

DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-24-32

УДК 616.928.8

Е.И. Кривошеина¹, М.Ю. Карташов^{1,2}, Е.В. Найденова³**СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ**¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация;²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация;³ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Желтая лихорадка является острым инфекционным заболеванием вирусной природы, возбудитель которого передается трансмиссивным путем через укусы инфицированных комаров. Массовые эпидемии, вызванные вирусом желтой лихорадки, ежегодно отмечаются в странах Африки, Южной и Центральной Америки. Регистрируются завозные случаи и на неэндемичных территориях. В обзоре приведены имеющиеся в настоящее время литературные данные о распространении, строении и классификации вируса желтой лихорадки, выявлении его генетических вариантов в зависимости от географического распространения, а также о современных способах индикации и идентификации возбудителя в материале от больных и погибших людей. Рассматривается возможность применения вирусологических, иммуно-серологических и молекулярно-генетических методов для диагностики желтой лихорадки в разные периоды от начала болезни и при ретроспективных исследованиях. Приведены перечни диагностических препаратов отечественного и зарубежного производства для выявления маркеров возбудителей (антиген, РНК), а также специфических антител классов IgM и IgG, которые разрешены для применения на территории Российской Федерации и за рубежом. Показана актуальность дальнейшей разработки, совершенствования и внедрения в лабораторную практику наборов реагентов, позволяющих в короткие сроки, с высокой эффективностью и специфичностью обнаружить вирус желтой лихорадки в материале от больных людей, что поможет быстро установить диагноз и провести своевременные противоэпидемические мероприятия, а также определить уровень иммунной прослойки населения эндемичных регионов к возбудителю и оценить эффективность иммунизации для вакцинированного контингента.

Ключевые слова: желтая лихорадка, вирус желтой лихорадки, методы индикации и идентификации, клеточные культуры, ОТ-ПЦР, ИФА.

Корреспондирующий автор: Найденова Екатерина Владимировна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Кривошеина Е.И., Карташов М.Ю., Найденова Е.В. Современные лабораторные методы выявления возбудителя желтой лихорадки. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 2:24–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-24-32

Поступила 20.05.2021. Принята к публ. 16.06.2021.

E.I. Krivosheina¹, M.Yu. Kartashov^{1,2}, E.V. Naidenova³**Advanced Laboratory Methods for Detecting Yellow Fever Pathogen**¹State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation;³Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. Yellow fever is an acute infectious disease of viral nature, the causative agent of which is vector-borne – is transmitted through the bites of infected mosquitoes. Massive epidemics caused by the yellow fever virus are observed in the countries of Africa, South and Central America annually. Imported cases are also registered in non-endemic territories. The review presents the currently available data on the distribution, structure and classification of the yellow fever virus, the identification of its genetic variants depending on the geographical distribution, as well as modern methods of detection and identification of the pathogen in samples taken from sick and dead people. It considers the possibility of using virological, immunoserological and molecular-genetic methods for the diagnosis of yellow fever in different periods from the onset of the disease and in retrospective studies. The lists of diagnostic drugs of domestic and foreign production for the detection of agent markers (antigen, RNA), as well as specific antibodies of IgM and IgG classes, approved for use on the territory of the Russian Federation, are provided. The relevance of further development, improvement and introduction into laboratory practice of reagent kits that allow to detect the yellow fever virus in samples from sick people in a short time, with high efficiency and specificity is demonstrated. This will help to establish a diagnosis promptly and conduct timely anti-epidemic measures, as well as to determine the level of the population stratum immune to the pathogen in endemic regions and evaluate the effectiveness of immunization for the vaccinated contingent.

Key words: yellow fever, yellow fever virus, indication and identification methods, cell cultures, RT-PCR, ELISA.

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

Corresponding author: Ekaterina V. Naidenova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Krivosheina E.I., Kartashov M.Yu., Naidenova E.V. Advanced Laboratory Methods for Detecting Yellow Fever Pathogen. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; 2:24–32. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-24-32

Received 20.05.2021. Accepted 16.06.2021.

Krivosheina E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5181-0415>

Kartashov M.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>

Naidenova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6474-3696>

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется примерно от 80 до 200 тыс. случаев желтой лихорадки (ЖЛ), из которых 30–60 тыс. заканчиваются летальным исходом, но реальную ситуацию оценить очень сложно, так как в некоторых странах в связи со сложной политической и экономической ситуацией не ведется статистика заболеваемости. Эндемичными регионами по ЖЛ признаны 47 стран, 34 из которых расположены на Африканском континенте, а 13 – в Центральной и Южной Америке. В 2015–2020 гг. о случаях заболевания сообщали медицинские организации Анголы, Демократической Республики Конго (ДРК), Уганды, Ганы, Нигерии, Сенегала, Либерии, Гвинеи, Эфиопии, Южного Судана, Кот-д’Ивуара, а также Боливии, Бразилии, Колумбии, Эквадора, Французской Гвианы, Перу и Республики Суринам [1].

В настоящее время продолжается крупнейшая вспышка ЖЛ в Бразилии (2245 лабораторно подтвержденных случаев, из которых 764 закончились летально). За последние годы завозные случаи данной инфекционной болезни регистрировали в Китае (11 заболевших) и Нидерландах (1) [2].

Цель обзора – систематизация имеющихся сведений о методах индикации и идентификации возбудителя желтой лихорадки в клиническом материале, эффективности их использования в зависимости от сроков от начала заболевания и об имеющихся диагностических препаратах отечественного и зарубежного производства.

Желтая лихорадка – острая природно-очаговая арбовирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя [1, 3–5]. Возбудителем ЖЛ является одноименный вирус – вирус желтой лихорадки (ВЖЛ), который относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*, как и другие известные патогены – вирусы Западного Нила, денге, Зика, японского и клещевого энцефалита. ВЖЛ содержит односпиральную, позитивную, линейную РНК и покрыт двухслойной липидной мембраной, состоящей из фосфолипидов и холестерина. Размеры сферического вириона колеблются в пределах 40–50 нм в диаметре. В состав вириона входят три структурных протеина: капсидный протеин С, мажорный оболочечный протеин Е и оболочечный протеин М. В инфицированных клетках синтезируется семь неструктурных протеинов: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5 [2, 5].

В соответствии с Санитарными правилами 1.3.1285-03 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», действующими в настоящее время на территории Российской Федерации, ВЖЛ отнесен ко II группе патогенности. ЖЛ является нозологической формой, входящей в список инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации (Приложение 1 к СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана

территорий Российской Федерации»), а также входит в перечень нозологий, ассоциированных с чрезвычайными ситуациями в области общественного здравоохранения, имеющими международное значение (Приложение 2 Международных медико-санитарных правил 2005 г.). Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) желтой лихорадке присвоен код A-95.

Основным переносчиком ВЖЛ являются комары рода *Aedes* – *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*, которые обитают как на эндемичных по желтой лихорадке территориях (Африка и Южная Америка), так и в некоторых странах Европы. На территории Южной Америки в циркуляцию ВЖЛ включаются комары родов *Haemagogus* и *Sabethes* [6].

В настоящее время проблема распространения ВЖЛ становится актуальной и для нашей страны. Так, на территории Российской Федерации в районе г. Сочи (Краснодарский край) обнаружены местные популяции комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* – основных переносчиков ВЖЛ [7, 8]. И после почти 40-летнего отсутствия комары вида *Ae. aegypti* вновь зарегистрированы на территории Черноморского побережья Кавказа [7]. В истории изучения желтой лихорадки есть сведения о заносе возбудителя на неэндемичные территории, где, после адаптации ВЖЛ к местным популяциям переносчиков, отмечались крупные вспышки заболевания. Такие события наблюдались в XIX и XX вв. в Лиссабоне (Португалия), Мемфисе (США) [9]. Эти данные не исключают возможность возникновения вспышки ЖЛ в пределах ареала обитания основных видов переносчиков возбудителя [10].

В 2017 г. специалистами ВОЗ разработана и запущена стратегия по ликвидации эпидемий желтой лихорадки (Eliminate Yellow fever Epidemics, EYE), которую поддерживают медицинские организации 40 стран Африки, Южной и Северной Америки, подвергающихся риску распространения данной инфекционной болезни. Цель такого партнерства – массовая вакцинация населения, проживающего в эндемичных регионах, своевременное выявление случаев ЖЛ и принятие соответствующих мер для ликвидации вспышек. По прогнозам ВОЗ, ожидается, что к 2026 г. более миллиарда человек примут участие в этой программе [11].

Инкубационный период при ЖЛ составляет от 3 до 6 дней. Во многих случаях заболевание протекает бессимптомно. При наличии клинических признаков наиболее распространенными являются: повышенная температура, мышечная и головная боль, потеря аппетита, тошнота и/или рвота. Обычно симптомы заболевания исчезают в первые 3–4 дня после начала болезни. Но в некоторых случаях в течение 24 часов развивается вторая, более тяжелая фаза заболевания – токсическая. Вновь сильно повышается температура и происходит поражение ряда внутренних органов, чаще всего печени и почек. Для этой фазы характерны потемнение мочи, боли в животе, рвота,

пожелтение кожных покровов и глазных яблок, что и определило название болезни. Часто возникают массивные желудочные кровотечения, а также кровотечения изо рта и носа. Более половины пациентов, у которых заболевание переходит в токсическую фазу, погибают на 7–10-й день [1, 3, 5].

Диагностировать желтую лихорадку клинически достаточно проблематично, т.к. ее проявления напоминают симптомы широкого спектра инфекционных заболеваний – малярии, лихорадки денге, лептоспироза, а также вирусных гепатитов [3]. В большинстве случаев решающее значение для постановки диагноза имеют результаты лабораторных исследований.

Лабораторные методы выявления возбудителя ЖЛ, как и других вирусных инфекций, основаны на обнаружении вируса или его частиц (РНК и специфических антигенов), а также исследовании динамики титра специфических антител и проводятся с использованием вирусологических, серологических и молекулярно-генетических тестов [5, 12–14].

Основным вирусологическим методом является изоляция возбудителя из проб клинического или биологического материала с последующей идентификацией. Для выделения ВЖЛ используют кровь, сыворотку крови или плазму, обогащенную эритроцитами, взятые в первые 7–10 дней после появления симптомов, в случае летального исхода – пробы внутренних органов, в основном печени, селезенки и головного мозга. В лабораторных условиях ВЖЛ культивируют на различных клеточных линиях, таких как фибробласты почек обезьян (MA-104 [15] и *Vero* [16]), клетках почек эмбрионов сирийского хомяка (ВНК) [12], а также на клетках личинок комаров видов *Aedes pseudoscutellaris* (AP-61) [17] и *Aedes albopictus* (C6/36) [6] и др.

В качестве биологической модели чаще всего используют новорожденных белых мышей, хомяков, а также нечеловекообразных обезьян, в основном макак-резусов (*Macaca mulatta*). Использование животных моделей имеет решающее значение и при изучении патогенеза ЖЛ [18].

Наличие вируса в культурах клеток и органах лабораторных животных учитывают на 4–5-й день после заражения и подтверждают с помощью электронной микроскопии, иммунофлуоресцентного анализа, иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления антигенов и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [5, 12].

Молекулярное типирование выделенных вирусных изолятов проводят с использованием ОТ-ПЦР и секвенирования. Это является важным инструментом при изучении географической миграции отдельных вирусных штаммов и при прогнозировании вспышек и эпидемий ЖЛ. Предполагается, что ВЖЛ занесен на Американский континент 400 лет назад вместе с рабами из Африки [10]. Попав в страны Нового Света, где экологические условия были благоприятные, вирус закрепился в джунглевых лесах Амазонки, откуда распространился на

всю территорию Южной и Центральной Америки. При изучении штаммов ВЖЛ, циркулирующих в эндемичных регионах, идентифицированы отдельные генетические подтипы, четко связанные с географическим распределением. Филогенетический анализ показал, что вирусные последовательности из Западной Африки состояли в отдельных кладах от штаммов из Центральной и Восточной Африки. Исследования, основанные на анализе полной последовательности генома, показали, что ВЖЛ происходит из Центральной и Восточной Африки, где идентифицированы три генотипа: Ангола, Центральная/Восточная Африка и Восточная Африка, – после чего распространился на запад Африканского континента. Для стран Западной Африки определено наличие собственных генотипов ВЖЛ: Западная Африка I и II. Южноамериканские штаммы предположительно возникли в Западной Африке, затем во времена работорговли были завезены на американский континент, где адаптировались к местным видам переносчиков, широко распространились и, в результате дивергенции, образовали новые генотипы – Южная Америка I и Южная Америка II [9]. Рядом авторов показано, что количество смертельных случаев в Америке гораздо выше, чем в Африке, что, возможно, указывает на какие-либо генетические различия между этими двумя группами вирусных штаммов. Но для четкого установления существующих на настоящее время генотипов ВЖЛ и подтверждения теории их происхождения необходимы дальнейшие исследования [19].

Иммуносерологическая диагностика применяется как для определения вирусных антигенов, так и специфических антител классов IgM и IgG к возбудителю ЖЛ в сыворотках крови больных или вакцинированных лиц. На ранних стадиях заболевания, до 3–5-го дня, выявляют антиген NS1, присутствие которого в сыворотке крови больного указывает на размножение вируса ЖЛ в организме больного, а также ранние антитела – иммуноглобулины класса IgM, которые появляются в первые несколько дней от начала болезни. К 10–14-му дню от начала заболевания в крови начинают синтезироваться специфические антитела класса IgG. Успех серологической диагностики желтой лихорадки, как и большинства вирусных инфекций, зависит от специфичности реакции и соблюдения временных интервалов взятия проб крови [12].

На сегодняшний день иммуносерологические методы, которые можно использовать для диагностики ЖЛ, представлены достаточно широко: реакция нейтрализации бляшкообразования, ингибирование гемагглютинации, фиксация комплемента, метод непрямой иммунофлуоресценции антител, различные варианты иммуноферментного анализа.

Тесты нейтрализации бляшкообразования (англ. PRNT – plaque reduction neutralization test) считаются наиболее специфичными методами обнаружения антител и представляют собой так называемый «золо-

той стандарт» для дифференциальной диагностики как ЖЛ, так и всех инфекционных болезней, вызываемых флавивирусами. Несмотря на это, данный метод используют редко, так как возможны перекрестные иммунные реакции при вторичной флавивирусной инфекции, его постановка требует специального оборудования, наличия в штате квалифицированных вирусологов, а также из-за продолжительного времени, требующегося для интерпретации результатов (до 4–7 дней), что задерживает постановку окончательного диагноза [20]. Методы ингибирования гемагглютинации (англ. HI – haemagglutination inhibition) и фиксации комплемента (англ. CFT – complement fixation test) также на данный момент практически не используются при диагностике ЖЛ, так как не способны различить класс антител IgM/IgG, что не позволяет определить сроки от начала заболевания. В настоящее время наиболее распространенными методами обнаружения специфических антител классов IgM и IgG к возбудителю желтой лихорадки являются ИФА и метод непрямой иммунофлуоресценции [21].

По данным на начало 2021 г., зарегистрированные коммерческие наборы для выявления специфических антител к ВЖЛ производятся шестью компаниями: Euroimmun (Германия), Alpha Diagnostic (США), MyBioSource (США), Creative Diagnostics (США), Abbeexa (Великобритания), National Institute of Health (Перу). Данные об имеющихся препаратах для иммуносерологической диагностики ЖЛ представлены в табл. 1.

В 2019 г. в зарубежной печати опубликованы результаты исследований, в которых описан способ получения и использования теста для выявления специфических белков NS1 ВЖЛ методом иммунохроматографического анализа (ИХА) с использованием моноклональных антител. Показано, что метод, основанный на принципе тонкослойной хроматографии для выявления вирусного антигена или антител к ВЖЛ в сыворотке или плазме крови человека в течение 5–10 минут без использования какого-либо дорогостоящего оборудования, позволит применять ИХА наряду с ОТ-ПЦР в качестве быстрых тестов, что ускорит процесс постановки диагноза [21].

Несмотря на то, что в медицинских учреждениях Российской Федерации возможно пройти процедуру вакцинации против желтой лихорадки живой аттенуированной вакциной производства Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Москва, Россия), тест-системы для выявления специфических антител (IgM и IgG) к ВЖЛ и оценки эффективности иммунизации в настоящее время не производятся ни одной отечественной компанией.

Использование молекулярно-генетических методов диагностики вирусных инфекций (ОТ-ПЦР, NASBA – Nucleic Acid Sequence-Based Amplification Assay, LAMP – Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay) позволяет выявить РНК вируса в первые дни

от начала заболевания [21–24]. В связи с тем, что ВЖЛ является РНК-содержащим, перед проведением амплификации проводят реакцию обратной транскрипции. Эффективность методов генной диагностики во многом зависит от выбора оптимальных объектов для исследования и правильного забора и доставки клинического материала. Согласно рекомендациям ВОЗ, при исследовании проб от больных с подозрением на желтую лихорадку с использованием генодиагностических методов оптимальными сроками забора крови и/или сыворотки крови от пациентов являются первые дни болезни (до 5–7-го), когда вирус циркулирует в организме больного. Имеются данные о том, что РНК ВЖЛ можно обнаружить в моче и семенной жидкости больного, начиная с 10-го дня заболевания [25]. Рядом авторов показано, что вирус обнаруживали в моче у вакцинированных лиц до 21–27-го дня после вакцинации [26].

Основными генными мишенями для выявления РНК ВЖЛ являются гены, кодирующие NS1 [6, 20, 27] и NS5 белки [21, 25, 26], а также участок 5'-НТО [23–27]. Некоторые авторы указывают, что разработаны тесты, нацеленные на участки, которые включают ген NS3 белка и 3'-НТО [28], NS5-3'-НТО [29] или 5'-НТО-С [15].

По данным, полученным на начало 2021 г., в мире производится порядка 18 тест-систем (табл. 2), основанных на количественном анализе методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Из них три производятся российскими компаниями и научно-исследовательскими институтами: ЗАО «Синтол» (Москва), ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва) и ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово, Новосибирская обл.). Все отечественные наборы реагентов прошли этапы государственных испытаний, имеют регистрационные документы и могут применяться для диагностики ЖЛ на территории нашей страны. Ни для одной из зарубежных тест-систем не получено разрешение на использование на территории Российской Федерации, и они предназначены только для научных исследований.

Также разработаны варианты для одновременного выявления РНК восьми наиболее важных с медицинской точки зрения флавивирусов: ВЖЛ, японского энцефалита, Западного Нила, энцефалита Сент-Луис и четыре типа вирусов денге – методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени [30]. Несмотря на публикации, посвященные созданию таких диагностических препаратов [31, 32], только компания Fast-Track Diagnostics (Люксембург) производит набор реагентов, позволяющий одновременно выявлять фрагменты РНК возбудителей тропических лихорадок Африки (вирусы денге, ЖЛ, Западного Нила, Чикунгунья и др.), остальные мультиплексные тест-системы можно использовать только в исследовательских целях.

В литературе имеются данные о разработке диагностических наборов, основанных на изотермиче-

Таблица 1 / Table 1

Диагностические препараты для выявления ВЖЛ иммуно-серологическими методами

Diagnostic drugs for the detection of YFV by immunoserological methods

Название набора реагентов, производитель The reagent kit, manufacturer	Уровень внедрения в диагностику ЖЛ Level of introduction in the diagnosis of YF
<i>Выявление антигена ВЖЛ методом ИФА Detection of YFV antigen using ELISA</i>	
“Human Yellow Fever Virus ELISA Kit” (MyBioSource, USA)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
<i>Выявление антител (IgM/IgG) против ВЖЛ методом ИФА Detection of antibodies (IgM / IgG) against YFV using ELISA</i>	
“Human Yellow Fever IgM (YF-IgM) ELISA Kit” (Creative Diagnostics, USA)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used only for research purposes
“Human Yellow Fever Virus IgM (or IgG) (YFV-IgM (or IgG)) ELISA Kit” (Abbeva, UK)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
“Human Anti-Yellow Fever Virus Envelop protein (YFV-Env) IgM (or IgG) ELISA kit”, 96 (Alpha Diagnostic, USA)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
“Human Anti-Yellow Fever Virus NS1 protein (YFV-NS1) IgM (or IgG) ELISA kit” (Alpha Diagnostic, USA)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used only for research purposes
“Human yellow fever virus (YFV) antibody (IgM or IgG) ELISA Kit” (MyBioSource, USA)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
“Tariki YF-ELISA (Tariki Fiebre Amarilla IgM)” (National Institute of Health, Peru)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
<i>Определение антител к ВЖЛ методом непрямой иммунофлуоресценции Determination of antibodies to YFV by indirect immunofluorescence</i>	
Набор реагентов для диагностики in vitro вирусных инфекций методом непрямой иммунофлуоресценции, вариант исполнения “Anti-Yellow fever virus IIFT (IgM/IgG)” (Euroimmun, Германия) A set of reagents for in vitro diagnostics of viral infections by the method of indirect immunofluorescence, version “Anti-Yellow fever virus IIFT (IgM/IgG)” (Euroimmun, Germany)	Зарегистрирован за рубежом и на территории РФ (№ ФСЗ 2010/07322 от 22.07.2010) Registered abroad and in the territory of the Russian Federation (No. 2010/07322 dated July 22, 2010)
Набор для дифференциальной диагностики клещевого энцефалита, лихорадки Западного Нила, японского энцефалита и желтой лихорадки методом непрямой иммунофлуоресценции, вариант исполнения “Flavivirus Mosaic 1 (IgM, IgG)” (Euroimmun, Германия) Kit for differential diagnosis of tick-borne encephalitis, West Nile fever, Japanese encephalitis and yellow fever using indirect immunofluorescence, version “Flavivirus Mosaic 1 (IgM, IgG)” (Euroimmun, Germany)	Зарегистрирован за рубежом и на территории РФ (№ ФСЗ 2010/07322 от 22.07.2010) Registered abroad and in the territory of the Russian Federation (No. 2010/07322 dated July 22, 2010)
Набор для исследования кросс-реактивности среди флавивирусов “IIFT: Flavivirus Profile 2 (IgM, IgG)” (Euroimmun, Германия) Kit for the study of cross-reactivity among flaviviruses “IIFT: Flavivirus Profile 2 (IgM, IgG)” (Euroimmun, Germany)	Зарегистрирован за рубежом и на территории РФ (№ ФСЗ 2010/07322 от 22.07.2010) Registered abroad and in the territory of the Russian Federation (No. 2010/07322 dated July 22, 2010)
Набор для исследования кросс-реактивности среди арбовирусов “Arbovirus Profile 3 (Arbovirus Profile 3 upper row: Zika virus (ZIKV), Chikungunya virus (CHIKV), Dengue virus types 1–4 (DENV), bottom row: TBE virus (TBEV), West Nile virus (WNV), Japanese encephalitis virus (JEV), Yellow fever virus (YFV)) (IgM, IgG)” (Euroimmun, Germany) Arbovirus Cross-Reactivity Kit “Arbovirus Profile 3 (Arbovirus Profile 3 upper row: Zika virus (ZIKV), Chikungunya virus (CHIKV), Dengue virus types 1–4 (DENV), bottom row: TBE virus (TBEV), West Nile virus (WNV), Japanese encephalitis virus (JEV), Yellow fever virus (YFV)) (IgM, IgG)” (Euroimmun, Germany)	Зарегистрирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Registered abroad and in the territory of the Russian Federation
Набор для дифференциальной диагностики клещевого энцефалита, лихорадки Западного Нила, японского энцефалита, желтой лихорадки и лихорадки денге “Flavivirus Mosaic 3 (IgM, IgG) (Flavivirus Mosaic 3 TBE virus (TBEV), West Nile virus (WNV), Japanese encephalitis virus (JEV) Yellow fever virus (YFV), Dengue virus types 1–4 (DENV))” (Euroimmun, Germany) Kit for differential diagnosis of tick-borne encephalitis, West Nile fever, Japanese encephalitis, yellow fever and dengue fever “Flavivirus Mosaic 3 (IgM, IgG) (Flavivirus Mosaic 3 TBE virus (TBEV), West Nile virus (WNV), Japanese encephalitis virus (JEV) Yellow fever virus (YFV), Dengue virus types 1–4 (DENV))” (Euroimmun, Germany)	Зарегистрирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Registered abroad, not registered in the Russian Federation

Таблица 2 / Table 2

Наборы реагентов, предназначенные для выявления РНК вируса желтой лихорадки

Reagent kits for the detection of RNA of the yellow fever virus

Название набора реагентов, производитель Reagent kit name, manufacturer	Уровень внедрения Degree of implementation
1	2
<i>Наборы реагентов отечественного производства Reagent kits of domestic production</i>	
Набор реагентов для качественного определения РНК вируса желтой лихорадки (Yellow fever virus, YFV) в биологическом материале (плазма крови, слюна, моча, тканевой (аутопсийный, биопсийный) материал, комары) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации «АмплиСенс Yellow fever virus-FL» («АмплиСенс», Россия) A set of reagents for the qualitative determination of RNA of the yellow fever virus (YFV) in biological material (blood plasma, saliva, urine, tissue (autopsy, biopsy) material, mosquitoes) in PCR with hybridization-fluorescent detection of amplification products "AmpliSens Yellow fever virus-FL" (AmpliSens, Russia)	Зарегистрирован на территории РФ (РЗН 2017/6637 от 26.12.2017) Registered in the Russian Federation (2017/6637 dated December 26, 2017)
Набор реагентов для выявления и идентификации РНК вирусов денге и желтой лихорадки методом ПЦР в реальном времени «ОМ-Скрин-денге/ЖЛ-РВ» (ЗАО «Синтол», Россия) A set of reagents for RNA detection and identification of dengue and yellow fever viruses applying real-time PCR "OM-Screen-dengue/ZhL-RV" (CJSC "Syntol", Russia)	Зарегистрирован на территории РФ (РЗН 2016/4879 от 07.10.2016) Registered in the Russian Federation (2016/4879 dated October 07, 2016)
Набор реагентов для выявления кДНК вируса желтой лихорадки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «Вектор-ПЦР-РВ-YFV» (ФБУН ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия) A set of reagents for the detection of cDNA of the yellow fever virus using real-time polymerase chain reaction "Vector-PCR-RV-YFV" (FBSI SSC "Vector" Rospotrebnadzor, Russia)	Зарегистрирован на территории РФ (РЗН 2017/6631) Registered in the Russian Federation (2017/6631)
<i>Наборы реагентов зарубежного производства Reagent kits of foreign production</i>	
"Yellow Fever Real Time PCR Detection Kit" (VIASURE, Spain)	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
"Yellow Fever Virus (YFV) Real Time RT-PCR Kit" (Liferiver, China)	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
"Yellow fever virus (Realtime PCR-Kit)" (Genekam, Germany)	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
"Quantification of Yellow Fever Virus genomes genesig Advanced kit" (Genesig, UK)	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
"Multiplex real-time PCR Tropical fever core (dengue virus, yellow fever virus, chikungunya virus; West Nile virus; Plasmodium spp.; Rickettsia spp.; Leptospira spp.; Salmonella spp.)" (Fast Track Diagnostics, Luxembourg)	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered on the territory of the Russian Federation
"Yellow Fever Virus RT-PCR Kit 1.0" (Altona, Germany)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
"Yellow Fever Virus (YFV) Real Time RT-PCR Kit" (MyBioSource, USA)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
"Multiplex real-time PCR Ebola virus + Rift valley virus + Yellow fever virus (Realtime PCR-Kit)" (Genekam 2019, Germany)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
"Multiplex real-time PCR Zika Virus & Yellow Fever Virus (Realtime PCR-Kit)" (Genekam 2019, Germany)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Multiplex real-time PCR Yellow Fever, Zika Virus and Chikungunya Virus (Realtime PCR-Kit)" (Genekam 2019, Germany)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
"Yellow Fever Virus genomes Advanced kit" (PCR max, UK)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
"Yellow Fever Virus RT-qPCR Kit" (ViPrimePLUS, Malaysia)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

1	2
“Multiplex real-time PCR (YFV + ZIKV + CHIKV)” (Fast-Track Diagnostics, Luxembourg)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
“Multiplex real-time PCR (YFV + EBOV + Rift Valley fever virus)” (Fast-Track Diagnostics, Luxembourg)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
“Multiplex real-time PCR (YFV + ZIKV)” (Fast-Track Diagnostics, Luxembourg)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only

ской амплификации (LAMP-PCR) генома ВЖЛ [27, 33–35]. К сожалению, ни один из них в данный момент не производится.

Петлевая изотермическая амплификация с обратной транскрипцией (RT-LAMP) представляет собой быстрый, чувствительный, специфичный и недорогой молекулярный подход для выявления РНК ВЖЛ. Рядом авторов показана возможность использования данного метода во время крупных вспышек в эндемичных регионах. В качестве мишени в большинстве случаев используется ген NS1, амплификация проходит в течение 30 минут в изотермических условиях. Показано, что метод RT-LAMP в данном случае позволял выявлять как вакцинный штамм YFV 17D, полученный из африканского дикого прототипного штамма (Asibi), так и природные штаммы, выделенные в Бразилии и других эндемичных странах Южной и Центральной Америки и Карибского бассейна [23].

Любая из вышеперечисленных тест-систем должна детектировать большинство геновариантов ВЖЛ и не выявлять вакцинные штаммы (если того не требует исследование).

Сравнение полногеномных последовательностей ВЖЛ, взятых из Международной базы данных GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov), и целевых нуклеотидных последовательностей, которые используются для выявления генетического материала возбудителя ЖЛ методами ОТ-ПЦР и петлевой изотермической амплификации, показало, что большинство из 14 исследованных диагностикумов не подходило для выявления многих штаммов из-за несоответствия между праймерами и/или зондами и целевым геномом и лишь 4 из них в ОТ-ПЦР в режиме реального времени обнаруживают все рассматриваемые штаммы [36]. Российская тест-система производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва, Россия) позволяет выявлять фрагменты РНК всех эпидемически значимых штаммов ВЖЛ, в том числе и вакцинного 17-D (в соответствии с прилагаемой инструкцией).

Таким образом, современные методы диагностики ЖЛ должны включать детекцию РНК ВЖЛ при помощи ОТ-ПЦР и/или выявление специфических антител класса IgM к ВЖЛ, используя ИФА или метод непрямой иммунофлуоресценции. Обнаружение специфических антител класса IgG к ВЖЛ методом ИФА имеет значение при ретроспективной диагно-

стике заболевания и оценке эффективности иммунизации против ВЖЛ [37]. Так, выявление специфических антител класса IgM при отсутствии недавней вакцинации против ЖЛ и отрицательного диагноза (включая антитела IgM) для других флавивирусов считается подтверждением ЖЛ. Однако более надежное подтверждение инфицирования ВЖЛ обеспечивается серологическим обнаружением вирусных антигенов, амплификацией геномных последовательностей в крови больного и, в идеале, выделением вирусного штамма на культуре клеток [12].

Но, несмотря на все вышесказанное, в большинстве эндемичных регионов Африки и Южной Америки диагностика ЖЛ лабораторными методами, как правило, не проводится из-за отсутствия условий, специального оборудования и квалифицированного персонала. Действует небольшое количество референсных лабораторий, но отправка на их базу проб клинического материала не всегда доступна из-за отдаленности и невозможности в достаточной мере обеспечить биологическую безопасность и надлежащие условия транспортировки. Все это препятствует своевременному подтверждению случаев желтой лихорадки и, следовательно, раннему обнаружению вспышек и реализации программ эпидемиологического надзора [37].

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. WHO. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/ru/ (дата обращения 07.06.2021).
2. Письмо Роспотребнадзора от 24.03.2021 № 02/5670-2021-32 «О профилактике желтой лихорадки». [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=17269 (дата обращения 12.05.2021).
3. Monath T.P. Yellow fever: an update. *Lancet Infect. Dis.* 2001; 1(1):11–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00016-0.
4. Покровский В.И., редактор. Инфекционные болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996. 528 с.
5. Львов Д.К., редактор. Медицинская вирусология: руководство. М.: МИА, 2008. 655 с.
6. Amraoui F., Pain A., Piorkowski G., Vazeille M., Couto-Lima D., de Lamballerie X., Lourenço-de-Oliveira R., Failloux A.-B. Experimental adaptation of the yellow fever virus to the mosquito *Aedes albopictus* and potential risk of urban epidemics in Brazil, South America. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):14337. DOI: 10.1038/s41598-018-32198-4.
7. Федорова М.В., Швец О.Г., Юничева Ю.В., Медяник И.М., Рябова Т.Е., Отставнова А.Д. Современные границы распространения инвазивных комаров *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) и *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) на юге

Краснодарского края России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:101–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-101-105.

8. Ганушкина Л.А., Дремова В.П. Комары *Aedes aegypti* L. и *Aedes albopictus* Skuse – новая биологическая угроза для юга России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2012; 3:49–55.

9. Beck A., Guzman H., Li L., Ellis B., Tesh R.B., Barrett A.D.T. Phylogeographic reconstruction of African Yellow fever virus isolates indicates recent simultaneous dispersal into east and west Africa. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7(3):e1910. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001910.

10. Bryant J.E., Holmes E.C., Barrett A.D.T. Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. *PLoS Pathog.* 2007; 3(5):e75. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001910.

11. WHO. Eliminate yellow fever epidemics (EYE) strategy 2017–2026. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/initiatives/eye-strategy> (дата обращения 12.05.2021).

12. Онищенко Г.Г., редактор. Специфическая индикация патогенных биологических агентов: Практическое руководство. М.: МП Гигиена; 2006. 288 с.

13. Drosten C., Kümmerer B.M., Schmitz H., Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res.* 2003; 57(1–2):61–87. DOI: 10.1016/s0166-3542(02)00201-2.

14. Найденова Е.В., Куклев В.Е., Ящечкин Ю.И., Щербакowa С.А., Кутырев В.В. Современное состояние лабораторной диагностики лихорадки денге (обзор). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 4:89–94. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-4-89-94.

15. Mason R.A., Tauraso N.M., Spertzel R.O., Ginn R.K. Yellow fever vaccine: direct challenge of monkeys given graded doses of 17D vaccine. *Appl. Microbiol.* 1973; 25(4):539–44. DOI: 10.1128/am.25.4.539-544.1973.

16. Pato T.P., Souza M.C.O., Mattos D.A., Caride E., Ferreira D.F., Gaspar L.P., Freire M.S., Castilho L.R. Purification of yellow fever virus produced in Vero cells for inactivated vaccine manufacture. *Vaccine*. 2019; 37(24):3214–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.077.

17. Almeida M.A.B., Cardoso J. da C., Dos Santos E., da Fonseca D.F., Cruz L.L., Faraco F.J.C. Bercini M.A., Vettorello K.C., Porto M.A., Lohr R.R., Ranieri T.M., Schermann M.T., Sperb A.F., Paz F.Z., Nunes Z.M., Romano A.P., Costa Z.G., Gomes S.L., Flannery B. Surveillance for yellow fever virus in non-human primates in southern Brazil, 2001–2011: a tool for prioritizing human populations for vaccination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(3):e2741. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002741.

18. Julander J.G. Animal models of yellow fever and their application in clinical research. *Curr. Opin. Virol.* 2016; 18:64–9. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.03.010.

19. Higuera A., Ramirez J.D. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. *Acta Trop.* 2019; 190:99–111. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.11.010.

20. Domingo C., Escadafal C., Rumer L., Méndez J.A., Garcia P., Sall A.A., Teichmann A., Donoso-Mantke O., Niedrig M. First international external quality assessment study on molecular and serological methods for yellow fever diagnosis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e36291. DOI: 10.1371/journal.pone.0036291.

21. Lanciotti R.S. Molecular amplification assays for the detection of flaviviruses. *Adv. Virus Res.* 2003; 61:67–99. DOI: 10.1016/s0065-3527(03)61002-x.

22. Карташов М.Ю., Чуб Е.В., Микрюкова Т.П., Найденова Е.В., Терновой В.А. Перспективы применения петлевой изотермической амплификации в диагностике опасных инфекционных болезней, вызванных вирусами I группы патогенности. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 2:22–30. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-22-30.

23. Nunes M.R.T., Vianez Jr.J.L., Nunes K.N.B., da Silva S.P., Lima C.P.S., Guzman H., Martins L.C., Carvalho V.L., Tesh R.B., Vasconcelos P.F.C. Analysis of a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) for yellow fever diagnostic. *J. Virol. Methods.* 2015; 226:40–51. DOI: 10.1016/j.jviromet.2015.10.003.

24. Fischer C., Torres M.C., Patel P., Moreira-Soto A., Gould E.A., Charrel R.N., de Lamballerie X., Nogueira R.M.R., Sequeira P.C., Rodrigues C.D.S., Kummerer B.M., Drosten C., Landt O., Bispo de Filippis A.M., Drexler J.F. Lineage-specific real-time RT-PCR for yellow fever virus outbreak surveillance, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(11):1867–71. DOI: 10.3201/eid2311.171131.

25. Kwallah A.O., Inoue S., Muigai A.W., Kubo T., Sang R., Morita K., Mwau M. A real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for the rapid detection of yellow fever virus. *J. Virol. Methods.* 2013; 193(1):23–7. DOI: 10.1016/j.jviromet.2013.05.004.

26. Chao D.Y., Davis B.S., Chang G.J. Development of multiplex real-time reverse transcriptase PCR assays for detecting eight medically important flaviviruses in mosquitoes. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(2):584–9. DOI: 10.1128/JCM.00842-06.

27. Mantel N., Aguirre M., Gulia S., Girerd-Chambaz Y., Colombani S., Moste C., Barban V. Standardized quantitative RT-

PCR assays for quantitation of yellow fever and chimeric yellow fever-dengue vaccines. *J. Virol. Methods.* 2008; 151(1):40–6. DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.03.026.

28. Nunes M.R., Palacios G., Nunes K.N., Casseb S.M., Martins L.C., Quaresma J.A., Savji N., Lipkin W.I., Vasconcelos P.F. Evaluation of two molecular methods for the detection of Yellow fever virus genome. *J. Virol. Methods.* 2011; 174(1–2):29–34. DOI: 10.1016/j.jviromet.11.02.025.

29. Domingo C., Yactayo S., Agbenu E., Demanou M., Schulz A.R., Daskalow K., Niedrig M. Detection of yellow fever 17D genome in urine. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(2):760–2. DOI: 10.1128/JCM.01775-10.

30. Escadafal C., Faye O., Sall A.A., Faye O., Weidmann M., Strohmeier O., von Stetten F., Drexler J., Eberhard M., Niedrig M., Patel P. Rapid molecular assays for the detection of yellow fever virus in low-resource settings. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(3):e2730. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002730.

31. Rojas A., Diagne C.T., Stittlerburg V.D., Mohamed-Hadley A., de Guillen Y.A., Balmaseda A., Faye O., Sall A.A., Harris E., Pinsky B.A., Waggoner J.J. Internally controlled, multiplex real-time reverse transcription PCR for dengue virus and yellow fever virus detection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(6):1833–6. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0024.

32. Weidmann M., Faye O., Kranaster R., Marx A., Nunes M.R., Vasconcelos P.F., Hufert F.T., Sall A.A. Improved LNA probe-based assay for the detection of African and South American yellow fever virus strains. *J. Clin. Virol.* 2010; 48(4):187–92. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.04.013.

33. Bae H.G., Nitsche A., Teichmann A., Biel S.S., Niedrig M. Detection of yellow fever virus: a comparison of quantitative real-time PCR and plaque assay. *J. Virol. Methods.* 2003; 110(2):185–91. DOI: 10.1016/s0166-0934(03)00129-0.

34. Hughes H.R., Russell B.J., Mossel E.C., Kayiwa J., Lutwama J., Lambert A.J. Development of a real-time reverse transcription-PCR assay for the global differentiation of yellow fever virus vaccine – elated adverse events from natural infections. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(6):e00323-18. DOI: 10.1128/JCM.00323-18.

35. Dash P.K., Boutonnier A., Prina E., Sharma S., Reiter P. Development of a SYBR green I based RT-PCR assay for yellow fever virus: application in assessment of YFV infection in *Aedes aegypti*. *Virol. J.* 2012; 9:27. DOI: 10.1186/1743-422X-9-27.

36. Chao D.Y., Davis B.S., Chang G.J. Development of multiplex real-time reverse transcriptase PCR assays for detecting eight medically important flaviviruses in mosquitoes. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(2):584–9. DOI: 10.1128/JCM.00842-06.

37. Domingo C., Patel P., Yillah J., Weidmann M., Méndez J.A., Nakouné E.R., Niedrig M. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(12):4054–60. DOI: 10.1128/JCM.01799-12.

References

1. WHO. (Cited 07 Jun 2021). [Internet]. Available from: https://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/ru/
2. Letter of the Rospotrebnadzor dated 24.03.2021 No. 02/5670-2021-32 [On the prevention of yellow fever]. (Cited 12 May 2021). [Internet]. Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=17269.
3. Monath T.P. Yellow fever: an update. *Lancet Infect. Dis.* 2001; 1(1):11–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00016-0.
4. Pokrovsky V.I., editor. [Infectious Diseases: Guidelines for Physicians]. Moscow: “Meditsina”; 1996. 528 p.
5. L'vov D.K., editor. [Medical Virology: Guidelines]. Moscow: MIA; 2008. 655 p.
6. Amraoui F., Pain A., Piorkowski G., Vazeille M., Couto-Lima D., de Lamballerie X., Lourenço-de-Oliveira R., Failloux A.-B. Experimental adaptation of the yellow fever virus to the mosquito *Aedes albopictus* and potential risk of urban epidemics in Brazil, South America. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):14337. DOI: 10.1038/s41598-018-32198-4.
7. Fedorova M.V., Shvets O.G., Yunicheva Yu.V., Medyanik I.M., Ryabova T.E., Otstavnova A.D. [Dissemination of invasive mosquito species, *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) in the South of Krasnodar region, Russia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018;(2):101–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-101-105
8. Ganushkina L.A., Dremova V.P. [Mosquitoes *Aedes aegypti* L. and *Aedes albopictus* skuse – a new biological threat to the southern Russia]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2012; 3:49–55.
9. Beck A., Guzman H., Li L., Ellis B., Tesh R.B., Barrett A.D.T. Phylogeographic reconstruction of African Yellow fever virus isolates indicates recent simultaneous dispersal into east and west Africa. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7(3):e1910. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001910.
10. Bryant J.E., Holmes E.C., Barrett A.D.T. Out of Africa: a

molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. *PLoS Pathog.* 2007; 3(5):e75. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001910.

11. WHO. Eliminate yellow fever epidemics (EYE) strategy 2017–2026. (Cited 12 May 2021). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/eye-strategy>.

12. Onishchenko G.G., editor. [Specific Indication of Pathogenic Biological Agents: Practice Guidelines]. Moscow: ME Hygiene; 2006. 288 p.

13. Drosten C., Kümmerer B.M., Schmitz H., Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res.* 2003; 57(1–2):61–87. DOI: 10.1016/S0166-3542(02)00201-2.

14. Naydenova E.V., Kuklev V.E., Yashchkin Yu.I., Shcherbakova S.A., Kutuyev V.V. [Current state of Dengue fever laboratory diagnostics (Scientific Review)]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; (4):89–94. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-4-89-94

15. Mason R.A., Tauraso N.M., Spertzel R.O., Ginn R.K. Yellow fever vaccine: direct challenge of monkeys given graded doses of 17D vaccine. *Appl. Microbiol.* 1973; 25(4):539–44. DOI: 10.1128/am.25.4.539-544.1973.

16. Pato T.P., Souza M.C.O., Mattos D.A., Caride E., Ferreira D.F., Gaspar L.P., Freire M.S., Castilho L.R. Purification of yellow fever virus produced in Vero cells for inactivated vaccine manufacture. *Vaccine.* 2019; 37(24):3214–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.077.

17. Almeida M.A.B., Cardoso J. da C., Dos Santos E., da Fonseca D.F., Cruz L.L., Faraco F.J.C., Bercini M.A., Vettorello K.C., Porto M.A., Mohrdieck R., Ranieri T.M., Schermann M.T., Sperb A.F., Paz F.Z., Nunes Z.M., Romano A.P., Costa Z.G., Gomes S.L., Flannery B. Surveillance for yellow fever virus in non-human primates in southern Brazil, 2001–2011: a tool for prioritizing human populations for vaccination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(3):e2741. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002741.

18. Julander J.G. Animal models of yellow fever and their application in clinical research. *Curr. Opin. Virol.* 2016; 18:64–9. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.03.010.

19. Higuera A., Ramírez J.D. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. *Acta Trop.* 2019; 190:99–111. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.11.010.

20. Domingo C., Escadafal C., Rumer L., Méndez J.A., García P., Sall A.A., Teichmann A., Donoso-Mantke O., Niedrig M. First international external quality assessment study on molecular and serological methods for yellow fever diagnosis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e36291. DOI: 10.1371/journal.pone.0036291.

21. Lanciotti R.S. Molecular amplification assays for the detection of flaviviruses. *Adv. Virus Res.* 2003; 61:67–99. DOI: 10.1016/S0065-3527(03)61002-x.

22. Kartashov M.Yu., Chub E.V., Mikryukova T.P., Naidenova E.V., Ternovoy V.A. [Prospects for the use of loop isothermal amplification in the diagnosis of particularly dangerous infectious diseases caused by the viruses of the pathogenicity Group I]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):22–30. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-22-30

23. Nunes M.R.T., Vianez Jr.J.L., Nunes K.N.B., da Silva S.P., Lima C.P.S., Guzman H., Martins L.C., Carvalho V.L., Tesh R.B., Vasconcelos P.F.C. Analysis of a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) for yellow fever diagnostic. *J. Virol. Methods.* 2015; 226:40–51. DOI: 10.1016/j.jviromet.2015.10.003.

24. Fischer C., Torres M.C., Patel P., Moreira-Soto A., Gould E.A., Charrel R.N., de Lamballerie X., Nogueira R.M.R., Sequeira P.C., Rodrigues C.D.S., Kümmerer B.M., Drosten C., Landt O., Bispo de Filippis A.M., Drexler J.F. Lineage-specific real-time RT-PCR for yellow fever virus outbreak surveillance, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(11):1867–71. DOI: 10.3201/eid2311.171131.

25. Kwallah A.O., Inoue S., Muigai A.W., Kubo T., Sang R., Morita K., Mwau M. A real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for the rapid detection of yellow fever virus. *J. Virol. Methods.* 2013; 193(1):23–7. DOI: 10.1016/j.jviromet.2013.05.004.

26. Chao D.Y., Davis B.S., Chang G.J. Development of multiplex real-time reverse transcriptase PCR assays for detecting eight medically important flaviviruses in mosquitoes. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(2):584–9. DOI: 10.1128/JCM.00842-06.

27. Mantel N., Aguirre M., Gulia S., Girerd-Chambaz Y., Colombani S., Moste C., Barban V. Standardized quantitative RT-PCR assays for quantitation of yellow fever and chimeric yellow fever-dengue vaccines. *J. Virol. Methods.* 2008; 151(1):40–6. DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.03.026.

28. Nunes M.R., Palacios G., Nunes K.N., Casseb S.M., Martins L.C., Quaresma J.A., Savji N., Lipkin W.I., Vasconcelos P.F. Evaluation of two molecular methods for the detection of Yellow fever virus genome. *J. Virol. Methods.* 2011; 174(1–2):29–34. DOI: 10.1016/j.jviromet.11.02.025.

29. Domingo C., Yactayo S., Agbenu E., Demanov M., Schulz A.R., Daskalow K., Niedrig M. Detection of yellow fever 17D genome in urine. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(2):760–2. DOI: 10.1128/JCM.01775-10.

30. Escadafal C., Faye O., Sall A.A., Faye O., Weidmann M., Strohmaier O., von Stetten F., Drexler J., Eberhard M., Niedrig M., Patel P. Rapid molecular assays for the detection of yellow fever virus in low-resource settings. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(3):e2730. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002730.

31. Rojas A., Diagne C.T., Stittsburg V.D., Mohamed-Hadley A., de Guillen Y.A., Balmaseda A., Faye O., Sall A.A., Harris E., Pinsky B.A., Waggoner J.J. Internally controlled, multiplex real-time reverse transcription PCR for dengue virus and yellow fever virus detection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(6):1833–6. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0024.

32. Weidmann M., Faye O., Kranaster R., Marx A., Nunes M.R., Vasconcelos P.F., Hufert F.T., Sall A.A. Improved LNA probe-based assay for the detection of African and South American yellow fever virus strains. *J. Clin. Virol.* 2010; 48(4):187–92. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.04.013.

33. Bae H.G., Nitsche A., Teichmann A., Biel S.S., Niedrig M. Detection of yellow fever virus: a comparison of quantitative real-time PCR and plaque assay. *J. Virol. Methods.* 2003; 110(2):185–91. DOI: 10.1016/S0166-0934(03)00129-0.

34. Hughes H.R., Russell B.J., Mossel E.C., Kayiwa J., Lutwama J., Lambert A.J. Development of a real-time reverse transcription-PCR assay for the global differentiation of yellow fever virus vaccine – elated adverse events from natural infections. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(6):e00323-18. DOI: 10.1128/JCM.00323-18.

35. Dash P.K., Boutonnier A., Prina E., Sharma S., Reiter P. Development of a SYBR green I based RT-PCR assay for yellow fever virus: application in assessment of YFV infection in *Aedes aegypti*. *Virol. J.* 2012; 9:27. DOI: 10.1186/1743-422X-9-27.

36. Chao D.Y., Davis B.S., Chang G.J. Development of multiplex real-time reverse transcriptase PCR assays for detecting eight medically important flaviviruses in mosquitoes. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(2):584–9. DOI: 10.1128/JCM.00842-06.

37. Domingo C., Patel P., Yillah J., Weidmann M., Méndez J.A., Nakouné E.R., Niedrig M. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(12):4054–60. DOI: 10.1128/JCM.01799-12.

Authors:

Krivoshchina E.I. State Scientific Centre of Virology and Biotechnology “Vector”. Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Kartashov M.Yu. State Scientific Centre of Virology and Biotechnology “Vector”; Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation; e-mail: vector@vector.nsc.ru. Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation.

Naidenova E.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Кривошеина Е.И. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Карташов М.Ю. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»; Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово; e-mail: vector@vector.nsc.ru. Новосибирский государственный университет; Новосибирск, Российская Федерация.

Найденова Е.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.