



РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ANTI-HEV IGM В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

И. С. Задора^{1,3}, С. В. Жаворонок¹, В. В. Давыдов¹, А. С. Бабенко¹,
Л. А. Анисько^{1,2}, Т. А. Рогачева^{1,2}, В. В. Смирский³, А. И. Щербань³,
Н. В. Щука³, Ю. А. Мытько³, Г. И. Алаторцева⁴, Л. Н. Лухверчик⁴,
Л. Н. Нестеренко⁴, В. В. Зверев^{4,5}

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

³Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии
НАН Беларуси», Минск, Беларусь

⁴Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова,
Москва, Россия

⁵Первый Московский государственный медицинский университет
им.И.М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Республику Беларусь не относят к странам, высокоэндемичным по вирусному гепатиту E, при этом многочисленные исследования показали активную циркуляцию вируса гепатита E (ВГЕ) среди людей и животных, имеющую латентный характер, что затрудняет своевременную диагностику инфекции.

Цель исследования. Разработать и оценить качество отечественной иммуноферментной тест-системы для определения анти-ВГЕ IgM.

Материал и методы. 96-луночные разборные планшеты, рекомбинантные белки ORF2 и ORF3 ВГЕ 3-го генотипа, пероксидазный конъюгат к IgM человека, растворы для разведения сывороток и конъюгата, содержащие бычий сывороточный альбумин.

Результаты. Рекомендуемая концентрация рекомбинантных полипептидов ORF2 и ORF3 ВГЕ 3-го генотипа для сорбции составляет 2 и 1 мкг/мл, соответственно, оптимум разведения конъюгата 1:13 000. Ложноположительных и ложноотрицательных результатов не выявлено, чувствительность и специфичность составляют не менее 99%. Среднее значение коэффициента вариации внутри одного планшета – 6,4%, в пределах двух планшетов – 11,3%.

Выводы. Характеристики разработанной национальной тест-системы соответствуют рекомендуемым стандартам, что свидетельствует о возможности ее внедрения в практику клинической лабораторной диагностики.

Ключевые слова: вирус гепатита E, иммуноферментный анализ, иммуноглобулины класса M.

DEVELOPMENT OF A DOMESTIC ENZYME IMMUNE TEST SYSTEM FOR DETECTION OF ANTI-HEV IGM IN BLOOD SERUM

I. S. Zadora^{1,3}, S. V. Zhavoronok¹, V. V. Davydov¹, A. S. Babenka¹, L. A. Anisko^{1,2},
T. A. Rogacheva^{1,2}, V. V. Simirsky³, A. I. Shcherban³, N. V. Shchuka³, Y. A. Mytko³,
G. I. Alatorseva⁴, L. N. Lukhverchik⁴, L. N. Nesterenko⁴, V. V. Zverev^{4,5}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

³Pilot Production of the Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of
Belarus, Minsk, Belarus

⁴I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian

⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian

Background. Though the Republic of Belarus does not belong to countries endemic for viral hepatitis E, numerous studies have proved that hepatitis E virus (HEV) actively circulates among humans and animals. However, the circulation is latent that makes it difficult to diagnose the infection in a timely manner.

Objective. To develop and evaluate the quality of a domestic ELISA test system for the detection of anti-HEV IgM.

Material and methods. 96-well plates, recombinant proteins ORF2 and ORF3 of the 3rd HEV genotype, conjugate of monoclonal antibodies to human IgM with horseradish peroxidase, solutions for dilution of serums and conjugate containing bovine serum albumin.

Results. The recommended concentrations of recombinant polypeptides ORF2 and ORF3 of hepatitis E virus genotype 3 for sorption are 2 and 1 µg/ml, respectively. The optimum dilution of the conjugate is 1:13 000. False

positive and false negative results were not detected, sensitivity and specificity being at least 99%. The mean value for coefficient of variation within one plate is 6.4%, within two plates is 11.3%.

Conclusions. The characteristics of the developed national test system comply with the recommended standards, thus indicating the possibility of its implementation into clinical laboratory diagnostics.

Keywords: hepatitis E virus, enzyme immunoassay, immunoglobulins class M.

Автор, ответственный за переписку

Задора Илона Сергеевна, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: zadora-ilona@mail.ru

Corresponding author:

Zadora I. S., Belarusian State Medical University, e-mail: zadora-ilona@mail.ru

Для цитирования: Разработка отечественной иммуноферментной тест-системы для детекции Anti-HEV IgM в сыворотке крови / И. С. Задора, С. В. Жаворонок, В. В. Давыдов, А. С. Бабенко, Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, В. В. Симицкий, А. И. Щербань, Н. В. Щука, Ю. А. Мытько, Г. И. Алаторцева, Л. Н. Лухверчик, Л. Н. Нестеренко, В. В. Зверев, Ю. Н. Орловский, А. П. Глыздов, И. М. Салмин, А. Т. Щастный // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 1. С. 57-62. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-57-62>.

For citation: Zadora IS, Zhavoronok SV, Davydov VV, Babenka AS, Anisko LA, Rogacheva TA, Simirsky VV, Shcherban AI, Shchuka NV, Mytko YA, Alatorseva GI, Lukhverchik LN, Nesterenko LN, Zverev VV. Development of a domestic enzyme immune test system for detection of Anti-HEV IgM in blood serum. *Hepatology and Gastroenterology*. 2023;7(1): 57-62. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-57-62>.

Введение

Paslahepevirus balayani, известный как вирус гепатита E (ВГЕ), встречается повсеместно; к группам повышенного риска инфицирования ВГЕ относят работников свиноферм, пациентов с патологией печени. Особенно опасен данный вирус для беременных женщин, у которых может приводить к преждевременным родам и высокой смертности [1]. У иммунокомпроментированных пациентов ГЕ может перейти в хроническую форму с замедленной элиминацией возбудителя [2]. Традиционно ВГЕ относят к энтеральным инфекциям с алиментарным и водным путями передачи, однако доказана возможность парентеральной передачи вируса, что особо актуально в условиях отсутствия тотального скрининга донорской крови на ВГЕ [3]. Возбудитель ГЕ – это небольшой вирус с позитивным РНК-геномом, циркулирует в виде квазиоболочечных вирионов в супернатантах крови и клеточных культур, однако с калом и желчью секретируется в виде вируса без оболочки [4]. У ВГЕ выделяют 1 серотип и 8 генотипов; для человека характерно инфицирование генотипами 1-4, при этом отдельного внимания требуют генотипы 3, 4 с широким спектром хозяев – люди, дикие кабаны, домашние свиньи, олени, кролики, верблюды, овцы, козы, дельфины – что создает возможность передачи вируса от животных людям [5]. Установлено, что дикие и домашние свиньи – основная ниша для ВГЕ, люди заражаются при употреблении недостаточно термически обработанного мяса и печени зараженных животных [6].

Острая форма ГЕ по клиническим и биохимическим критериям не отличается от других видов гепатитов, проявляется повышением содержания печеночных ферментов, билирубина. Следовательно, дифференциальная диагностика и точная верификация диагноза возможна только при определении IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также при детекции

РНК вируса при исследовании плазмы, кала и мочи пациента методом ОТ-ПЦР. Анти-ВГЕ IgM обнаруживаются уже на 10 день заболевания и свидетельствуют о недавнем инфицировании, могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Республику Беларусь не относят к странам, высокоэндемичным по гепатиту E, при этом многочисленные исследования показали активную циркуляцию ВГЕ среди людей и животных, имеющую латентный характер, что затрудняет своевременную диагностику инфекции. В 2022 г. доказан эпизод завоза ВГЕ в Гродненский регион с гиперэндемичной территории [7].

Цель исследования – разработка отечественной иммуноферментной тест-системы для определения анти-ВГЕ IgM.

Материал и методы

Рекомбинантные антигены ORF2 (145,1 кДа) и ORF3 (128,4 кДа) ВГЕ 3-го генотипа (разработаны и предоставлены ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия) [8] сорбировали в лунках разборных 96-луночных полистироловых планшетов (ООО «Хема», РФ) в разных концентрациях. Для предупреждения неспецифического связывания и стабилизации иммобилизованных рекомбинантных антигенов твердая фаза после сенсibilизации и промывки обрабатывалась специальным буферным раствором, содержащим бычий сывороточный альбумин, дисахарид, ингибитор протеиназ и бактериостатик. Для проведения непрямого варианта твердофазного ИФА использовали стабилизирующие растворы для разведения сывороток и конъюгата, содержащие БСА, NaCl, ЭДТА, Tween-20. Исследуемые сыворотки разводили 1:10, конъюгат мышинных моноклональных антител к IgM человека с пероксидазой хрена (ООО «Полигност», РФ) использовали в разных разведениях. Учет результатов проводили спектрофотометрически при длине волны

450 нм и референс-светофилт্রে 620 нм на универсальном спектрофотометре «Витязь» Ф300, а также BioSan Microplate Photometer, HiPo MPP-96 не позднее чем через 5 минут после внесения стоп-реагента. Для подтверждения результатов использовалась референсная тест-система ИФА – «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (НПО «Диагностические системы», Российская Федерация).

Для учета результатов рассчитывали критическое значение оптической плотности (ОПКРИТ), для чего к среднему значению оптической плотности (ОП) отрицательных контролей добавляли константу 0,2: ОП крит=ОП (К-)+0,2.

Воспроизводимость, которую характеризует коэффициент вариации (CV%), рассчитывалась по формуле: $CV = \sigma / \text{ОП}_{\text{ср}}$, где σ – среднеквадратическое отклонение, ОП_{ср} – среднее значение оптической плотности. Для определения чувствительности и специфичности строилась таблица по матрице сопряженности. Относительная чувствительность (Se) и относительная специфичность (Sp) рассчитывались по формулам:

$$Se = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}}; Sp = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}}$$

где ИП – истинно положительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложноположительные результаты.

Материалом для исследования были образцы сыворотки крови, полученные от 452 доноров, осуществлявших донации крови в г. Минске в период с 2020 по 2022 гг. Средний возраст исследуемой когорты Me (Q25-Q75) составлял 37,0 (29,0-44,5) лет. В исследовании участвовали две категории лиц. Одна из них включала доноров (n=99), имеющих содержание в крови гепатотропного фермента аланинаминотрансферазы (АлАТ), специфичного для повреждения печени, в пределах клинической нормы (менее 53 МЕ/л). В другую группу исследования (n=353) были включены доноры, имеющие повышенное содержание АлАТ.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office. Количественные признаки оценивались с помощью методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

При создании иммуносорбента для качественного определения анти-ВГЕ IgM к ВГЕ использовались рекомбинантные белки ORF2 и ORF3 3-го генотипа вируса в разных комбинациях для определения оптимального варианта сорбции на твердой фазе. Для этих целей готовили разведения белков в концентрациях от 2,5 до 0,25 мкг/мл в 0,05М карбонатно-бикарбонатном буфере (рН 9,5-9,6). Установлено, что для

определения анти-ВГЕ IgM оптимальное значение наносимых антигенов – комбинация ORF2 и ORF3 в концентрации 2 и 1 мкг/мл, соответственно. Ген *orf2* кодирует белок вирусного капсида, участвует в сборке вириона и взаимодействии с клеткой-хозяином. Кроме того, данный белок содержит наибольшее количество иммунодоминантных эпитопов, что служит ключевым фактором для иммунохимического определения анти-ВГЕ антител [9]. ORF3 кодирует небольшой белок, необходимый для репликации ВГЕ, в особенности для сборки вируса и его выхода из клетки [10].

При подборе диапазона разведений исследуемого конъюгата установлен оптимум от 1:8000 до 1:16 000 при тестировании 2 сывороток крови из панелей положительных и отрицательных образцов (рисунок).

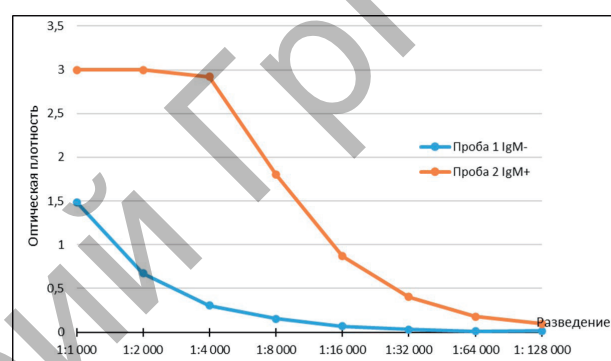


Рисунок. – Пример тестирования положительных и отрицательных проб

Figure. – Example of testing positive and negative samples

При дальнейшем подборе точной концентрации конъюгата установлено рекомендуемое значение 1:13 000 при наиболее низких показателях неспецифического связывания (фона).

Для оценки надежности разработанной тест-системы были определены диагностическая чувствительность и специфичность, показатели внутрисерийной и межсерийной воспроизводимости. Для этого использовали 4 положительные по содержанию анти-ВГЕ IgM сыворотки с разными показателями оптической плотности, 1 ПЦР-положительную сыворотку с пограничным значением ОП по наличию антител класса М, а также пул из 15 отрицательных сывороток. Моделирование условий для оценки внутрисерийной воспроизводимости заключалось в тестировании положительных образцов сывороток в 8 повторах и пула объединенных отрицательных сывороток в 28 повторах на одном планшете (табл. 1).

При анализе воспроизводимости в пределах одного планшета установлено, что показатель коэффициента вариации не превышает рекомендуемую величину в 10%. Среднее значение CV по одному планшету составило 6,4%, соответственно, показатель внутрисерийной воспроиз-

Таблица 1. – Оценка внутрисерийной воспроизводимости разработанной ИФА тест-системы
Table 1. – Evaluation of in-series reproducibility of the developed ELISA test system

Номер образца	Среднее значение ОП (min-max)	Стандартное отклонение (σ)	Коэффициент вариации (CV), %
1	0,671 (0,542-0,739)	0,065	9,7%
2	0,881 (0,787-0,952)	0,052	5,9%
3	1,079 (0,984-1,133)	0,048	4,5%
4	0,650 (0,592-0,713)	0,042	6,5%
5	0,195 (0,181-0,205)	0,010	5,4%

изводимости – 93,6%, что указывает на стабильность действия разработанной тест-системы для определения IgM к ВГЕ.

Для оценки межсерийной воспроизводимости (табл. 2) исследуемые сыворотки тестировали на другом сенсibilизированном планшете, основные параметры ИФА при этом не изменяли. Коэффициент вариации рассчитывали с учетом результатов 16 исследований для каждой положительной пробы по двум планшетам.

Таблица 2. – Межсерийная воспроизводимость разработанной ИФА тест-системы
Table 2. – The inter-series reproducibility of the developed ELISA test system

Номер образца	Среднее значение ОП (min-max)	Стандартное отклонение (σ)	Коэффициент вариации (CV), %
1	0,667 (0,542-0,739)	0,061	9,2%
2	0,980 (0,787-1,184)	0,120	12,2%
3	1,161 (0,984-1,32)	0,107	9,2%
4	0,710 (0,592-0,882)	0,087	12,3%
5	0,177 (0,137-0,205)	0,024	13,7%

Установлено, что коэффициент вариации для показателей оптических плотностей исследуемых сывороток не превышал 15%, среднее значение CV по двум планшетам – 11,3%, соответственно, межсерийная воспроизводимость составляет 88,7%.

Полученные данные свидетельствуют о высокой воспроизводимости результатов, получаемых с применением разработанной тест-системы для определения IgM к ВГЕ.

Диагностическая чувствительность по результатам тестирования контрольной панели сывороток, аттестованной по референсной тест-системе ИФА – «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (НПО «Диагностические системы», РФ), составила не менее 99%, диагностическая специфичность – не менее 99%. Ложноположительных и ложноотрицательных результатов не выявлено.

Оценку относительной чувствительности и относительной специфичности тест-системы проводили на 28 образцах сывороток крови, ранее не исследованных в ИФА (табл. 3).

Таблица 3. – Оценка относительной чувствительности и относительной специфичности разработанной иммуноферментной тест-системы
Table 3. – Evaluation of the relative sensitivity and relative specificity of the developed enzyme immunoassay system

«ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M»	Разработанная тест-система для качественного определения анти-ВГЕ IgM		
	Положительные пробы	Отрицательные пробы	Всего
Положительные пробы	6/a	0/c	6 (a+c)
Отрицательные пробы	/d	22/b	22 (d+b)
Итого	6 (a+d)	22 (c+b)	n=28

Ложноположительных и ложноотрицательных результатов не установлено, относительная чувствительность и специфичность составляют 100%.

Разработанная тест-система апробирована при проведении эпидемиологических исследований для выявления групп риска по ГЕ в Республике Беларусь. Высокая доступность и эффективность экспериментальной тест-системы для выявления анти-ВГЕ IgM позволила провести массовый скрининг донорской крови в Республике Беларусь. В данном исследовании установлено, что анти-ВГЕ IgM обнаружены в 8 из 452 образцов донорской крови, что составляет 1,77% (95% ДИ 0,9-3,45). При этом в группе АлАТ отрицательных доноров анти-ВГЕ IgM не выявлены, а в группе доноров с повышенным содержанием АлАТ анти-ВГЕ IgM были выявлены в 8 из 353 образцов, что составляет 2,27% (95% ДИ 0,71-3,82).

Выводы

Разработанная отечественная иммуноферментная тест-система на основе рекомбинантных белков ORF2 и ORF3 для серологической диагностики острого ГЕ продемонстрировала хорошие диагностические и технико-аналитические свойства: диагностическая чув-

ствительность – не менее 99%, диагностическая специфичность – не менее 99%, внутрисерийная воспроизводимость – 94,6%, межсерийная воспроизводимость – 88,7%. Данные характеристики соответствуют стандартам, рекомендуемым для иммуноферментных тест-систем, что позволяет сделать вывод о перспективности внедрения разработанной тест-системы в практику клинической лабораторной диагностики.

Установленный факт наличия в крови белорусских доноров анти-ВГЕ IgM свидетельствует о сдаче крови в острой фазе ВГЕ-инфекции и

возможности передачи вируса реципиенту при переливании данной порции крови. Выявленные в крови белорусских доноров анти-ВГЕ IgM обуславливают потенциальные риски развития гемотрансфузионной ВГЕ инфекции у реципиентов донорской крови и ее компонентов. В систему инфекционной безопасности донорской крови в Республике Беларусь необходимо внедрение скрининга на ВГЕ. Наиболее оптимальный подход в Республике Беларусь, по нашему мнению, – выборочный серологический скрининг на анти-ВГЕ IgM в образцах с повышенным уровнем АлАТ.

References

1. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2004;85(3):240-244. doi: 10.1016/j.ijgo.2003.11.018.
2. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(2):96-110. doi: 10.1038/nrgastro.2017.150.
3. Gorski I, Babić I, Bingulac-Popović J, Topić-Šestan P, Jagnjić S, Jemeršić L, Prpić J, Jukić I. Prevalence of HEV RNA in Croatian blood donors. *Transfus Clin Biol.* 2023;30(2):244-248. doi: 10.1016/j.tracli.2023.01.005.
4. Nagashima S, Takahashi M, Kobayashi T, Tanggis Nishizawa T, Nishiyama T, Primadharsini PP, Okamoto H. Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. *J Virol.* 2017;91(22):e00822-17. doi: 10.1128/JVI.00822-17.
5. Pallerla SR, Harms D, John R, Todt D, Steinmann E, Schemmerer M, Wenzel JJ, Hofmann J, Shih JWK, Wedemeyer H, C-Thomas Bock, Thirumalaisamy P Velavan. Hepatitis E virus infection: Circulation, molecular epidemiology, and impact on global health. *Pathogens.* 2020;9(10):856. doi: 10.3390/pathogens9100856.
6. Le Blanc D, Poitras E, Gagné MJ, Ward P, Houde A. Hepatitis E virus load in swine organs and tissues at slaughterhouse determined by real-time RT-PCR. *Int J Food Microbiol.* 2010;139(3):206-209. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.02.016.
7. Tsykunov VM, Davydov VV, Zhavoronok SV, Chernyak LK, Babenko AS, Marchuk SI, Gasich EL, Zadora IS. Kliniko-jepidemiologičeskaja i molekularno-genetičeskaja harakteristika pervogo sluchaja ostrogo gepatita E v Grodnenskom regione [Clinical-epidemiological and molecular-genetic characteristics of the first case of acute hepatitis E in the Grodno region]. *Gepatologija i Gastroenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2022;6(2):115-22. doi:10.25298/2616-5546-2022-6-2-115-122. edn: YKOYZW. (Russian).
8. Alatorseva GI, Sidorov AV, Nesterenko LN, Likhverchik LN, Amiantova II, Dotsenko VV, Vorobev DS, Ammur YI, Zhukina MV, Bajzbejkova DA, Mikhajlov MI, Potemkin IA, Kyuregyan KK, Nurmatov ZS, Nurmatov AZ, Kasymov OT, Zhavoronok SV, Krasochko PA, Zverev VV, inventors; Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, assignee. Rekombinantnyj belok, sodержashhij antigeno-znachimye fragmenty belkov virusa gepatita E, ispol'zemyj v test-sistemah dlja serodiagnostiki gepatita E (varianty) [Recombinant protein containing antigen-significant fragments of hepatitis E virus proteins, used in test systems for hepatitis E (embodiments)]. RU patent 2711907 C2. 2020 Jan 23. edn: NBFICC. (Russian).
9. Surjit M, Varshney B, Lal SK. The ORF2 glycoprotein of hepatitis E virus inhibits cellular NF-kappa B activity by blocking ubiquitination mediated proteasomal degradation of I kappa Balpha in human hepatoma cells. *BMC Biochem.* 2012;13:7. doi: 10.1186/1471-2091-13-7.
10. Chandra V, Holla P, Ghosh D, Chakrabarti D, Padigaru M, Jameel S. The hepatitis E virus ORF3 protein regulates the expression of liver-specific genes by modulating localization of hepatocyte nuclear factor 4. *PLoS One.* 2011;6(7):e22412. doi: 10.1371/journal.pone.0022412.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная научно-исследовательская работа выполнена в рамках финансируемого проекта «Разработать медико-технические требования к иммуноферментным тест-системам для определения антител классов IgG и IgM к вирусу гепатита E у человека. Создать контрольные панели сывороток крови человека, содержащих антитела к вирусу гепатита E», выполняемой в рамках мероприятия 13 «Разработать технологию промышленного изготовления тест-систем для выявления антител IgG и IgM-классов к вирусу гепатита E у человека и животных с использованием иммуноферментного метода анализа и организовать их производство» подпрограммы 5 «Химические продукты и молекулярные технологии» ГП «Наукоемкие технологии и техника» на 2021-2025 гг.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Белорусского государственного медицинского университета.

Вклад авторов. С. В. Жаворонок, В. В. Давыдов, Г. И. Алаторцева, Л. Н. Лухверчик, Л. Н. Нестеренко, В. В. Зверев, В. В. Симицкий – существенный вклад в замысел и дизайн исследования; Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, И. С. Задора, В. В. Давыдов, Ю. А. Мытько – подготовка, сбор материала, дизайн исследования, текущее и окончательное редактирование статьи.

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

Financing. This research work was carried out within the framework of the funded project "Develop medical and technical requirements for enzyme immunoassays for the detection of IgG and IgM antibodies to hepatitis E virus in humans. Create control panels of human blood sera containing antibodies to the hepatitis E virus", carried out as part of activity 13 "Develop a technology for the industrial production of test systems for the detection of antibodies of IgG and IgM classes to the hepatitis E virus in humans and animals using the enzyme immunoassay method and organize their production" of subprogram 5 "Chemical products and molecular technologies" of the State Enterprise "High technologies and equipment" for 2021-2025.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the ethics committee of the Belarusian State Medical University

Author's contribution: Zhavoronok S.V., Davydov V.V., Alatorseva G.I., Likhverchik L.N., Nesterenko L.N., Zverev V.V., Simirsky V.V. – a significant contribution to the concept and design of the study; Anisko L.A., Rogacheva T.A., Zadora I.S., Mytko Yu.A. – preparation, collection of material, study design, necessity and final editing of the article; Likhverchik L.N., Nesterenko L.N., Shcherban A.I., Shchuka N.V., Zhavoronok

чателное редактирование статьи; Л. Н. Лухверчик, Л. Н. Нестеренко, А. И. Щербань, Н. В. Щука, С. В. Жаворонок, В. В. Давыдов – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Сведения об авторах:

Задора Илона Сергеевна, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: zadora-ilona@mail.ru, ORCID 0000-0003-2231-1785

Жаворонок Сергей Владимирович, д-р мед. наук, проф., учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: zhavoronoksv@bsmu.by, ORCID 0000-0001-9727-1103

Давыдов Владимир Витольдович, канд. биол. наук, доц., учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: davidovvv@bsmu.by, ORCID 0000-0002-5672-9509

Бабенко Андрей Сергеевич, канд. хим. наук, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: labmdbt@gmail.com, ORCID 0000-0002-5513-970X

Анисько Людмила Александровна, канд. мед. наук, доцент, УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»

Рогачева Тамара Альбертовна, канд. мед. наук, доцент, УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»

Алаторцева Галина Ивановна, канд. биол. наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», e-mail: alatoritseva@gmail.com, ORCID 0000-0001-9887-4061

Лухверчик Людмила Николаевна, канд. мед. наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», e-mail: mech.inst@mail.ru, ORCID 0000-0002-2997-8892

Нестеренко Любовь Николаевна, канд. хим. наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», ORCID 0000-0002-3825-3906

Зверев Виталий Васильевич, д-р биол. наук, проф., академик РАН, ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», e-mail: vitalyzverev@outlook.com, ORCID 0000-0001-5808-2246.

Смирский Владимир Викторович, канд. хим. наук, УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси»

Щербань Александр Иванович, канд. биол. наук, УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси», e-mail: a.scherban53@mail.ru, ORCID: ID 0000-0003-1929-0901.

Щука Наталья Владимировна, УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси»

Мытько Юлия Александровна, УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси»

S.V., Davydov V.V. – final approval of the version of the article for publication. Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Zadora I.S., Belarusian State Medical University, e-mail: zadora-ilona@mail.ru, ORCID 0000-0003-2231-1785

Zhavoronok S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Belarusian State Medical University, e-mail: zhavoronoksv@bsmu.by, ORCID 0000-0001-9727-1103

Davydov V.V., PhD biol. Sci., Associate Professor, Belarusian State Medical University, e-mail: davidovvv@bsmu.by, ORCID 0000-0002-5672-9509

Babenka A.S., PhD. chem. Sci., Belarusian State Medical University, e-mail: labmdbt@gmail.com, ORCID 0000-0002-5513-970X

Anisko L.A., PhD (Medicine), Associate Professor, City Clinical Infectious Diseases Hospital

Rogacheva T.A., PhD (Medicine), Associate Professor, City Clinical Infectious Diseases Hospital

Alatoritseva G.I., PhD biol. Sci., Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», e-mail: alatoritseva@gmail.com, ORCID 0000-0001-9887-4061

Lukhverchik L.N., PhD (Medicine), Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», e-mail: mech.inst@mail.ru, ORCID 0000-0002-2997-8892.

Nesterenko L.N., PhD chem. Sci., Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», ORCID 0000-0002-3825-3906

Zverev V.V., PhD, MD biol. Sci., Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», e-mail: vitalyzverev@outlook.com, ORCID 0000-0001-5808-2246.

Simirsky V.V., PhD chem. Sci., Unitary Enterprise «Pilot Production of the Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus»

Shcherban A.I., PhD biol. Sci., Unitary Enterprise «Pilot Production of the Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus», e-mail: a.scherban53@mail.ru, ORCID: ID 0000-0003-1929-0901.

Shchuka N.V., Unitary Enterprise «Pilot Production of the Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus»

Mytko Yu.A., Unitary Enterprise «Pilot Production of the Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus»

Поступила: 19.04.2023

Принята к печати: 02.05.2023

Received: 19.04.2023

Accepted: 02.05.2023