрытого сифилиса у гетерозигот Arg/Gln была равной 2,97 (95% CI:0,26-34,1), позднего скрытого – 2,97 (95% CI:0,26-34,1), сифилиса с серорезистентностью – 6,81 (95% CI:0,76-60,8).

Наиболее высокой оказалась вероятность развития сифилитического процесса у гомозигот по дикому аллелю Gln/Gln, при раннем скрытом сифилисе OR=10,2 (95% CI:1,16-88,5), при позднем скрытом – 9,8 (95% CI:1,03-93,2), при сифилисе с серорезистентностью – 17,9 (95% CI:1,21-146,3).

Ранее было показано, что полиморфизм TLR2 Arg753Gln связан с повышенным

риском туберкулеза, а также высокой вероятностью развития инфекционного эндокардита, стафилококковой инфекции и проказы [9-11].

Работы по исследованию генного полиморфизма rs5743708 (Arg753Gln) при сифилисе единичны. Полученные нами результаты согласуются с результатами С.М. Marra et al. (2014), свидетельствующими о преобладании пациентов с генотипом TLR2\_2258GA в группах с клинически манифестным или асимптомным нейросифилисом [12].

Значение TLR2 при сифилитической инфекции была подтверждено в экспериментальных исследованиях, свидетельствующих о том, что однонуклеотидные мутации TLR2 способны уменьшать активацию макрофагов при взаимодействии с антигеном бледной трепонемы TrN47 [12].

Ранее было установлено, что исследуемый участок Arg753Gln расположен в пределах TIR-домена рецептора TLR2, локализующегося в цитозоле, и его конфигурация влияет на развитие инфекций [7; 11; 12].

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма TL6 – 249 Ser/Pro (rs5743810) не выявил достоверных отличий в распространенности дикого Ser/249 и мутантного Pro/249 аллелей у пациентов со скрытым и серорезистентным сифилисом (табл. 3).

Однако вероятность развития заболевания увеличивалась у резидентов аллеля Ser/. Относительный риск развития сифилиса для обладателей гетерозиготного генотипа Pro/Ser был равным 1,34 (95% CI: 0,67-2,70), для резидентов гомозиготного Ser/Ser – 2,07 (95% CI: 0,78-5,49).

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов TLR6 у больных со скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью

Ген	Аллели /генотип	Сифилис	Контрольная группа	$\chi^2$	OR (95% CI)
	Ser	83/200 (0,42)	30/100 (0,3)		1,65 (0,99-2,76)
	Pro	117/200 (0,58)	70/100 (0,7)		0,60 (0,36-1,00)
	Ser/Ser	22/100 (0,22)	6/50 (0,12)		2,07 (0,78-5,49)
	Pro/Ser	43/100 (0,43)	18/50 (0,36)		1,34 (0,67-2,70)
	Pro/Pro	35/100 (0,35)	26/50 (0,52)	p<0,05	0,50 (0,25-0,99)

*p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий  $\chi^2$  Пирсона), OR - отношение шансов, CI - 95% доверительный интервал.*

При этом наблюдалось достоверное уменьшение распространенности гомозиготного генотипа Pro/Pro у пациентов со скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью (0,35 и 0,52, p<0,05).

У пациентов с развитием серорезистентности чаще, чем у здоровых респондентов,

определялось носительство дикого аллеля Ser/249 (0,46 и 0,30,  $p < 0,05$ ), реже мутантного – Pro/249 (0,54 и 0,70,  $p < 0,05$ ). Менее распространенным оказался и гомозиготный по мутантному аллелю генотип Pro/Pro (0,27 и 0,52,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

При раннем скрытом сифилисе редко определялся гетерозиготный вариант Ser/Pro. Однако гетерозигот Ser/Pro оказалось существенно больше среди пациентов с поздним скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью, для этих пациентов степень риска развития заболевания составила 2,10 (95% CI: 0,78-5,65) и 2,06 (95% CI: 0,89-4,78) соответственно.

Таблица 4

Распределение частот аллелей и генотипов гена TLR6 у больных со скрытым сифилисом и сифилисом с серорезистентностью

Аллели /генотип	Ранний скрытый сифилис (I) n=35	Поздний скрытый сифилис (II) n=24	Серорезистентный сифилис (III) n=41	Контрольная группа (IV) n=50	$\chi^2$	OR (95% CI)
Ser	24/70 (0,34)	21/48 (0,44)	38/82 (0,46)	30/100 (0,3)	$p_{III-IV} < 0,05$	1,22 (0,63-2,30) <sup>1</sup> 1,82 (0,89-3,20) <sup>2</sup> 2,01 (1,10-3,71) <sup>3</sup>
Pro	46/70 (0,66)	27/48 (0,56)	44/82 (0,54)	70/100 (0,7)	$p_{III-IV} < 0,05$	0,82 (0,43-1,58) <sup>1</sup> 0,55 (0,22-1,12) <sup>2</sup> 0,50 (0,27-0,91) <sup>3</sup>
Ser/Ser	11/35 (0,31)	3/24 (0,13)	8/41 (0,19)	6/50 (0,12)		3,36 (1,11-10,22) <sup>1</sup> 1,05 (0,24-4,60) <sup>2</sup> 1,78 (0,56-5,62) <sup>3</sup>
Ser/Pro	8/35 (0,23)	13/24 (0,54)	22/41 (0,54)	18/50 (0,36)	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$	0,53 (0,20-1,40) <sup>1</sup> 2,10 (0,78-5,65) <sup>2</sup> 2,06 (0,89-4,78) <sup>3</sup>
Pro/Pro	16/35 (0,46)	8/24 (0,33)	11/41 (0,27)	26/50 (0,52)	$p_{III-IV} < 0,05$	0,78 (0,33-1,85) <sup>1</sup> 0,46 (0,17-1,22) <sup>2</sup> 0,34 (0,14-0,82) <sup>3</sup>

*p* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса),  
OR - отношение шансов, CI - 95% доверительный интервал.

Гомозиготный генотип Ser/Ser чаще встречался при раннем скрытом сифилисе (OR = 3,36, CI: 1,11-10,22) и сифилисе с серорезистентностью (OR = 1,78, CI: 0,56-5,62).

Известно, что ген TLR6 расположен на длинном плече 13 хромосомы (4p13), кодирует рецептор, состоящий из 796 аминокислот, способный распознавать микробные паттерны грибов и грамположительных бактерий и инициировать активацию фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) посредством адаптерных белков MyD88 и TRAF6 [13]. В результате синтезируются IL1, IL2, IL6, TNF $\alpha$ , имеющие провоспалительный потенциал и стимулирующие иммунный ответ.

В ряде зарубежных публикаций показана связь между SNP TLR6 и развитием инфекционного процесса. Выявлено, что SNP T1932G (A644A) коррелирует с измененной

секрецией IF $\gamma$  в ответ на стимуляцию мононуклеарных клеток периферической крови вирусом кори [13], тогда как как C745T является фактором риска развития инвазивного аспергиллеза [14].

Установлено, что SNP TL6 –249 Ser/Pro (rs5743810) инициирует высвобождение IF $\gamma$  после введения вакцины BCG [15]. У носителей Ser/Ser установлен низкий уровень IL6, что уменьшает интенсивность иммунного ответа.

### **Выводы**

1. Полиморфизмы генов врожденного иммунитета TLR2 Arg753Gln (rs5743708), TLR6 Ser249Pro (rs5743810) ассоциированы с развитием скрытых форм сифилиса и сифилиса с серорезистентностью у пациентов Юга России.

2. Молекулярно-генетическими маркерами повышенного риска развития скрытых форм сифилиса и сифилиса с серорезистентностью являются генотипические варианты 753 Arg/Gln и 753 Gln/Gln, 249 Pro/Pro, а также наличие аллелей Gln/753, Pro/249. Протективными свойствами обладают гомозиготные генотипы TLR2-753 Arg/Arg, TLR6 – 249 Pro/Pro и аллель Pro/249.

3. Факторами риска развития серорезистентности при сифилисе является носительство аллелей Gln/753, Pro/249 и генотипов 753 Arg/Gln и 753 Gln/Gln, 249 Pro/Pro.

### **Список литературы**

1. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2004-2014 гг. / А.А. Кубанова и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 24-31.
2. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Асхаков М.С. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? // Medicus. – 2015. – № 1. – С. 12-14.
3. Актуальные аспекты первичной заболеваемости сифилисом в республике Башкортостан на основе динамики многолетних показателей / А.Б. Латыпов и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Вып. 18. – № 12. – С. 102-106.
4. Эпидемиология сифилиса в современных условиях / Н.Н. Потекаев и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 1. – С. 22-34.
5. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике // Биомедицинская химия. – 2009. - Т. 55, вып. 4. – С. 425-440.
6. Mukherjee S., Karmakar S., Prasad S., Babu S. TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review // Braz. J. Infect. Dis. 2016. Vol. 20. № 2. P. 193-204. doi: org/10.1016/j.bjid.2015.10.011.
7. Skevaki C., Pararas M., Kostelidou K. et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-

like receptors and susceptibility to infectious diseases / C. Skevaki, M. Pararas, K. Kostelidou [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* 2015. Vol. 180. № 2. P. 165-177.

8. Trejo-de la O.A., Hernández-Sancén P., Maldonado-Bernal C. Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer // *Genes. Immun.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 199-209.

9. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer // *J. Interferon Cytokine Res.* 2013. Vol. 33. № 9. P. 467-484. doi: 10.1089/jir.2012.0140.

10. Ahmad-Nejad P., Denz C., Zimmer W. et al. The presence of functionally relevant toll-like receptor polymorphisms does not significantly correlate with development or outcome of sepsis // *Genet Test Mol. Biomarkers.* 2011. Vol. 15. P. 645-651.

11. Xiong Y., Song C., Snyder G.A. et al. Arg753Gln polymorphism inhibits Toll-like Receptor (TLR) 2 tyrosine phosphorylation, dimerization with TLR6 and myeloid differentiation primary response protein 88 recruitment // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. P. 38327-38337.

12. Marra C.M., Sahi S.K., Tantalo L.C. et al. Toll-like Receptor Polymorphisms Are Associated with Increased Neurosyphilis Risk // *Sex. Transm. Dis.* 2014. Vol. 41 (7). P. 440-446.

13. Cameron C.E. The *T. pallidum* outer membrane and outer membrane proteins // *Pathogenic Treponema: Molecular and Cellular Biology* / ed.: J.D. Radolf, S.A. Lukehart. – Norwich, UK: Caister Academic Press, 2006. P. 237-266.

14. Desrosiers D.C., Anand A., Luthra A. et al. TP0326, a *Treponema pallidum*  $\beta$ -barrel assembly machinery A (BamA) orthologue and rare outer membrane protein // *Mol. Microbiol.* 2011. Vol. 80. P. 1496-1515.

15. Randhawa A.K., Shey M.S., Keyser A. et al. Association of Human TLR1 and TLR6 Deficiency with Altered Immune Responses to BCG Vaccination in South African Infants // *PLOS Pathog.* 2011. Vol. 7. e1002174.