

Результаты валидации нового метода определения активности α -амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы

К.А. Черемисина, Г.Е. Яковлева, А.В. Барабошкина, Э.Ф. Аглетдинов

АО «Вектор-Бест»

630559, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, 36

Резюме

Активность α -амилазы в крови является ключевым лабораторным маркером заболеваний поджелудочной железы. В то же время некоторые из используемых для ее определения методов имеют ряд существенных недостатков и ограничений, и в настоящее время ведется разработка новых более эффективных способов. Целью данной работы явилась сравнительная оценка эффективности применения в клинической лабораторной диагностике двух методов определения активности общей и панкреатической α -амилазы в крови человека: основанного на использовании в качестве субстрата 4,6-этилиден-(G7)-*n*-нитрофенил-(G1)- α ,D-мальтогептаозида (EPS-G7) и 2-хлоро-4-нитрофенил-4-О- β -D-галактопиранозилмальтозида (GalG2CNP). Для этого в параллельных исследованиях проанализированы образцы сыворотки крови пациентов с различной активностью α -амилазы. С использованием очищенных препаратов α -амилазы определены основные аналитические характеристики метода с субстратом GalG2CNP. Полученные результаты продемонстрировали высокий уровень корреляции обоих методов и точности измерения в рабочей области определения активности изоферментов α -амилазы. Таким образом, метод определения активности α -амилазы с использованием в качестве субстрата GalG2CNP обладает аналогичными по сравнению с распространенным методом с субстратом EPS-G7 аналитическими характеристиками, но вместе с тем имеющиеся преимущества позволяют рекомендовать его к более широкому применению в клинической лабораторной диагностике и научных исследованиях.

Ключевые слова: панкреатит, лабораторная диагностика, α -амилаза, активность, изофермент, субстрат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие нормам этики: Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Автор для переписки: Аглетдинов Э.Ф., e-mail: agletdinov@vector-best.ru

Для цитирования: Черемисина К.А., Яковлева Г.Е., Барабошкина А.В., Аглетдинов Э.Ф. Результаты валидации нового метода определения активности α -амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 79–85. doi: 10.18699/SSMJ20210411

Validation of determination of human α -amylase activity for patients with pancreatic disease

K.A. Cheremisina, G.E. Yakovleva, A.V. Baraboshkina, E.F. Agletdinov

JSC Vector-Best

630559, Novosibirsk region, Koltsovo vlg, Research and production zone, 36

Abstract

Blood α -amylase activity is a key laboratory marker of pancreatic diseases. At the same time, some of the common laboratory methods of its measurement have a number of limitations. Therefore new more effective laboratory methods are currently being developed over those methods that have been already available. The aim of this work was to compare two methods of determination of the activity of total and pancreatic α -amylase in human blood based on

using 4,6-ethylidene-(G7)-p-nitrophenyl-(G1)- α ,D-maltoheptaoside (EPS-G7) and 2-chloro-4-nitrophenyl-4-O- β -D-galactopyranosylmaltoside (GalG2CNP) as substrates. Blood serum samples from patients with different levels of α -amylase activity were analyzed. The main analytical characteristics of the method with the GalG2CNP substrate were determined using purified α -amylase specimens. A high-sized correlation and high accuracy of the α -amylase isoenzymes activity were observed for the both methods. Therefore, the method for determining the activity of α -amylase using GalG2CNP as a substrate has analytical characteristics similar to the common laboratory method with EPS-G7, but at the same time, the existing advantages allow it to be recommended for wider application in clinical laboratory diagnostics and scientific research.

Key words: pancreatitis, laboratory diagnostics, α -amylase, activity, isoenzyme, substrate.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Compliance with ethical principles: The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Corresponding author: Agletdinov E.F., e-mail: agletdinov@vector-best.ru

Citation: Черемисина К.А., Яковлева Г.Е., Барбошкина А.В., Аглетдинов Е.Ф. Валидация определения активности человеческого α -амилазы для пациентов с заболеваниями поджелудочной железы. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 79–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210411

Введение

В настоящее время среди населения индустриальных стран, в том числе в России, сохраняется тенденция к росту распространенности острого панкреатита. По данным ВОЗ, доля этого заболевания в структуре неотложной хирургической патологии органов брюшной полости достигает 10 % [1]. Более чем у 80 % пациентов острый панкреатит разрешается без тяжкого вреда здоровью [2, 3], в то время как у 15–30 % пациентов развиваются серьезные осложнения, в частности, панкреонекроз, общий уровень смертности от которых достигает 10–15 % [4].

Учитывая полиморфизм клинической картины острого панкреатита, высокий риск быстрого прогрессирования поражения органа, определение активности панкреатического изофермента α -амилазы как органоспецифического лабораторного маркера повреждения ткани поджелудочной железы имеет решающее значение для скорейшей постановки диагноза и своевременного назначения эффективного лечения.

α -Амилаза (ЕС 3.2.1.1) человека – секреторный фермент, продуцируемый в различных тканях организма. Выделяют два его основных изофермента, синтезируемых преимущественно слюнными железами и поджелудочной железой – соответственно слюнной и панкреатический [5, 6]. В связи с тем что изменение уровня общей α -амилазы в крови наблюдается при многих заболеваниях, определение активности ее изоферментов, а именно панкреатического, считается наиболее информативным критерием дифференциальной диагностики острого панкреатита [7].

Для определения активности α -амилазы разработаны и могут применяться различные методы, основанные на способности фермента гидролизовать внутренние α -1,4-гликозидные связи олиго- и полисахаридов (субстратов фермента) [8]. При этом методология селективного ингибирования моноклональными антителами одной изоформы позволяет измерить активность другого изофермента [9, 10]. Разработанные в 1950–1960-х годах классические амилокластические методы базировались на использовании крахмала, природного субстрата α -амилазы; неоднородность по длине и строению полимерных цепей соединений крахмала и его модификаций, ферментативный гидролиз которых происходит с разной скоростью, обуславливает высокую вариабельность получаемых результатов и трудность их интерпретации.

Позднее для стандартизации исследования активности амилаз были разработаны гомогенные синтетические хромогенные субстраты, состоящие из нескольких остатков глюкозы и других простых сахаров (3–7 звеньев). К таким субстратам относятся 4,6-этилиден-(G7)-*n*-нитрофенил-(G1)- α ,D-мальтогептаозид (EPS-G₇), получивший наибольшую распространенность в клинической лабораторной диагностике и одобренный Международной федерацией клинической химии (IFCC) [11, 12]. Тем не менее метод с его применением также не лишен недостатков, к которым относится невозможность использования для анализа плазмы крови, стабилизированной ЭДТА, и образцов с признаками гемолиза [13]. Кроме того, для получения конечного продукта реакции – глюкозы и окрашенного соединения, пригодного для детекции, – необходимо добавление на следующем этапе дополнительного фермента α -глюкозидазы,

что приводит к уменьшению стабильности аналитической системы, ее усложнению, увеличению длительности выполнения исследования, трудности адаптации к автоматизации, удорожанию наборов реагентов. [14]. В этой связи разработка новых методов, позволяющих сделать выполнение анализа определения активности α -амилазы более простым и технологичным, является актуальной задачей клинической лабораторной диагностики.

Ранее нами были разработаны стабильные реагенты для определения активности панкреатической α -амилазы на основе 2-хлоро-4-нитрофенил-4-О- β -D-галактопиранозилмальтозида (GalG₂CNP) [15, 16]. Данный субстрат отличается от своего аналога тем, что α -амилаза гидролизует его полностью в одну стадию с высвобождением хромогена [17]. Кроме того, было установлено, что на результаты исследования не оказывают влияние стабилизатор крови и наличие гемолиза. Таким образом, субстрат GalG₂CNP может рассматриваться в качестве альтернативы субстрату EPS-G₇ при конструировании новых аналитических систем определения активности α -амилазы. В данной работе представлены исследования по валидации разработанных нами на этой основе наборов реагентов, а также оценка эффективности их применения в клинической лабораторной диагностике путем сравнения с распространенными наборами с субстратом EPS-G₇.

Материал и методы

В экспериментах при определении активности общей α -амилазы и ее панкреатического изофермента использовали насыщающую концентрацию субстрата GalG₂CNP для обеспечения максимальной скорости реакции. Исследования выполняли с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire-400» (Hitroose Electronic System Co., Япония). Активность устанавливали по скорости накопления продукта гидролиза субстрата: рассчитывали по изменению оптической плотности ($\lambda = 405$ нм) реакционной смеси в минуту при температуре 37 °С на линейном участке кинетической кривой относительно калибратора «с.f.a.s.» (Roche Diagnostics, США).

В качестве наборов сравнения использовали реагенты «AMYL» и «AMYL P» (Roche Diagnostics, Швейцария).

В качестве биоматериала использовали 73 обезличенных образца сыворотки крови с различной активностью и изоферментным составом α -амилазы, которые были получены от доноров и хранились не более 14 дней при температуре –20 °С [18]. Степень ингибирования слюнной α -амилазы оценивали с применением образцов препаратов слюнной α -амилазы (Sigma, США) [19]. Для уточнения линейного диапазона измерения активности фермента реагентами с GalG₂CNP использовали препарат α -амилазы « α -amylase from hog pancreas» (Fluka, Швейцария) с начальной общей активностью 46,4 кЕД/л. Для разведения препарата использовали 50 мМ буферный раствор Tris-HCl, pH 7,0, содержащий 0,9 % NaCl (m/v) и 1 мМ CaCl₂. Контрольные материалы «PRECINORM» и «PRECIPATH» (Roche Diagnostics, Германия) применяли для контроля воспроизводимости результатов в одной серии измерений, а также в нескольких аналитических сериях.

Результаты и их обсуждение

Для сравнения результатов, полученных при измерении активности общей и панкреатической α -амилазы методами с двумя разными субстратами, были проанализированы образцы крови от 35 и 38 доноров соответственно. Диапазон активности ферментов в пробах составил для общей α -амилазы от 32 до 1322 ЕД/л, для панкреатической – от 19 до 1392 ЕД/л. В табл. 1 представлены параметры уравнений линейной регрессии $y = ax + b$, где y и x – результаты измерения активности фермента реагентами с GalG₂CNP и EPS-G₇ соответственно.

Оказалось, что значение коэффициента b по сравнению со средними значениями по выборкам мало, вследствие чего была проведена оценка статистической значимости отличия b от 0 при использовании критерия Стьюдента ($p = 0,01$). Поскольку отличия коэффициентов регрессии b от 0 оказались статистически незначимы как для общей, так и для панкреатической α -амилазы,

Таблица 1. Регрессионный анализ

Table 1. Regression analysis

	a	b	r	n	\bar{Y}	SD_y	\bar{X}	SD_x
О	0,94	1	0,998	35	192,3	305,21	203,4	324,45
П	0,90	–4	0,998	38	248,0	338,61	278,5	373,37

Примечание. a , b – параметры линейной регрессии $y = ax + b$; r – коэффициент корреляции; n – количество пар исходных данных; SD – среднеквадратичные отклонения относительно средних для выборок; \bar{Y} , \bar{X} – средние арифметические значения для выборок. Здесь и в табл. 2, 3 О – общая α -амилаза, П – панкреатическая α -амилаза.

уравнения линейной регрессии приняли вид $y = 0,94x$ и $y = 0,9x$ соответственно. Также при математической обработке данных выявлена сильная корреляция между активностью общей ($r = 0,998$) и панкреатической ($r = 0,998$) α -амилазы, измеренной обоими методами, что позволяет использовать уравнение регрессии в качестве формулы пересчета значений одного метода в другой при сохранении условий эксперимента.

Сравнительный анализ методов определения активности ферментов, выполненный путем сопоставления результатов измерения активности общей и панкреатической α -амилазы реагентами с субстратами GalG₂CNP и EPS-G₇, показал высокую степень согласия между ними. Вместе с тем необходимо учесть, что в работе использовался калибратор, аттестованный методом с субстратом EPS-G₇. Возможно, по этой причине, несмотря на установленную корреляцию, регрессионный анализ показал более низкие значения при использовании метода с GalG₂CNP. Гармонизация результатов может быть достигнута за счет прослеживания значения калибратора, привязанного к методу с субстратом GalG₂CNP, до стандарта более высокого порядка при сохранении коммутатбельности как самого калибратора, так и стандарта.

Как известно, некоторые патологические состояния человека сопровождаются увеличением активности как общей, так и панкреатической α -амилазы в крови. Активность фермента в сыворотке крови при остром панкреатите может повышаться в 2–12 раз по сравнению с референтными показателями, что обуславливает возможность использования наборов реагентов в широком диапазоне нормальных и патологических значений. [20]. Чтобы установить точные границы рабочей области измерения активности ферментов для реагентов с GalG₂CNP, использовали препарат α -амилазы фирмы Fluka. Путем его разведения установлены нижняя и верхняя границы линей-

ного диапазона активности, которые составили 20 и 2070 ЕД/л для общей α -амилазы и 19 и 1992 ЕД/л для панкреатической соответственно. При этом уточнение нижнего предела количественного определения активности α -амилазы, которое должно быть определено с учетом воспроизводимости [21], осуществлялось посредством серии экспериментов по последовательному уменьшению количества фермента в препарате. Предельное значение считалось достигнутым, если значение коэффициента вариации повторных измерений для пробы в одной аналитической серии превышало 5%. Для активности общей α -амилазы предел количественного определения был установлен равным 5 ЕД/л; для панкреатической – 4 ЕД/л. Таким образом, рабочая область определения активности общей α -амилазы для реагентов с GalG₂CNP составила от 5 до 1992 ЕД/л, для панкреатической – от 4 до 2070 ЕД/л, что считается достаточным для измерения как нормального, так и патологического уровня активности фермента в крови человека.

Эффективность ингибирования слюнного изофермента антителами к нему при определении активности панкреатического изофермента была доказана при использовании препаратов слюнной α -амилазы. В данных образцах была определена общая активность α -амилазы, остаточная активность слюнного изофермента, измеренная реагентами для определения панкреатической α -амилазы, и рассчитано их отношение (%). Доля остаточной активности слюнной α -амилазы от общей активности фермента для реагентов с GalG₂CNP и EPS-G₇ численно сопоставима, за исключением образца № 1, что может быть следствием более низкой точности определения активности фермента реагентом с EPS-G₇ в диапазоне измерений, выходящем за границы нижнего предела количественного определения для данного набора. При более высокой активности фер-

Таблица 2. Доля (%) остаточной активности слюнной α -амилазы при ее ингибировании антителами, входящими в состав реагентов с GalG₂CNP и EPS-G₇ от общей активности α -амилазы

Table 2. The ratio (%) between the residual activity of the salivary and the total α -amylase after inhibition with antibodies which are included into the GalG₂CNP and EPS-G₇ methods

Образец слюнной α -амилазы	GalG ₂ CNP			EPS-G ₇		
	О, ЕД/л	П, ЕД/л	Сл, %	О, ЕД/л	П, ЕД/л	Сл, %
1	45	1	2,2	60	4	6,67
2	318	7	2,2	419	12	2,86
3	683	15	2,2	850	22	2,6
4	879	21	2,4	1166	30	2,6
5	1234	29	2,35	1604	40	2,5

Примечание: Сл – слюнная α -амилаза.

мента видно, что остаточная активность слюнной α -амилазы не превышает 3 % для обеих систем (табл. 2). Такой незначительный вклад остаточной активности слюнного изофермента не оказывает существенного влияния на интерпретацию результатов. В данном случае при мониторинге пациентов с патологией поджелудочной железы более важно принимать во внимание относительно высокую биологическую внутрииндивидуальную вариацию данных ферментов [22].

Чтобы оценить сходимость и прецизионность результатов определения активности как общей, так и панкреатической α -амилазы реагентами с GalG₂CNP, в качестве образцов были использованы контрольные материалы с известным диапазоном активности фермента и рассчитаны внутри- и межсерийные коэффициенты вариации, значения которых не превышали 1,8/2,9 и 1,4/3,5 % соответственно, что согласуется с нормами по обеспечению качества лабораторных исследований (см. табл. 2) [22]. Также установлено, что значения активности α -амилазы для обоих типов реагентов находятся в пределах аттестованного диапазона контрольных материалов, установленного методом с EPS-G₇. Поэтому полученные при измерении значения активности для метода GalG₂CNP были пересчитаны в EPS-G₇ в соответствии с

найденными регрессионными зависимостями (табл. 3).

Заключение

Установлено, что метод определения активности α -амилазы с использованием в качестве субстрата GalG₂CNP обладает аналогичными по сравнению с распространенным методом с субстратом EPS-G₇ аналитическими характеристиками. Согласно критериям точности, предъявляемым в РФ к анализу ферментов в биологических жидкостях, разработанные нами наборы реагентов с субстратом GalG₂CNP для определения активности α -амилазы соответствуют национальным стандартам. Вместе с тем предложенный метод обладает рядом преимуществ, что позволяет рекомендовать его для более широкого применения в клинической лабораторной диагностике.

Список литературы / References

1. Kokosis G., Perez A., Pappas T.N. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (43): 16106–16112. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16106
2. Matull W.R., Pereira S.P., O'Donohue J.W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59 (4): 340–344. doi: 10.1136/jcp.2002.002923

Таблица 3. Статистические характеристики результатов определения активности общей и панкреатической α -амилазы реагентами с GalG₂CNP и с EPS-G₇ в контрольных материалах

Table 3. Statistical characteristics of the total and pancreatic α -amylase activity in control materials obtained by GalG₂CNP and EPS-G₇ reagents

	Контрольный материал 1				Контрольный материал 2			
	(62,4–90,0) ЕД/л		(30,0–43,2) ЕД/л		(157–223) ЕД/л		(82–118) ЕД/л	
	О, EPS-G ₇	О, GalG ₂ CNP	П, EPS-G ₇	П, GalG ₂ CNP	О, EPS-G ₇	О, GalG ₂ CNP	П, EPS-G ₇	П, GalG ₂ CNP
Одна серия измерений, n = 20								
М, ЕД/л	77,5	76,1/80,9*	36,5	36,0/39,9*	190,0	188,2/200,2*	100,0	99,9/110,9*
SD, ЕД/л	1,1	0,69/0,73*	0,5	0,51/0,57*	3,4	2,04/2,17*	1,1	1,23/1,36*
CV, %	1,4	0,9	1,4	1,4	1,8	1,1	1,1	1,2
Одно измерение один раз в день в течение месяца, n = 30								
М, ЕД/л	76,8	76,6/81,5*	36,9	36,7/40,8*	191,4	188,4/200,4*	100,1	100,2/111,4*
SD, ЕД/л	1,3	1,54/1,64*	1,3	1,29/1,43*	5,5	3,24/3,45*	1,9	1,94/2,16*
CV, %	1,7	2,0	3,4	3,5	2,9	1,7	1,9	1,9

Примечание. * – полученное значение активности при измерении / пересчитанное значение активности из GalG₂CNP в EPS-G₇ по установленной в работе зависимости; М – среднее значение результатов измерений для заданного образца; SD – среднеквадратичное отклонение от среднего значения; CV – коэффициент вариации; n – количество измерений.

3. Leese T., Shaw D., Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1988; 70 (4): 227–232.
4. van Santvoort H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., Besselink M.G., Ahmed Ali U., Schrijver A.M., Boermeester M.A., van Goor H., Dejong C.H., van Eijck C.H., van Ramshorst B., Schaapherder A.F., van der Harst E., Hofker S., Nieuwenhuijs V.B., Brink M.A., Kruyt P.M., Manusama E.R., van der Schelling G.P., Karsten T., Hesselink E.J., van Laarhoven C.J., Rosman C., Bosscha K., de Wit R.J., Houdijk A.P., Cuesta M.A., Wahab P.J., Gooszen H.G., Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011; 141 (4): 1254–1263. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073
5. Rosenmund H., Kaczmarek M.J. Isolation and characterization of isoenzyme of human salivary and pancreatic alpha-amylase. *Clin. Chem. Acta.* 1976; 71 (2): 185–189. doi: 10.1016/0009-8981(76)90529-5
6. Takeuchi T. Human amylase isoenzymes separated on concanavalin A-Sepharose. *Clin. Chem.* 1979; 25 (8): 1406–1410.
7. Marini J.J., Wheeler A.P. Critical care medicine: The essentials. *Crit. Care.* 2010; 14 (4): 317. doi: 10.1186/cc9204
8. Балябина М.Д., Слепышева В.В., Козлов А.В. Методы определения α -амилазы. *Лабораторная диагностика.* 2007; 14 (2): 26–32.
9. Balyabina M.D., Slepysheva V.V., Kozlov A.V. Methods for the determination of α -amylase. *Laboratornaya diagnostika = Laboratory Diagnostics.* 2007; 2 (14): 26–32. [In Russian].
10. Svens E., Капыаһо К., Tanner P., Weber T.H. Immunocatalytic assay of pancreatic alpha-amylase in serum and urine with a specific monoclonal antibody. *Clin. Chem.* 1989; 35 (4): 662–664.
11. Mifflin T.E., Benjamin D.C., Bruns D.E. Rapid quantitative, specific measurement of pancreatic amylase in serum with use of monoclonal antibody. *Clin. Chem.* 1985; 31 (8): 1283–1288.
12. Kruse-Jarres J.D., Kaiser C., Hafkenschied J.C., Hohenwallner W., Stein W., Bohnner J., Klein G., Poppe W., Rauscher E. Evaluation of a new α -amylase assay using 4,6-ethylidene-(G)-1-4-nitrophenyl-(G1)- α -D-maltoheptaoside as substrate. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1988; 27 (2): 103–113.
13. Lorentz K. IFCC method for measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for α -amylase [1,4- α -D-glucan 4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1]. *Indian J. Clin. Biochem.* 1997; 12 (1): 1–24. doi: 10.1007/BF02867950
14. Dupuy G., Hilaire G., Au C. Rapid determination of α -amylase activity by use of a new chromogenic substrate. *Clin. Chem.* 1987; 33 (4): 524–528.
15. Яковлева Г.Е., Черемисина К.А. Реагент для определения общей α -амилазы. Пат. РФ № 2417374; опубл. 27.04.2009.
16. Яковлева Г.Е., Черемисина К.А. Набор реагентов для определения активности панкреатической α -амилазы. Пат. РФ № 2417373; опубл. 27.04.2011.
17. Morishita Y., Inuma Y., Nakashima N., Majima K., Mizuguchi K., Kawamura Y. Total and pancreatic amylase measured with 2-Chloro-4-nitrophenyl-4-O- β -D-galactopyranosylmaltoside. *Clin. Chem.* 2000; 46 (7): 928–933.
18. Меньшиков В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. М.: Юнимед-пресс, 2003. 312 с.
19. Tietz N.W., Burlina A., Gerhardt W., Junge W., Malferteiner P., Murai T., Otte M., Stein W., Gerber M., Klein G. Multicenter evaluation of a specific pancreatic isoamylase assay based on a double monoclonal-antibody technique. *Clin. Chem.* 1988; 34 (10): 2096–2102.
20. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2007; 75 (10): 1513–1520.
21. Методические рекомендации «Валидация методов клинических лабораторных исследований». *Справ. зав. КДЛ.* 2014; 6: 53–68.
22. Guidelines «Validation of clinical laboratory research methods». *Spravochnik zaveduyushchego kliniko-diagnosticheskoy laboratoriyey = Handbook of the Head of Clinical Diagnostic Laboratory.* 2014; 6: 53–68. [In Russian].
23. Quality control of clinical laboratory tests. Part 1. Error limits of the analyte measurement results in clinical diagnostic laboratories. GOST R 53133.1-2008. Moscow: Standartinform, 2009. 31 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Ксения Александровна Черемисина, ORCID: 0000-0002-4704-0785, e-mail: cheremisina@vector-best.ru

Галина Евгеньевна Яковлева, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6596-3903, e-mail: yakovleva@vector-best.ru

Анастасия Васильевна Барабошкина, ORCID: 0000-0002-4091-4697, e-mail: baraboshkina@vector-best.ru

Эдуард Феликсович Аглетдинов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6256-2020, e-mail: agletdinov@vector-best.ru

Information about the authors:

Ksenia A. Cheremisina, ORCID: 0000-0002-4704-0785, e-mail: cheremisina@vector-best.ru

Galina E. Yakovleva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6596-3903, e-mail: yakovleva@vector-best.ru

Anastasia V. Baraboshkina, ORCID: 0000-0002-4091-4697, e-mail: baraboshkina@vector-best.ru

Eduard F. Agletdinov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6256-2020, e-mail: agletdinov@vector-best.ru

Поступила в редакцию 16.07.2021

Принята к публикации 19.07.2021

Received 16.07.2021

Accepted 19.07.2021