

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:578.825.111-078

Марданлы С.Г.^{1,2}, Арсеньева В.А.¹, Марданлы С.С.¹, Ротанов С.В.^{1,2,3}, Амелина Е.А.¹

СИНХРОННАЯ ДЕТЕКЦИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ ОСНОВНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

¹ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск Московская обл.;

²ГОУ ВО МО ГГТУ, г. Орехово-Зуево Московская обл.;

³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Разработан новый оригинальный отечественный набор реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль» для определения антител (IgG — комплект № 1 и IgM — комплект № 2) к основным возбудителям герпесвирусных инфекций (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV) в формате линейного иммуноблоттинга. Проведены предварительные клинические испытания с использованием 319 сывороток крови: ВИЧ-инфицированных (n = 128), беременных (n = 86) и людей, проходивших лечение или диагностическое обследование (n = 105). В отношении каждого инфекционного агента проведены исследования в ИФА и линейном иммуноблоттинге с новым набором и его аналогами германского производства, рассчитаны показатели диагностической информативности по ГОСТ Р 53022.3—2008. Полученные данные позволили начать регистрацию в Российской Федерации нового набора реагентов, предназначенного для синхронного скрининга моноспецифических антител к основным возбудителям герпесвирусных инфекций человека, установления активности проявления инфекции и сроков инфицирования некоторыми из них.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; линейный иммуноблоттинг; ИФА; клиническая информативность.

Для цитирования: Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Марданлы С.С., Ротанов С.В., Амелина Е.А. Синхронная детекция серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций человека. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (1): 35-40. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-1-35-40>

Mardanly S.G.^{1,2}, Arsenieva V.A.¹, Mardanly S.S.¹, Rotanov S.V.^{1,2,3}, Amelina E.A.¹

THE SYNCHRONOUS DETECTION OF SEROLOGICAL MARKERS OF MAIN HERPES VIRAL HUMAN INFECTIONS

¹The closed corporation "ECOLab", Elektrogorsk, Moscow oblast, Russia

²The state educational institution of higher education "The state humanitarian technological university", 142611 Orekhovo-Zuyevo of the Moscow oblast, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of Minzdrav of Russia, Moscow

The new original national set of reagents "Line-Blot human herpesvirus-profile" was developed to detect antibodies (IgG - set 1 and IgM - set 2) to main agents of herpesvirus infections (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV) in the format of linear immunoblotting. The preliminary clinical trials were implemented using 319 samples of blood serum: HIV-infected patients (n=128), pregnant women (n=86) and persons undergoing treatment or diagnostic examination (n=105). In the case of every infection agent analyzes were implemented using enzyme-linked immunosorbent assay and linear immunoblotting with new set and its analogues of German manufacturer. The indices of diagnostic informativeness were calculated according GOST R 53022.3-2008. The obtained data permitted to begin registration in the Russian Federation the new set of reagents intended to synchronous screening of mono-specific antibodies to main agents of human herpesviral infections and establishment of activity of manifestation of infection and time of infection by some of them.

Key words: herpesviral infections; linear immunoblotting; enzyme-linked immunosorbent assay; clinical informativeness.

For citation: Mardanly S.G., Arsenieva V.A., Mardanly S.S., Rotanov S.V., Amelina E.A. The synchronous detection of serological markers of main herpes viral human infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63 (1): 35-40. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-1-35-40>

For correspondence: Mardanly S.G., doctor of medical sciences, academician of the Russian academy of medical technical sciences, professor of the chair of pharmacology and pharmaceutical disciplines of the state educational institution of higher education "The state humanitarian technological university". e-mail: ekolab-president@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.08. 2017
Accepted 01.09.2017

Введение. Согласно обновленной классификации Международного комитета таксономии вирусов (ICTV), семейство *Herpesviridae* включает около 120 видов

ДНК-вирусов, подразделяемых на 3 подсемейства: α-, β- и γ-герпесвирусов [1], представители которых различаются по тропности к поражаемым ими клеткам макроорганизма, структуре генома, характеру репродукции, молекулярно-биологическим и иммунологическим особенностям [2]. Восемь вирусов этого семейства патогенны для человека. Из подсемейства α-герпесвирусов к числу патогенных относят: вирусы простого герпеса

Для корреспонденции: Марданлы Сейфаддин Гашимович, д-р мед. наук, акад. АМТН, проф. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет»; ekolab-president@mail.ru

1-го и 2-го типа (HSV-1 и HSV-2, или human herpes virus — HHV-1 и HHV-2) и вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV, или HHV-3); из β -подсемейства: цитомегаловирус (CMV или HHV-5), вирус герпеса 6-го типа (HHV-6), являющийся возбудителем внезапной экзантемы и ассоциирующийся с синдромом хронической усталости, и вирус герпеса 7-го типа (HHV-7), также выявляемый у больных с синдромом хронической усталости; из подсемейства γ : вирус Эпштейна—Барр (EBV или HHV-4) и вирус герпеса 8-го типа (HHV-8), причастный к возникновению саркомы Капоши. Кроме того, имеются публикации о том, что вирус герпеса обезьян В при поражении человека вызывает энцефаломиелит, как правило, со смертельным исходом [1—3].

По данным ВОЗ, вызываемые герпесвирусами заболевания как причина смерти от вирусных инфекций занимают 2-е место после гриппа (этот показатель достигает 15,8%) [4]. Установлено, что к 18 годам более 90% жителей городов инфицированы одним или несколькими герпесвирусами и у 50% из них ежегодно наблюдают клинические рецидивы заболевания в связи с отсутствием защитного иммунитета [5—7].

Сохраняющийся интерес к изучению герпесвирусных инфекций обусловлен тем, что они активно проявляют себя у людей с иммунодефицитными состояниями (относятся к оппортунистическим инфекциям), приводят к развитию нейроинфекций с высоким уровнем инвалидизации (50%) и летальных исходов (20%) [8, 9], а также обладают высокой онкогенной активностью (HSV, CMV, EBV, HHV-8 и, возможно, HHV-6) [10], а при инфицировании беременных способны приводить к развитию внутриутробных инфекций и гибели плода (HSV, CMV) [8, 9, 11].

Герпесвирусы могут поражать практически все ткани и системы органов хозяина (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги), где они непрерывно или циклично размножаются, обеспечивая постоянную готовность к клиническому обострению инфекционного процесса (персистенция). Как правило, герпесвирусы пожизненно сохраняются в морфологически и иммунохимически измененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту первичного внедрения) ганглиев чувствительных нервов (латенция). У каждого герпесвируса выделяют свой темп персистенции и латенции (наиболее активны HSV1 и HSV2, наименее — EBV) [12, 13].

Иммунная система человека в ответ на инфицирование герпесвирусами реагирует выработкой специфических антител разных классов, но это не приводит к полной элиминации вирусов из организма. Выработка вируснейтрализующих антител поддерживается в течение всей последующей жизни человека, иногда в довольно высоких титрах, что препятствует проявлению ин-

фекции, но не предупреждает возникновения клинических рецидивов при ослаблении защиты [14—17].

Спектр клинических проявлений при герпесвирусных инфекциях зависит от локализации патологического процесса, его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Заболевание как СПИД-индикаторные в связи с их частым обнаружением при этой патологии; кроме того, установлено, что многие HHV могут активировать ВИЧ, находящийся в стадии провируса, и являются кофакторами прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа [18]. В последние годы за рубежом активно изучают различные аспекты эпидемиологии, клиники и профилактики инфекций, вызванных малоизвестными герпесвирусами человека: HHV-6, HHV-7 и HHV-8 [19]. Предполагается участие HHV-6 в этиологии рака, хронических демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, рассеянного склероза, синдрома хронической усталости, внезапных экзантем у детей [20].

Одна из основных задач современной клинической лабораторной диагностики — обеспечение достоверной этиологической диагностики внутри группы герпесвирусных инфекций, особенно при наличии неясных клинических симптомов заболевания (например, неспецифических проявлений хронических форм инфекций, обусловленных EBV и CMV), а также для дифференциальной диагностики с другими персистирующими инфекциями (хламидийной, иерсиниозной и др.) и в случаях выявления микст-инфекций.

Современные подходы к этиологической диагностике герпесвирусных инфекций у человека включают вирусологический (золотой стандарт), молекулярно-биологический (полимеразная цепная реакция) и серологические методы (иммуноферментный анализ), каждый из которых имеет свои показания к применению [21, 22].

Выявление в крови пациента специфических антител

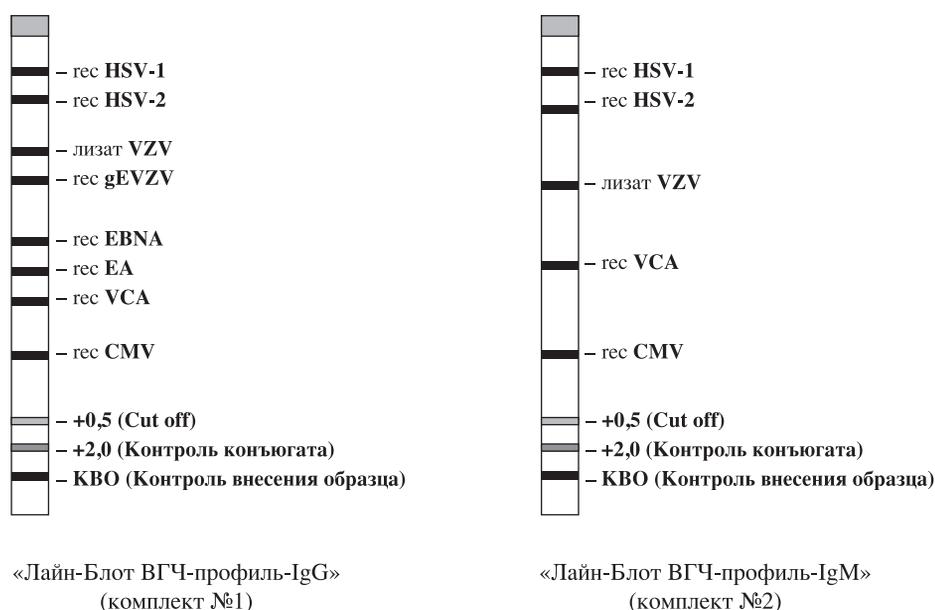


Рис. 1. Схема нанесения на иммуносорбенте антигенов основных возбудителей герпесвирусных инфекций человека для определения специфических IgG и IgM.

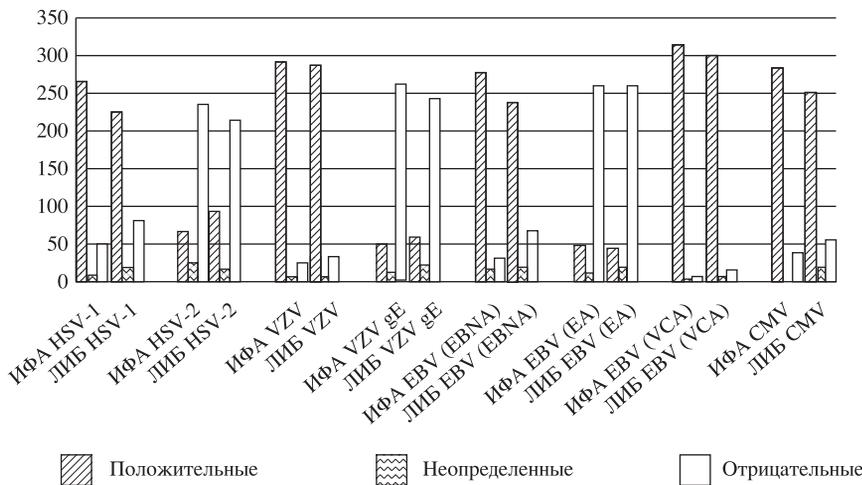


Рис. 2. Сопоставление результатов исследования 319 сывороток крови в ИФА-IgG и ЛИБ (с набором «Лайн-Блот ВГЧ-профиль-IgG»).

иммунохимическими методами не характеризует активность вирусной инфекции, поскольку специфический гуморальный ответ при герпесвирусных инфекциях отражает инфицированность организма патогеном, а не защищённость от него. Необходимо также учитывать, что длительная персистенция возбудителей нередко приводит к иммуносупрессии, в результате чего соответствующие IgM и IgG к антигенам вирусов могут не выявляться или определяться в невысоких титрах. Это обстоятельство снижает информативность серологических методов при хронических герпесвирусных инфекциях, поскольку не позволяет дифференцировать латентную и хроническую инфекции, прогнозировать течение заболевания, определять тактику терапии больных. Тем не менее, сопоставление серологических показателей в динамике (по титру определяемых антител в парных сыворотках, полученных с интервалом 14—21 сут и более) важно для установления этиологического диагноза в сложных случаях [21, 22].

Цель настоящего исследования — разработка нового набора реагентов, позволяющего в рамках одного

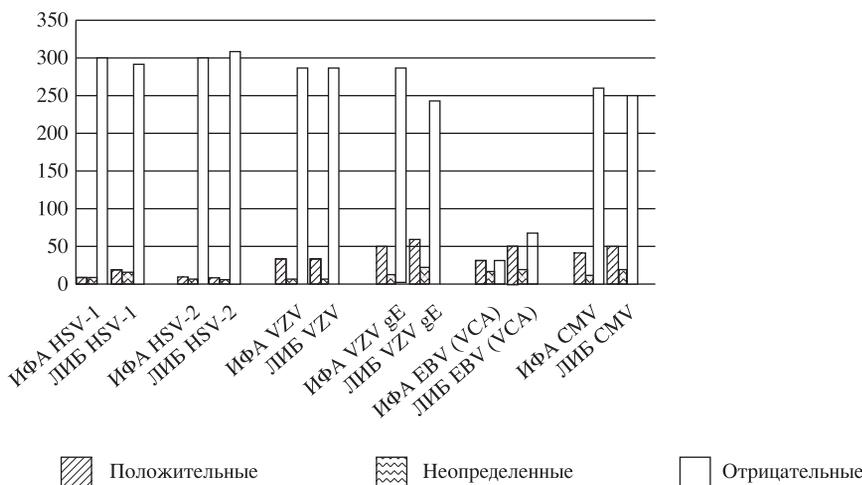


Рис. 3. Сопоставление результатов исследования 319 сывороток крови в ИФА-IgM и ЛИБ (с набором «Лайн-Блот ВГЧ-профиль-IgM»).

диагностического лабораторного исследования дифференцированно определять в крови пациента антитела (IgG или IgM) к основным возбудителям герпесвирусных инфекций человека (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV).

Материал и методы. Для осуществления поставленной цели использовали технологию линейного иммуноблоттинга (ЛИБ), поскольку указанный формат лабораторного исследования позволяет отдельно выявить специфические антитела одновременно к нескольким возбудителям и дифференцированно оценить вклад каждого антигена в существующий гуморальный иммунитет. Этот современный метод исследования является высокоспецифичным и высокочувствительным, основан на технологии иммуноферментного анализа (ИФА) и для своего выполнения не требует дополнительного лабораторного оборудования, что в большей мере обеспечивает возможность его внедрения в практику здравоохранения. Иммуносорбент в ЛИБ представлен в виде узких нитроцеллюлозных мембран, на которые в процессе производства в виде отдельных полос нанесены отобранные наиболее специфические и иммунореактивные антигены соответствующих возбудителей [23—25].

На основании изучения литературы и имеющегося опыта конструирования ИФА наборов для размещения на иммуносорбенте в составе нового набора реагентов для ЛИБ были использованы очищенные нативные и рекомбинантные (гес) белковые антигены основных возбудителей герпесвирусных инфекций человека: гес мозаичный антиген HSV-1, TRX-гибрид (содержащий иммунодоминантные последовательности белка gG-1), гес мозаичный антиген HSV-2, TRX-гибрид (последовательности белка gG-2), гес VZV, TRX-гибрид (последовательности белка gE), нативный антиген VZV, гес антигены EBV (ранний — EA, капсидный — VCA и ядерный — EBNA), гес мозаичный антиген CMV (последовательности белков pp150, pp52, pp28 и gB). Использование в структуре иммуносорбента одновременно трёх антигенов EBV обусловлено особенностями хронологии развития иммунологической реактивности у человека после первичного инфицирования этим вирусом.

Предварительные клинические испытания нового набора реагентов проводили с сыворотками крови 128 ВИЧ-инфицированных людей (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 86 беременных (Центр охраны здоровья матери и ребенка имени В.И. Кулакова) и 105 человек, проходивших обследование или лечение (ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН). В соответствии с современ-

ИММУНОЛОГИЯ

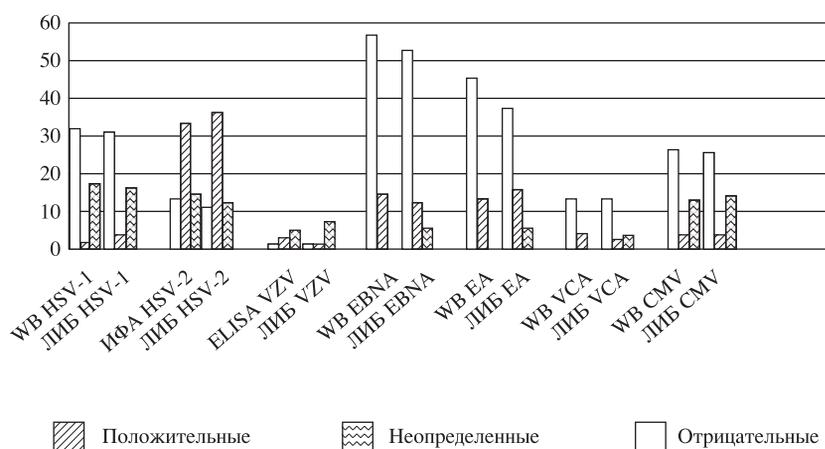


Рис. 4. Результаты исследования 336 сывороток крови (с несовпадающими результатами определения IgG в ИФА и ЛИБ) с наборами реагентов сравнения производства фирмы EUROIMMUN (Германия) и «Лайн-Блот ВГЧ-профиль-IgG».

ным законодательством венозную кровь получали после письменного информированного согласия пациентов на проведение необходимого ему диагностического исследования и возможности последующего хранения и исследования полученного образца в научных целях при обезличенном учёте метаданных.

В качестве наборов реагентов сравнения использовали разрешенные к применению в России тест-системы для определения в ИФА антител к антигенам каждого из возбудителей герпесвирусных инфекций отдельно.

Результаты и обсуждение. В результате исследований в отделе перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб» был создан набор реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль» (комплект № 1 — IgG, комплект № 2 — IgM). Размещение антигенов на стрипах представлено на схеме (рис. 1), различия в структуре иммуносорбента в комплектах №№ 1 и 2 обусловлены особенностями выявления специфических IgG и IgM при диагностических лабораторных исследованиях.

Разработанная процедура лабораторного исследо-

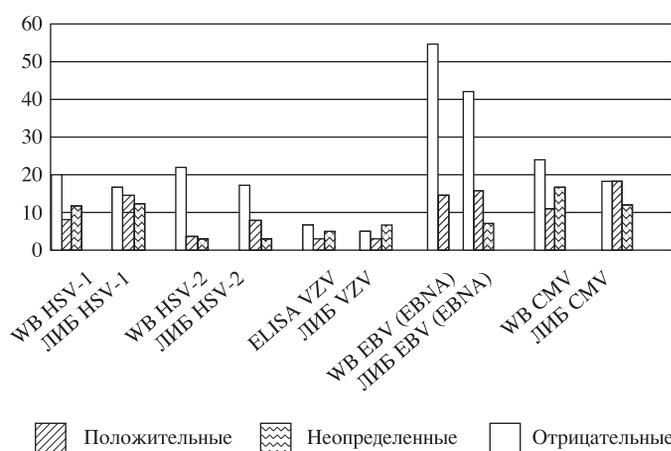


Рис. 5. Результаты исследования 197 сывороток крови (с несовпадающими результатами определения IgM в ИФА и ЛИБ) с наборами реагентов сравнения производства фирмы EUROIMMUN (Германия) и «Лайн-Блот ВГЧ-профиль-IgM».

вания образцов сыворотки или плазмы крови человека осуществляется в следующей последовательности: 1) перед определением антител класса М исследуемые образцы предварительно обрабатывают РФ-сорбентом для удаления ревматоидного фактора и избытка IgG; 2) готовят рабочее разведение исследуемых образцов, вносят их в реакционные канавки планшета, туда же погружают иммуносорбент (стрип с нанесёнными антигенами); планшет инкубируют на горизонтальном шейкере, что обеспечивает образование иммунных комплексов, фиксированных в соответствующих участках стрипа; 3) при последующем 4-кратном промывании из реакционных канавок и со стрипов удаляются все не вступившие в реакцию белки исследуемых образцов; 4) в реакционные канавки вносят конъюгат, что приводит к формированию на

стрипах более сложных иммунных комплексов, не диссоциирующих при последующем промывании, в то время как не вступившие в реакцию компоненты удаляются; 5) исследование завершается добавлением субстрата, содержащего хромоген и окислитель, инкубацией стрипов и остановкой окислительно-восстановительного процесса. В местах локализации на стрипах антигенов возбудителей герпесвирусных инфекций и на контрольных линиях в результате индуцированного восстановления хромогена происходит локальное образование окрашенных формазанов; интенсивность окрашивания пропорциональна содержанию специфических антител в испытуемых образцах.

Общее время исследования составляет 3,5 ч с учётом этапов промывания стрипов между инкубациями. Конструкция рамки планшета позволяет проводить дробные постановки (от 1 до 8 стрипов), что делает удобным использование набора как в крупных, так и в небольших лабораториях, где поток исследований невелик.

Учёт и интерпретация результатов исследования.

Окрашивание контрольных линий («0,5⁺ или cut off», «2⁺» и «КВО») позволяет оценить правильность проведения процедуры исследования и контроль внесения образца в реакционную канавку. Сопоставление выраженности окраски контролей с линиями, где нанесены антигены возбудителей, оценивает количественное содержание специфических антител соответствующего класса к антигенам HSV-1, HSV-2, VZV, EBV и CMV в условных единицах «плюсах»: от «0,5⁺» до «4⁺». Менее интенсивное по сравнению с cut off (0,5⁺) окрашивание расценивают как отрицательный результат.

Антигены VZV представлены 2 и EBV — 3 антигенными линиями, что направлено на более точное определение стадии заболевания. Дополнительное определение IgG к gE VZV является маркером активной репликации вируса и подтверждает острую стадию заболевания, недавно перенесённую или бессимптомную инфекцию с активным размножением вируса. Выявление IgM и/или IgG к разным гес антигенам EBV позволяет уточнить клиническую форму течения инфекции по гуморальному отклику на капсидные или ядерные антигены вируса [4, 26].

Показатели диагностической информативности набора реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль» при определении IgG и IgM к основным возбудителям герпесвирусных инфекций человека

Показатель информативности	Величина показателя при определении IgG/IgM в отношении антигенов, %						
	HSV-1	HSV-2	VZV	EBV			CMV
				EBNA	EA	VCA	
Клиническая чувствительность	100/100	100/100	100/100	98,3	100	99,3/97,1	99,6/97,7
Клиническая специфичность	97,5/98,7	99,5/98,7	96,6/98,7	91,0	97,1	88,9/95,4	93,0/98,5
Диагностическая эффективность	99,3/98,7	99,7/98,7	98,3/98,7	96,7	97,50	98,8/95,6	98,4/98,4

Клинические испытания нового набора реагентов проведены с 319 образцами сыворотки крови; в качестве наборов сравнения использовали разрешённые к применению в России ИФА тест-системы (для каждого вида вируса отдельно). Результаты, полученные в отношении каждой из герпесвирусных инфекций приведены на рис. 2 и 3.

Совпадение показателей для положительных, неопределённых и отрицательных результатов в ИФА и ЛИБ при выявлении специфических IgG в отношении каждого патогена варьировало от 80 до 95%, а при определении IgM — от 79 до 91%. Несовпадающие результаты выявления IgG наблюдали с 336 сыворотками крови в 394 случаях: к HSV-1 в 51, к HSV-2 — в 59, к VZV — в 12, к gE VZV — в 28, EBNA EBV — в 72, EA EBV — в 59, VCA EBV — в 69 и к CMV — в 44 случаях, а при определении IgM расхождение результатов получено с 319 сыворотками в 197 случаях: к HSV-1 — в 41, к HSV-2 — в 28, к VZV — в 12, к VCA EBV — в 66 и к CMV — в 50 случаях.

Все образцы сыворотки крови, с которыми наблюдались расхождения результатов в ИФА и ЛИБ, были дополнительно протестированы в вестерн-блоте (WB) с наборами Anti-HSV-1/HSV-2 EUROLINE-WB (IgG), Anti-HSV-1/HSV-2 EUROLINE-WB (IgM), EUROLINE Anti-EBV-Profile 2 (IgG), EUROLINE Anti-EBV-Profile 2 (IgM), Anti-CMV (IgG) WESTERNBLOT, и Anti-CMV (IgM) WESTERNBLOT) и наборами для иммуноферментного анализа (ELISA) в отношении антител к ZVZ производства фирмы Euroimmun AG (Германия). Полученные данные проанализированы и приведены на рис. 4 и 5. Установлено совпадение результатов от 80 до 90%.

По совокупности совпадающих результатов исследования клинических образцов в ИФА и ЛИБ с 2 наборами реагентов разных производителей проведена завершающая аттестация клинических образцов по содержанию в них специфических IgG и IgM, что стало основанием для расчёта показателей клинической информативности применения разработанного набора реагентов (таблица). Полученные в исследовании высокие показатели диагностической информативности (клиническая чувствительность, клиническая специфичность и диагностическая эффективность) нового оригинального набора реагентов соответствуют современным требованиям к

диагностическим наборам для выявления маркёров инфекционных заболеваний у человека. Это позволило представить набор реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль» для официальной регистрации в Российской Федерации в установленном законом порядке.

Выводы

1. Разработан новый оригинальный набор реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль» (комплект № 1 — IgG и комплект № 2 — IgM), предназначенный для скрининга антител к специфическим антигенам герпесвирусных инфекций человека, применение которого в практике здравоохранения позволяет в рамках одного диагностического лабораторного теста определять состояние гуморального иммунитета пациента дифференцированно в отношении каждого антигена

основных возбудителей герпесвирусных инфекций человека (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV), а также устанавливать предположительные сроки инфицирования в отношении VZV.

2. Клинические испытания, проведённые разработчиками набора реагентов, показали высокую диагностическую информативность определения IgG (96,7—99,7%) и IgM (95,6—98,7%) с использованием набора реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль», что позволило представить его к регистрации в Российской Федерации в качестве оригинального медицинского изделия для применения в учреждении здравоохранения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Davison A.J., Eberle R., Ehlers B., Hayward G.S., McGeoch D.J., Minson A.C., Thiry E. The order herpesvirales. *Archives of virology*. 2009; 154(1): 171—7.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей (2-е издание)*. Исаков В.А., ред. СПб.: СпецЛит; 2013.
- Whitley R.J. *Herpesviruses*. Baron S., ed. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996; 68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8157/>
- Мурзич А.В., Голубев М.А. Герпетическая инфекция. *Южно-Российский медицинский журнал*. 1998; 3.
- Gottlieb S.L., Douglas Jr.J.M., Schmid D.S., Bolan G., Iatesta M., Malotte C.K., Peterman T.A. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted—disease clinics. *The Journal of infectious diseases*. 2002; 10: 1381—9.
- Chayavichitsilp P., Buckwalter J.V., Krakowski A.C., Friedlande S.F. Herpes simplex. *Pediatrics in Review*. 2009; 4: 119—64.
- Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., Flanders W.D., Pass R.F., Cannon M.J. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988—1994. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 9: 1143—51.
- Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. *Лечащий врач*. 2004; 5: 611—9.
- Шульженко А.Е., Викулов Г.Х., Тутушкина Т.В. Герпетические инфекции — настоящее и будущее. *Трудный пациент*. 2003; 4: 6—15.
- Косова И.В. Факторы онкогенности возбудителей некоторых герпесвирусных инфекций. *Урология*. 2016; 3: 92—9.
- Новикова С.В., Логотова Л.С., Бочарова И.И. Оптимизация ве-

- дения беременных с высоким инфекционным риском. *Русский медицинский журнал*. 2015; 1: 6—9.
12. Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Archives of virology*. 2012; 157(7): 1411—22.
13. Whitley R.J., Griffiths P.D. *Herpesviruses: An Introduction with a focus of Herpes simplex virus. Practical guidelines in antiviral therapy*. Amsterdam: Elsevier Science BV. 2002; 127—49.
14. Парахонский А.П. Герпесвирусные инфекции-иммунодефицитные заболевания XXI века. В сб.: *В мире научных открытий: Материалы XV Международной научно-практической конференции*. М.: Центр научной мысли; 2015; 14—7.
15. Самгин М.А., Халдин А.А. *Простой герпес (дерматологические аспекты)*. М.: МЕДпресс-информ. 2002.
16. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. *Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. Инфекции, передаваемые половым путем*. В.А. Аковбян, В.И. Прохоренков, Е.В. Соколовский, ред. М.: Медиа Сфера. 2007: 448—513.
17. Серебряная Н.Б., Егорова В.Н. *Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции*. СПб.: Новая альтернативная полиграфия; 2007.
18. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. *Инфекционные болезни: Руководство для врачей общей практики. 2-е издание*. СПб.: Питер. 2001.
19. Ward K.N., Andrews N.J., Verity C.M., Miller E., Ross E.M. Human herpesviruses-6 and-7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2005; 90(6): 619—23.
20. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е., Ермакова Т.М., Тебеньков А.В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Детские инфекции*. 2012; 11(1): 60—3.
21. *Медицинская вирусология: Руководство*. Д.К. Львов, ред. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
22. *Методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы: учебно-методическое пособие*. Л.И. Давыдов, ред. Астрахань: Астраханская медицинская академия; 2009.
23. Марданлы С.Г. Иммуноферментные тест-системы ЗАО «ЭКОлаб» для диагностики простого герпеса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 2: 35—8.
24. Марданлы С.Г., Асратян А.А. Иммуноферментные тест-системы для диагностики цитомегаловирусной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2008; 3: 98—9.
25. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Акиншина Ю.А., Амелина Е.А., Захаров М.В., Никитина А.В. Разработка нового набора реагентов для скрининговой диагностики с целью одновременного обнаружения антител к каждому из основных возбудителей инфекций TORCH-группы методом линейного иммуноблоттинга. *Эпидемиология и инфекционные болезни: Актуальные вопросы*. 2014; 6: 24—9.
26. Balfour H.H. Jr., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*. 2015; 4, e33.
- United States, 1988—1994. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 9: 1143—51.
8. Kuskova T.K., Belova E.G. The Family of herpes viruses at the present stage. *Lechashchiy vrach*. 2004; 5: 611—9. (in Russian)
9. Shul'zhenko A.E., Vikulov G.H., Tutushkina T.V. Herpes infections in humans — present and future [Gerpeticheskie infektsii u cheloveka — nastoyashchee i budushee]. *Trudnyj patsient*. 2003; 4: 6—15. (in Russian)
10. Kosova I.V. Factors of oncogenic agents of some herpesvirus infections. *Urologiya*. 2016; 3: 92—9. (in Russian)
11. Novikova S.V., Logutova L.S., Bocharova I.I. Optimization of the management of pregnant women with high infectious risk. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 1: 6—9. (in Russian)
12. Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Archives of virology*. 2012; 157(7): 1411—22.
13. Whitley R.J., Griffiths P.D. *Herpesviruses: An Introduction with a focus of Herpes simplex virus. Practical guidelines in antiviral therapy*. Amsterdam: Elsevier Science BV. 2002; 127—49.
14. Parakhonskiy A.P. The herpes simplex virus- is immunodeficiency disease of the XXI century [Gerpesvirusnye infektsii-immunodefitsitnye zabolevaniya XXI veka]. In: *V mire nauchnykh otkrytij Materialy XV Mezhduнародной nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Moscow: Centr nauchnoy mysli; 2015. 14—17. (in Russian)
15. Samgin M.A., Khaldin A.A. *Herpes simplex (dermatological aspects) [Prostoy gerpes (dermatologicheskie aspekty)]*. Moscow: Medpress-inform; 2002. (in Russian)
16. Isakov V.A., Ermolenko D.K., Ermolenko E.I. Herpes and human papilloma virus infection [Gerpesvirusnye i papillomavirusnye infektsii]. In: Akoubian V.A., Prokhorenkov V.I., Sokolowski E.V., eds. *Sexually transmitted Infections [Infektsii, peredavaemye polovym putem]*. Moscow: Media-Sphere; 2007. (in Russian)
17. Serebryanaya N.B., Egorova V.N. *New approaches to the treatment of herpes infections [Novye podhody k terapii herpesvirusnoi infektsii]*. St. Petersburg: Novaya alternativnaya poligrafiya. 2007. (in Russian)
18. Rahmanova A.G., Neverov V.A., Prigozhina V.K. *The infectious diseases: A guide for general practitioners. [Infektsionnye bolezni: Rukovodstvo dlya vrachey obshchey praktiki. 2-e izdanie]*. St. Petersburg: Piter. 2001. (in Russian)
19. Ward K.N., Andrews N.J., Verity C.M., Miller E., Ross E.M. Human herpesviruses-6 and-7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2005; 90(6): 619—23.
20. Kalugina M.Yu., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Bosh'yan R.E., Ermakova T.M., Teben'kov A.V. The Relevance of diagnosis of infection caused by the human herpes virus-6th. *Detskie infektsii*. 2012; 11(1): 60—3. (in Russian)
21. L'vov D.K., ed. *Medical virology. Handbook [Meditsinskaya virusologiya: Rukovodstvo]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. (in Russian)
22. Mardanly S.G. *Methods of laboratory diagnosis of infectious diseases of bacterial and viral nature: teaching manual [Metody laboratornoj diagnostiki infektsionnykh zabolevaniy bakterial'noj i virusnoj prirody: uchebno-metodicheskoe posobie*. L.I. Davydov, ed.]. Astrahan: Astrahanskaya gos. med. akad. 2009: 68. (in Russian)
23. Mardanly S.G. Immunoassay test systems CJSC «Ekolab» for the diagnosis of herpes simplex. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008; 2: 35—8. (in Russian)
24. Mardanly S.G., Asratyan A.A. Enzyme Immunoassay system for the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2008; 3: 98—9. (in Russian)
25. Mardanly S.G., Arsen'eva V.A., Akinshina Yu.A., Amelina E.A., Zaharov M.V., Nikitina A.V. The Development of a new set of reagents for screening diagnostics with the aim of simultaneous detection of antibodies to each of the major turn-agents of infections of TORCH-group by the method of linear Western blot sections. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni: Aktual'nye voprosy*. 2014; 6: 24—9. (in Russian)
26. Balfour H.H. Jr., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*. 2015; 4, e33.