



Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа

Н. К. Левчик, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

Н. В. Зильберберг, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mai.ru

М. В. Пономарева, ORCID: 000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

О. А. Белых, ORCID: 0000-0002-0753-9186, entasy@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Резюме. С целью изучения иммунопатогенеза и поиска новых биомаркеров для оценки активности сифилитической инфекции были проанализированы B1-клетки, отвечающие за базальную защиту, первичную иммунореактивность и выработку антител широкой специфичности, и оценена частота выявления различных аутоантител. B1-клетки являются врожденной субпопуляцией B-клеток эмбрионального кроветворения, отвечающей за выработку естественных/натурализмических антител в отсутствие экзогенной стимуляции. Защитная функция B1-клеток состоит в обеспечении защиты в течение lag-фазы, латентного периода, необходимого для развертывания механизмов адаптивного/приобретенного иммунитета при встрече с инфекционным агентом, и в регуляции последующих иммунных реакций. B1-клетки производят антитела, которые связываются с низкой аффинностью с микробными структурами, общими для различных патогенов. Последующий контакт с антигеном приводит к повышению аффинности, увеличению титра антител и формированию их устойчивого уровня. Уровни B1-клеток ($CD19^+CD5^+$) в периферической крови были исследованы методом проточной цитометрии у 96 больных сифилисом. Увеличение пропорции B1-клеток среди всех B-лимфоцитов было зарегистрировано у 44% (95% ДИ 34-55%) пациентов. Достоверных различий в зависимости от клинической формы заболевания, пола, возраста, коинфицирования ВИЧ, реакции Яриша – Герксгеймера и титров антител нетропонемных тестов не наблюдалось. Статистически значимой корреляции между B1-клетками и другими субпопуляциями B- и T-клеток выявлено не было. Антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности и кардиолипину выявлялись значительно чаще, чем антитела к митохондриальному антигену M2, модифицированному цитруллинированному виментину, циклическому цитруллинированному пептиду, ядерным антигенам, миелопероксидазе, протеиназе 3, Fc-части иммуноглобулина G. В целом результаты свидетельствуют о том, что B1-клетки и антитела фосфолипидной специфичности участвуют в иммунном ответе при сифилисе. Улучшение понимания иммунного ответа на бледную трепонему может помочь в разработке новых диагностических подходов.

Ключевые слова: сифилис, *Treponema pallidum*, B1-клетки, $CD19^+CD5^+$ клетки, проточная цитометрия, естественные антитела, аутоимманные антитела, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, антитела к кардиолипину, антифосфолипидные антитела.

Для цитирования: Левчик Н. К., Зильберберг Н. В., Пономарева М. В., Белых О. А. Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа // Лечачий Врач. 2022; 4 (25): 33-37. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.006

Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response

Nadezhda K. Levchik, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

Nataliya V. Zilberberg, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mai.ru

Marina V. Ponomareva, ORCID: 000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

Olga A. Belykh, ORCID: 0000-0002-0753-9186, entasy@mail.ru

State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

Abstract. For the purpose of studying the immunopathogenesis and the search for novel biomarkers for the assessment of syphilitic infection activity, we analyzed B1 cells, that are responsible for basal protection and primary immune reactivity and for generating broad specificity antibodies, and estimated the frequency of occurrence of different autoantibodies. B1 cells are an innate subpopulation of

B cells in the fetal hematopoiesis responsible for natural antibody production in the absence of exogenous stimulation. The protective function of B1 cells is to provide protection during the lag phase, the latent period necessary for the deployment of adaptive/acquired immunity mechanisms upon encountering an infectious agent, and in the regulation of subsequent immune responses. B1 cells produce antibodies that bind with low affinity to microbial structures common to various pathogens. Subsequent contact with the antigen leads to an increase in affinity, an increase in antibody titer and the formation of their stable level. Peripheral blood levels of B1(CD19⁺CD5⁺) cells were evaluated using flow cytometry in 96 patients with syphilis. Elevated proportions of B1 cells relative to all B lymphocytes have been documented in 44% (95% CI 34–55%) patients. No significant difference was seen regarding clinical form of the disease, gender, age, HIV coinfection, Jarisch – Herxheimer reaction, and antibody titres of non-treponemal tests. There was no statistical correlation between B1 cells and other B- and T-cell subsets. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin were detected more frequently than antibodies against mitochondrial antigen M2, modified citrullinated vimentin, cyclic citrullinated peptide, nuclear antigens, myeloperoxidase, proteinase 3, Fc portion of immunoglobulin G. Overall, the results indicate that B1 cells and phospholipid-specific antibodies are involved in the immune response in syphilis. Improving understanding of the immune response to *Treponema pallidum* may help develop new diagnostic approaches.

Keywords: syphilis, *Treponema pallidum*, B1 cells, CD19⁺CD5⁺ cells, flow cytometry, natural antibodies. auto-antibodies, oxidized low-density lipoprotein, cardiolipin, anti-phospholipid antibodies.

For citation: Levchik N. K., Zilberberg N. V., Ponomareva M. V., Belykh O. A. *Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response* // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 33-37. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.006

В настоящее время остаются актуальными вопросы оценки иммунного ответа на заражение сифилитической инфекцией. Формирование теоретических основ иммунопатогенеза необходимо как для понимания закономерностей течения патологического процесса, так и для совершенствования иммунодиагностики инфекций. От правильности оценки клинико-лабораторных аспектов заболевания в значительной степени зависят успех терапии и предотвращение развития осложнений. Нетрепонемные тесты, использующиеся в настоящее время для оценки активности заболевания и контроля эффективности терапии при сифилисе, не обладают достаточной диагностической точностью, и необходим поиск новых биологических маркеров.

B1-клетки являются врожденной субпопуляцией В-клеток эмбрионального кроветворения, отвечающей за выработку естественных/натуральных антител в отсутствие экзогенной стимуляции. Натуральные антитела являются конститтивным компонентом крови, формирующимся еще в prereнатальном периоде и сохраняющимся на протяжении всей жизни. Уникальность B1-клеток заключается в создании постоянного фона предшествующих антител, выполняющих две основные функции: защитную и гомеостатическую.

Защитная функция B1-клеток состоит в обеспечении защиты в течение lag-фазы, латентного периода, необходимого для развертывания механизмов адаптивного/приобретенного иммунитета при встрече с инфекционным агентом, и в регуляции последующих иммунных реакций. B1-клетки производят антитела, которые связываются с низкой аффинностью с микробными структурами, общими для различных патогенов. Последующий контакт с антигеном приводит к повышению аффинности, увеличению титра антител и формированию их устойчивого уровня.

Гомеостатическая функция B1-клеток заключается в удалении мертвых и умирающих клеток и клеточного дебриса, содержащих потенциально провоспалительные и/или токсичные молекулы. Тем самым осуществляется профилактика аутоиммунного воспаления, связанного с апоптотическим клеточным детритом [1].

B1-клетки являются полиреактивными, что обеспечивается их способностью к распознаванию антигенов, являющихся общими для инфекционных патогенов и человеческого организма, например, таких как молекулы фосфатидилхолина или фосфорилхолина [1]. Кроме того, антитела, секрециируемые B1-клетками, способны связывать иммуноглобулины человека, одноцепочечную или двухцепочечную ДНК, белки цитоскелета (виментин, тяжелую цепь немышечного миозина IIА, филамин В и колифин-1), кардиолипин и окисленный липопротеин низкой плотности, а также молекулы бактериальных антигенных капсул и токсинов (полисахарида *S. pneumoniae*, суперантigen белка A *S. aureus*), вирусных и грибковых оболочек [2].

Автоантитела различной специфичности выявляются при некоторых вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваниях [3]. Выявление антител к кардиолипину у больных сифилисом позволяет предположить участие B1-клеток в реализации иммунного ответа [4]. Однако в настоящее время отсутствуют опубликованные работы, посвященные изучению роли B1-клеток при сифилисе. Целью данного исследования было изучение содержания B1-лимфоцитов в крови больных сифилисом во взаимосвязи с клиническими, иммунологическими и лабораторными особенностями и изучение частоты выявления различных аутоиммунных антител.

Методы исследования

В исследование были включены 96 пациентов, серопозитивных по сифилису, поступивших в отделение венерологии клиники Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ). Клиническая форма устанавливалась согласно существующим клиническим рекомендациям, 25 пациентам при установлении диагноза была выполнена люмбальная пункция. Информация о диагнозе и клинико-лабораторных характеристиках пациента была получена из историй болезни. Забор крови для исследования был выполнен в начале специфической терапии, у 22 пациентов также на 18-20 день лечения.

Идентификацию В1-клеток осуществляли цитофлюориметрическим методом как субпопуляцию лимфоцитов CD19⁺CD5⁺. Также определяли содержание В2-клеток (CD19⁺CD5⁻), В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺), Т-хеллеров (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), NK-клеток (CD3⁻CD16⁺56⁺). К выделенным градиентным центрифугированием мононуклеарам применяли метод прямого иммунофлюоресцентного окрашивания с использованием коммерческих лизирующих/фикссирующих и промывающих растворов и панели моноклональных антител (Beckman Coulter). Контрольные пробы инкубировали с FITC-меченными или PE-меченными иммуноглобулинами соответствующего изотипа (Beckman Coulter). Цитофлюориметрию осуществляли на проточном цито-флюориметре Epics XL (Beckman Coulter), при этом зарегистрировали суммарно не менее 10 000 событий. Данные анализировали в рамках программного обеспечения.

Для исследования содержания в крови антител к аутоантгенам применяли иммуноферментный анализ с использованием коммерческих наборов для определения антител к кардиолипину, нуклеарным антигенам, миелопероксидазе, протеиназе 3, модифицированному цитруллинированному виментину, циклическим цитруллинированным пептидам, митохондриальному антигену M2 (ORGenTec Diagnostika), окисленным липопротеинам низкой плотности (Human GmbH), а также нефелометрический метод с использованием автоматического анализатора BN ProSpec (Siemens) для определения антител к Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор).

Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы Medcalc 12.2 (MedCalcSoftwarebvba, Бельгия). Сравнительный

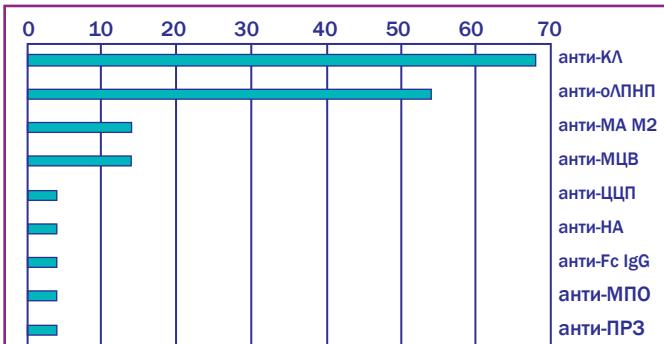


Рис. 2. Частота выявления диагностически значимых уровней антител к аутоантгенам у больных сифилисом (%). Антитела: анти-КЛ – к кардиолипину, анти-оЛПНП – к окисленным липопротеинам низкой плотности, анти-МА М2 – к митохондриальному антигену М2, анти-МЦВ – к модифицированному цитруллинированному виментину, анти-ЦЦП – к циклическим цитруллинированным пептидам, анти-НА – нуклеарным антигенам, анти-Fc IgG – к ревматоидному фактору, анти-МПО – к миелопероксидазе, анти-ПРЗ – к протеиназе 3 [данные получены авторами] / The frequency of detection of diagnostically significant levels of antibodies to autoantigens in patients with syphilis (%). Antibodies: ACA [anti-KL] – to cardiolipin, anti-OxLDL [anti-oLDL] – to oxidized low-density lipoproteins, AMA-M2 [anti-MA M2] – to mitochondrial antigen M2, Anti-MCV [anti-MCV] – to modified citrullinated vimentin, anti-CCP [anti-CCP] – to cyclic citrullinated peptides, ANA [anti-NA] – to nuclear antigens, Anti-Human IgG (RFs) [anti-Fc IgG] – to rheumatoid factor, anti-MPO [anti-MPO] – to myeloperoxidase, Anti-proteinase 3 antibodies [anti-PR3] – to proteinase 3 [data obtained by the authors]

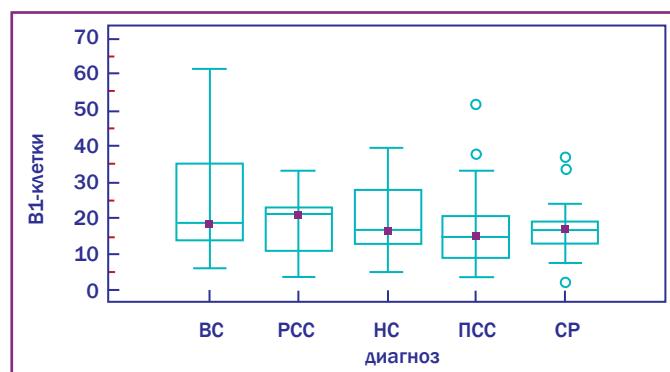


Рис. 1. Распределение содержания популяции B1(CD19⁺CD5⁺)-клеток в периферической крови больных сифилисом при различных клинических формах (% общих B-клеток). Интервал распределения у здоровых лиц 4,1–17,5% [5]. Отмечены медиана, межквартильный размах, минимум/максимум. BC – вторичный сифилис, PCC – ранний скрытый сифилис, HC – нейросифилис, ПСС – поздний скрытый сифилис, СР – серорезистентный сифилис [5] [данные получены авторами] / Distribution of B1(CD19⁺CD5⁺) cell population content in the peripheral blood of patients with syphilis in various clinical forms (% of total B-cells). Distribution interval in healthy individuals 4,1–17,5% [5]. Median, interquartile range, minimum/maximum are marked. SS [BC] – secondary syphilis, ELS [PCC] – early latent syphilis, NS [HC] – neurosyphilis, LLS [ПСС] – late latent syphilis, SRS [СР] – serological resistant syphilis [5] [data obtained by the authors]

анализ количественных признаков выполнен с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Повторные измерения проанализированы с помощью критерия Уилкоксона. Сравнения качественных признаков проводились критерием χ^2 с корректировкой уровня значимости для выявления существенно различных пар при множественном сравнении с помощью процедуры Бонферрони – Холма. Для всех статистических критериев ошибки первого рода устанавливались равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

Было обследовано 56 мужчин и 40 женщин, больных сифилисом, медиана возраста – 34 (26–44) года. Распределение случаев по диагнозам составило: вторичный сифилис (20), скрытый ранний сифилис (9), нейросифилис (11), скрытый поздний сифилис (36), серорезистентный сифилис (20). Сопутствующая ВИЧ-инфекция диагностирована у 8 обследованных: скрытый ранний сифилис (2), скрытый поздний сифилис (3), серорезистентный сифилис (3).

На рис. 1 представлено распределение показателей содержания B1(CD19⁺CD5⁺)-клеток в периферической крови больных сифилисом при различных клинических формах заболевания (в % от общих B-клеток). Статистически значимых отличий распределения не выявлено ($p = 0,31$). Данные были проанализированы в сравнении с референтными пределами, определенными для здоровых лиц: 4,1–17,5% [5]. При всех клинических формах значительная доля пациентов имела

Таблица
Клинико-лабораторные данные больных сифилисом в зависимости от содержания B1(CD5⁺)-клеток в периферической крови [таблица составлена авторами] / Clinical and laboratory data of patients with syphilis depending on the content of B1(CD5⁺) cells in peripheral blood [table compiled by the authors]

| | B1-лимфоциты (% от В-лимфоцитов) | | | |
|--|---|-----------------------|----------------------------|----------|
| | ниже нормы (n = 4) | норма (n = 50) | выше нормы (n = 42) | p |
| Пол мужчины (n = 56) женщины (n = 40) | 2 2 | 28 21 | 26 17 | 0,92 |
| Возраст, Me (25-75 процентиль) | 35 (28-42) | 32 (22-47) | 34 (23-43) | 1,0 |
| ВИЧ-инфекция ВИЧ (+) (n = 8) ВИЧ (-) (n = 88) | 0 4 | 2 48 | 6 37 | 0,18 |
| Реакция микропреципитации отрицательная (n = 18) ≤ 1:4 (n = 37) 1:8-1:16 (n = 19) ≥ 1:32 (n = 18) | 2 1 1 0 | 8 22 5 10 | 8 14 13 8 | 0,20 |
| Реакция обострения на начало антибиотикотерапии есть (n = 20) нет (n = 76) | 0 4 | 11 39 | 9 33 | 0,58 |

значения выше верхнего предела: вторичный сифилис (50%), скрытый ранний сифилис (50%), нейросифилис (36%), скрытый поздний сифилис (35%), серорезистентный сифилис (50%). Значения меньше нижнего предела были выявлены всего у 4% обследованных.

В таблице представлены данные сравнительного анализа содержания B1(CD5⁺)-клеток в зависимости от клинико-лабораторных данных пациента (пол, возраст, коинфицирование ВИЧ, наличие реакции обострения, результаты реакции микропреципитации). Статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Исследование изменения содержания B1-клеток в динамике специфической терапии (18-21 день) было выполнено у 22 пациентов, в том числе вторичный сифилис (5), ранний скрытый сифилис (4), нейросифилис (2), поздний скрытый сифилис (10), серорезистентный сифилис (1). Анализ парных показателей выявил отсутствие статистически значимой тенденции в изменении показателей в конце курса терапии по сравнению с исходным значением ($p = 0,88$). Изменения носили разнонаправленный характер, у половины пациентов они были выражены значительно (больше 30% от исходного значения), выраженность изменения не зависела от направленности ($p = 0,10$) и клинической формы заболевания ($p = 0,79$).

Анализ корреляции не выявил статистически значимых связей между уровнями B1-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток (B2-клетки, $p = 0,46$; Т-хелперы, $p = 0,87$; Т-цитотоксические лимфоциты, $p = 0,99$; NK-клетки, $p = 0,82$), кроме слабой отрицательной связи с В-клетками памяти ($r = -0,32$, $p = 0,002$).

Наличие в крови антител к различным аутоантигенам было изучено у 28 пациентов, в том числе с вторичным сифилисом (11), ранним скрытым сифилисом (5), нейросифилисом (2), поздним скрытым сифилисом (7), серорезистентным сифилисом (3).

На рис. 2 показана частота выявления диагностически значимых уровней антител к аутоантигенам у больных сифилисом. Достоверно чаще ($p < 0,00$) встречались антитела к кардиолипину (68%) и окисленным липопротеинам низкой плотности (54%), чем к остальным исследованным антигенам – митохондриальному антигену М2 (14%), модифицированному цитруллинированному виментину (14%), циклическим цитруллинированным пептидам (4%), нуклеарным антигенам (4%), миелопероксидазе (4%), протеиназе 3 (4%), к Fc-фрагменту IgG (4%).

Обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что при сифилитической инфекции у значительной части (34-55%) обследованных наблюдаются изменения в структуре В-лимфоцитов, заключающиеся в значительном увеличении относительного содержания CD19⁺CD5⁺ субпопуляции. При этом почти в трети таких случаев наблюдается значительное повышение, более чем вдвое превышающее верхний предел показателя, полученный у практически здоровых лиц [5]. В исследованиях показано, что фенотип CD19⁺CD5⁺ не является абсолютно специфичным для B1-клеток и может быть также обнаружен на активированных B2-клетках [6], но их значительный вклад в общий пул CD19⁺CD5⁺ клеток маловероятен. Увеличение пропорции B1-клеток ранее было показано при аутоиммунных заболеваниях, для которых участие данной популяции в иммунопатогенезе считается доказанным [7]. Поэтому можно предположить, что B1-клетки участвуют в иммунном ответе при сифилитической инфекции. Для уточнения их роли требуются дальнейшие исследования.

Повышенное содержание B1-клеток одинаково часто выявлялось при различных клинических формах (вторичный сифилис, ранний и поздний скрытый сифилис, нейросифилис и состояние серорезистентности) и не было ассоциировано с наличием реакции обострения на начало антибиотикотерапии и титрами реакции микропреципитации на момент госпитализации. Связь с полом, возрастом, сопутствующей ВИЧ-инфекцией также отсутствовала. Данные результаты свидетельствуют о том, что реактивность B1-клеток носит индивидуальный характер и определяется персональными особенностями пациента.

Индивидуальность реакции B1-клеток также подтверждается тем, что при исследовании динамики изменения показателей в процессе специфической терапии (за 18-20 дней) наблюдались разнонаправленные изменения, имеющие разную степень выраженности.

Отсутствие выраженной корреляции между B1-клетками и другими популяциями лимфоцитов может указывать на относительную обособленность B1-звена иммунной системы.

В настоящем исследовании у значительного числа больных сифилисом в крови были выявлены диагностически значимые уровни антител к кардиолипину и окисленным

липопротеинам низкой плотности, тогда как другие аутоантитела из возможного спектра В1-клеток встречались не чаще, чем в общей популяции (антитела к митохондриальному антигену М2, модифицированному цитруллинированному виментину, циклическим цитруллинированным пептидам, нуклеарным антигенам, Fc-фрагменту IgG, миелопероксидазе, протеиназе 3). Полученные данные свидетельствуют об избирательности вовлечения в иммунный ответ при сифилисе В-клеток с определенной антигенраспознавающей специфичностью, несмотря на наличие биологической предрасположенности к перекрестным реакциям. Синтез антител к кардиолипину, отличающихся по своей природе от реагиновых антител, определяемых в нетривиальных тестах, был продемонстрирован в предыдущих исследованиях [8], тогда как сведения о продукции антител к окисленным липопротеинам низкой плотности при сифилитической инфекции ранее не публиковались и нами представлены впервые.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы участия В1-клеток и антител фосфолипидной специфичности в иммунном ответе при сифилитической инфекции, и дальнейшее изучение их роли может быть полезно для понимания иммунопатогенеза заболевания и поиска новых биологических маркеров активности патологического процесса. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Rothstein T. L., Griffin D. O., Holodick N. E., Quach T. D., Kaku H. Human B-1 cells take the stage // Ann N Y Acad Sci. 2013; 1285: 97-114.
2. Darwiche W., Gubler B., Marolleau J.-P., Ghamlouch H. Chronic Lymphocytic Leukemia B-Cell Normal Cellular Counterpart: Clues from a Functional Perspective // Front. Immunol. 2018; 9: 683.
3. Rivera-Correa J., Rodriguez A. Divergent roles of anti-self antibodies during infection // Trends Immunol. 2018; 39: 515-522.
4. Bernard C., de Moerloose P., Tremblet C., Reber G., Didierjean L. Biological true and false serological tests for syphilis: Their relationship with anticardiolipin antibodies // Dermatologica. 1990; 180: 151-153.
5. Хайдуков С. В., Зуровчак А. В., Тотолян А. А., Черешнев В. А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология. 2009; 11 (2-3): 227-238.
[Khaidukov S. V., Zurochka A. V., Totolian Areg A., Chereshnev V. A. Major and lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values, as assayed by multi-colour cytometry // Med. Immunol. 2009; 11 (2-3): 227-238.]
6. Holodick N. E., Rodríguez-Zhurbenko N., Hernández A. M. Defining Natural Antibodies // Front Immunol. 2017; 8: 872.
7. Duan B., Morel L. Role of B-1a cells in autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2006; 5, 403-408.
8. Wright D. J., Doniach D., Lessof M. H., Turk J. L., Grimble A. S., Catterall R. D. New antibody in early syphilis // Lancet. 1970; 1 (7650): 740-743.

Сведения об авторах:

Левчик Надежда Константиновна, к.м.н., доцент, заведующая научным клиническим отделом сифилидологии и ИППП

Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; nlevchik@gmail.com

Зильберберг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; zilberberg@mai.ru

Пономарева Марина Владиславовна, к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; marpo08@mail.ru

Белых Ольга Александровна, к.б.н., научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; entasy@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda K. Levchik, MD, Associate Professor, Head of the Clinical Department of Syphilidology and Sexually Transmitted Infections at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; nlevchik@gmail.com

Nataliya V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; zilberberg@mai.ru

Marina V. Ponomareva, PhD (Biol.), Senior Researcher of the Department of Laboratory Medicine at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; marpo08@mail.ru

Olga A. Belykh, PhD (Biol.), Researcher of the Department of Laboratory Medicine at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; entasy@mail.ru

Поступила/Received 10.02.2022

Принята в печать/Accepted 02.03.2022