

ИММУНОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

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

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА В СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ГЕРПЕСВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА 7 ТИПА

¹ЗАО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск Московской обл.;

²Государственный гуманитарно-технологический университет «ГГТУ» ГОУВО Московской обл.,
142611, г. Орехово-Зуево Московской обл.;

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика
Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, 123098, Москва

HHV-7 (Human Herpes virus type 7) - относительно недавно открытый, повсеместно распространенный бета-герпесвирус. В РФ диагностика HHV-7-инфекции осуществляется методом ПЦР, направленным на определение ДНК в сыворотке или плазме крови, при наличии клинических показаний. Лабораторные серологические обследования на HHV-7 не проводятся. В настоящее время в научной литературе сведения о клинических исследованиях HHV-7-инфекции, ее эпидемиологии и роли в этиопатогенезе различных заболеваний представлены недостаточно.

В данной работе приведены результаты разработки набора реагентов (иммуноферментной тест-системы) «ИФА-ВГЧ-7-IgG», предназначенного для выявления специфических антител класса G к HHV-7 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Проведены исследования чувствительности и специфичности разработанного набора, в том числе на потенциально перекрестно-реактивных образцах, положительных в отношении других герпесвирусных инфекций. В аспекте серологической диагностики исследованы образцы сыворотки детей (167) и пожилых людей (238) на содержание IgG к HHV-7 с подтверждением полученных результатов в реакции непрямой иммунофлюоресценции и реакции иммунного блоттинга. Результаты исследований свидетельствуют о возможности применения разработанной иммуноферментной тест-системы для проведения серологической диагностики HHV-7-инфекции.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; вирус герпеса человека 7 типа; иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Авдонина А.С., Амелина Е.А., Марданлы С.С. Первые результаты применения иммуноферментного анализа в серологической диагностике инфекции, вызванной герпесвирусом человека 7 типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (9): 530-535. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-530-535>
Mardarly S.G.^{1,2}, Arsenyeva V.A.¹, Avdonina A.S.¹, Amelina E.A.¹, Mardarly S.S.^{1,3}

FIRST RESULTS OF APPLICATION OF AN ENZYME IMMUNOASSAY IN THE SEROLOGICAL DIAGNOSTICS OF INFECTION CAUSED BY HERPESVIRUS TYPE 7

¹ CJSC "EKOLab", 142530, Elektrogorsk, Moscow region;

² State educational institution of higher education of the Moscow region;
State Humanitarian University of Technology "GGTU", 142611, Orekhovo-Zuyevo, Moscow region

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N. F. Gamalei of the
Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow

HHV-7 (Human Herpes virus type 7) is a relatively recently discovered, ubiquitous beta herpes virus. In Russia, the diagnosis of HHV-7 infection is carried out by PCR, which determines the DNA in serum or plasma, if there are clinical indications. Laboratory serological tests for HHV-7 are not performed. Currently, in the scientific literature, information on clinical studies of HHV-7 infection, its epidemiology, and its role in the etiopathogenesis of various diseases is insufficient.

This article presents the results of the development of a test kit "ELISA-HHV-7-IgG", designed to detect specific IgG to HHV-7 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Studies of the sensitivity and specificity of the developed test kit, including potential cross-reactive samples positive for other herpesvirus infections, were carried out. In the context of serological diagnostics, we studied samples of the sera of children (n = 167) and old people (n = 238) for the presence of IgG to HHV-7 with confirmation of the results in the indirect immunofluorescence reaction and the immune blotting reaction. The research results are evidence of the possibility of using the developed test kit for serological diagnosis of HHV-7 infection.

Key words: herpesvirus infections; human herpes virus type 7; linked immunosorbent assay.

For citation: Mardarly S.G., Arsenyeva V.A., Avdonina A.S., Amelina E.A., Mardarly S.S. First results of application of an enzyme immunoassay in the serological diagnostics of infection caused by herpesvirus type 7. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (9): 530-535. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0969-2084-2019-64-9-530-535>

For correspondence: Mardarly Seifaddin Gashimovich, doctor of medical sciences, president CJSC EKOLab; e-mail: ekolab-president@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.08.2019
Accepted 22.08.2019

Введение. Вирус герпеса человека 7 типа (Human Herpes virus type 7, HHV-7) был выделен в 1990 г. из Т-лимфоцитов здоровых доноров [12,22]. По классификации его отнесли к семейству бета-герпесвирусов, роду Розеоловирусов [7,11]. В это семейство входят также цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6 типа (Human Herpes virus type 6, HHV-6). Гибридизационный анализ ДНК показал, что HHV-7, хотя и отличается от остальных герпесвирусов человека, имеет участки, идентичные последовательностям ЦМВ и HHV-6, причем схожесть геномов HHV-6 и HHV-7 составляет 42,5%. Как и HHV-6, HHV-7 является лимфотропным вирусом, реплицирующимся в моноцитах и Т-лимфоцитах [1]. Основным рецептором, с которым взаимодействует HHV-7 в процессе инфицирования клетки, является CD4+ [14,21,23].

HHV-7 широко распространен в человеческой популяции (присутствует практически у 95 % населения), причем у большинства людей его можно обнаружить в периферических мононуклеарах крови [2,10,14,17]. Первичная HHV-7-инфекция, как и в случае остальных герпесвирусных инфекций, чаще всего происходит в раннем возрасте, но немного позднее, чем HHV-6-инфекция, при которой сероконверсия отмечается в возрасте до 12 месяцев [16]. Клинические проявления HHV-6- и HHV-7-инфекций сходны: внезапная экзантема, лихорадка без сыпи. По данным литературы причиной внезапной экзантемы чаще бывает HHV-6, на долю HHV-7 приходится 10% [16]. Первичная инфекция также может быть связана с неврологическими симптомами [3]. Более тяжелые формы HHV-7-инфекции осложняются фебрильными судорогами и лейкопенией [18]. Часто первичная HHV-7-инфекция проходит без симптомов. В дальнейшем HHV-7 персистирует в организме, и инфекция переходит в латентную форму с реактивацией при снижении иммунитета [13,25,28].

Для постановки диагноза HHV-7-инфекции применяют вирусологические, культуральные методы, количественную и качественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР), из серологических методов – реакцию непрямой иммунофлюоресценции [4-6,8,11,29], которая остается практически единственным методом, позволяющим определить антитела к HHV-7, оценить их титр и развитие сероконверсии. При помощи иммунофлюоресцентного теста можно дифференцировать первичные HHV-6- и HHV-7-инфекции, хотя есть данные об ограниченной перекрестной реактивности антител к двум этим вирусам в реакции непрямой иммунофлюоресценции при исследовании образцов сыворотки [7,15,19].

В Российской Федерации диагностика HHV-7-инфекции осуществляется методом ПЦР, направленным на определение ДНК вируса в сыворотке или плазме крови пациентов при наличии клинических симптомов или при подозрении на развитие герпесвирусной инфекции и неблагоприятных последствий ее реактивации при выраженном снижении иммунитета [11,13,14]. Кроме того, при инфицировании несколькими герпесвирусами, один из них может являться триггером для реактивации другого: так, HHV-7 может инициировать реактивацию HHV-6-инфекции [26], явиться кофактором развития ЦМВ-инфекции у пациентов после пересадки органов [27]. По всей видимости, проводить диагностику и оценку иммунного статуса в отношении герпесвирусов (в том числе и HHV-7) крайне необходимо. Изучение связи между первичной герпесвирусной инфекцией и

ассоциированным с ней заболеванием требует надежных тестов на определение антител.

В России зарегистрированы наборы реагентов, основанные на методе иммуноферментного анализа (ИФА) и предназначенные для выявления маркеров всех патогенных для человека герпесвирусных инфекций, кроме HHV-7-инфекции [2,9]. Поэтому разработка такого набора реагентов представляется весьма актуальной задачей.

Метод ИФА позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять антитела к возбудителю, оценивать их титры и развитие сероконверсии. Применение диагностических тестов, основанных на методе ИФА, позволит с высокой эффективностью и надежностью проводить серологическую диагностику HHV-7-инфекции, а также масштабные эпидемиологические исследования инфицированности населения с целью изучения распространенности HHV-7 и его роли в этиопатогенезе различных заболеваний.

Цель данной работы - разработка набора реагентов, основанного на методе ИФА и предназначенного для выявления антител класса G к HHV-7, в целях совершенствования серологической диагностики инфекции, вызванной герпесвирусом человека 7 типа.

Материал и методы. Исследуемые образцы. В исследовании были использованы образцы сыворотки здоровых доноров, предоставленные станцией переливания крови г. Владимир, а также образцы сыворотки детей в возрасте от 0 до 18 лет и пожилых людей в возрасте от 60 до 90 лет, предоставленные диагностическим центром «El Clinic», г. Электрогорск.

Образцы сыворотки здоровых доноров были протестированы на наличие IgG к другим герпесвирусам при помощи иммуноферментных тест-систем «ИФА-ВПГ-1-IgG», «ИФА-ВПГ-2-IgG», «ИФА-Ветряная оспа-IgG», «ИФА-Эпштейн-Барр-IgG», «ИФА-ЦМВ-IgG», «ИФА-ВГЧ-6-IgG», «ИФА-ВГЧ-8-IgG», производимых ЗАО «ЭКОлаб», Россия.

Иммуноферментный анализ. При разработке набора реагентов «ИФА-ВГЧ-7-IgG», предназначенного для выявления IgG к HHV-7, применяли традиционный метод непрямого ИФА. Для приготовления иммуносорбента использовали рекомбинантный очищенный антиген HHV-7, содержащий иммунодоминантные последовательности белка gB HHV-7 (TRX-гибрид). Иммуноспецифичный регион белка gB HHV-7 [20] был получен генно-инженерным методом путем гибридизации с тиредоксином кишечной палочки (*E. coli*). В составе гибридного белка антиген gB HHV-7 был экспрессирован в бактериальной системе *E. coli* (штамм BL-21), выделен в гомогенном виде и очищен с помощью металлохелатной хроматографии. Степень чистоты полученного антигена составила 95 %. Антиген gB HHV-7 в концентрации 2,5 мкг/мл в 100 мМ карбонат-бикарбонатном буфере (pH = 9,6) вносили в лунки полистиролового планшета с поверхностью MaxiSorp (ф. «Nunc», Дания), инкубировали в течение 18-22 ч при температуре 4°C. Затем в лунки планшетов вносили блокирующий раствор для исключения «участия» свободных зон пластика в проведении ИФА (предотвращения неспецифической сорбции) и стабилизации биологической активности антигена. Блокирование проводили в течение 1 ч при комнатной температуре, затем удаляли блокирующий раствор из лунок планшета, планшет высушивали. Сушку осуществляли при температуре 25–27°C и относительной влажности

не более 60% в течение 2,5-3 часов. Планшеты запаивали с влагопоглотителем при помощи устройства для вакуумной запайки в пакеты из алюминиевой фольги на полиэтиленовой основе.

При проведении ИФА для разведения исследуемых образцов сыворотки и их титрования использовали фосфатный буфер, включавший активные компоненты, в том числе лизат *E.coli*, содержащий рекомбинантные TRX-белки, для исключения неспецифических реакций. На первой стадии ИФА антитела к HHV-7 при их наличии в исследуемых образцах взаимодействовали с рекомбинантным антигеном, иммобилизованным в лунке планшета. На второй стадии антивидовой конъюгат связывался с образовавшимися комплексами «антиген-антитело», в результате чего формировались комплексы «антиген иммуносорбента – IgG к HHV-7 образца – анти-IgG конъюгата», которые далее выявляли в цветной реакции с субстратно-индикаторным раствором. Интенсивность окрашивания реакционной смеси была прямо пропорциональна концентрации IgG к HHV-7 в образце. Результаты ИФА регистрировали спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность содержимого лунок планшета при 450 нм и/или в двухволновом режиме при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-650 нм.

Реакцию иммунофлюоресценции проводили при помощи набора реагентов для качественного и полуквантитативного определения IgG к инактивированным вирусным антигенам HHV-7 методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа – «Human Herpes Virus 7 IgG IFA Kit», «SCIMEDX Corporation» (США). Исследование образцов сыворотки в реакции непрямо́й иммунофлюоресценции, учет и анализ результатов проводили в соответствии с инструкцией по применению данного набора.

Исследование методом иммунного блоттинга (ИБ) проводили с использованием набора реагентов «ИФА-Блот-ВГЧ-7-IgG», предназначенного для выявления антител класса G к отдельным антигенам HHV-7 методом иммунного блоттинга в формате «Western Blot». Для создания иммуносорбента данного набора применяли электрофорез нативного лизата HHV-7 «Zepto Metrix» (США) в полиакриламидном геле и электроперенос разделенных по молекулярному весу вирусных белков на нитроцеллюлозную мембрану «Sartorius Stedim» (Германия) по технологии, описанной ранее [3].

Анализ образцов сыворотки крови проводили в соответствии с инструкцией по применению данного набора. Учёт результатов исследования осуществляли визуально, оценивая интенсивность окрашивания полос в зонах расположения антигенов HHV-7 и сравнивая полосы на тестовом стрипе и референс-стрипе. Результат анализа считали положительным при наличии как минимум одной окрашенной полосы, соответствующей высокоспецифичному антигену HHV-7 (рис. 1), и отрицательным – при отсутствии окрашенных полос или окрашивании полос, соответствующим антигенам, перекрёстно реагирующим с HHV-6. Результат анализа считался достоверным при наличии окрашенной контрольной линии на стрипе.

Результаты и обсуждение. В связи с отсутствием клинического материала, охарактеризованного на наличие или отсутствие антител к HHV-7, на первом этапе работы образцы сыворотки крови здоровых доноров были исследованы на наличие IgG к HHV-7 в реакции иммуноблоттинга.

По данным литературы гуморальный ответ человека на HHV-7-инфекцию характеризуется выработкой специфических антител к высокоспецифичному антигену - фосфопротеину pp 85 [24,25]. В связи с этим по резуль-

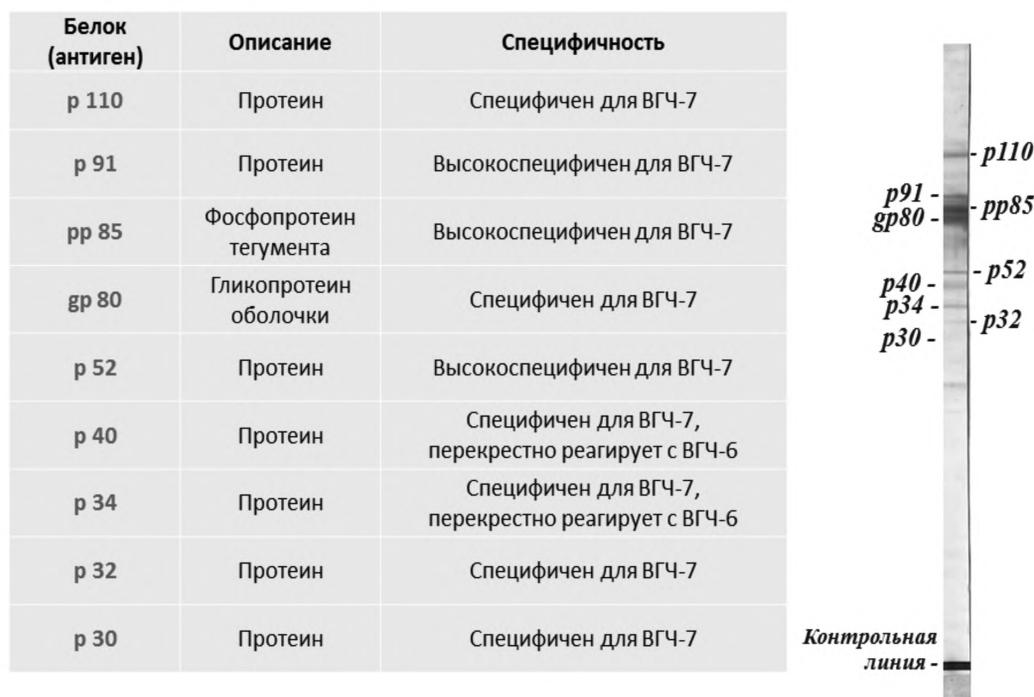


Рис. 1. Расположение индивидуальных белков HHV-7 на иммуносорбенте (набор реагентов «ИФА-Блот-ВГЧ-7-IgG»).

татам иммуноблота были отобраны 30 положительных образцов сыворотки, содержащих IgG к данному антигену, и 8 отрицательных.

Отобранные образцы были верифицированы в реакции непрямой иммунофлюоресценции. В положительных сыворотках было подтверждено наличие специфических IgG к HHV-7 и определен их титр (от 1:20 до 1:160); в отрицательных сыворотках было подтверждено отсутствие IgG к HHV-7.

Положительные образцы давали ярко-зеленое флюоресцентное окрашивание слайдов, отрицательные – красное окрашивание (рис. 2, см.обложку).

Отобранные сыворотки послужили основой для оценки чувствительности и специфичности разработан-

ной иммуноферментной тест-системы «ИФА-ВГЧ-7-IgG». Особенно информативными оказались сыворотки, содержащие IgG к HHV-7 в низком титре.

Результаты исследования клинического материала, охарактеризованного методами РИФ и ИБ, в разработанной тест-системе «ИФА-ВГЧ-7-IgG» представлены в табл. 1.

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о полном совпадении результатов исследования образцов сыворотки, полученных в ИФА, РИФ и ИБ, что является подтверждением высокой чувствительности и специфичности разработанной тест-системы «ИФА-ВГЧ-7-IgG».

Далее было проведено изучение специфичности разработанной тест-системы при исследовании потен-

Таблица 1

Результаты исследования образцов сыворотки, охарактеризованных методами РИФ и ИБ, в разработанной тест-системе «ИФА-ВГЧ-7-IgG»

№ образца	ИФА, «ИФА-ВГЧ-7-IgG»		РИФ, «Human Herpes Virus 7 IgG IFA Kit»		ИБ, «ИФА-Блот-ВГЧ-7-IgG»	
	Индекс позитивности Ip	Результат	Титр	Результат	Наличие антител к антигенам ...	Результат
1	1,18	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
2	1,54	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
3	2,23	пол.	1:40	пол.	pp 85, gp80	пол.
4	1,72	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
5	2,09	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
6	3,05	пол.	1:40	пол.	p 91, pp 85, gp80	пол.
7	2,58	пол.	1:40	пол.	pp 85, gp80	пол.
8	2,06	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
9	1,33	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
10	1,41	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
11	1,88	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
12	2,15	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
13	1,25	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
14	2,20	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
15	5,09	пол.	1:80	пол.	p 91, pp 85, gp80, p 34	пол.
16	2,16	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
17	6,57	пол.	1:160	пол.	p 110, p 91, pp 85, gp80, p 34	пол.
18	2,30	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
19	1,11	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
20	1,16	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
21	1,29	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
22	4,52	пол.	1:80	пол.	p 91, pp 85, gp80, p 34	пол.
23	8,05	пол.	1:160	пол.	p 110, p 91, pp 85, gp80, p 52, p 34	пол.
24	2,65	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
25	1,31	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
26	2,14	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
27	2,05	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
28	1,41	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
29	2,14	пол.	1:20	пол.	pp 85, gp80	пол.
30	1,92	пол.	1:20	пол.	pp 85	пол.
31	0,18	отр.	-	отр.	-	отр.
32	0,42	отр.	-	отр.	-	отр.
33	0,22	отр.	-	отр.	-	отр.
34	0,15	отр.	-	отр.	-	отр.
35	0,51	отр.	-	отр.	-	отр.
36	0,19	отр.	-	отр.	-	отр.
37	0,24	отр.	-	отр.	-	отр.
38	0,37	отр.	-	отр.	-	отр.

Таблица 2

Результаты исследования потенциально перекрестно-реактивных образцов сыворотки в тест-системе «ИФА-ВГЧ-7-IgG»

Образцы, содержащие IgG к ...	Количество образцов	Результаты, полученные в «ИФА-ВГЧ-7-IgG»	
		Положительные	Отрицательные
ВПГ-1	15	0	15
ВПГ-2	5	0	5
ВВО	20	0	20
ВЭБ	17	0	17
ЦМВ	10	0	10
ВГЧ-6	9	0	9
ВГЧ-8	3	0	3

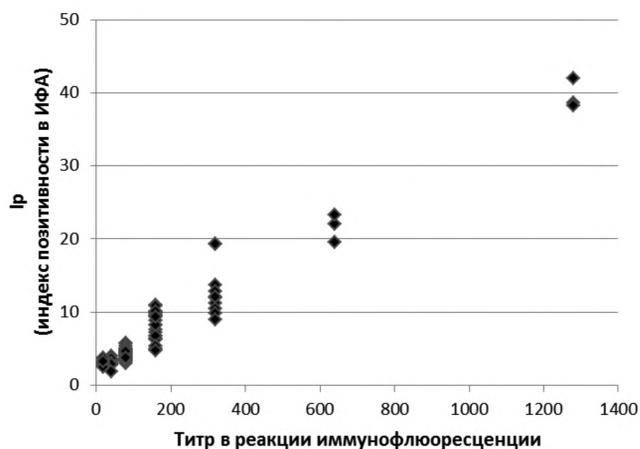


Рис. 3. Корреляционная зависимость результатов исследования образцов сыворотки методами ИФА и непрямой иммунофлюоресценции.

циально перекрестно реактивных образцов сыворотки, содержащих IgG к другим герпесвирусам, отобранных с помощью иммуноферментных тест-систем ЗАО «ЭКО-лаб». Данные сыворотки не содержали IgG к HHV-7 по результатам РИФ и ИБ.

Исследовали сыворотки с высоким титром IgG к вирусу простого герпеса первого типа - ВПГ-1 (15 образцов), вирусу простого герпеса второго типа - ВПГ-2 (5 образцов), вирусу герпеса человека 3 типа (вирусу ветряной оспы) - ВГЧ-3, ВВО (20 образцов), вирусу герпеса человека 4 типа (вирусу Эпштейна-Барр) - ВГЧ-4, ВЭБ (17 образцов), вирусу герпеса человека 5 типа (цитомегаловирусу) - ВГЧ-5, ЦМВ (10 образцов), вирусу герпеса человека 6 типа - ВГЧ-6 (9 образцов), вирусу герпеса человека 8 типа - ВГЧ-8 (3 образца). Полученные результаты исследования приведены в табл. 2.

Таким образом, по данным, представленным в табл. 2, все исследованные образцы показали отрицательный результат в разработанной тест-системе и, соответственно, отсутствие перекрестного реагирования с другими герпесвирусными инфекциями.

Затем было проведено исследование инфицированности HHV-7 детей в возрасте от 0 до 18 лет и лиц пожилого возраста в возрасте от 60 до 90 лет, которое показало следующие результаты:

- среди 167 образцов сыворотки детей 113 содержали IgG к HHV-7, что составляет 68%;

- из 238 образцов сыворотки пожилых лиц 198 содержали IgG к HHV-7, что составляет 83 %.

При анализе полученных данных была установлена корреляция между результатами ИФА и титрами антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции (коэффициент корреляции составил $R_z = 0,955$). Результаты проведенного анализа представлены на рис. 3.

Таким образом, высокие показатели чувствительности и специфичности разработанной тест-системы «ИФА-ВГЧ-7-IgG», предназначенной для выявления антител класса G к HHV-7, отсутствие перекрестных реакций с другими герпесвирусными инфекциями, корреляция полученных результатов с традиционно подтверждающими тестами на основе иммунофлюоресцентной реакции и иммунного блоттинга, позволяют говорить о целесообразности применения данного набора реагентов для диагностики HHV-7-инфекции, дифференциации ее от других герпесвирусных инфекций, а также с целью проведения сероэпидемиологических исследований.

Заключение. Применение метода ИФА, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, для выявления IgG к HHV-7 расширяет возможности серологической диагностики данной инфекции. ИФА позволит в дальнейшем провести более масштабное исследование HHV-7 и изучить его роль в этиопатогенезе различных заболеваний.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам отдела перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб» за оказанную помощь при проведении исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 15-29 см. REFERENCES)

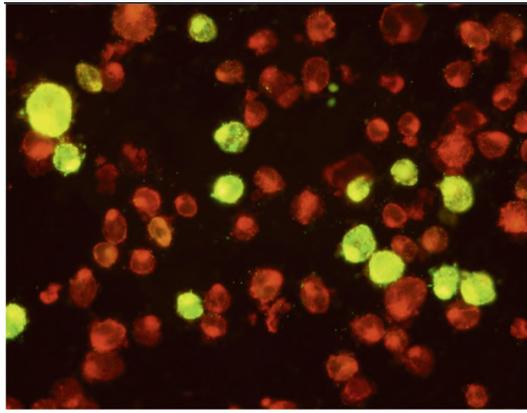
1. Амелина Е.А., Арсеньева В.А., Марданлы С.С., Марданлы С.Г. Применение непрямого метода иммуноферментного анализа для выявления специфических IGM к вирусу герпеса человека 6 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(3): 158-63.
2. Даниленко Е.Д., Гончаров Д.Б., Казарян С.М., Марданлы С.Г., Асратян А.А. Частота инфицирования токсоплазмами женщин с акушерско-гинекологической патологией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008; 1: 11-3.
3. Малышев В.В., Сидорчик М.С., Марданлы С.Г. Эпидемиология, лабораторная диагностика и неврологические последствия герпесвирусной инфекции у взрослых. *Вестник Российской военной медицинской академии*. 2018; 53: 145-6.
4. Марданлы С.Г., Авдонина А.С. Разработка набора реагентов для выявления антител класса G к отдельным антигенам вируса краснухи методом иммунного блоттинга в формате «WESTERN BLOT». *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (11): 696-701.
5. Марданлы С.Г., Авдонина А.С., Марданлы С.С., Шершнёва Н.Н. Разработка набора реагентов для выявления антител класса G к отдельным антигенам вирусов простого герпеса первого и второго типов методом иммунного блоттинга в формате Western-Line-Blot. *Медицинский алфавит*. 2017; 4 (38): 33-9.
6. 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.
7. Марданлы С.Г. Герпесвирусные инфекции. *Учебное пособие*. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет; 2017.
8. Марданлы С.Г. К вопросу о стандартизации условий производства компонентов и постановки реакции иммунофлюоресценции.

- ции на примере лабораторной диагностики сифилиса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 409-12.
9. Марданлы С. Г. Состояние и перспективы развития отечественного рынка медицинских изделий для диагностики *in vitro* в сегменте диагностических реагентов и их наборов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 443-8.
 10. Марданлы С.С., Марданлы С.Г., Арсеньева В.А. Распространённость вируса герпеса человека среди контингентов различного возраста. *Сборник «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации»*. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет; 2018; 128-36.
 11. Марданлы С.Г., Первушин Ю.В., Иванова В.Н. Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинико-диагностическое значение: учебное пособие. М.: Электрогорск; 2011.
 12. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник. Т.2.Зверев В.В., Бойченко М.Н., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
 13. Миронов А. Ю. Основы клинической микробиологии и иммунологии. Воробьёв А.А., ред. М.: Изд-во «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова»; 1997.
 14. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7 типа. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3 (1): 15-20.
 11. Mardanly S.G., Pervushin Yu.V., Ivanova V.N. Cerebrospinal fluid, laboratory research methods and their clinical diagnostic value: a training manual. Moscow: Elektrogorsk; 2011. (in Russian)
 12. Medical Microbiology, Virology and Immunology: Textbook [Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Uchebnik. T.2.] Zverev V.V., M.N. Boychenko M.N., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2016.
 13. Mironov A. Yu. Fundamentals of clinical microbiology and immunology. Vorob'yov A.A., ed. Moscow: «Pervyi Moskovskiy gosudarstvennyi meditsinskiy universitet im. I.M. Sechenova»; 1997. (in Russian)
 14. Nikolsky M.A. Human Herpes Virus Type 7. *Infektsiya i immunitet*. 2013; 3 (1): 15-20. (in Russian)
 15. Black J.B., Schwarz T.F., Patton J.L., Kite-Powell K., Pellett P.E., Wiersbitzky S. et al. Evaluation of Immunoassays for Detection of Antibodies to Human Herpesvirus 7. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3 (1): 79-83.
 16. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., Long C.E., D'Heron N. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J. Pediatr.* 1998; 133: 386-9.
 17. Clark D.A., Freeland M.L., Mackie M.L., Jarret R.F., Onions D.E. Prevalence of antibody to human herpesvirus 7 by age. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 251-2.
 18. Epstein L.G., Shinnar S., Hesdorffer D.C., Nordli D.R., Hamidullah A., Benn K.T. et al. Human Herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012; 53 (9): 1481-8.
 19. Foa-Tomasi L., Fiorilli M.P., Avitabile E., Campadelli-Fiume G. Identification of a 85 kDa phosphoprotein as an immunodominant protein specific for human herpesvirus 7 infected cells. *J. Gen. Virol.* 1996; 77: 511-8.
 20. Franti M., Aubin J.T., De Saunt-Maur G., Kosuge H., Yamanishi K., Gaytheret-Dejean A. et al. Immune reactivity of human sera to the glycoprotein B of Human Herpesvirus 7. *J. Clin. Microb.* 2002; 1 (40): 44-51.
 21. Frenkel N., Schirmer E.C., Wyatt L.S., Katsafanas G., Roffman E., Danovich R.M, June. C.H. Isolation of a new herpesvirus from human CD⁴⁺ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87: 748-52.
 22. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (8): 1063-9.
 23. Lusso P., Secchiero P., Crowley R.W., GarzinoDemo A., Berneman Z.N., Gallo R.C. CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91: 3872-6.
 24. Savolainen H., Lautenschlager I., Piiparinen H., Saarinen-Pihkala U., Hovi L., Vetterranta K. Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer*. 2005; 45: 820-5.
 25. Stefan A., Secchiero P., Baechi T., Kempf W., Campadelli-Fiume G. The 85-Kilodalton phosphoprotein (pp85) of Human Herpesvirus 7 is encoded by open reading frame U14 and localizes to a tegument substructure in virion particles. *J. Virol.* 1997; 71 (8): 5758-63.
 26. Tanaka-Taya K., Kondo T., Nakagawa N., Inagi R., Miyoshi H., Sunagawa T. et al. Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7. *J. Med. Virol.* 2000; 60: 284-9.
 27. Tong C.Y., Bakran A., Williams H., Cheung C.Y., Peiris J.S. Association of human herpesvirus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2000; 70: 213-6.
 28. Torigoe S., Kumamoto T., Koide W., Taya K., Yamanishi K. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch. Dis. Child*. 1995; 72: 518-9.
 29. Ward K.N., Couto Parada X., Passas J., Thiruchelvam A.D. Evaluation of specificity and sensitivity of indirect immunofluorescence tests for IgG to human herpesvirus-6 and -7. *J. Virol. Meth.* 2002; 106: 107-13.

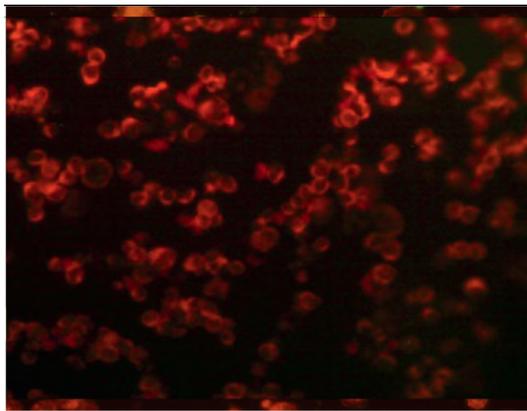
Поступила 15.08.19

Принята к печати 22.08.19

К ст. Марданлы С.Г. и соавт.



Положительный результат РИФ



Отрицательный результат РИФ

Рис. 2. Результаты исследования образцов в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РИФ).

К ст. Никитиной А.В и соавт.

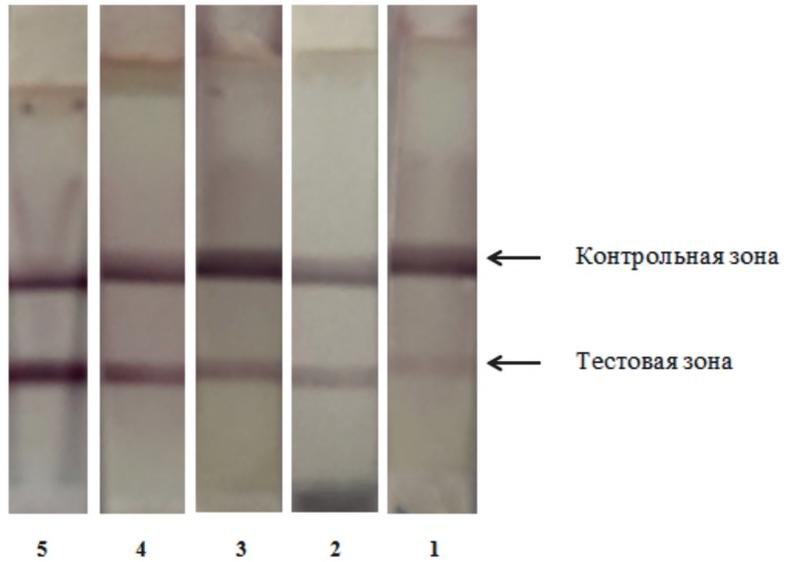


Рис. 1. Интенсивность окрашивания образцов, содержащих гемоглобин (от 5 до 1 усл.ед.).

К ст. Кукиной И.В. и соавт.

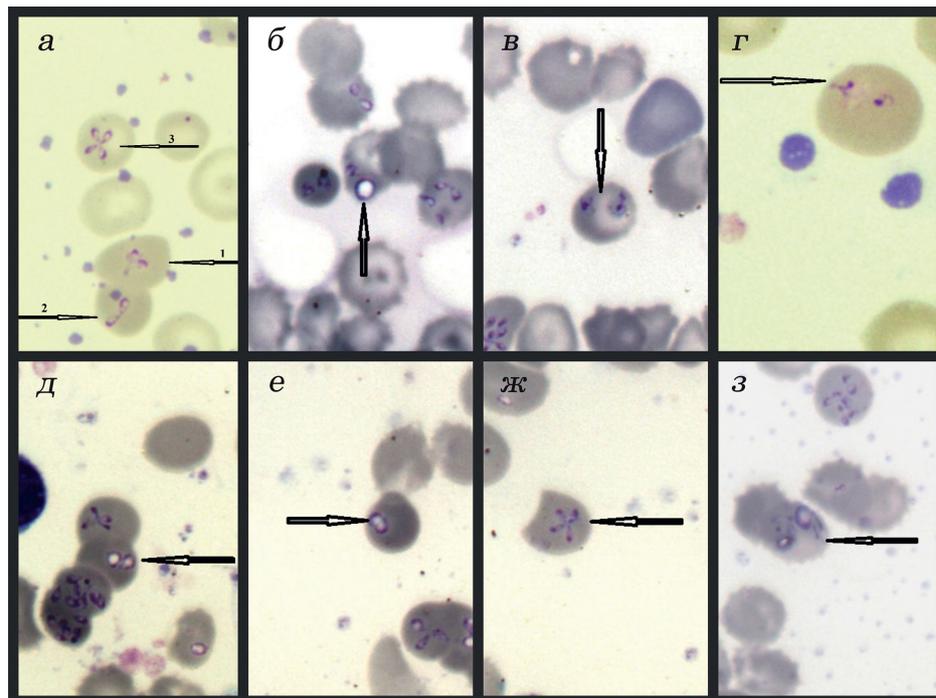


Рис. 1. *Babesia divergens*. Полиморфизм паразитов. Тонкий мазок крови, окрашенный по методу Романовского (x1000): а – 1-трофозиты грушевидной формы (пириформы); 2- делящиеся трофозиты «фигура 8»; 3 – тетрада паразитов «Мальтийский Крест»; б – одиночные и парные формы паразитов; мелкие кольцевидные формы; крупная кольцевидная форма с прозрачной вакуолью; в – безвакуольные формы; г – амёбовидные трофозиты; д – делящиеся трофозиты, образующие тетраду; множественная инвазия в 2-х эритроцитах по 8 трофозитов с хаотичным расположением; 2 кольцевидных трофозита; е – делящиеся кольцевидные трофозита; ж – тетрада паразитов «Мальтийский Крест»; з – 8 трофозитов, расположенных хаотично, 2 кольцевидных трофозита.