

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.3/7:001.8:34

Акиншина Ю.А.<sup>1</sup>, Ларичев В.Ф.<sup>2</sup>, Сайфуллин М.А.<sup>3</sup>, Марданлы С.Г.<sup>1</sup>, Бутенко А.М.<sup>2</sup>

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИФА-ТЕСТ-СИСТЕМЫ НИИ ВИРУСОЛОГИИ им. Д.И. ИВАНОВСКОГО «ИФА-ИГМ-ДЕНГЕ» (РОССИЯ) И ФИРМЫ EUROIMMUN ANTI-DENGUE VIRUS ELISA IGM (ГЕРМАНИЯ) ДЛЯ СЕРОДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ

<sup>1</sup>ЗАО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», 123098, г. Москва, Россия;

<sup>3</sup>БУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 «Департамента здравоохранения г. Москвы, 123367, г. Москва, Россия

С использованием двух тест-систем: «ИФА-IgM-денге» экспериментального производства ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» (Россия) (далее в тексте «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (Россия)» и Anti-Dengue virus ELISA (IgM), Euroimmun (Германия) были обследованы 88 сывороток крови больных лихорадкой денге. Все 88 проб оказались положительными на специфические IgM в тест-системе «ИФА-IgM-денге»; в наборе фирмы Euroimmun 82 пробы были положительными и 8 – отрицательными. Определены соотношения между титрами IgM, выявляемыми в системе ИФА-IgM-денге, и коэффициентами (показателями) Ratio, установленными фирмой Euroimmun для градации положительных, сомнительных и отрицательных результатов. Для оценки специфичности двух сравниваемых тест-систем обследованы 53 сыворотки, содержащие M-антитела к цитомегаловирусу (n = 43), вирусу Эпштейна–Барр (n = 6), вирусу простого герпеса (n = 2) и вирусу краснухи (n = 2). Из этих 53 контрольных сывороток 17 образцов (32,1%) оказались ложноположительными или сомнительными в системе Anti-Dengue virus ELISA (IgM) при отрицательных результатах обследования в системе ИФА-IgM-денге.

Ключевые слова: лихорадка денге; диагностические ИФА-IgM тест-системы; чувствительность; специфичность.

Для цитирования: Акиншина Ю.А., Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Марданлы С.Г., Бутенко А.М. Сравнительное применение экспериментальной ИФА-тест-системы НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского «ИФА-IgM-денге» (Россия) и фирмы Euroimmun «Anti-dengue virus ELISA IgM» (Германия) для серодиагностики лихорадки денге. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 4-8. DOI: 10.17816/EID40949

Akinshina Yu.A.<sup>1</sup>, Larichev V.F.<sup>2</sup>, Saifullin M.A.<sup>3</sup>, Mardany S.G.<sup>1</sup>, Butenko A.M.<sup>2</sup>

COMPARISON OF THE APPLICATION OF DOMESTIC «ELISA-IGM-DENGUE» KIT, DELIVERED IN THE D.I. IVANOVSKY INSTITUTE OF VIROLOGY (MOSCOW, RUSSIAN FEDERATION) AND «ANTI-DENGUE VIRUS ELISA IGM» KIT (EUROIMMUN, GERMANY) FOR THE SERODIAGNOSIS OF DENGUE FEVER.

<sup>1</sup>ZAO «ECOLab», 1, Budennogo str., Electrogorsk, 142530, Russian Federation;

<sup>2</sup>N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, The D.I. Ivanovskiy Institute of Virology, 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation;

<sup>3</sup>Clinical Infectious Diseases Hospital No 1, 63, Volokolamskoye Sh., Moscow, 123367, Russian Federation

88 sera from patients with dengue fever were examined with the use of two test systems: Pilot Production kit «ELISA- IgM-dengue», delivered in the D.I. Ivanovskiy Institute of Virology (Russian Federation) and. All 88 samples were positive for specific IgM in «ELISA-IgM-dengue», but 8 cases examined with the test kit «Anti-Dengue virus ELISA (IgM)» (Euroimmun, Germany) appeared to be negative. The ratio between the titers of anti-dengue IgM determined in patients' blood samples by "ELISA-IgM-dengue" and «Ratio» (index, recommended by the company «Euroimmun» for differentiation of positive, equivocal or negative results, was evaluated. 53 blood sample containing M antibodies to cytomegalovirus (n = 43), Epstein-Barr virus (n = 6), herpes simplex virus (n = 2) and rubella virus (n = 2) were tested by both ELISA kits to compare their specificity. When «ELISA- IgM-dengue» kits were applied all observed samples were negative, but under the application of the «Anti-Dengue virus ELISA (IgM)» kit (Euroimmun, Germany) 17 samples (32.1%) were false positive or equivocal.

Key words: dengue diagnosis; ELISA-IgM test kits; sensitivity and specificity.

For citation: Akinshina Yu. A., Larichev V.F., Saifullin M. A., Mardany S. G., Butenko A. M. Comparison of the application of domestic «ELISA-IgM-Dengue» kit, delivered in the D.I. Ivanovskiy Institute of Virology (Moscow, Russian Federation) and «Anti-Dengue Virus ELISA IGM» kit (Euroimmun, Germany) for the serodiagnosis of dengue. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious Diseases, Russian journal). 2017; 22(1):4-8. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40949

Для корреспонденции: Акиншина Юлия Александровна, микробиолог отдела перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб», e-mail: [akinshina.opr@mail.ru](mailto:akinshina.opr@mail.ru)

**For correspondence:** Yulia A. Akinshina, microbiologist of department of the development of ZAO «ECOLab», Electrogorsk, 142530, Russian Federation. E-mail: [akinshina.opr@mail.ru](mailto:akinshina.opr@mail.ru)

**Information about authors:** Butenko A.M.: ID [orcid.org/0000-0001-6152-5685](https://orcid.org/0000-0001-6152-5685)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 15.11.2016

Accepted 19.01.2017

## Введение

Специфическая диагностика лихорадки денге (ЛД) основана на обнаружении вируса, РНК, антигенов и специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови больных [1, 2]. Вирусологические и молекулярно-генетические методы диагностики могут быть эффективно использованы в ранний (лихорадочный) период заболевания. Начиная с 3–5-го дня болезни и в течение примерно 2 мес успешно применяют иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять специфические IgM [3]. Модификации метода ИФА-IgM (в первую очередь MAC-ELISA) характеризуются специфичностью, чувствительностью, быстротой получения результата и относительной экономичностью [4, 5]. Подобные отечественные тест-системы в настоящее время еще не сертифицированы. Среди зарубежных диагностикумов в России зарегистрированы наборы фирмы Euroimmun (Германия). Однако доступные данные об их применении в нашей стране отсутствуют. Цель работы заключалась в оценке результатов сравнительного применения экспериментальных ИФА-IgM-тест-систем производства НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и фирмы Euroimmun для диагностики ЛД.

## Материал и методы

Методом ИФА-IgM (MAC-ELISA) обследованы 88 сывороток от 86 больных ЛД, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 Москвы после возвращения из эндемичных тропических стран.

В работе использовали тест-систему НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского «ИФА-IgM-денге» (MAC-ELISA) [8]. В лунках полистиролового планшета сорбировали козы антигена IgG против  $\mu$ -цепи иммуноглобулина человека. Затем последовательно вносили обследуемые сыворотки, сахарозо-ацетоновый (поливалентный) антиген вируса денге (или нормальный контрольный антиген из мозга неинфицированных новорожденных белых мышей) и анти-поли-денге пероксидазный конъюгат специфического иммуноглобулина, полученного из гипериммунных асцитных жидкостей мышей, иммунизированных четырьмя типами вируса денге. Результаты ИФА регистрировали, измеряя оптическую плотность (ОП) при двух длинах волн – 450 и 620–650 нм. Реакцию считали положительной, если отношение ОП опытных и

контрольных образцов составляло  $\geq 3,0$  (при ОП  $\geq 0,3$  для опытных образцов и  $\leq 0,2$  в контроле). Образцы с ОП  $> 0,35$  учитывали как положительные. Во всех обследованных сыворотках определяли титры специфических IgM-антител к вирусам денге.

Определение специфических IgG-антител к вирусам денге и Западного Нила (ЗН) проводили методом ИФА-IgG [6] в полистироловых планшетах с сорбированными поликлональными мышинными противовирусными антителами IgG. Остальные реагенты вносили в следующей последовательности: специфичный вирусный антиген (или нормальный антиген в качестве контроля), обследуемые сыворотки, мышинные антитела против иммуноглобулинов IgG человека, меченные пероксидазой хрена. Результаты учитывали и интерпретировали так же, как при постановке MAC-ELISA.

Тест-система Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) производства фирмы Euroimmun основана на методе непрямого ИФА (Indirect-ELISA). В лунках иммуносорбента иммобилизован цельновирионный лизатный антиген вируса денге 2-го типа, который связывает специфические антитела к вирусу денге. Инкубация с антивидовым конъюгатом (анти-IgM человека, меченые пероксидазой хрена) выявляет специфические IgM по цветной реакции с субстратом. Все сыворотки крови разводят в буферном растворе, содержащем RF-absorbent, и инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре до внесения их в лунки планшета. Качественный учет результатов проводят путем сравнения ОП исследуемой сыворотки с ОП сыворотки-калибратора cut-off, входящей в состав набора. Сыворотки со значением ОП  $<$  ОП cut-off считают отрицательными, сыворотки со значением ОП  $>$  ОП cut-off – положительными.

Полуколичественный учет результатов предусматривает определение коэффициента (Ratio) для каждой сыворотки крови; его высчитывают по формуле:

ОП исследуемого образца/ОП сыворотки-калибратора = Ratio.

Производитель рекомендует интерпретировать результаты реакции следующим образом:

Ratio  $<$  0,8 – отрицательный результат;

Ratio = 0,8–1,1 – сомнительный результат;

Ratio  $\geq$  1,1 – положительный результат.

Таблица 1

Результаты обследования сывороток крови больных лихорадкой денге, позитивных при постановке в тест-системе «ИФА-IgM-денге» и сомнительных или отрицательных в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) (n = 8)

Регистрационный номер сыворотки	День болезни	Тест-система				
		"ИФА-денге- IgM" (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского)			Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) (Euroimmun)	
		ОП*	Титр IgM	Результат	Ratio**	Результат
2040	4	0,400	1:400	Положительный	0,5	Отрицательный
2047	7	0,468	1:800	Положительный	0,5	Отрицательный
2053	4	0,459	1:800	Положительный	0,5	Отрицательный
2090	4	0,622	1:1600	Положительный	0,4	Отрицательный
2093	9	0,427	1:400	Положительный	1	Сомнительный
2137	8	0,653	1:1600	Положительный	0,5	Отрицательный
2148	8	0,530	1:800	Положительный	1	Сомнительный
2151	6	0,688	1:1600	Положительный	0,7	Отрицательный

Примечание. \* – ОП в разведении сыворотки 1:100; \*\* – Ratio в разведении сыворотки 1:100.

**Контрольные сыворотки крови больных гетерогенными вирусными инфекциями и методы их обследования.** Для оценки специфичности двух сравниваемых тест-систем обследованы 53 сыворотки крови больных, содержащие IgM антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) (n = 43), к вирусам Эпштейна Барр (ВЭБ) (n = 6), простого герпеса (n = 2) и краснухи (n = 2).

Для этой цели использовали следующие иммуноферментные тест-системы производства ЗАО «ЭКОлаб» (Электрогорск): набор реагентов «ИФА-Краснуха-IgM», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к вирусу краснухи № ФСР 2012/13239 от 20.03.2012; набор реагентов «ИФА-ЦМВ-IgM», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к ЦМВ № ФСР 2007/01444 от 17.12.2007; набор реагентов «ИФА-ВПГ 1+2-IgM», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа № ФСР 2007/01443 от 17.12.2007.

Контрольные сыворотки от больных ВЭБ обследованы в тест-системе «ВектоВЭБ-VCA-IgM» – на-

боре реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М к капсидному антигену VCA ВЭБ в сыворотке (плазме) крови, производства ЗАО «Вектор-Бест», РУ № РЗН 2013/1279.

### Результаты

Были обследованы в экспериментальной тест-системе «ИФА-IgM-денге» и в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) производства фирмы Euroimmun 88 сывороток крови больных ЛД, госпитализированных после возвращения из эндемичных регионов.

В тест-системе «ИФА-IgM-денге» во всех 88 сыворотках крови больных ЛД обнаружены специфические антитела класса М с титрами от 1:100 до 1:25 600.

При обследовании тех же проб в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) выявлены 80 положительных сывороток, 2 сомнительных и 6 отрицательных (90; 2,3 и 6,8% соответственно). Три из них (№ 2151, 2137, 2090) содержали высокие концентрации антител класса М в системе «ИФА-IgM-денге» (табл. 1).

Таблица 2

Титрование сывороток крови больных лихорадкой денге, отрицательных по данным обследования в наборе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM), с применением экспериментальных тест-систем «ИФА-IgG-денге» и «ИФА-IgG-ЗН» производства НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (n = 6)

Регистрационный номер сыворотки	День болезни	"ИФА-IgM-денге" ОП сывороток (1:100)	Титры IgM в "ИФА-денге-IgM"	Ratio при обследовании сывороток (1:100) в наборе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)	Титры IgG в тест-системах	
					"ИФА-IgG-денге"	"ИФА-IgG-ЗН"
2040	4	0,400	400	0,5	1:400	1:100
2047	7	0,468	800	0,5	1:6400	1:400
2053	4	0,459	800	0,5	1:400	1:100
2090	4	0,622	1600	0,4	1:400	1:100
2137	8	0,653	1600	0,5	1:800	1:200
2151	6	0,688	1600	0,7	1:800	1:200

Таблица 3

Соотношение значений титров специфических IgM в сыворотках крови больных лихорадкой денге, определяемых в тест-системе «ИФА-денге-IgM», и показателей Ratio в наборе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)

Титры IgM в системе "ИФА-IgM-денге"	Ratio в системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)					
	1,1–2	2,1–3	3,1–4	4,1–5	5,1–6	6,1–7
	Количество сывороток больных ЛД (% общего числа больных в данной группе)					
1:100–1:800 ( <i>n</i> = 10)	5 (50)*	3 (30)	1 (10)	1 (10)	0	0
1:1600–1:3200 ( <i>n</i> = 31)	2 (6,4)	8 (25,8)	7 (22,6)	7 (22,6)	3 (9,7)	4 (12,9)
1:6400–1:25600 ( <i>n</i> = 39)	1 (2,6)	1 (2,6)	8 (20,5)	9 (23,1)	10 (25,6)	10 (25,6)
Всего ( <i>n</i> = 80)	8 (10)	12 (15)	16 (20)	17 (21,2)	13 (16,3)	14 (17,5)

Примечание. \* – % общего числа обследованных сывороток в данной группе.

Для подтверждения специфичности результатов обнаружения антител IgM, полученных при использовании набора «ИФА-IgM-денге», 6 сывороток, отрицательных в тест-системе фирмы Euroimmun, были обследованы в экспериментальных тест-системах «ИФА-IgG-денге» и «ИФА-IgG-ЗН» НИИ вирусологии – во всех случаях с положительными результатами. Причем титры IgG, выявляемые с антигенами вирусов денге, превышали титры антител, реагирующих с антигеном вируса ЗН, в 4 и более раз (табл. 1, 2).

С целью определения соотношения между титрами антител IgM в сыворотках крови больных, определяемых в тест-системе «ИФА-IgM-денге», и значениями коэффициента (Ratio), выявляемыми в наборе

Anti-Dengue Virus ELISA (IgM), 80 проб сывороток были разделены на 3 группы в соответствии с титрами IgM-антител в системе «ИФА-IgM-денге»: 1) 10 слабopоложительных образцов с титрами от 1:100 до 1:800; 2) 31 сыворотка с титрами от 1:1600 до 1:3200; 3) 39 высокоактивных сывороток с титрами, достигающими значения 1:25 600. Показатели Ratio для большинства сывороток с низкими титрами оказались в пределах 1,1–3. У сывороток со средними титрами – в диапазоне от 2,1 до 5. Максимальные значения Ratio (от 5,1 до 7) наблюдали при обследовании 20 сывороток (50,3%) с наиболее высокими титрами, выявляемыми в экспериментальной тест-системе «ИФА-IgM-денге» (табл. 3).

На фоне такой общей картины среди низкоак-

Таблица 4

Результаты обследования сывороток от больных с цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, вирусом простого герпеса, вирусом краснухи в наборах НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского «ИФА-денге-IgM» и фирмы Euroimmun Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) (*n* = 17)

Регистрационный номер сыворотки	Вирус	ИФА-тест-системы				
		Euroimmun Anti-Dengue Virus ELISA (IgM)		НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ИФА-денге-IgM		
		Ratio	результат	ОП в лунке с АГ денге	ОП в лунке с АГп	результат
1	ЦМВ	0,8	Сомнительный	0,385	0,368	Отрицательный
2	ЦМВ	0,9	Сомнительный	0,06	0,113	Отрицательный
3	ЦМВ	0,9	Сомнительный	0,064	0,057	Отрицательный
4	ЦМВ	0,9	Сомнительный	0,057	0,113	Отрицательный
5	ЦМВ	1	Сомнительный	0,434	0,427	Отрицательный
6	ВЭБ	1	Сомнительный	0,061	0,057	Отрицательный
7	ЦМВ	1	Сомнительный	0,125	0,068	Отрицательный
8	ЦМВ	1,1	Положительный	0,213	0,057	Отрицательный
9	ЦМВ	1,2	Положительный	0,057	0,068	Отрицательный
10	ЦМВ	1,3	Положительный	0,066	0,058	Отрицательный
11	ЦМВ	1,3	Положительный	0,057	0,074	Отрицательный
12	ЦМВ	1,4	Положительный	0,058	0,116	Отрицательный
13	ЦМВ	1,5	Положительный	0,071	0,059	Отрицательный
14	ЦМВ	1,8	Положительный	0,126	0,058	Отрицательный
15	ЦМВ	3	Положительный	0,057	0,11	Отрицательный
16	ЦМВ	3,1	Положительный	0,066	0,057	Отрицательный
17	ЦМВ	5,8	Положительный	0,057	0,065	Отрицательный

тивных сывороток (с титрами IgM 1:100–1:800) были обнаружены 2 пробы (20%) с высокими показателями Ratio (3,1–5).

Для оценки специфичности 2-х сравниваемых тест-систем были обследованы 53 сыворотки крови больных гетерогенными вирусными инфекциями, содержащие специфические IgM-антитела к ЦМВ ( $n = 43$ ), к ВЭБ ( $n = 6$ ), простого герпеса ( $n = 2$ ) и краснухи ( $n = 2$ ).

В «ИФА-IgM-денге» из 53 этих контрольных сывороток 51 проба (96,2%) оказалась отрицательной и 2 (3,8%) – ложноположительными (неспецифически взаимодействовали с нормальным антигеном); в тест-системе Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) 36 сывороток (67,9%) – отрицательными, 7 (13,2%) – сомнительными (от больных ЦМВ и ВЭБ), 10 (18,9%) – положительными (от больных ЦМВ), при этом 3 из них с Ratio  $\geq 3$ . В общей сложности из 53 контрольных проб 17 (32,1%), протестированных в наборе фирмы Euroimmun, были ложноположительными или сомнительными (табл. 4).

### Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о меньшей чувствительности ИФА-тест-систем Anti-Dengue Virus ELISA (IgM) фирмы Euroimmun по сравнению с диагностикумом «ИФА-денге-IgM» экспериментального производства НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. При обследовании 88 сывороток крови больных лихорадкой денге с использованием наборов НИИ вирусологии выявлено 100% проб, содержащих IgM-антитела к вирусам денге и 91% позитивных проб ( $n = 80$ ) в наборе Euroimmun. Наличие ложноположительных и сомнительных результатов при обследовании сывороток крови больных гетерогенными вирусными инфекциями (32,1%) указывает также на недостаточную специфичность германской тест-системы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue And Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
2. Guzman M.G., Kouri G. Advances in dengue diagnosis. *J. Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3: 621–7.
3. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. WHO; 2009.
4. Bundo K., Igarashi A. Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J. Virol. Meth.* 1985; 11 (1): 15–22.
5. Martin D.A., Muth D.J., Brown T., Johnson A.J., Karabatsos N., Roehrig J. T. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *Clin. Microbiol.* 2000; 38: 1823–36.
6. Meegan J.M., LeDuc J.W. Enzyme immunoassay. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J.M. Dalrymple. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (HFRS). Institute for viral Diseases, Korea University. Seoul; 1989: 83–7.
7. Kuno G., Gomez I., Gubler D.J. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J. Virol. Meth.* 1991; 33: 102–13.
8. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2012; (1): 35–9.

### REFERENCES

1. Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue And Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
2. Guzman M.G., Kouri G. Advances in dengue diagnosis. *J. Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3: 621–7.
3. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. WHO; 2009.
4. Bundo K., Igarashi A. Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J. Virol. Meth.* 1985; 11 (1): 15–22.
5. Martin D.A., Muth D.J., Brown T., Johnson A.J., Karabatsos N., Roehrig J. T. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *Clin. Microbiol.* 2000; 38: 1823–36.
6. Meegan J.M., LeDuc J.W. Enzyme immunoassay. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J.M. Dalrymple. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (HFRS). Institute for viral Diseases, Korea University. Seoul; 1989: 83–7.
7. Kuno G., Gomez I., Gubler D.J. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J. Virol. Meth.* 1991; 33: 102–13.
8. Larichev V.F., Saifullin M.A., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2012; (1): 35–9. (in Russian)

Поступила 15.11.2016

Принята к печати 19.01.2017

### Сведения об авторах:

**Ларичев Виктор Филиппович**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России, e-mail: arboelisa@mail.ru; **Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович**, врач-инфекционист, зав. отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, 123367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63, e-mail: dr\_saifullin@mail.ru; **Марданлы Сейфаддин Гашимович**, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», президент и директор по науке ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., Электрогорск, ул. Буденного, 1; e-mail: ekolab-president@mail.ru; **Бутенко Александр Михайлович**, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела арбовирусов и лаб. биологии и индикации арбовирусов ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России.