

Оценка корреляционной связи между результатами исследования образцов плазмы крови доноров-реконвалесцентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, в тест-системе «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» и в реакции нейтрализации

Матвеева Е.М., Макарова И.А., Фисенко Н.С., Обрядина А.П.

ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

Резюме

Проведена работа по оценке корреляционной связи между результатами исследования образцов плазмы крови доноров, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, в тест-системе «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)», производства ООО «НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород), и в реакции нейтрализации (РН). В качестве объектов исследования использовали 49 образцов плазмы крови доноров-реконвалесцентов COVID-19 с установленным титром вируснейтрализующих антител (ВНА) для каждого образца.

По результатам исследования была установлена статистически значимая корреляция между титром антител класса G к SARS-COV-2 в иммуноферментном анализе (ИФА) и титром ВНА, а также значениями оптической плотности (ОП), коэффициента позитивности (КП) в ИФА и титром ВНА в плазме крови доноров. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,948 и 0,837 соответственно, при уровне значимости $p < 0,0001$. Чувствительность и специфичность тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» при тестировании образцов от потенциальных доноров гипериммунной плазмы составили 100% и 85,7% соответственно, по критерию титра антител ≥ 1600 , и 100% и 91,4% по критериям ОП $\geq 3,000$ (КП $\geq 9,6$).

Ключевые слова: коронавирус SARS-COV-2, COVID-19, вируснейтрализующие антитела, корреляционная связь

Введение

Информация о кластере случаев пневмонии неясной этиологии в городе Ухань, Китайская Народная Республика, впервые поступила во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 г. Изначально вирусу было присвоено временное название «новый коронавирус 2019 г. (2019-nCoV)». Позднее ВОЗ определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом - COVID-19, а Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) присвоил официальное название вирусу - SARS-CoV-2 [1]. В январе 2020 г. ВОЗ объявила вспышку эпидемии, связанной с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, а 11 марта 2020 г. объявила принявшее мировой масштаб распространение болезни пандемией.

На сегодняшний день нет средств этиотропной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью. Одним из возможных подходов к лечению новой коронавирусной инфекции, является применение плазмы крови выздоровевших от COVID-19 пациентов, которая содержит антитела к SARS-COV-2. В основе этого метода лежит концепция пассивной иммунизации. Плазма выздоровевших и гипериммунный иммуноглобулин успешно применялись для лечения инфекций, вызванных другими респираторными вирусами.

В ряде исследований показано, что антитела к спайк белку (S) коронавируса SARS-COV-2, в особенности к его рецептор-связывающему домену (RBD), обладают

нейтрализующими свойствами [2]. Именно этот белок является мишенью большинства стратегий вакцинации и терапии на основе антител. Однако показано, что нуклеокапсидный (N) протеин вируса также содержит эпитопы, к которым определяются нейтрализующие антитела [3,4,5]. В исследовании Grzelak L. et al. при оценке корреляции титров нейтрализующих антител с титрами ИФА, коэффициент корреляции Спирмена, r составил 0,9 и 0,88 с IgG к S-белку и IgG к N-протеину соответственно [3].

В настоящее время очевидна актуальность поиска доступного и эффективного метода отбора доноров антиковидной плазмы, содержащей ВНА к SARS-CoV-2. Для ряда серологических тестов зарубежных производителей показана корреляционная связь с титрами ВНА [6,7]. Для тестов «Ortho Vitros anti-SARS-COV-2 IgG» (производства «Ortho Clinical Diagnostic», США) и «SARS-COV-2 IgG II Quant» («Abbott Laboratories», США) проведены исследования по установлению дискриминационных уровней для отбора образцов плазмы, содержащих ВНА [8, 9]. Для тестов отечественного производства, на сегодняшний день, такой информации мало. Временные методические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации (ВМР МЗ РФ) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10 (08.02.2021) предписывают использовать плазму реконвалесцентов с титром ВНА 1:160, допускается также использование донорской плазмы с титром 1:80 [10].

Нами было проведено исследование образцов плазмы крови доноров-реконвалесцентов, перенесших инфекцию COVID-19, с целью установления корреляционной связи между титрами ВНА и специфических антител, определяемых методом ИФА и определения уровня специфической активности антител в ИФА, который соответствует титру ВНА, рекомендованному ВМР МЗ РФ (версия 10 от 08.02.2021) для клинического применения антиковидной плазмы.

Материалы и методы

При проведении исследования использовали следующие материалы:

- 49 образцов плазмы крови доноров, с установленной вируснейтрализующей активностью в тесте с использованием перmissive культуры клеток (PH) и содержащих вируснейтрализующие антитела (ВНА) в титрах от 1/20 до 1/640;
- 24 образца сыворотки крови доноров, отобранных до ноября 2019;
- тест-систему «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)», производства ООО «НПО «Диагностические системы», кат. № S-2442.
- тест-систему для определения вируснейтрализующих антител (суррогатный полуколичественный тест нейтрализации) COVID-19 ImmunoRank Neutralization MICRO-ELISA (S2500, Leinco Technologies, Китай).

Выявление антител класса G к SARS-CoV-2 проводили методом ИФА с использованием тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)». Постановку анализа осуществляли согласно инструкции по применению к указанному набору реагентов.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Analyse-it. Для оценки нормальности распределения результатов использовали тесты Шапиро-Уилкса и Андерсона-Дарлинга. Для оценки взаимосвязи между титрами ИФА и PH использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Чувствительность и специфичность тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» при тестировании образцов от потенциальных доноров гипериммунной плазмы рассчитывали в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р 53022.3-2008 [11].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования 49 образцов плазмы крови доноров - реконвалесцентов COVID-19 и 24 образца сыворотки крови доноров были охарактеризованы в наборе COVID-19 ImmunoRank Neutralization MICRO-ELISA (S2500, Leinco Technologies, Китай). Принцип действия теста – ингибирование связывания рекомбинантного RBD фрагмента спайк белка SARS-CoV-2 с рекомбинантным ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) в присутствии нейтрализующих антител в исследуемой пробе. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Результаты исследования образцов сыворотки/плазмы крови в ИФА и в РН

| № образца | Результаты определения ВНА | | «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)», | | |
|-----------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------|-------|
| | РН, титр | Индекс нейтрализации, % | ОП | КП | титр |
| 1 | 160 | ≥20 | 3,500 | 11,48 | 3200 |
| 2 | 80 | ≥20 | 3,092 | 10,14 | 1600 |
| 3 | 40 | ≥20 | 2,488 | 8,16 | 100 |
| 4 | 80 | ≥20 | 3,759 | 12,32 | 3200 |
| 5 | 80 | ≥20 | 3,753 | 12,30 | 3200 |
| 6 | 160 | ≥20 | 3,422 | 11,22 | 6400 |
| 7 | 160 | ≥20 | 3,599 | 11,80 | 12800 |
| 8 | 160 | ≥20 | 4,056 | 13,30 | 3200 |
| 9 | 160 | ≥20 | 3,730 | 12,23 | 6400 |
| 10 | 320 | ≥20 | 3,831 | 12,56 | 12800 |
| 11 | 80 | ≥20 | 3,720 | 12,20 | 3200 |
| 12 | 20 | ≥20 | 2,845 | 9,33 | 1600 |
| 13 | 20 | ≥20 | 1,353 | 4,44 | 100 |
| 14 | 80 | ≥20 | 3,471 | 11,38 | 3200 |
| 15 | 80 | ≥20 | 3,688 | 12,09 | 3200 |
| 16 | 40 | ≥20 | 4,056 | 13,30 | 3200 |
| 17 | 40 | ≥20 | 1,232 | 4,04 | 100 |
| 18 | 160 | ≥20 | 3,366 | 11,04 | 3200 |
| 19 | 80 | ≥20 | 3,990 | 13,08 | 3200 |
| 20 | 160 | ≥20 | 3,653 | 11,98 | 12800 |
| 21 | 80 | ≥20 | 3,213 | 10,53 | 1600 |
| 22 | 80 | ≥20 | 3,469 | 11,37 | 3200 |
| 23 | 640 | ≥20 | 3,529 | 11,57 | 12800 |
| 24 | 80 | ≥20 | 3,171 | 10,40 | 1600 |
| 25 | 80 | ≥20 | 3,176 | 10,41 | 1600 |
| 26 | 40 | ≥20 | 0,234 | 0,77 | <100 |
| 27 | 320 | ≥20 | 3,452 | 11,32 | 12800 |
| 28 | 80 | ≥20 | 3,279 | 10,75 | 1600 |
| 29 | 160 | ≥20 | 3,467 | 11,37 | 12800 |
| 30 | 640 | ≥20 | 3,906 | 12,81 | 12800 |
| 31 | 80 | ≥20 | 3,721 | 12,20 | 12800 |
| 32 | 160 | ≥20 | 3,996 | 13,10 | 12800 |
| 33 | 40 | ≥20 | 3,621 | 11,87 | 3200 |
| 34 | 320 | ≥20 | 3,990 | 13,08 | 12800 |
| 35 | 160 | ≥20 | 4,023 | 13,19 | 12800 |
| 36 | 80 | ≥20 | 3,576 | 11,72 | 3200 |

| | | | | | |
|----|-----|-----|-------|-------|-------|
| 37 | 160 | ≥20 | 4,035 | 13,23 | 12800 |
| 38 | 40 | ≥20 | 2,914 | 9,55 | 1600 |
| 39 | 80 | ≥20 | 4,072 | 13,35 | 6400 |
| 40 | 160 | ≥20 | 4,003 | 13,12 | 12800 |
| 41 | 160 | ≥20 | 3,539 | 11,60 | 3200 |
| 42 | 40 | ≥20 | 3,630 | 11,90 | 1600 |
| 43 | 160 | ≥20 | 3,756 | 12,31 | 3200 |
| 44 | 160 | ≥20 | 3,578 | 11,73 | 3200 |
| 45 | 80 | ≥20 | 3,199 | 10,49 | 1600 |
| 46 | 40 | ≥20 | 2,388 | 7,83 | 100 |
| 47 | 320 | ≥20 | 3,838 | 12,58 | 12800 |
| 48 | 320 | ≥20 | 3,724 | 12,21 | 12800 |
| 49 | 20 | ≥20 | 1,419 | 4,65 | 100 |
| 50 | <20 | <20 | 0,021 | 0,07 | <100 |
| 51 | <20 | <20 | 0,011 | 0,04 | <100 |
| 52 | <20 | <20 | 0,006 | 0,02 | <100 |
| 53 | <20 | <20 | 0,000 | 0,00 | <100 |
| 54 | <20 | <20 | 0,005 | 0,02 | <100 |
| 55 | <20 | <20 | 0,003 | 0,01 | <100 |
| 56 | <20 | <20 | 0,004 | 0,01 | <100 |
| 57 | <20 | <20 | 0,009 | 0,03 | <100 |
| 58 | <20 | <20 | 0,010 | 0,03 | <100 |
| 59 | <20 | <20 | 0,005 | 0,02 | <100 |
| 60 | <20 | <20 | 0,006 | 0,02 | <100 |
| 61 | <20 | <20 | 0,008 | 0,03 | <100 |
| 62 | <20 | <20 | 0,011 | 0,04 | <100 |
| 63 | <20 | <20 | 0,003 | 0,01 | <100 |
| 64 | <20 | <20 | 0,005 | 0,02 | <100 |
| 65 | <20 | <20 | 0,006 | 0,02 | <100 |
| 66 | <20 | <20 | 0,006 | 0,02 | <100 |
| 67 | <20 | <20 | 0,005 | 0,02 | <100 |
| 68 | <20 | <20 | 0,008 | 0,03 | <100 |
| 69 | <20 | <20 | 0,008 | 0,03 | <100 |
| 70 | <20 | <20 | 0,008 | 0,03 | <100 |
| 71 | <20 | <20 | 0,010 | 0,03 | <100 |
| 72 | <20 | <20 | 0,011 | 0,04 | <100 |
| 73 | <20 | <20 | 0,007 | 0,02 | <100 |

Все образцы, содержащие ВНА были определены как положительные в «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)», и как содержащие нейтрализующие антитела в тесте ингибирования COVID-19 ImmunoRank Neutralization MICRO-ELISA.

Для исследования корреляционной связи между титром антител в образцах крови доноров, полученных в ИФА и в РН, использовали программу Analyse-it. Сначала проводили исследование выборки на нормальность распределения. Для этих целей использовали тесты Шапиро-Уилка и Андерсона-Дарлинга. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Результаты исследования нормальности распределения данных в выборках по данным ИФА и РН

| | ИФА | РН |
|--|---------|---------|
| Тест Шапиро-Уилка | | |
| W | 0,75 | 0,70 |
| Уровень значимости (p) | <0,0001 | <0,0001 |
| Пройден ли тест на нормальность ($\alpha=0,05$)? | нет | нет |
| Тест Андерсон-Дарлинга | | |
| A^2 | 7,93 | 5,89 |
| Уровень значимости (p) | <0,0001 | <0,0001 |
| Пройден ли тест на нормальность ($\alpha=0,05$)? | нет | нет |
| Численность выборки | 73 | 73 |

Так как распределение данных не является нормальным, для оценки связи между титрами в ИФА и РН использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в табл. 3. Корреляция показателей ОП (КП) и титра антител в ИФА с титрами ВНА проиллюстрирована на рис. 1, 2.

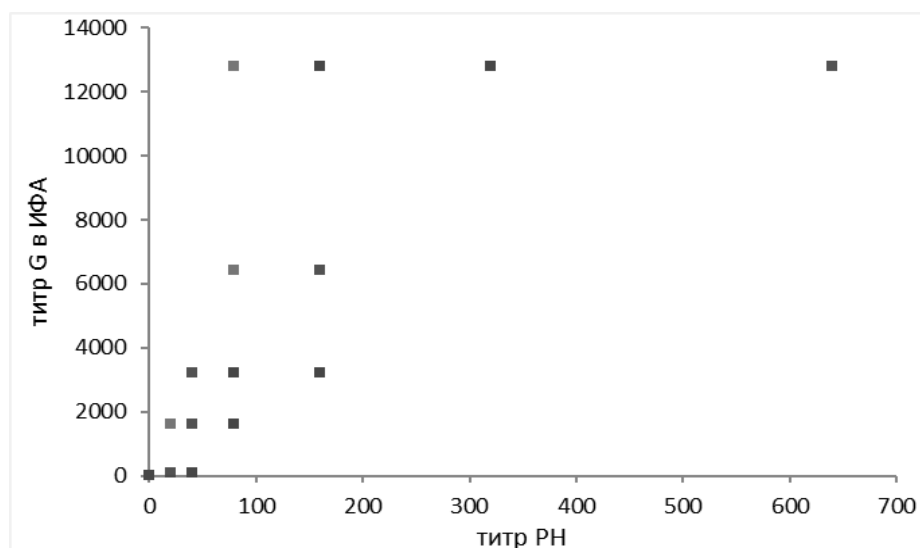


Рис. 1. Корреляция между титрами IgG и ВНА к SARS-CoV-2.

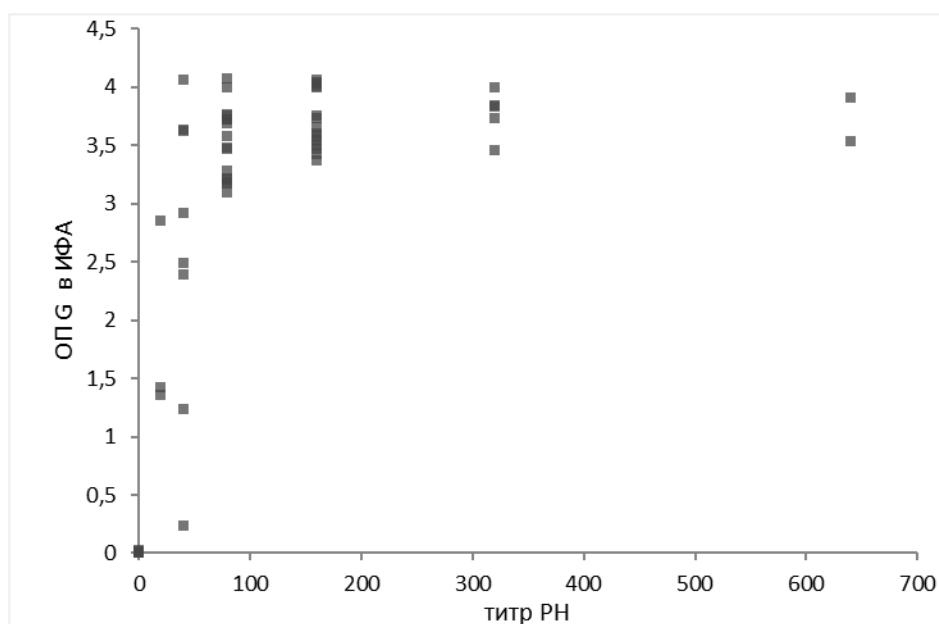


Рис. 2. Корреляция между ОП (КП) образцов, содержащих IgG и титрами ВНА к SARS-CoV-2.

Таблица 3.

Результаты корреляционного анализа методом Спирмена
данных, полученных в ИФА и РН

| Тест Спирмена | Титр в ИФА – титр в РН | ОП (КП) в ИФА – титр в РН |
|----------------------------|------------------------|---------------------------|
| Коэффициент корреляции (r) | 0,948 | 0,837 |
| 95% доверительный интервал | 0,916-0,967 | 0,748-0,896 |
| Уровень значимости (p) | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Количество пар сравнения | 73 | 73 |

Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,948 и 0,837 при уровне значимости $p < 0,0001$, что свидетельствует о статистически достоверной корреляционной связи между титром IgG в ИФА и титром нейтрализующих антител, а также ОП (КП) в ИФА и титром нейтрализующих антител в плазме крови доноров.

При расчете чувствительности и специфичности тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» для отбора доноров антиковидной плазмы с высокой активностью антител к SARS-CoV-2 (по критериям соответствующих титров антител, ОП (КП) и титров нейтрализующих антител) рассматривали следующие параметры:

- Позитивный результат в ИФА – значение титра антител ≥ 1600 , ОП $\geq 3,000$ (КП $\geq 9,6$)
- Негативный результат в ИФА – значение титра антител < 1600 и ОП $< 3,000$ (КП $< 9,6$)
- Позитивный результат в РН – значение титра нейтрализующих антител ≥ 80
- Негативный результат в РН – значение титра нейтрализующих антител < 80 .

Полученные аналитические характеристики «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» приведены в табл. 4 и 5.

Таблица 4.

Аналитические характеристики «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» для отбора доноров антиковидной плазмы, содержащей ВНА к SARS-CoV-2 по критерию титра антител ≥ 1600

| Статус по ИФА | Статус по РН | | Всего |
|---|-----------------------|--------------------|-------|
| | Позитивный, ≥ 80 | Негативный, < 80 | |
| Позитивный, титр антител ≥ 1600 | 38 | 5 | 43 |
| Негативный, титр антител < 1600 | 0 | 30 | 30 |
| Всего | 38 | 35 | 73 |
| Чувствительность, % | | | 100,0 |
| Специфичность, % | | | 85,7 |
| Прогностическая ценность положительного результата, % | | | 88,4 |
| Прогностическая ценность отрицательного результата, % | | | 87,5 |

Таблица 5.

Аналитические характеристики «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» для отбора доноров антиковидной плазмы, содержащей ВНА к SARS-CoV-2 по критерию ОП $\geq 3,000$ (КП $\geq 9,6$)

| Статус по ИФА | Статус по РН | | Всего |
|---|-----------------------|--------------------|-------|
| | Позитивный, ≥ 80 | Негативный, < 80 | |
| Позитивный, ОП $\geq 3,000$ (КП $\geq 9,6$) | 38 | 3 | 41 |
| Негативный, ОП $< 3,000$ (КП $< 9,6$) | 0 | 32 | 32 |
| Всего | 38 | 35 | 73 |
| Чувствительность, % | | | 100 |
| Специфичность, % | | | 91,4 |
| Прогностическая ценность положительного результата, % | | | 92,7 |
| Прогностическая ценность отрицательного результата, % | | | 92,1 |

При расчете чувствительности и специфичности ИФА тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» для отбора доноров антиковидной плазмы с высокой активностью антител к SARS-CoV-2, по приведенным ниже критериям соответствующих титров антител, ОП (КП) и титров нейтрализующих антител, рассматривали следующие параметры:

Позитивный результат в ИФА – значение титра антител ≥ 3200 и ОП $\geq 3,300$ (КП $\geq 10,6$)

Негативный результат в ИФА – значение титра антител < 3200 и ОП $< 3,300$ (КП $< 10,6$)

Позитивный результат в РН – значение титра нейтрализующих антител ≥ 160

Негативный результат в РН – значение титра нейтрализующих антител < 160 .

В табл. 6 и 7 приведены полученные аналитические характеристики «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)».

Таблица 6.

Аналитические характеристики «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» для отбора плазм крови с высокой активностью антител к SARS-CoV-2 по критерию титра антител ≥ 3200

| Статус по ИФА | Статус по РН | | Всего |
|---|---------------------------|---------------------|-------|
| | Позитивный, ≥ 160 | Негативный, <160 | |
| Позитивный, титр антител ≥ 3200 | 22 | 12 | 34 |
| Негативный, титр антител <3200 | 0 | 39 | 39 |
| Всего | 22 | 51 | 73 |
| Чувствительность, % | | | 100,0 |
| Специфичность, % | | | 76,5 |
| Прогностическая ценность положительного результата, % | | | 64,7 |
| Прогностическая ценность отрицательного результата, % | | | 81,0 |

Таблица 7.

Аналитические характеристики «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» для отбора плазм крови с высокой активностью антител к SARS-CoV-2 по критерию ОП $\geq 3,300$ (КП $\geq 10,6$)

| Статус по ИФА | Статус по РН | | Всего |
|---|---------------------------|---------------------|-------|
| | Позитивный, ≥ 160 | Негативный, <160 | |
| Позитивный, ОП $\geq 3,300$ (КП $\geq 10,6$) | 22 | 13 | 35 |
| Негативный, ОП <3,300 (КП <10,6) | 0 | 38 | 38 |
| Всего | 22 | 51 | 73 |
| Чувствительность, % | | | 100 |
| Специфичность, % | | | 74,5 |
| Прогностическая ценность положительного результата, % | | | 62,9 |
| Прогностическая ценность отрицательного результата, % | | | 79,7 |

Концентрация антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 в тест-системе «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» также может быть выражена в единицах связывания (BAU/ml)/(ЕдС/мл) относительно Первого международного стандарта ВОЗ по иммуноглобулину, содержащему антитела к SARS-CoV-2, код NIBSC: 20/136 («WHO International Standard First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) NIBSC code: 20/136»).

В ходе исследования продемонстрированы высокие показатели чувствительности и специфичности тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)», что позволяет эффективно выявлять высокие уровни ВНА к SARS-CoV-2 в сыворотке/плазме крови человека.

Заключение

В настоящем исследовании по оценке корреляционной зависимости между результатами исследований образцов плазмы крови доноров-реконвалесцентов, перенесших инфекцию COVID-19, проведенных методом ИФА и в РН, была выявлена достоверная корреляция между титрами антител в тест-системе «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)», и ВНА. Титры антител в ИФА положительно коррелируют с титрами ВНА и ОП образца. Для эффективного отбора образцов антиковидной плазмы,

содержащей ВНА в титрах $\geq 1/80$ и $\geq 1/160$ с использованием тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» установлены критерии значений ОП (КП) и титров специфических IgG (табл.8).

Таблица 8.

Соответствие значений ОП (КП) и титров антител в ИФА титрам ВНА

| Титр ВНА в РН | Значение ОП в ИФА | Значение КП в ИФА | Титр антител в ИФА | Концентрация IgG, ЕдС/мл |
|---------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| $\geq 1/80$ | $\geq 3,000$ | $\geq 9,6$ | $\geq 1/1600$ | 360 |
| $\geq 1/160$ | $\geq 3,300$ | $\geq 10,6$ | $\geq 1/3200$ | 400 |

Продемонстрированы высокие показатели чувствительности и специфичности тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G (S)» производства ООО «НПО «Диагностические системы» при тестировании образцов биологического материала от потенциальных доноров гипериммунной плазмы.

Литература

1. Диагностическое тестирование для определения вируса SARS-CoV-2. Временные рекомендации ВОЗ от 11 сентября 2020 г. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/diagnostic-testing-for-sars-cov-2-interim-guidance,-11-september-2020>
2. Grigoryan L., Pulendran B. The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Semin Immunol.* 2020 Aug; 50:101422
3. Sholukh A.M., Fiore-Gartland A., Ford E.S., Hou Y., Tse L.V., Lempp F.A. et al. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralization assays for antibody monitoring in natural infection and vaccine trials. *medRxiv* .2020 Dec 8; 2020. 12.07.20245431. doi: 10.1101/2020.12.07.20245431.Preprint
4. Flehmig B., Schindler M., Ruetalo N., Businger R., Bayer M., Haage A. et al. Persisting neutralizing activity to SARS-CoV-2 over months in sera of COVID-19 patients. *Viruses.* 2020 Nov 27;12(12):1357. doi: 10.3390/v12121357
5. Grzelak L., Temmam S., Planchais C., Demeret C., Tondeur L., Huon C. et al., A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med.* 2020 Sep 2; 12(559):eabc3103. doi: 10.1126/scitranslmed.abc3103. Epub 2020 Aug 17.
6. Luchsinger L.L. Ransegnola B., Jin D., Muecksch F., Weisblum Y., Bao W., et al. Serological analysis of New York City COVID19 convalescent plasma donors. *medRxiv* 2020 Jun 9:2020.06.08.20124792. doi: 10.1101/2020.06.08.20124792. Preprint.
7. Padoan A., Bonfante F., Pagliari M., Bortolami A., Negrini D., Zuin S, et al. Analytical and clinical performances of five immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in comparison with neutralization activity. *EBioMedicine.* 2020 Dec;62:103101. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103101. Epub 2020 Nov 4.
8. Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of COVID-19 convalescent plasma for the treatment of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), pursuant to Section 564 of the Act.3, August 23, 2020, the Food and Drug Administration (FDA) <https://www.clinicaltrials.gov/>
9. Материалы 36-го Конгресса Международного общества переливания крови (ISBT) от 16.12.2020.
10. Временные методические рекомендации министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 от 26.10.2020 г. – 235 с.

11. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов.
<http://docs.cntd.ru/document/120007256>