

Возможности применения новой тест-системы для скрининга антител к гепатиту С производства компании «Алкор Био» методом ИФА при проведении сравнительных лабораторных испытаний

Т. Д. Григорьева, к.м.н., зав. ГКДЦ (вирусологический)

М. Ю. Фалилеева, врач клинической лабораторной диагностики ГКДЦ (вирусологический)

Е. П. Шаргородская, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ГКДЦ (вирусологический)

СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», г. Санкт-Петербург

Possibilities of using new test system for screening antibodies to hepatitis C produced by Alkor Bio company by ELISA during comparative laboratory tests

T. D. Grigorieva, M. Yu. Falileeva, E. P. Shargorodskaya

Clinical Infectious Diseases Hospital n.a. S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время, несмотря на большое разнообразие методов и тестов для скрининга сывороток крови на антитела к ВГС, нет надежных критериев, гарантирующих получение достоверного результата. На сегодняшний день интерпретация результатов детекции антиВГС в образцах с низкими значениями КП (невысокой оптической плотностью в ИФА) остается серьезной задачей лабораторной диагностики. Одной из приоритетных задач для производителей современных тест-систем остается постоянное повышение аналитической чувствительности и специфичности лабораторных тестов. Целью данной статьи являлась оценка специфичности и чувствительности новой тест-системы «ГепатитИФА-анти-НСВ» производства «Алкор Био» при сравнении с тест-системами других производителей в постановках с сыворотками реальных пациентов и в серии контрольных сероконверсионных панелей. Статья предназначена для врачей клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов, вирусологов, инфекционистов, студентов медицинских и биологических вузов.

Ключевые слова: вирус гепатита С, маркеры гепатита С, иммунологические и молекулярно-генетические методы диагностики, чувствительность тест-системы, коэффициент позитивности, иммуноферментный анализ.

Summary

Currently, despite the wide variety of methods and tests for screening blood serum for antibodies to HCV, there are no reliable criteria that guarantee a reliable result. To date, the interpretation of the results of anti-HCV detection in samples with low CP values (low optical density in ELISA) remains one of the major tasks of laboratory diagnostics. Continuous improvement of analytical sensitivity and specificity of laboratory tests remains one of the priority tasks for manufacturers of modern test systems. The purpose of this article was to assess the specificity and sensitivity of the new Hepatitis ELISA-anti-HCV test system produced by Alkor Bio when compared with test systems from other manufacturers in settings with sera from real patients and in a series of control seroconversion panels. The article is intended for doctors of clinical laboratory diagnostics, epidemiologists, virologists, infectious disease specialists, students of medical and biological universities.

Key words: hepatitis C virus, hepatitis C markers, immunological and molecular and genetic methods of diagnostics, test system sensitivity, positivity coefficient, linked immunosorbent assay.

Вирусный гепатит С до настоящего времени остается серьезной эпидемиологической проблемой. Ежегодно, по данным ВОЗ, от осложнений данной инфекции умирают около 700 тысяч человек. Эпидемиологический процесс характеризуется как острыми, так и хроническими (преимущественно) формами гепатита, а также манифестным или скрытым течением инфекции [13].

Для лабораторной диагностики вирусного гепатита С используются серологические и молекулярно-биологические методы исследования.

Серологическим методом в сыворотке крови определяют наличие антител класса G к ВГС. Этот метод является самым доступным и экономически выгодным. Современные наборы для ИФА-диагностики на сегодняшний день отличаются высокой

специфичностью и чувствительностью, однако при использовании любого ИФА-теста может быть получен как ложноположительный, так и ложноотрицательный результат, причем удельный вес ложноположительных результатов будет зависеть от многих факторов (специфичности теста, обследуемого контингента, качества анализируемого образца и т.д.) [3].

Для подтверждения положительного результата согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.311213 «Профилактика вирусного гепатита С» обязательным является определение антител к индивидуальным белкам ВГС (core, NS3, NS4, NS5) с помощью тест-систем на основе ИФА или метода иммуноблота. При проведении иммуноблота используются нитроцеллюлозные полоски, на которых адсорбированы рекомбинантные

белки и (или) синтетические пептиды. В связи с более низкой чувствительностью данного метода ряд авторов отмечают вероятность появления ложноотрицательных результатов [4].

В настоящее время нет надежных критериев, гарантирующих получение достоверного результата на антиВГС ни методом ИФА, ни методом ИХЛА, ни методом иммунного блота. По многочисленным литературным данным, при исследовании образцов, содержащих низкие концентрации антиВГС или антитела с низкой авидностью, в тест-системах разных производителей разница в результатах исследования может достигать значительных величин (20–30% [6, 7]). Это может быть связано с тем, что при производстве тест-систем для ИФА или иммунного блота используются разные рекомбинантные белки и синтетические

Таблица 1
Результаты сравнительного тестирования сывороток пациентов**

№ п/п	ГепатитИФА-анти- HCV, Алкор Био	ИФА-АНТИ-HCV, АС	Вектор-Бест		Анти-HCV Abbott Diagnostics	Лайн-Блот ВГС, Эколаб	Anti-HCV II, Cobas Elecsys	ПЦР
			БЕСТ анти-ВГС-спектр	БЕСТ анти-ВГС				
1	0,0		Core+/-		3,5	Core 1, 2 +		
2	0,0	1,5	Core +	5,9	3,9		Отриц.	
3	0,4	1,1	Core +			Core 1, 2, NS 4 +	Отриц.	Отриц.
4	0,1	1,9	Core +		1,6		Отриц.	Отриц.
5	0,0	1,3	Core +	3,0	1,9			
6	0,1	1,2	Core		0,9			Отриц.
7	0,1	2,5		0,3	1,1	Core 1, 2, NS 4 +		
8	0,1	2,6	Core +			Core 1, 2 +		Отриц.

Примечание: * – строка не заполнена, если образец не тестировали в данной тест-системе; ** – для ИФА и ИХЛА приведены коэффициенты позитивности, для анти-ВГС-спектр и иммуноблоттинга перечислены белки, с которыми образец оказался реактивным.

пептиды, адсорбируемые в качестве антигенов, а также с феноменом так называемого неспецифического связывания рекомбинантных антигенов и синтетических белков с белками крови пациентов [10, 11, 12]. Таким образом, результаты лабораторных обследований могут интерпретироваться следующим образом: «позитивный/положительный», «негативный/отрицательный» и неопределенный (в соответствии с соглашением, достигнутым на Российском консенсусе по вирусному гепатиту С, 2000) [5, 3].

Анализируя инструкции производителей разных тест-систем, можно проследить, какие полипептиды или рекомбинантные белки используют чаще. Это АГ core, NS 3, NS 4. Российские производители, как правило, в этот список включают и АГ NS 5, в то время как такие крупные и признанные компании, как Roche Diagnostics (тест-система «Анти-HCV-II» для анализатора cobas Elecsys) и Abbott Diagnostics (тест-система «Анти-HCV для анализатора Architect») не имеют данного пептида в составе своих тест-систем. Сероконверсия при гепатите С редко начинается с появления первых антител к АГ-NS 5, однако такое встречается

и существуют сероконверсионные панели, где наличие антител в образцах подтверждено с помощью иммунного блота и сероконверсия начинается с антител к АГ-NS 5, при этом инфицирование подтверждено методом ПЦР (панель производства SeraCare PHV922). Поэтому не всегда корректно, получив положительный результат в российской тест-системе, а затем отрицательный для того же образца в тест-системе, например, Anti-HCV II cobas Elecsys или «Анти-HCV Abbott Diagnostics», считать первоначальный результат ложноположительным.

Целью данной работы была попытка оценить специфичность и чувствительность новой тест-системы «ГепатитИФА-анти-HCV» производства «Алкор Био» при сравнении с тест-системами других производителей в постановках с сыворотками реальных пациентов и в серии контрольных сероконверсионных панелей.

Материалы и методы

Скрининг сывороток крови на антитела к ВГС проводился с использованием следующих наборов для ИФА («ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био», «ИФА-АНТИ-HCV Диагностические

системы», «ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-GM Диагностические системы»), «БЕСТ анти-ВГС Вектор-Бест», «БЕСТ анти-ВГС-спектр Вектор-Бест») и для ИХЛА («Анти-HCV Abbott Diagnostics», «Anti-HCV II cobas Elecsys»). Подтверждающий тест также дополнялся иммунным блотом ЗАО «ЭКОлаб». Пробы тестировали в течение 72 часов или аликвотировали и замораживали для дальнейших исследований (повторное замораживание не допускалось). Часть проб тестирована в ПЦР. Для уточнения специфичности тест-системы «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» использовались клинические образцы, отрицательные в тест-системе «Анти-HCV Abbott Diagnostics», и в нескольких случаях получали положительный результат в тест-системе «ГепатитИФА-анти-HCV» производства «Алкор Био», который затем подтверждался в тестах других производителей.

Пример 1

В клинично-диагностической лаборатории было отобрано 89 образцов, положительных по результатам тестирования одной из тест-систем производства «Диагностические системы» (ДС) и (или)

Таблица 2
Результаты сравнительного исследования дискордантных образцов

№ образца	Anti-HCV II Cobas Elecsys	Подтверждение диагноза				Бест анти-ВГС-авто, Вектор-Бест	ГепатитИФА-анти-HCV, Алкор Био
		ДС ИФА анти-HCV спектр					
		Core	NS3	NS4	NS 5		
30	0,00	0,0	0,10	7,00	0,00	1,6	0,5
55	36,4	0,0	0,02	0,08	0,03	0,1	0,3
56	2,90	0,0	0,00	0,00	0,00	13,2	0,8
57	2,30	0,0	0,00	4,60	0,00		0,3

Примечание: * – строка не заполнена, если образец не тестировали в данной тест-системе. ** – для ИФА и ИХЛА приведены коэффициенты позитивности.

Abbott Diagnostics с подтверждением в тест-системах «БЕСТ анти-ВГС-спектр Вектор-Бест2 и (или) в иммуноблоттинге («Лайн-Блот ВГС» компании «ЭКОлаб»). Данные образцы в дальнейшем были проанализированы в тест-системе «ГепатитИФА-анти-НСV» производства «Алкор Био». Для 81 образца результаты совпали с заключением лаборатории. Для 8 (8,9%) образцов результаты исследования были отрицательными и не совпали с данными, полученными при постановке проб на тест-системах других производителей (так называемая дискордантная проба). В дальнейшем те образцы, количество клинического материала в которых было достаточным, были дополнительно протестированы методом ПЦР и в тест-системе Anti-НСV II cobas Elecsys. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Пример 2

В клинико-диагностической лаборатории было отобрано 57 образцов (30 отрицательных и 27 положительных) по результатам исследований в тест-системе cobas Elecsys Anti-НСV II. Дополнительно образцы были протестированы в тест-системах других производителей. Получено 4 дискордантных образца (7,01%), результаты исследований которых представлены в табл. 2.

Пример 3

В лаборатории ГКДЦ (вирусологической) были отобраны 42 образца, охарактеризованных как слабоположительные и сомнительные при тестировании набором «МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV Диагностические системы» в подтверждающем тесте «Бест анти-ВГС-спектр Вектор-Бест», часть в дальнейшем исследовалась в «Лайн-Блоте ВГС»

ЭКОлаб и методом «ИХЛА Анти-НСV Abbott Diagnostics». При постановке ИФА набором «ГепатитИФА-анти-НСV Алкор Био» 10 образцов были охарактеризованы как отрицательные.

Зачастую при валидации новых тест-систем клинические лаборатории используют в сравнительных постановках слабоположительные образцы от пациентов, чей статус в отношении заболевания вирусным гепатитом С неизвестен, и опираются только на значения, полученные в постановках на тест-системах, имеющих в наличии. Из приведенных примеров видно, что без окончательного клинического диагноза в некоторых случаях довольно бессмысленно сравнивать тест-системы между собой. Для уточнения чувствительности тест-системы методически верным будет оперировать чувствительностью по сероконверсионным панелям, а при сомнительном диагнозе – дополнительно тестиро-

Таблица 3
Результаты сравнительного исследования слабоположительных сывороток

№ п/п	МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV ДС (ОП крит. 0,302)	Бест-анти-ВГС-спектр Вектор Бест (COR- NS3-NS4-NS5)	Анти-НСV Abbott Diagnostics	Иммуноблот Лайн-Блот ВГС ЭКОлаб (cor1-cor2-NS3-NS4-NS5)	ГепатитИФА-анти-НСV, Алкор Био (ОП крит. 0,197)
1	0,683	+++	1,40		0,720
2	0,732	+++	1,31		0,651
3	0,562	+++		++---	1,536
4	0,344	+++		+/-+---	0,380
5	0,659		10,16		0,230 (+/-)
6	0,566	+++		++---	0,515
7	0,584	+++			0,800
8	1,164	-+-	4,82	---+-	1,256
9	0,546	+++	0,88(-/+)	+/----	0,746
10	0,694	++-	2,30		0,042 (-)
11	0,358	--+		--+-	0,571
12	-	+/----	3,48	++---	0,022 (-)
13	0,540	+++		++---	0,596
14	0,461	+++	3,89		0,020 (-)
15	0,719	+++	2,12		0,513
16	0,370	++/----	1,27		0,747
17	0,532	+++	3,95	++---	0,648
18	0,520	+++	3,23		0,398
19	0,329	+		+++--	0,091(-)
20	0,522	++/---	1,15		0,967
21	0,380	+-+	10,12		0,726
22	0,586	+++	1,59		0,035 (-)
23	0,400	+++	1,87		0,022 (-)
24	1,280	+++	1,58		0,645
25	0,581	+++	1,47		0,668
26	0,680	+++	1,21		0,449

Продолжение таблицы 3

27	0,672	+---	0,87(-/+)		0,841
28	1,000	+---			0,817
29	0,508	+---	1,73		0,826
30	0,476	+---	0,97(-/+)		1,029
31	0,652	+---	1,00		1,272
32	0,351	+---	0,91(-/+)		0,041 (-)
33	0,519	+---	2,27		0,639
34	0,368	+---	1,68		0,811
35	-	+---	2,55		0,485
36	0,772	+---	3,60		0,556
37	0,831	----	0,05		0,019
38	0,400		2,03	+++-	0,483
39	0,764		1,14	+++-	0,030 (-)
40	0,984	-+-	3,27	---++	0,308
41	0,777	+---		++---	0,702
42	0,798	+---		++---	0,024 (-)

Примечание: * – строка не заполнена, если образец не тестировали в данной тест-системе. ** – для ИХЛА приведены коэффициенты позитивности, для ИФА – ОП образца, для анти-ВГС-спектр и иммуноблоттинга перечислены белки, с которыми образец оказался реактивным.

Таблица 4
Результаты исследования слабоположительных сывороток

№ панели	№ обр.	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV Алкор Био (сер.)*	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV (N) Алкор Био**	Abbott Diagnostics антиHCV	ORTHO® HCV Version 3.0 ELISA
SC панель слаболож. образцов 810	1	1,1	3,0	3,60	4,90
	2	1,5	3,9	4,90	4,90
	3	1,2	4,0	6,70	4,90
	4	4,9	12,5	11,70	4,90
	5	4,7	12,5	11,10	4,90
	6	2,5	13,0	12,90	4,90
	7	2,5	8,4	6,87	4,90
	8	2,4	4,2	5,20	4,90
	9	1,3	4,4	8,50	4,90
	10	1,8	1,3	1,20	2,12
	11	0,0	0,0	0,06	0,01

Примечание: * – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» предыдущей версии; ** – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» последней версии; *** – КВ для данной серии измерений – 5%, ОП крит. – 0,205.

Таблица 5
Результаты исследования панелей сывороток с различными генотипами ВГС

№ панели	№ обр.	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV Алкор Био (сер.)*	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV (N) Алкор Био**	Анти-HCV Abbott Diagnostics	ORTHO® HCV Version 3.0 ELISA
SC 250 генотип. панель	1 (1b)	6,8	13,8	> 6,5	> 4,9
	2 (1a)	6,0	16,3	> 6,5	> 4,9
	3 (2b)	6,5	14,9	> 6,5	> 4,9
	4 (2b)	6,6	15,2	5,9	> 4,9
	5 (3a)	5,9	14,8	6,2	> 4,9
	6 (1a)	7,6	13,8	> 6,5	> 4,9
	7 (3a)	6,8	15,6	5,9	> 4,9
	8 (1b)	8,4	16,3	> 6,5	> 4,9
	9 (3a)	6,4	14,4	6,5	> 4,9
	10 (2b)	0,1	0,2	0,3	0,1

Примечание: * – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» предыдущей версии; ** – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» последней версии; ***КВ для данной серии измерений – 5%, ОП крит. – 0,205.

вать пациента некоторое время спустя, как прописано в санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.311213 «Профилактика вирусного гепатита С». В исследованиях других авторов отмечается, что скрининг, проведенный с применением двух и более тест-систем ИФА, может приводить к появлению образцов, для которых невозможно установить окончательный серологический диагноз [11]. При двухэтапном тестировании, предложенном ВОЗ, предлагается последовательное использование двух ИФА тест-систем, сравнимых по чувствительности и специфичности, причем второй используется только для положительных в первичном тестировании образцов. [12]

«ГепатитИФА-анти-НСV Алкор Био» – тест, известный короткими стадиями основных инкубации (двух-стадийный тест за час), и тем, что все реагенты в нем готовы к использованию, их не надо предварительно разводить. В 2020 году в «Алкор Био» завершилось обновление тест-системы «ГепатитИФА-анти-НСV», а основной характеристикой для улучшения являлась специфичность набора. Известный факт, что при нанесении на планшет структурного Core и неструктурных белков NS3, NS4, NS5 огромную роль играют соотношения этих компонентов на планшете для обнаружения всех основных форм и стадий гепатита С и равномерность их нанесения на планшет, именно в этом состоит искусство разработки скринингового теста на гепатит С [9]. Довольно часто сами системы для получения пептидов и рекомбинантных белков могут вносить интерференцию и служить источником неспецифического сигнала, поэтому качественная очистка самих антигенов играет ключевую роль в повышении специфичности, и соответственно большая часть работ посвящены именно очистке антигенов. Поэтому компанией «Алкор Био» были проведены многократные постановки, позволяющие четко откорректировать концентрации, влияющие на баланс чувствительности и специфичности и открытие разных видов и типов панелей. Также хорошие результаты

равномерного нанесения антигенов на планшет были получены благодаря использованию высокотехнологичных автоматических линий нанесения производства США, установленных на производственной площадке компании.

Еще одной задачей, которую поставила компания «Алкор Био», явилась работа по повышению чувствительности тест-системы «ГепатитИФА-анти-НСV». Чтобы ее улучшить, необходимо было повысить число ковалентных связей АГ–АТ, что в конечном итоге должно привести к усилению основного сигнала. Для решения этой проблемы большую роль играет аналитический буфер, а именно его способность максимально создавать для выделения оптимальную среду. Обновленный состав буфера дополнительно оказал влияние и на элиминацию ревматоидного фактора, что позволило осуществить более полное выделение антител и повысить специфичность теста (табл. 4). В качестве примера приведены результаты сравнительных постановок панелей слабоположительных образцов двумя вариантами набора «ГепатитИФА-анти-НСV Алкор Био» (предыдущей версии и набора с улучшенными характеристиками).

Также при постановке в панелях образцов отмечено следующее: в целом имеется увеличение КП при работе набором «ГепатитИФА-анти-НСV» улучшенной версии, что позволяет в ряде случаев судить об образце не как о сомнительном, а как о положительном, что подтверждается в постановках на тест-системах других производителей (табл. 5).

Таким образом, в новой версии набора оказался выравнен баланс между чувствительностью и специфичностью, и теперь чувствительность и специфичность, прописанные в инструкции к «ГепатитИФА-анти-НСV Алкор Био», полностью соответствуют заявленным.

Заключение

На сегодняшний день интерпретация результатов детекции антиВГС в образцах с низкими значениями КП (невысокой оптической плотностью

в ИФА) остается одной из серьезных задач лабораторной диагностики. Постоянное повышение аналитической чувствительности и специфичности лабораторных тестов остается одной из приоритетных задач для производителей современных тест-систем. Постановка окончательного серологического диагноза может потребовать более углубленного обследования пациента и подразумевать комплексный подход. Тест-система «ГепатитИФА-анти-НСV» производства компании «Алкор Био» отвечает современным требованиям по специфичности и чувствительности и может быть рекомендована к использованию в качестве скрининговой для диагностики антиВГС в рутинной практике.

Список литературы

1. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С»: Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58.
2. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017. P. 83.
3. Потапова А. А. Диагностическая значимость и интерпретация неоднозначных результатов исследования серологических маркеров вирусного гепатита С: Автореф. дис... д-ра биол. наук. Москва, 2015. 45 с.
4. Pereira F. M., Zarife M. A., Reis E. A. et al. // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2014. V. 47. N1. P. 12–17.
5. Кузина Л. Е., Ястребова О. Н., Садикова Н. В. и др. // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49. № 6. С. 41–44.
6. Евлова И. А., Быстрова Т. Н., Ефимов Е. И., Сенягина Н. Е. Сравнительная сероэпидемиологическая характеристика больных хроническим гепатитом С и лиц с «неопределенным» результатом на антитела к вирусу гепатита С. // Вестник Рос. военно-медиц. акад. 2008. № 2 (22). С. 434–435.
7. Потапова А. А., Шульгина М. М., Ермолаева М. И., Сюч Н. И. Алгоритм применения тестов для подтверждения результатов скрининга антител к вирусу гепатита С. // Новости «Вектор-Бест». 2017. № 1 (83). С. 8–11.
8. Москалев А. В., Астапенко П. В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С. Оптимизация диагностики. // Вектор-Бест. 2009. С. 7–11.
9. Ястребова О. Н. Гепатит С. // Информационно-методическое пособие. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. 44 с.
10. Le Page A. K., Robertson P., Rawlinson W. D. // J. Clin. Virol. 2013. V. 57. N1. P. 19–23.
11. Кузина Л. Е., Ястребова О. Н., Садикова Н. В. и др. // Вопросы вирусологии. 2004. № 6. С. 41–44.
12. Потапова А. А., Ковальчук Л. В., Редченко Е. Б. и др. // Росс. алергологический журн. 2007. № 3, приложение 1. С. 270.
13. Шахигильдяев И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
14. Рукой А. С., Москалев А. В., Астапенко П. В. Особенности иммунопатогенеза и диагностики латентных форм вирусных гепатитов В и С. // Медицинская иммунология. 2009. № 4–5. С. 394.
15. Мамедов М. К., Михайлов М. И. К истории открытия и изучения вируса гепатита С. // Мир вирусных гепатитов. 2010. № 2. С. 5–8.

Для цитирования: Григорьева Т. Д., Фалилеева М. Ю., Шаргородская Е. П. Возможности применения новой тест-системы для скрининга антител к гепатиту С производства компании «Алкор Био» методом ИФА при проведении сравнительных лабораторных испытаний. Медицинский алфавит. 2020; (27): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-14-18>.

For citation: Grigorieva T. D., Falileeva M. Yu., Shargorodskaya E. P. Possibilities of using new test system for screening antibodies to hepatitis C produced by Alkor Bio company by ELISA during comparative laboratory tests. Medical alphabet. 2020; (27): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-14-18>.

