

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.98:579.841.11(597)

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-65-72

**ИНФОРМАТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ ЛАТЕКС-АГГЛЮТИНАЦИИ
ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОГЕННЫХ БУРКХОЛЬДЕРИЙ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МИКРОСКОПИИ И СИСТЕМЫ ВИДЕОЦИФРОВОЙ
РЕГИСТРАЦИИ**

Дмитрий Михайлович Фролов, Екатерина Владимировна Пименова,
Ирина Борисовна Захарова, Анатолий Трофимович Яковлев

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить возможности применения аппаратного анализа для регистрации результатов реакции латекс-агглютинации при выявлении патогенных буркхольдерий. Латексный диагностикум был подготовлен на основе мелиоидозных моноклональных антител по разработанной ранее методике. Учет результатов реакции латекс-агглютинации осуществляли с использованием инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System” (“Nikon”, Япония), а также системы «Эксперт-Лаб» (ЗАО «Эколаб», Россия) с применением технологий видеоцифрового анализа. Полученные результаты объективной оценки реакции латекс-агглютинации были проверены с применением статистических методов анализа данных при помощи программного обеспечения “STATISTICA 12” (“Statsoft”, США). Использование приборной базы на основе инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse” для визуального учета микроагглютинации позволило повысить чувствительность метода реакции латекс-агглютинации до $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Видеоцифровой анализ на аппаратно-программном комплексе «Эксперт-Лаб» дает количественную оценку сканированного изображения результатов агглютинации, что делает возможным проведение статистического анализа полученных данных. Объективная информация о наличии или отсутствии агглютинации фиксируется, при помощи системного программного обеспечения сопоставляются численные значения интенсивности и характера реакции латекс-агглютинации между образцами и контролями. Появляется возможность сохранять протоколы и изображения исследования, архивировать полученные данные исследуемых проб биоматериала, вызывающих подозрение на наличие возбудителей мелиоидоза и сапа. Таким образом, применение инвертированного микроскопа и видеоцифровой системы «Эксперт-Лаб» для объективной оценки реакции латекс-агглютинации при поиске патогенных буркхольдерий позволяет повысить чувствительность реакции латекс-агглютинации, задокументировать и заархивировать полученные результаты, а также обеспечивает возможность проведения внутрилабораторного контроля качества исследований.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, реакция латекс-агглютинации, видеоцифровой анализ, сап, мелиоидоз, моноклональные антитела

Для цитирования: Фролов Д. М., Пименова Е. В., Захарова И. Б., Яковлев А. Т. Информативность реакции латекс-агглютинации для серологической диагностики патогенных буркхольдерий при использовании микроскопии и системы видеоцифровой регистрации // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 65–72. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-65-72.

INFORMATION VALUE OF LATEX TEST FOR PATHOGENIC BURKHOLDERIA SEROLOGICAL DIAGNOSTICS USING MICROSCOPY AND VIDEO DIGITAL RECORDING SYSTEM

Dmitriy M. Frolov, Ekaterina V. Pimenova, Irina B. Zakharova, Anatoliy T. Yakovlev
Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

Abstract. Objective: the purpose of the work is assessment of the possibility of using instrumental assay to record the results of the latex test in the detection of pathogenic burkholderia. Monoclonal based latex agglutination test was prepared according to a previously developed technique. The latex agglutination test results were obtained using a “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System microscope”, as well as the video-digital hardware-software complex “Expert-lab”. The results of an objective assessment of the latex agglutination test were obtained using statistical analysis. The use of “Nikon Eclipse” microscope for visual accounting of microagglutination increased the sensitivity of the latex test to $1 \cdot 10^7$ CFU/ml. The “Expert-lab” make arrangements for quantitative assessment of the scanned image of the latex test results, which makes it possible to determine the threshold values for discrimination between positive and negative samples. Objective information about the presence or absence of agglutination is recorded. Numerical values of the latex test intensity between samples and controls are compared using system software. Also we can a possibility to save protocols and images of the study, to archive the obtained data. The use of “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System” microscope for visual recording of the results and on the “Expert-lab” video digital system for objective evaluation of data when searching for pathogenic burkholderia allows us to document and to archive the data obtained, to conduct in-laboratory quality control of studies and increase the sensitivity of the latex-agglutination reaction.

Key words: laboratory diagnostics, latex agglutination test, video digital registration, glanders, melioidosis, monoclonal antibody

For citation: Frolov D. M., Pimenova E. V., Zakharova I. B., Yakovlev A. T. Information value of latex test for pathogenic burkholderia serological diagnostics using microscopy and video digital recording system. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 65–72. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-65-72 (In Russ.).

Введение. Патогенные буркхольдерии способны вызывать тяжелые заболевания человека и животных, среди них наиболее значимыми являются возбудители особо опасных инфекций мелиоидоза и сапа (*Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei*), обладающие высокой степенью генетического сродства, но все же отличающиеся по ряду биологических свойств (адаптационный потенциал, экологическая пластичность).

Современная лабораторная диагностика инфекционных болезней включает в себя большой спектр исследований, направленных на выявление как непосредственно возбудителей, их маркеров (ДНК/РНК или антигенов), так и антител к ним [1]. Чрезвычайно важным фактором является время от момента поступления пробы до выдачи окончательного лабораторного результата, поскольку экспресс-выявление маркеров играет важную роль в определении стратегии адекватной терапии с целью благополучного исхода заболевания в целом.

В схеме лабораторной диагностики мелиоидоза и сапа регламентированы методы ускоренного выявления возбудителей с помощью целого ряда тестов (метод флуоресцирующих антител – МФА, реакция непрямой гемагглютинации – РНГА, реакция коагглютинации – РКoA, реакция агглютинации – РА) [1]. При этом если пробирочную реакцию агглютинации проводят с целью определения титра антител, то для индикации микроорганизмов наиболее целесообразно использовать вариант реакции на стекле, при которой учет результатов вместо суток проводят в течение нескольких минут [2].

Суспензионные агглютинационные тесты относятся к простым и доступным серологическим методам обнаружения возбудителей инфекционных болезней, широко применяемым в лабораторной диагностике [3–6]. В качестве носителей иммуноглобулинов при производстве диагностических препаратов используются различные субстраты биологического или синтетического происхождения. В частности, в реакции латекс-агглютинации (РЛА) для выявления мелиоидозного антигена

полимерные частицы нагружают специфическими антителами поли- или моноклонального происхождения, в результате чего образуется агглютинационная решетка, видимая глазом.

Вместе с этим одним из недостатков РЛА считается отсутствие автоматизированной объективной оценки результатов, а, следовательно, невозможность архивировать полученные данные, проводить ретроспективный анализ и контроль качества выполняемых исследований. Однако в последнее время тенденция по внедрению цифровых технологий в лабораторную практику привела к разработке систем видеоцифрового анализа и для агглютинационных тестов, которые предоставляют возможность объективизации и документирования полученной информации [7–14].

В данной работе рассмотрена возможность применения световой микроскопии с инвертируемым изображением и аппаратной видеоцифровой системы (ВЦС) «Эксперт-Лаб» (ЗАО «Эколаб», Россия) для оценки результатов РЛА. При выполнении работы использовали инвертированный микроскоп для определения микроагглютинации на дне лунки планшета для иммунологических реакций и сканирующую систему для регистрации видимой глазом агглютинации на поверхности 12-луночной пластины. ВЦС дает возможность получить первичное изображение всех исследуемых образцов, а программное обеспечение позволяет контрастировать, увеличивать размер агглютината и сопоставлять объективное цифровое значение результатов РЛА, характеризующее интенсивность реакции.

Цель: оценить возможности применения аппаратного анализа для регистрации результатов реакции латекс-агглютинации при выявлении патогенных буркхольдерий.

Материалы и методы исследования. В работе использовали штаммы возбудителей сапа и мелиоидоза, а также близкородственных культур из коллекции ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора». Перед постановкой опытов лиофильно высушенные бактериальные клетки из ампул высевали на чашки с питательными средами, рекомендуемыми для каждого вида. В исследование было взято 4 штамма *B. pseudomallei* (57576, С-141, 100, 134), 2 – *B. mallei* (10230, В-120) и *Pseudomonas aeruginosa* PAO-1 как гетерологичный микроорганизм. Работу проводили на обеззараженных в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» культурах бактерий.

Диагностикум суспензионный латексный мелиоидозный конструировали по разработанной ранее методике с использованием в качестве носителя специфических антител монодисперсного акролеина, окрашенного родамином Ж, с диаметром частиц от 0,8 до 1,1 мкм и активными альдегидными группами на поверхности (ГНЦ ИБХ РАН, Москва) [15].

РЛА проводили путем смешивания экспериментального препарата с опытными и контрольными образцами в соотношении 1 : 1. В качестве отрицательного контроля использовали 0,9 % раствор NaCl (рН $7,2 \pm 0,2$), а положительного – взвесь штамма *B. pseudomallei* 611083 ($1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл). Учет результатов осуществляли через 8–10 мин. при периодическом покачивании.

Постановку РЛА выполняли в двух вариантах: в 96-луночном планшете для иммунологических реакций с плоским дном и 12-луночной пластине из инертного пластика. Учет результатов РЛА осуществляли визуально с использованием инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse TE 2000-U НМС/System” (“Nikon”, Япония) и на системе «Эксперт-Лаб» (ЗАО «Эколаб», Россия) с последующей программной обработкой сканированного изображения. Бактериальные взвеси исследуемых штаммов брали в концентрациях $1 \cdot 10^9$, $1 \cdot 10^8$ и $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения “STATISTICA 12” (“Statsoft”, США) с применением метода ящичных диаграмм (box plot diagram) и критерия Краскела – Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение. В работе использовали микроскопический способ учета результатов РЛА и видеоцифровой анализ в системе «Эксперт-Лаб».

Микроскопический способ учета результатов РЛА. Общепринято агглютинационные тесты учитывать визуально по 4-крестовой схеме, при этом положительная реакция сопровождается образованием видимых крупных, средних или мелких агрегатных частиц на прозрачном фоне, а при отрицательном результате смесь в лунке остается равномерно мутной. Известно, что ускоренные серологические исследования (МФА) не обладают чувствительностью, сравнимой с твердофазным иммуноферментным анализом (до $1 \cdot 10^4$). Однако, принимая во внимание, что работа с микроорганизмами

I–II групп патогенности проводится в условиях бокса биологической безопасности, возможность применения специального оборудования ограничивается и увеличивается время пробоподготовки для

общепринятых методов (МФА, твердофазный иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция).

Поэтому РЛА на стекле за счет простоты выполнения позволяет в короткий срок (8–10 мин.) и с достаточно высокой специфичностью получить предварительный результат. Однако с учетом его малой чувствительности (до 10^8 КОЕ/мл) возникла необходимость повысить этот показатель с помощью микроскопийного учета результатов РЛА. Для этого постановку реакции производили в 96-луночном планшете для иммунологических реакций с плоским дном. Общий объем смеси в лунке составил 40 мкл, а визуальный учет микроагглютинации проводили с использованием инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System”. В итоге положительный результат фиксировали во всех лунках, содержащих *B. pseudomallei* и *B. mallei* с концентрацией бактериальных клеток $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Полученные фотоизображения микроагглютинации представлены на рисунке 1.

Таким образом, клетки микроорганизмов *B. pseudomallei* и *B. mallei* в РЛА образуют хорошо различимые конгломераты с многочисленными зонами просветления по всему полю зрения.

Видеоцифровой анализ результатов РЛА в системе «Эксперт-Лаб». В качестве объективного приборного регистрирующего компонента РЛА была использована видеоцифровая система «Эксперт-Лаб», которая состоит из сканера и программного обеспечения для анализа изображения. Для каждого исследования создается протокол, в котором можно задавать и редактировать параметры оценки, контрастировать и увеличивать изображение конкретной или всех лунок пластины. Также производится расчет и численное выражение результата РЛА в условных единицах агглютинации с одновременным выводом цветовой схемы, обозначающей контроля, положительную и отрицательную реакции агглютинации (рис. 2).

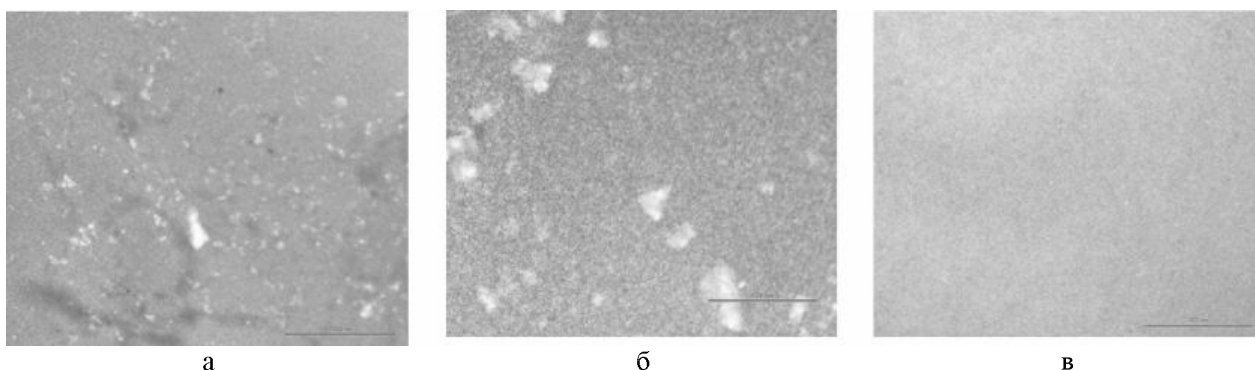


Рисунок 1. Результаты визуального учета микроагглютинации на микроскопе “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System” (ув. $\times 40$): а – *B. mallei*; б – *B. pseudomallei*; в – отрицательный контроль
Figure 1. Visual microagglutination, documented on the “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System microscope” (zoom 40): А – *B. mallei*; Б – *B. pseudomallei*; В – control

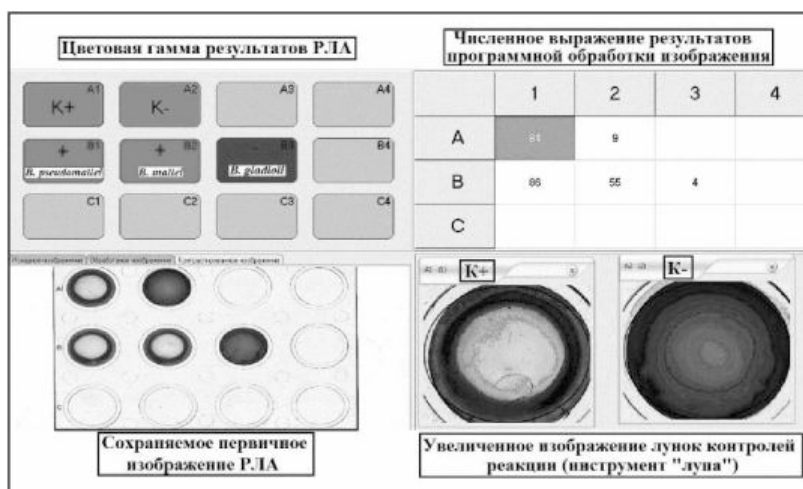


Рисунок 2. Фрагменты интерфейса видеоцифровой системы «Эксперт-Лаб»
Figure 2. Video-digital hardware-software complex “Expert-lab” interface

Постановку реакции производили на 12-луночной пластине с общим объемом смеси 200 мкл. Для лучшей визуализации процесса реакции агглютинации латекса использовали опытные образцы бактериальных взвесей в концентрации $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл.

Система «Эксперт-Лаб» позволяет самостоятельно определить количество лунок для исследования, задать площадь в лунке для вычисления значения параметра (агглютинация, интенсивность, оптическая плотность) и пороговое значение. При этом архивирование изображений позволяет накапливать результаты в базе данных и оценивать возможные ошибки. Несомненным преимуществом ВЦС «Эксперт-Лаб» является возможность количественно оценивать результаты РЛА и определять пороговые значения для дискриминации положительных и отрицательных образцов биоматериала.

Статистическая обработка результатов объективного анализа РЛА на «Эксперт-Лаб». Отсканированное изображение лунок планшета, в которых осуществлялась постановка РЛА, при помощи программного обеспечения «Эксперт-Лаб» автоматически обчисляет и присваивает каждому опытному и контрольному образцу числовое значение, выражаемое в условных единицах агглютинации. Средние значения показателя агглютинации исследуемых образцов, определяемые после программного анализа, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Средние значения показателя условных единиц агглютинации исследуемых образцов ($n = 10$)
Table 1. The average value of sample's agglutination AU ($n = 10$)

К +	К -	Штамм						
		<i>B. pseudomallei</i>			<i>B. mallei</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		57576	C-141	134	100	10230		B-120
$47 \pm 5,3$	$7,4 \pm 1,4$	$51,1 \pm 5,7$	$180,4 \pm 19,6$	$58,3 \pm 5,8$	$90,6 \pm 14$	$228,7 \pm 28,1$	$88,9 \pm 13$	$8,7 \pm 3,28$

Чтобы определить, какие статистические тесты необходимо использовать – параметрические или непараметрические, были проанализированы выборки и произведена оценка нормальности распределения среднего значения исследуемого параметра образцов путем построения ящичных диаграмм (box plot diagram; рис. 3).

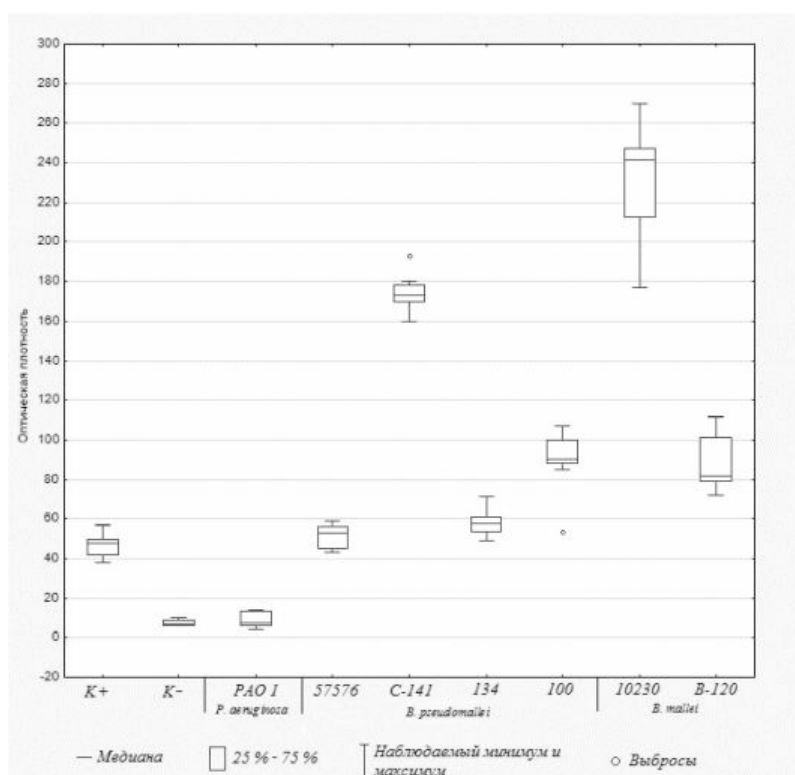


Рисунок 3. Ящичные диаграммы распределения среднего значения исследуемого параметра образцов в РЛА
Figure 3. Box plot diagram of the average samples parameter in latex test

Из диаграммы видно, что средние значения показателя в подгруппах распределены ненормально (несимметричное расположение «усов», медианы смещены от центра нижнего и верхнего процентиля),

поэтому для оценки достоверности полученных результатов применяли непараметрические тесты. Сравнение проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса, который является альтернативой межгрупповому дисперсному анализу и используется для сравнения данных, проверяя нулевую гипотезу, согласно которой различные выборки были взяты из одного и того же распределения.

Для статистической проверки сформировали 5 групп сравнения:

- 1 группа – положительный и отрицательный контроли;
- 2 группа – положительный контроль и все опытные образцы *B. pseudomallei* / *B. mallei*;
- 3 группа – отрицательный контроль и все опытные образцы буркхольдерий;
- 4 группа – положительный контроль и *P. aeruginosa*;
- 5 группа – отрицательный контроль и *P. aeruginosa*.

Для каждой группы была сформулирована нулевая гипотеза (H₀) – среднее значение показателя агглютинации в условных единицах сравниваемых выборок принадлежат одной генеральной совокупности, и альтернативная (H₁) с обратным утверждением. Сводная таблица 2 с уровнем значимости нулевых гипотез каждой группы представлена ниже.

Таблица 2. Уровень значимости нулевой гипотезы в сравниваемых группах
Table 2. Significance level of the null hypothesis in the compared groups

Группы	Уровень значимости, <i>p</i>	Опровержение H ₀
1 группа – К + / К -	0,0001	да
2 группа – К + / <i>B. pseudomallei</i> ; <i>B. mallei</i>	0,00001	да
3 группа – К - / <i>B. pseudomallei</i> ; <i>B. mallei</i>	0,00001	да
4 группа – К + / <i>P. aeruginosa</i>	0,002	да
5 группа – К - / <i>P. aeruginosa</i>	0,5123	нет

Уровень значимости отражает возможность отвергнуть H₀ и принять альтернативную гипотезу, поэтому из всех сформированных групп только в 5 группе (К - / *P. aeruginosa*) было представлено недостаточно аргументаций, чтобы утверждать, что средние значения не принадлежат одной генеральной совокупности.

Закключение. Проведенный статистический анализ показал, что среднее значение условных единиц агглютинации контрольных и опытных образцов принадлежат к собственным генеральным совокупностям и достоверно различаются между собой. Группа «К - / *P. aeruginosa*» не имела достаточных оснований для отвержения утверждения, что эти значения не принадлежат одной совокупности, то есть данные из этих групп подчиняются одной закономерности распределения средних величин. Этот факт не снижает информативность РЛА для положительных образцов и даже в какой-то мере подтверждает достоверность отрицательных образцов, содержащих клеточные взвеси, поскольку отрицательный контроль представляет собой стерильный физиологический раствор.

Таким образом, использование инвертированного микроскопа позволяет повысить чувствительность анализа реакции латекс-агглютинации для визуального учета до $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл, а применение видеоцифровой системы анализа «Эксперт-Лаб» объективизировать результаты реакции за счет применения программных средств обработки изображения, задокументировать и заархивировать полученные данные, а также и осуществить внутрилабораторный контроль качества исследований.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство / ред.: Г. Г. Онищенко, В. В. Кутырев. Москва: Шико, 2013. 560 с.

2. Lau S. K., Sridhar S., Ho C. C., Chow W. N., Lee K. C., Lam C. W., Yuen K. Y., Woo P. C. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future // *Experimental biology and medicine* (Maywood, N. J.). 2015. Vol. 240 (6). P. 742–751. doi: 10.1177/1535370215583801.
3. Козлов А. В. Аналитические возможности методов латекс-агглютинации // *Terra Medica*. 2005. № 1 (6). С. 11–19.
4. Жарникова И. В., Жданова Е. В., Жарникова Т. В., Старцева О. Л., Курчева С. А., Геогджаян А. С., Семирчева А. А., Кошкидько А. Г., Гаркуша Ю. Ю. Сравнительная характеристика биотехнологии получения эритроцитарных и латексных диагностикумов для выявления возбудителя туляремии // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю. А. Овчинникова*. 2019. Т. 15 (4). С. 27–31.
5. Хлынцева А. Е., Лунева Н. М., Белова Е. В., Дятлов И. А., Шемякин И. Г. Разработка и испытания диагностикума на основе моноклональных антител для определения спор возбудителя сибирской язвы в реакции латекс-агглютинации // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011. Т. 4 (110). С. 71–75.
6. Волина Е. Г., Шкарлат П. Е., Яшина Н. В., Прокопов Н. И., Верховский О. А. Применение диагностической латексной тест-системы для обнаружения антигенов лептоспир в крови экспериментально инфицированных животных // *Вестник Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Сер.: Медицина*. 2000. Т. 3. С. 31–34.
7. Стериополо Н. А., Старовойтова Т. А., Зайко В. В., Маргынкина Л. П., Калачева О. С., Кутвицкий В. А., Тугалуков А. Е., Волощук С. Г., Венгеров Ю. Ю., Тогузов Р. Т. Видеоцифровая система Эксперт-Лаб для регистрации и объективизации результатов латекс-агглютинационных тестов в формате 96-луночного планшета // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007. Т. 9. С. 37.
8. Мажукин Н. В., Марданлы С. Г., Туголуков А. Е. Универсальный аппаратно-программный комплекс «Эксперт-Лаб» для регистрации и интерпретации результатов диагностических лабораторных исследований // *Медицинский алфавит*. 2016. Т. 19 (282). С. 42.
9. Kitao K., Norisuye T. Latex agglutination analysis by novel ultrasound scattering techniques // *Ultrasonics*. 2022. Vol. 119. P. 106581. doi: 10.1016/j.ultras.2021.106581.
10. Gupta S., Sklavounos A. A., Dahmer J., Yong A. K. C., Mohammed A. A. Machine learning to automate the visual interpretation of chemical agglutination tests // *2022 IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communications Workshops and Other Affiliated Events. Pisa, Italy, 2022*. P. 230–235. doi: 10.1109/PerComWorkshops53856.2022.9767280.
11. Luo Y., Joung H. A., Esparza S., Rao J., Garner O., Ozcan A. Quantitative particle agglutination assay using mobile holographic imaging and neural networks // *CLEO: Applications and technology*. 2022: DOI.org/10.1364/CLEO_AT.2022.Ath2I.5.
12. Oyamada Y., Ozuru R., Masuzawa T., Miyahara S., Nikaido Y., Obata F., Saito M., Villanueva S. Y. A. M., Fujii J. A machine learning model of microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis // *PloS One*. 2021. Vol. 16 (11). e0259907. doi: 10.1371/journal.pone.0259907.
13. Park C., Ngo H., Lavitt L. R., Karuri V., Bhatt S., Lubell-Doughtie P., Shankar A.H., Ndwiga L., Osoti V., Wambua J. K. The design and evaluation of a mobile system for rapid diagnostic test interpretation // *Proceedings of the ACM on interactive mobile wearable and ubiquitous technologies*. 2021. Vol. 5 (1). P. 1–26. doi: 10.1145/3448106.
14. Старовойтова Т. А., Стериополо Н. А., Зайко В. В., Венгеров Ю. Ю. Латексная агглютинация с видеоцифровой регистрацией: повышение диагностической значимости традиционного метода // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. Vol. 2. P. 7–13.
15. Фролов Д. М., Тетерятникова Н. Н., Вуй Т. Л., Захарова И. Б., Храпова Н. П. Разработка теста латекс-агглютинации для выявления патогенных буркхольдерий и его апробация в эндемичных регионах Вьетнама // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. Т. 4. С. 133–138. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-133-138.

References

1. *Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh bolezney. Prakticheskoe rukovodstvo = Laboratory diagnosis of dangerous infectious diseases. Practical guide*. Ed. by G. G. Onishchenko, V. V. Kutyrev. Moscow: Shiko; 2013: 560 p.
2. Lau S. K., Sridhar S., Ho C. C., Chow W. N., Lee K. C., Lam C. W., Yuen K. Y., Woo P. C. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.). 2015; 240 (6): 742–751. doi: 10.1177/1535370215583801.
3. Kozlov A. V. Analytical capabilities of latex agglutination methods. *Terra Medica*. 2005; 1 (6): 11–19.
4. Zharnikova I. V., Zhdanova E. V., Zharnikova T. V., Startseva O. L., Kurcheva S. A., Geogjayan A. S., Semircheva A. A., Koshkidko A. G., Garcusha Yu. Yu. Comparative characteristics of biotechnology for the production of erythrocyte and latex diagnosticums to identify the causative agent of tularemia. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii imeni Yu. A. Ovchinnikova = Bulletin of Biotechnology and Physico-Chemical Biology named after Yu. A. Ovchinnikov*. 2019; 15 (4): 27–31.

5. Khlyntseva A. E., Luneva N. M., Belova E. V., Dyatlov I. A., Shemyakin I. G. Development and testing of monoclonal antibodies-based diagnostic preparation for *Bacillus anthracis* spores' detection using latex agglutination method. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2011; 4 (110): 71–75.
6. Volina E. G., Shkarlat P. E., Yashina N. V., Procopov N. I., Verkhovskiy O. A. Diagnostic latex test-system for detecting of leptospira antigens in blood samples of experimentally infected animals and its using. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov imeni Patrisa Lumumby. Seriya "Meditsina" = RUDN Journal of Medicine*. 2000; 3: 31–34.
7. Sterbpolo N. A., Starovoitova T. A., Zaiko V. V., Martynkina L. P., Kalacheva O. S., Kutvitsky V. A., Tugolukov A. Ye., Voloshchuk S. G., Vengerov Yu. Yu., Toguzov R. T. Expert-lab videodigital system for recording and making an objective assessment of the results of latex-agglutination tests in a 96-well plate. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007; 9: 37.
8. Mazhukin N. V., Mardanly S. G., Tugolukov A. E. Universal hardware-software complex 'Expert-lab' for registration and interpretation of results of diagnostic laboratory tests. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2016; 19 (282): 42.
9. Kitao K., Norisuye T. Latex agglutination analysis by novel ultrasound scattering techniques. *Ultrasonics*. 2022; 119: 106581. doi: 10.1016/j.ultras.2021.106581.
10. Gupta S., Sklavounos A. A., Dahmer J., Yong A. K. C., Mohammed A. A. Machine learning to automate the visual interpretation of chemical agglutination tests. 2022 IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communications Workshops and Other Affiliated Events. Pisa, Italy; 2022: 230–235. doi: 10.1109/PerComWorkshops53856.2022.9767280.
11. Luo Y., Joung H. A., Esparza S., Rao J., Garner O., Ozcan A. Quantitative particle agglutination assay using mobile holographic imaging and neural networks. *CLEO: Applications and technology*. 2022: DOI.org/10.1364/CLEO_AT.2022.Ath2I.5.
12. Oyamada Y., Ozuru R., Masuzawa T., Miyahara S., Nikaido Y., Obata F., Saito M., Villanueva S. Y. A. M., Fujii J. A machine learning model of microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *PloS One*. 2021. Vol. 16 (11). e0259907. doi: 10.1371/journal.pone.0259907.
13. Park C., Ngo H., Lavitt L. R., Karuri V., Bhatt S., Lubell-Doughtie P., Shankar A. H., Ndwiga L., Osoti V., Wambua J. K. The design and evaluation of a mobile system for rapid diagnostic test interpretation. *Proceedings of the ACM on interactive mobile wearable and ubiquitous technologies*. 2021; 5 (1): 1–26. doi: 10.1145/3448106.
14. Starovoitova T. A., Steriopolu N. A., Zayko V. V., Vengerov Yu. Yu. The latex agglutination with video digital registration: the enhancement of diagnostic significance of conventional technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 2: 7–13.
15. Frolov D. M., Teteryatnikova N. N., Bui T. L., Zakharova I. B., Khrapova N. P. Development of a Latex Agglutination Test for Detecting Pathogenic Burkholderia and its Approbation in the Endemic Regions of Vietnam. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 4: 133–138. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-133-138.

Информация об авторах

Д. М. Фролов, научный сотрудник лаборатории иммунологии, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-5025-0791, e-mail: frodm86@yandex.ru;

Е. В. Пименова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-8632-203X, e-mail: ekaterina-304@mail.ru;

И. Б. Захарова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенных буркхольдерий, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-7808-7658, e-mail: zib279@gmail.com;

А. Т. Яковлев, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-2974-1497, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Information about the authors

D. M. Frolov, Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-5025-0791, e-mail: frodm86@yandex.ru;

E. V. Pimenova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-8632-203X, e-mail: ekaterina-304@mail.ru;

I. B. Zakharova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-7808-7658, e-mail: zib279@gmail.com;

Статья поступила в редакцию 02.10.2023; одобрена после рецензирования 04.07.2024; принята к публикации 12.07.2024.

The article was submitted 02.10.2023; approved after reviewing 04.07.2024; accepted for publication 12.07.2024.

A. T. Yakovlev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-2974-1497, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru.