

Иммуноферментный анализ в практике клинициста

О.В. Москалец

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
6816000@mail.ru

Аннотация

Иммуноферментный анализ (ИФА) играет важную роль в разных областях медицины. В настоящее время это самая доступная лабораторная методика. В статье рассмотрены основные принципы твердофазного ИФА, наиболее известные его модификации. Обсуждаются причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов и наиболее распространенные ошибки, которые происходят при трактовке полученных данных. Обращается внимание на важность преаналитического этапа.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ, антиген, антитело, конъюгат, ложноположительный результат, ложноотрицательный результат, диагностическая ценность.

Для цитирования: Москалец О.В. Иммуноферментный анализ в практике клинициста. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 19–23. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00171

Enzyme immunoassay in the practice of a physician

Oksana V. Moskalets

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
6816000@mail.ru

Abstract

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) plays an important role in various fields of medicine. It is currently the most accessible laboratory technique. The article discusses the basic principles of solid-phase ELISA, its most famous modifications. The causes of false positive and false negative results and the most common errors that occur in the interpretation of the obtained data are discussed. Attention is drawn to the importance of the preanalytical stage.

Key words: enzyme immunoassay, antigen, antibody, conjugate, false positive result, false negative result, diagnostic value.

For citation: Moskalets O.V. Enzyme immunoassay in the practice of a physician. Clinical review for general practice. 2022; 6: 19–23. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00171

Современную медицину невозможно представить без лабораторной диагностики. Почти во всех клинических рекомендациях фигурируют те или иные лабораторные исследования. За последние несколько десятилетий благодаря прорывным открытиям в области биофизики, биохимии, иммунологии появилось много современных лабораторных технологий, которые активно применяются в практическом здравоохранении. Самой популярной методикой в клинической лабораторной диагностике можно считать иммуноферментный анализ (ИФА). Его используют для диагностики инфекционных, эндокринных, кардиоваскулярных, онкологических, аллергических, аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, оценки поствакцинального иммунитета, исследования уровня различных биологических веществ и лекарственных препаратов в крови и других биологических материалах, в ряде случаев – для оценки эффективности проводимой терапии или мониторинга течения патологического процесса [1]. При многих биохимических исследованиях применяется именно этот метод. Значение ИФА можно сравнить с такими достижениями биологической и медицинской науки, как открытие антибиотиков и расшифровка структуры ДНК [2].

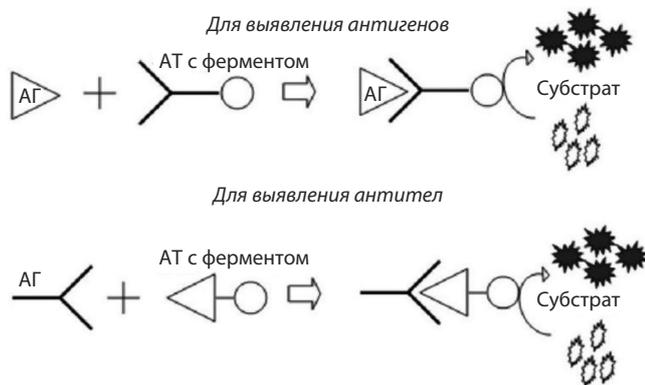
К достоинствам ИФА следует отнести:

- высокую чувствительность и специфичность (можно определять пикограммовые количества анализируемого соединения);

- возможность использования минимального объема исследуемого материала (от нескольких микролитров)
- достаточно высокую стабильность всех реактивов при хранении;
- простоту выполнения анализа;
- инструментальный учет результатов, исключающий субъективный фактор;
- стандартизацию и возможность автоматизации всех этапов реакции;
- широкий спектр готовых наборов отечественного и импортного производства;
- относительно низкую стоимость наборов.

ИФА появился в конце 1960-х годов, когда был разработан способ, позволяющий ковалентно связывать антитела (АТ) с ферментами (пероксидазой хрена, β -галактозидазой или щелочной фосфатазой). Сначала его использовали для идентификации антигена (АГ) при иммуногистохимических исследованиях. Затем методу усовершенствовали и стали применять для определения различных АГ и АТ в биологических жидкостях [3, 4]. С этого времени она активно развивалась, адаптировалась к запросам клиницистов и в настоящее время считается рутинной. Большую часть процедуры анализа выполняет средний медицинский персонал, а врач клинической лабораторной диагностики должен контролировать правильность выполнения анализа, проводить внутрिलाбораторный и внешний контроль

Рис. 1. Основной принцип ИФА.
Fig. 1. The basic principle of ELISA



качества исследований, внедрять новые виды исследований, давать заключения по результатам анализа и, конечно, тесно контактировать с клиницистами, обсуждая сложные случаи и разбирая причины несовпадения данных ИФА с результатами других клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

В основе данного метода лежит высокоспецифичная иммунологическая реакция АГ с соответствующим АТ, в результате чего образуется иммунный комплекс (ИК), для выявления которого используют антивидовые антитела (антитела против исследуемого АГ или АТ человека или животного, с биологическим материалом которого работают), конъюгированные с ферментом (их еще называют «меченые антитела», «детектирующие антитела» или просто «конъюгат»). Кроме того, в реакции используется хромогенный субстрат (обычно тетраметилбензидин или ортофенилин-диаминдигидрохлорид). Исходно субстрат бесцветный, но после его взаимодействия с ферментом происходит окрашивание продуктов реакции (рис. 1). Для остановки реакции используют соляную, серную или фосфорную кислоту. Интенсивность окрашивания оценивают фотометрически (по величине оптической плотности – ОП) [5].

Создание тест-системы для ИФА – это очень непростой многоэтапный процесс. Например, у всех микроорганизмов имеется большое количество АГ, у каждого АГ может быть несколько разных эпитопов, поэтому очень важно выбрать правильный объект для создания иммуносорбента: с одной стороны, к данному эпитопу должны вырабатываться высокоаффинные антитела, а с другой стороны, должна сохраняться видоспецифичность, чтобы не было перекрестных реакций с АГ других микроорганизмов. Раньше использовали нативные АГ, затем – модифицированные, сейчас – рекомбинантные, что позволило существенно повысить чувствительность и специфичность анализа. Большое значение имеет способ очистки, так как от этого тоже зависит, будут ли перекрестные реакции, но при этом очистка не должна отрицательно влиять на физико-химические свойства АГ.

Не менее важным компонентом ИФА являются АТ. В настоящее время используют моноклональные АТ,

Рис. 2. Неконкурентный ИФА («сэндвич»-метод).
Fig. 2. Noncompetitive (sandwich) ELISA

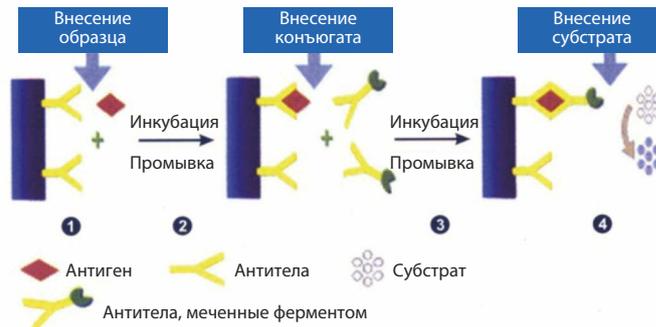
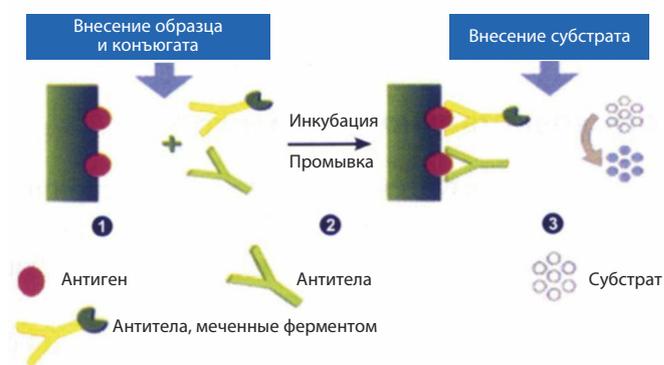


Рис. 3. Конкурентный ИФА.
Fig. 3. Competitive ELISA.



которые получают на гибридомах. Они, как правило, являются высокоаффинными и прочно связываются с АГ. При низкой аффинности образовавшиеся ИК будут нестабильными, связанный АГ будет удаляться при отмывке, что приведет к низким или ложноотрицательным результатам.

Самый сложный компонент в ИФА – это конъюгат. Очень большое значение имеет иммунохимия. Необходимо подбирать такой метод, чтобы оба компонента – фермент и АГ или АТ сохранили свою биологическую активность, т.е. фермент – связываться с субстратом, а АГ или АТ – образовывать ИК. При этом фермент должен быть прочно «пришит» к АГ или АТ. Стабильность конъюгата критически важна при проведении реакции и определяет точность полученных результатов.

Существует много модификаций ИФА, но наибольшее распространение получил твердофазный (гетерогенный) ИФА в микропланшетном формате [4, 5]. Твердой фазой является поверхность лунок полистиролового микроплшета, на которые адсорбируют АГ или АТ. АГ или АТ, иммобилизованное на твердой фазе, называют иммуносорбентом. Если стоит задача определить наличие АТ, то на твердой фазе сорбируют АГ и наоборот. ИК, которые образуются в ходе реакции, фиксируются на твердой фазе. При этом варианте ИФА проще удалять субстанции, не участвующие в реакции, а также избыточное количество реагентов. Твердофазный ИФА получил название ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [6].

По механизму реакции выделяют неконкурентный твердофазный ИФА и конкурентный твердофазный ИФА. Одним из вариантов неконкурентного ИФА является так называемый сэндвич-метод, применяющийся для идентификации АГ (рис. 2). Его принцип заключается в следующем. На поверхность твердой фазы сорбируют моноклональные АТ, которые распознают один из эпитопов АГ. В процессе инкубации АГ связываются с этими АТ, и на поверхности твердой фазы образуются ИК. После отмывки от несвязавшихся белков в лунку вносят следующий реагент, который представляет собой моноклональные АТ против другого эпитопа АГ, конъюгированные с ферментом. В результате образуется тройной комплекс («сэндвич»), в котором АГ оказывается «зажат» между АТ иммуносорбента и АТ конъюгата. Далее опять следует отмывка от несвязавшихся компонентов, а затем добавляют бесцветный субстратно-хромогенный реагент, который при взаимодействии с ферментом превращается в окрашенный продукт реакции [5]. Благодаря такому бивалентному связыванию АГ в результате реакции образуются прочные циклические ИК, поэтому чувствительность и специфичность сэндвич-метода по сравнению с другими вариантами неконкурентного твердофазного ИФА значительно выше [7]. При неконкурентном варианте ИФА интенсивность окраски и, соответственно, величина ОП исследуемого образца прямо пропорциональна количеству анализируемого соединения.

Принцип конкурентного ИФА заключается в том, что исследуемые АГ или АТ, содержащиеся в образце биоматериала, конкурируют с аналогичными мечеными АГ или АТ конъюгата за место связывания с иммуносорбентом (рис. 3). В этом случае на 1-м этапе в лунку одновременно вносят и биоматериал, и конъюгат. Во время инкубации АТ образца и АТ конъюгата связываются с иммуносорбентом и образуют ИК двух видов: содержащие ферментную метку (меченые) и не содержащие (немеченые). Чем больше АТ содержится в образце, тем меньше будет меченых ИК. Далее следует отмывка, в ходе которой удаляется несвязанный конъюгат. Последующие этапы – такие же, как и в предыдущем варианте (инкубация с субстратом, остановка реакции стоп-раствором и считывание ОП на фотометре) [5, 8]. При конкурентном варианте ИФА концентрация определяемого аналита обратно пропорциональна ОП.

Таким образом, различие между этими двумя видами ИФА заключается в том, что при конкурентном методе на 1-й стадии в реакции одновременно участвуют и анализируемое соединение (т.е. АГ или АТ), и конъюгат, и они конкурируют за места связывания с иммуносорбентом. При неконкурентном методе на 1-й стадии присутствует только анализируемое соединение, а конъюгат добавляют на следующем этапе.

Несмотря на то что с помощью ИФА можно определять очень малое количество анализируемого соединения (10⁻⁶–10⁻⁹ ммоль/л), все же существует предел чувствительности, связанный с интенсивностью сигнала. Кроме того, в силу различных биохимических причин

не всегда удается соединить ферментную метку с АГ или АТ без существенного снижения степени прочности их связывания. Для преодоления данных проблем используют разные пути. Один – использование стрептавидина и биотина. Стрептавидин – это белок, продуцируемый грибами *Streptomyces avidinii*. Он способен связать 4 молекулы биотина. Если соединить детектирующие антитела, которые входят в состав конъюгата, с биотином, а стрептавидин – с ферментной меткой, то интенсивность сигнала повысится. Второй путь – использование не ферментных, а других меток (флуоресцентных, хемилюминисцентных), которые генерируют более сильный сигнал. Однако эти технологии являются «закрытыми» (т.е. к автоматическому анализатору не подходят реагенты других производителей), более дорогими, и спектр определяемых показателей у них достаточно узкий [5].

Результаты ИФА можно получить в трех вариантах: количественном, полуколичественном и качественном.

Результаты качественного анализа получают при сравнении ОП исследуемого образца с расчетной величиной критической ОП. Кроме этого термина, часто употребляют другие названия – «cut-off» или «пороговое значение ОП». Формула для расчета критической величины ОП приводится в инструкции к тест-системе. В расчете также участвуют ОП положительного и отрицательного контрольных образцов, которые входят в состав набора реагентов. Если ОП анализируемой пробы больше критической величины ОП, она считается положительной, если меньше – отрицательной. Существует так называемая «серая зона». Это диапазон концентраций определяемого АТ или АГ, в которую с равной степенью вероятности могут попадать как положительные, так и отрицательные пробы. Границы «серой зоны» также должны быть указаны в инструкции. Обычно это ±10% от пороговой величины. Если результат анализа попал в «серую зону», его нельзя однозначно интерпретировать. В таких случаях рекомендуется повторить исследование с новым образцом биоматериала, полученного через 2–3 нед, или повторить исследование на другой, более чувствительной тест-системе (подтверждающий тест). В частности, проблема интерпретации результатов низкопозитивных образцов весьма актуальна при скрининговых исследованиях на Hbs АГ [9].

Достаточно часто встречаются полуколичественные варианты ИФА. При этом результаты рассчитывают как соотношение между средней ОП образца и ОП cut-off. В бланке с результатами обычно указывают такие единицы измерения как «ОЕ» («единицы оптической плотности»), «КП» («коэффициент позитивности»), «у.е.» («условные единицы») и др. Для каждой тест-системы разрабатываются индивидуальные показатели для учета результатов, показатели нормы и патологии («референтные значения»). Это нужно учитывать при оценке результатов каждого конкретного исследования. Некорректно интерпретировать результаты одной лаборатории по «референтным значениям» другой ла-

боратории. Тем более не следует сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях и на реактивах разных производителей.

Типичная ошибка, которую допускают многие клиницисты, – принимать полуколичественные результаты за количественные (т.е. за реальную концентрацию исследуемого соединения). Особенно часто встречается неправильная интерпретация результатов определения АТ к герпесвирусам, возбудителям инфекций, передающихся половым путем, лямблиям и другим паразитам, а также при мониторинге их уровня, когда хотят оценить эффективность лечения [10, 11]. На самом деле, это всего лишь коэффициенты, и прямой зависимости их величины от концентрации аналита нет. Поэтому на основании данных исследований можно констатировать наличие или отсутствие АГ или АТ и лишь приблизительно оценить динамику их выработки. Особенно остро проблема низкой сходимости результатов возникла во время пандемии SARS-CoV-2 [12]. Тем не менее следует признать, что ИФА до сих пор остается основным скрининговым методом диагностики таких инфекций, как токсокароз, токсоплазмоз, трихинеллез [13]. Да и при многих вирусных инфекциях, когда по тем или иным причинам прямые методы лабораторной диагностики (методы амплификации нуклеиновых кислот и др.) не применяются или малоинформативны, серологические методы могут помочь врачу в диагностическом поиске [1, 14].

Количественные методы предусматривают наличие в наборе для ИФА калибраторов – реагентов с известной концентрацией исследуемого аналита. После завершения исследования на основании определения ОП калибраторов строится калибровочная кривая, с ней сравнивается ОП образцов биоматериала и вычисляется содержание в них аналита. В отличие от полуколичественного метода результаты выражаются как мг/дл, нг/мл, ЕД/мл, МЕ/мл и т.д. Количественные методы позволяют оценить, много или мало исследуемого соединения содержится в образце при сравнении с референсными интервалами для данного показателя, а также проводить мониторинг, сопоставлять результаты, полученные в разных лабораториях.

При разработке тест-систем производители могут использовать АТ против разных эпитопов одного и того же АГ, а также применять свой внутренний стандарт для калибровки. Это также затрудняет сравнение количественных результатов, полученных на разных диагностических наборах. Поэтому в настоящее время для многих анализируемых соединений используют Международные стандарты ВОЗ, по которым калибруются тест-системы. Один из последних примеров – Первый международный стандарт ВОЗ для АТ к SARS-CoV-2 NIBSC 20/13b, принятый в декабре 2020 г., который позволил привести к единому знаменателю многочисленные наборы для определения АТ против различных антигенов этого возбудителя. Результаты выражаются в единицах связывающих антител (Binding Antibody Units) – BAU/ml. И хотя до сих пор не удалось прийти к

консенсусу, какое количество АТ является защитным, это позволило не только стандартизировать серологические исследования, но и проводить эффективную оценку поствакцинального иммунитета [15].

Как и при любом другом лабораторном методе, при проведении ИФА могут встречаться ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Например, при определении АТ к различным микроорганизмам с иммуносорбентом может связываться ревматоидный фактор, который представляет собой иммуноглобулин М против собственных иммуноглобулинов G человека. Хорошо известно, что ревматоидный фактор образуется не только при системных ревматических заболеваниях. В низких титрах он встречается при многих инфекционно-воспалительных процессах и даже у практически здоровых лиц, особенно у пожилых [16]. Ложноположительные результаты могут также возникать из-за АТ, которые иногда вырабатываются при лечении некоторыми лекарственными препаратами или из-за поликлональной активации В-лимфоцитов, когда синтезируются низкоаффинные АТ к различным возбудителям [17]. Причиной ложноотрицательных результатов ИФА при определении АТ бывают различные иммунодефицитные состояния (первичные иммунодефициты с нарушением продукции антител, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, прием кортикостероидов, иммунодепрессантов, анти-В-клеточная терапия моноклональными антителами). Кроме того, ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены техническими ошибками в процедуре анализа или низкой чувствительностью тест-системы.

Крайне актуальный вопрос – контроль качества лабораторных исследований. Чем сложнее методика, тем больше факторов, влияющих на конечный результат. Ошибки могут возникать на разных этапах анализа. Но, как показывает практика, более половины всех ошибок совершаются на преаналитическом этапе, особенно до того момента, как проба поступит в лабораторию [5]. Правильность оформления заявки, подготовка больного к исследованию, в ряде случаев – диета, прием лекарств, фаза менструального цикла, беременность, а также техника забора крови и срок доставки проб в лабораторию могут серьезно повлиять на результат анализа и в итоге привести к неверному диагнозу и тактике лечения. Этими факторами нельзя пренебрегать, особенно если речь идет о жизнеугрожающих состояниях, дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, мониторинге терапии. Казалось бы, такие несущественные обстоятельства, как езда на велосипеде, употребление острой пищи или алкоголя накануне лабораторного исследования способны искусственно завесить уровень протатспецифического антигена в сыворотке крови [1]. Если в стационарах и поликлиниках при нормально налаженном взаимодействии между лабораторией и лечебным звеном все эти условия в большей или меньшей степени соблюдаются, проводится совместный поиск причин ошибок, то в случае, когда пациент сдает ана-

лиз в негосударственной лаборатории, нет никакой гарантии, что разнообразные нюансы преаналитического этапа будут выполнены.

Обоснованность назначения лабораторных исследований является не только одной из основных проблем диагностики заболеваний, но и причиной увеличения финансовых затрат на лечение. Нередко результаты анализов так и остаются невостребованными. Например, их назначили в день выписки больного из стационара, «для галочки». С другой стороны, у многих клиницистов, в первую очередь начинающих, имеется тенденция к назначению большого количества анализов, в том числе дорогостоящих, особенно если это позволяют

возможности лаборатории. Хотя нередко дополнительные исследования уже никак не влияют на диагностический поиск и тактику лечения. Можно надеяться, что активное внедрение в практическую медицину клинических рекомендаций по различным нозологиям позволит исправить ситуацию и ввести принцип разумной достаточности. И конечно, тесное взаимодействие лечащих врачей с врачами клинической лабораторной диагностики является залогом успеха лечебно-диагностического процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Анцилевич Л.М., Ягудина Л.А. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний. *Практическая медицина*. 2014; 3 (79): 28–31. [Ancilevich L.M., Yagudina L.A. Prakticheskoe primeneniye immunofermentnogo analiza v diagnostike zabolevaniy. *Prakticheskaya medicina*. 2014; 3 (79): 28–31 (in Russian).]
2. Wu AH. A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. *Clin Chem Acta* 2006; 369 (2): 119–24.
3. Konstantinou GN. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Methods Mol Biol* 2017; 1592: 79–94.
4. Тараканова Ю.Н., Дмитриев А.Д., Дмитриев Д.А. и др. Твердофазный иммуноферментный анализ: история, теория и практическое применение. *Журнал микробиологии*. 2019; 3: 117–125. [Tarakanova YUN, Dmitriev AD, Dmitriev DA et al. Tverdogfaznyy immunofermentnyy analiz: istoriya, teoriya i prakticheskoe primeneniye. *Zhurnal mikrobiologii*. 2019; 3: 117–25 (in Russian).]
5. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Под ред. В.В. Долгова. М.; Тверь: Триада, 2015. [Immunohimicheskij analiz v laboratornoj medicine. Ed. V.V. Dolgov. M.; Tver: Triada, 2015 (in Russian).]
6. Engvall E. The enzyme linked immunosorbent assay. *Clin Chem* 2010; 56 (2): 318–9.
7. Lin AV. Indirect ELISA. *Methods Mol. Biol* 2015; 1318: 51–9.
8. Lin AV. Direct ELISA. *Methods Mol. Biol* 2015; 1318: 61–7.
9. Шульгина М.М., Ермолаева М.И., Ефремова Е.В., Потапова А.А. Проблемы массового скрининга Hbs Ag и пути их решения. *Медицинский алфавит*. 2018; 5: 51–7. [Shul'gina M.M., Ermolaeva M.I., Efremova E.V., Potapova A.A. Problemy massovogo skrininga Hbs Ag i puti ih resheniya. *Medicinskij alfavit* 2018; 5: 51–7 (in Russian).]
10. Дмитриев Г.А., Глазко И.И., Савенков В.В. Ошибки в лабораторной диагностике инфекций передающихся половым путем. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2009; 11: 19–21. [Dmitriev G.A., Glazko I.I., Savenkov V.V. Oshibki v laboratornoj diagnostike infekcij peredayushchihsya polovym putem. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2009; 11: 19–21 (in Russian).]
11. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фадына С.А. и др. Современная диагностика и лечение лямблиоза у детей. *Педиатрия. Прил. к журналу Consilium Medicum*. 2010; 1: 109–13. [Kornienko E.A., Minina S.N., Fadina S.A. et al. Sovremennaya diagnostika i lechenie lyambliozu u detey. *Pediatriya. Pril. k zhurnalu Consilium Medicum*. 2010; 1: 109–13 (in Russian).]
12. Özcürümez MK, Ambrosch A., Frey O et al. SARS-Cov-2 antibody testing – questions to be asked. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 35–43.
13. Мицура В.М. Современная серологическая диагностика токсоплазмоза. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2022; 11 (3): 211–7. [Micura V.M. Sovremennaya serologicheskaya diagnostika toksoplazmoza. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2022; 11 (3): 211–7 (in Russian).]
14. Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Опыт серологического обследования пациентов с увеитами с целью расшифровки этиологии заболевания. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9 (2): 181–3. [Kon'kova AYU, Gorovic ES, GavriloVA TV, Cheresheva MV. Opyt serologicheskogo obsledovaniya pacientov s uveitami s cel'yu rasshifrovki etiologii zabolevaniya. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2014; 9 (2): 181–3 (in Russian).]
15. Колупаев А.Е., Тарасенко О.А. Критерии выбора серологических тестов в лабораторной практике COVID-19. *Вестник Росздрава*. 2020; 6: 53–61. [Kolupaev A.E., Tarasenko O.A. Kriterii vybora serologicheskikh testov v laboratornoj diagnostike COVID-19. *Vestnik Roszdravnadzora* 2020; 6: 53–61 (in Russian).]
16. Столярова Е.Ю., Иванов П.В., Абишева Н.Н. и др. Гетерогенность ревматоидного фактора. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2014; 3: 107–2. [Stolyarova E.YU., Ivanov P.V., Abisheva N.N. et al. Geterogennost' revmatoidnogo faktora. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Biologiya. Nauki o Zemle*. 2014; 3: 107–2 (in Russian).]
17. Grygiel-Górna B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases – diagnostic and clinical implications. *Rheumatologia* 2018; 56 (4): 243–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Москалец Оксана Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биомедицинских методов исследований, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. E-mail: 6816000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Oksana V. Moskalets – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: 6816000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.12.2022