

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПРИ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**Г.Б.Таирова  
З.Ч.Курбонова  
Д.А.Тожибоева**

*Ташкентская медицинская академия, Ташкент*

*В обзоре литературы рассмотрены методы выявления коронавирусной инфекции, чувствительность и специфичность лабораторных тестов, определение антигенов или антител, их преимущества и недостатки. Лабораторные анализы отражают состояние иммунитета, развитие болезни, поражение органов и систем, качество лечения. Правильное назначение и интерпретация результата анализов важно для получения дополнительной информации в диагностике, для выбора правильного лечения заболевания и прогнозирования его развития. В целом, лабораторные методы диагностики, направленные на выявление нуклеиновых кислот, антигенов или антител, имеют большое значение.*

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция, иммуноферментный анализ, чувствительность, специфичность, IgG, IgM.*

**ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE ENZYME IMMUNE STUDY FOR COVID-19  
(LITERATURE REVIEW)**

**Tairova G.B., Kurbonova Z.Ch., Tojiboyeva D.A.**  
*Tashkent Medical Academy, Tashkent*

*The literature review considers methods for detecting coronavirus infection, the sensitivity and specificity of laboratory tests, the determination of antigens or antibodies, their advantages and disadvantages. Laboratory tests reflect the state of immunity, the development of the disease, damage to organs and systems, and the quality of treatment. The correct appointment and interpretation of the test result is important for obtaining additional information in the diagnosis, for choosing the right treatment for the disease and predicting its development. In general, laboratory diagnostic methods aimed at identifying nucleic acids, antigens or antibodies are of great importance.*

**Key words:** *coronavirus infection, enzyme immunoassay, sensitivity, specificity, IgG, IgM.*

Коронавирусная инфекция (COVID-19) в течение короткого периода времени быстро распространилась по всему миру. Несмотря на жесткие карантинные меры, управление болезнью стало глобальной проблемой [1, 5, 18, 25]. В декабре 2019 года в Китае был зарегистрирован случай заболевания пневмонией неизвестной этиологии. Эксперты по сохранению здоровья определили, что новый патоген инфекции

тяжелый острый респираторный синдром, который генетически на 80% похож на SARS-CoV-1 и был назван SARS-CoV-2 или COVID-19 [48, 50]. Начиная с симптомов респираторной недостаточности, болезнь проявляется в виде пневмонии и, в некоторых случаях, похож на грипп [2, 14]. Тем не менее, уровень смертности от COVID-19 значительно выше, чем от гриппа или других распространенных инфекций дыхательных путей [32, 39, 41].

Вирус впервые был обнаружен в провинции Хубэй в Китае и быстро распространился с человека на человека в течение короткого времени. Контакт с больным или передача воздушно-капельным путем является способом передачи вируса [22, 54]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 31.03.2021 количество зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции по всему миру составило 127 877 462 человек, из которых в 2 796 561 случаях была зафиксирована летальная исходность [35].

Вирус, вызывающий синдром тяжелого острой респираторной недостаточности (SARS-CoV-2), относится к группе бета-коронавирусов, и предполагается, что их источником могут быть летучие мыши или панголины. Этиологическим агентом COVID-19 является SARS-CoV-2, который вызывает заболевания, связанные с легкой или тяжелой формой острой респираторной недостаточности и полиорганной недостаточности [16, 21, 23].

Вирусы, относящиеся к семейству коронавирусов (CoV), впервые были выделены у людей в 1962 году. Сначала коронавирусы рассматривались как причина мягких респираторных и желудочно-кишечных заболеваний у людей и животных. В 2002-2003 годах эпидемия тяжелого острой респираторной недостаточности, называемой коронавирусом 1 (SARS-CoV-1), произошла в Китае, а в 2012 году "Коронавирус, вызывающий синдром ближневосточной респираторной недостаточности" (MERS-CoV) в Латинской Америке и, особенно, в Саудовской Аравии. Доказано, что оба этих вируса передаются от животных к людям и от человека к человеку [43].

В возрасте 60 лет и старше у людей часто встречается сопутствующая патология и ослабление иммунной системы, что делает их более уязвимыми для инфекции COVID-19 [3, 8, 20]. Эта группа также характеризуется более тяжелым течением болезни [49]. Вирус в первую очередь развивается в верхних и нижних дыхательных путях и быстро распространяется на другие органы. SARS-CoV-2 вызывает синдром острой респираторной недостаточности и множественные системные изменения в виде "цитокинового шторма", что приводит к нарушению функции иммунной защиты [25].

Цитокины в организме образуются из мелкомолекулярных пептидов, в основном гликопротеидов. Они синтезируются различными клетками, включая макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, ретикулоэндотелиальные клетки. У большинства пациентов, пораженных вирусом, отмечаются значительные изменения концентрации лактатдегидрогеназы, ферритина, Д димера, интерлейкина-6, С реактивного белка [7,

19]. Результаты наблюдений во время пандемии показывают, что полиорганное повреждение, острый респираторный синдром и смертность у пациентов, пораженных COVID-19, напрямую связаны с так называемым "цитокиновым штормом". Распознавание и контроль "цитокинового шторма", а также применение антагонистов цитокинов для лечения пациентов, пораженных этим вирусом, могут повысить эффективность лечения и снизить уровень смертности [4].

Как и другие инфекционные заболевания, получение необходимого материала для выявления инфекции является основным этапом лабораторной диагностики COVID-19 [6, 15]. Для анализа COVID-19 наиболее часто используют образцы секретов верхних и нижних дыхательных путей, а также кровь и плевральную жидкость [55].

С помощью специальных реагентов сегодня возможно определить количество антител IgG, IgM и IgA, которые вырабатываются в организме человека и свидетельствуют о проходящей инфекции. IgM антитела производятся в течение 5-7 дней после заражения вирусом SARS-CoV-2 и являются основным показателем лабораторной диагностики начального периода инфекции. Антитела IgG производятся через 10-15 дней после заражения и могут сохраняться несколько месяцев. Антитела IgA являются важным компонентом иммунитета слизистых оболочек и могут обнаруживаться в секретах слизистых оболочек через 6-8 дней, но их роль в диагностике коронавирусной инфекции еще не определена [30, 45].

В настоящее время для контроля развития заболеваний используются серологические анализы, которые позволяют определить биомаркеры наличия заболевания в крови или других биологических жидкостях [9, 37]. Для обнаружения антител, произведенных организмом в ответ на инфекцию, используются различные типы серологических тестов, например, ферментативный иммуноферментный анализ типа ELISA [26, 40].

Диагностические лабораторные тесты являются важным средством борьбы против патогенов тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) и других инфекций. Для понимания тестов очень важно знать их чувствительность и специфичность. Чувствительность тестирования заключается в правильной идентификации больных, заболевших болезнью (реально положительных результатов), а также в способности снизить количество ложных отрицательных результатов [11, 12]. Специфичность, то есть уникальность тестирования, заключается в способности правильно идентифицировать незаболевших (реально отрицательных результатов) и снизить количество ложных положительных результатов. Ложные результаты могут быть классифицированы как ошибки анализа. Последствия ошибки анализа могут быть оценены через ложно положительные или ложно отрицательные результаты [13]. Ложноположительные результаты могут привести к необходимости повторной проверки пациентов, а ложноотрицательные результаты могут привести к распространению инфекций, так как больные и медицинские работники могут считать, что пациент не заражен. Поэтому важно понимать, какая

чувствительность и специфичность тестов влияют на идентификацию заболевшего. Чувствительность и специфичность диагностических тестов также влияют на производство и использование специалистов. Чем выше чувствительность и специфичность тестирования (оба на 100%), тем более точны будут результаты в диагностике заболевания [47].

ELISA - это универсальная иммуноферментная тест-система, которую широко используют лаборатории всех масштабов [17]. Во время анализа крови для выявления SARS-CoV-2 в тест-систему добавляют специальные антитела anti-IgM, anti-IgG и anti-IgA, которые связываются с антигеном вируса и крепятся к определенным ферментам. Субстраты, связанные с ферментами, вступают в реакцию и меняют свой цвет, что можно измерить спектрофотометрическим методом для определения количества или качества антител. В настоящее время доступны различные ELISA тест-системы для общего выявления антител против SARS-CoV-2, которые были разработаны с точностью 97,5% и 96,7% [33].

Существуют ELISA-наборы, которые могут обнаруживать антитела, произведенные в ответ на антигены COVID-19 или антигены вируса. Они используются для выявления специфических антител, которые образуются в ответ на вирус [10]. Если в микропробирке содержатся антитела к вирусу, то это означает, что можно обнаружить антигены вируса. Сначала в микропробирку помещается биоматериал пациента, содержащий антигены вируса SARS-CoV-2, затем добавляют фермент, который способен измерить наличие антител. Наконец, на пластинку добавляется субстрат, который позволяет измерить накопление антигена-антитела [51].

Для выявления общих антител Bio-Rad Labs и лаборатория Маунт Синаи разработали следующие тест-системы ELISA, которые показали точность от 99,6% до 100% для специфичности. Однако, чувствительность остается относительно низкой, от 92,2% до 92,5% [31].

По всему миру COVID-19 и другие заболевания продолжают угрожать здоровью людей, поэтому сейчас необходимо производить диагностические тесты, которые позволяют точно определить вирусные заболевания, таких как SARS-CoV-2, и отличить их от других [38]. Такие тесты позволяют обнаружить наличие вируса в организме больного на ранних стадиях развития заболевания, используя антигены или нуклеиновые кислоты коронавируса. Тесты, которые обнаруживают антигены, позволяют проверить наличие поверхностных белков вируса, их обнаружение может помочь быстро определить наличие инфекции SARS-CoV-2 [35].

SARS-CoV-2 состоит из четырех основных белков: нуклеокапсидный белок (N), белок оболочки (M), белок конверсии (E) и белок поверхности (S). Такие тесты помогают быстро классифицировать и диагностировать COVID-19, уменьшить время анализов и расходы на обследование пациентов [28].

Niko и другие авторы исследовали эффективность рекомбинантных IgG против COVID-19 на разных стадиях инфекции коронавирусом. После подтверждения

наличия COVID-19 с помощью ПЦР-анализа у пациентов в ELISA-тестах была обнаружена чувствительность к рекомбинантному N в 70,6%, а рекомбинантному S - в 58,8% в период с 5-9 дней болезни. В течение следующих 10-18 дней были замечены повышение чувствительности к рекомбинантному N до 100% и к рекомбинантному S до 93,8%. Чтобы изучить эффективность ELISA-теста на определение IgG и IgM антител против SARS-CoV-2, используя S и N белки, Liu и соавторы провели анализ, где было показано, что если использовать тест на определение S белка, то через 6-10 дней чувствительность к IgG антителам будет менее 60%, но после 16 дней она возрастет до более чем 90%. В Финляндии в первом случае COVID-19 была обнаружена в результате иммунофлуоресцентного анализа IgM и IgG антител против SARS-CoV-2 в эритроцитах. Для этого плазма пациентов постоянно фильтруется через буфер, а затем инкубируется в течение 30 минут для IgG и 2 часов для IgM. Если антитела не обнаружались после 4 дней с начала инфекции, то после 9 дней уровень IgM и IgG титров был 1: 80, после 20 дней - 1: 32 и 1: 128. Когда пробы плазмы контрольной группы были разбавлены более 1:20, специфическая связь не наблюдалась [27].

В различных стадиях инфекции SARSCoV-2 была исследована эффективность иммунофлуоресцентных и нейтрализующих анализов. Чувствительность иммунофлуоресцентных и нейтрализующих анализов была оценена через ПЦР-тест. Согласно результатам, точность определения составила 76,5% в течение 5-9 дней и 100% в течение 10-18 дней. Хотя иммунофлуоресцентная анализ является предпочтительным методом для ранней диагностики, возможность получения ложных результатов при использовании данного анализа также очень высока. Поэтому требуются дополнительные проверки чувствительности этого метода [36].

Диагностика асимптоматического COVID-19 может быть затруднительной на начальных стадиях заболевания. По этой причине иммуноферментные тесты, основанные на обнаружении антител против SARS-CoV-2, позволяют проверять наличие IgG даже после перенесенной болезни и в период выздоровления. Это может дать возможность определить факт заражения организма, провести эпидемиологические исследования и оценить эффективность вакцин [52].

Для выявления COVID-19 очень важно понимать сущность специальных антигенов и антител, которые позволяют оценить степень тяжести заболевания и длительность иммунитета. Некоторые исследования показывают, что среднее время сероконверсии для IgM составляет около 7 дней после начала симптомов, а у некоторых пациентов это может быть определено в течение 10-12 дней. IgG обычно появляется позже, чем IgM. Среднее время сероконверсии для IgG составляет примерно 14 дней, и она достигает самого высокого уровня через 3 недели, оставаясь на высоком уровне примерно 6 недель. Этот показатель почти на 100% положительный, сохраняясь на высоком уровне в течение периода от 4 до 5 недель, затем он начинает постепенно снижаться в течение следующих недель [44].

В настоящее время иммуноферментные методы, основанные на различных методах диагностики, являются быстрыми, надежными, доступными, широкооткрытыми, высокоавтоматизированными, обладают другими преимуществами безопасности и многими преимуществами. Хотя некоторые люди имеют трудности с быстрым и точным диагнозом заболевания из-за наличия инкубационного периода в первой стадии COVID-19, определение антител может предотвратить ошибочно отрицательные результаты. Кроме того, проверка динамики антител имеет большое значение для определения заболевания у людей, находящихся в непосредственном контакте с больными. Использование вакцины также усиливает требования к проверке антител. Однако, взаимодействие между некоторыми реагентами может влиять на точность и надежность тестов, поэтому исключительно важно контролировать качество реагентов [28].

Не смотря на свою удобность и комфортность, принцип работы антигенных тестов сильно различается. Было исследовано 87 образцов назофарингеального и орофарингеального секретов четырьмя различными тестами на определение четырех различных SARS-CoV-2-антигенов. Три из этих тестов правильно определили объекты с высоким вирусным титром, где более 80% вирусных пациентов являются положительными. Однако один из тестов дал плохие клинические результаты [53].

Использование антигенных тестов в качестве единственного основания для диагностики COVID-19 невозможно из-за низких показателей чувствительности в течение первой недели инфекции, когда наблюдаются высокие вирусные титры в назо- и орофарингеальных образцах. Однако широкое использование иммуноферментного анализа обусловлено его доступностью и быстрыми результатами, а также возможностью использования в роли скрининга для выявления подозрительных пациентов, группы высокого риска и мониторинга иммунного статуса, особенно в эпидемических условиях, когда происходят вспышки болезни [34].

Лабораторные исследования помогают выбрать правильные методы лечения, изучение динамики лечения, а также определение возможных осложнений. Последние исследования показывают, что относительные показатели лимфоцитов имеют большое значение для прогноза заболевания и терапевтической тактики [24]. Мониторинг динамики относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов в клинической практике помогает понять увеличение иммунной функции, выбрать метод лечения и контролировать иммунные ответы. Кроме того, у многих больных COVID-19 может развиваться острая дыхательная недостаточность, что может проявляться симптомами поражения печени, почек, сердца, неврологических симптомов и проявлений нарушения функции многих органов [42].

Поэтому контроль за функцией сердца, гепаторенальными показателями и другими биохимическими показателями является важным для выбора соответствующих методов лечения и улучшения клинических результатов при коронавирусной инфекции. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, такие

как противовирусные препараты, жаропонижающие и противовоспалительные средства, могут оказывать гепаторенальное токсическое воздействие [46].

Bruzzone и его соавторы обнаружили эффективность 7 различных экспресс-диагностических тестов по сравнению с ПЦР и показали, что общая чувствительность и специфичность тестов на антигены составляют 78,7% и 100% соответственно. Тест на обнаружение антигена обычно очень специфичен, но не так чувствителен, как тест на обнаружение нуклеиновых кислот [29]. Следует отметить, что при определенных условиях методы исследования иммуноферментов имеют ряд существенных преимуществ. Дальнейшая исследовательская работа должна быть сосредоточена на расширении возможностей тестирования, упрощении процесса тестирования и представлении результатов в удобном для использования формате [56].

Для определения чувствительности необходимо рассчитать титр вируса с вероятностью положительного результата теста не менее 95%. Нижний предел точности указывает на большую чувствительность результатов теста, когда для получения положительного результата теста берутся образцы с низким содержанием вируса. Хотя тестовые образцы обладают высокой чувствительностью и специфичностью (около 100%), распространенность заболевания, вариации вирусных генов и тип образца могут влиять на точность теста [47].

Изучение литературы показало, что лабораторные анализы могут отражать иммунный статус, течение болезни, повреждения организма и качество лечения. Их рациональное использование важно для того, чтобы предоставить более широкие данные для диагностики, выбора правильных методов лечения заболевания, прогнозирования его развития. В целом большое значение имеют методы лабораторной диагностики, направленные на выявление нуклеиновых кислот, антигенов или антител.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Бабаджанов А.С. и др. Патология коагуляционного гемостаза при циррозе печени и COVID-19 // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. - №1. - С. 15-16.
2. Бабаджанов А.С. и др. Анализ частоты и структуры тромбозных осложнений и состояния гемокоагуляции у больных COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2021. - №3. - С. 42-50.
3. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Муминов О.А. Частота тромбозных осложнений у больных с коронавирусной инфекцией // Назарий ва клиник тиббиёт. - 2021. - №5. - С. 146-149.
4. Костюк С.А.1, Смирский В.В.1, // Цитокиновый шторм при COVID-19.//Клиническая практика и здоровье. - 2021. - №1. -Р. 41.

5. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида гемостаз патологиясини лаборатор ташхислаш ва даволаш: услубий тавсиянома. Тошкент, 2022. - Б. 14-16.
6. Курбонова З. Ч, Бабаджанова Ш.А Коронавирус инфекциясида тромбоцитар гемостаз бузилишининг лаборатор диагностикаси // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. - 2022. - В.127-129.
7. Курбонова З. Ч, Бабаджанова Ш.А. COVID - 19 да антиагрегант терапия самарадорлигини баҳолаш // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. - 2022. - В.129-131.
8. Курбонова З.Ч, Бабаджанова Ш.А., Сердал Коркмаз, Хўшбоқова Г.Ў. COVID-19 бўлган беморларда қон кўрсаткичлари // O'zbekistonda fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. - 2023. - №17. - В. 426-432.
9. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида коагуляцион гемостаз бузилишининг лаборатор диагностикаси // Zamonaviy tibbiyotda klinik laborator innovatsiyalarning ahamiyati. - 2022. - №1. - Б. 125-127.
10. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А. Лабораторный мониторинг патологии коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 // Назарий ва клиник тиббиёт. - 2021. №5. - С. 149-151.
11. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. и др. Характеристика функции тромбоцитов при COVID-19 // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - 2021. - №1. - Б. 34-36.
12. Курбонова З.Ч., Муминов О.А. COVID-19 этиологияси ва патогенези тўғрисидаги замонавий талқин // Назарий ва клиник тиббиёт. - 2021. - №5. - Б. 84-86.
13. Курбонова З.Ч., Муминов О.А. Коронавирус инфекцияси клиник хусусиятлари // Назарий ва клиник тиббиёт. - 2022. - №5. - С. 87-89.
14. Курбонова З.Ч. Коронавирус инфекциясида томир-тромбоцитар гемостаз патологияси // Педиатрия. 2023. №4. С. 121-125.
15. Курбонова З.Ч. Коронавирус инфекциясида томир-тромбоцитар гемостаз патологияси // Педиатрия. - 2023. - №4. - Б. 121-125.
16. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекцияси клиник хусусиятларини баҳолаш // Ўзбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени. - 2022. - №4. - Б. 65-69
17. Курбонова З.Ч. Оценка коагуляционного гемостаза при COVID-19 // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. - №1. - С. 53.
18. Муминов О.А. и др. COVID-19 патогенетик аспекти // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. - 2022. - В.139-141.
19. Муминов О.А. и др. COVID-19 клиник хусусиятлари // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. - 2022. - В.137-139.
20. Alimova U.O. и др. Shoshilich holatlarda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda laborator ko'rsatkichlar dinamikasining retrospektiv tahlili // Digitalization is the future of medicine. - 2021. - В. 383-385.



21. Babadjanova Sh.A. et al. Analysis of hemostasis indicators in patients with coronavirus infection // *Annals of Romanian Society of cell biology*. – 2021. – Vol.25 (4). – P. 13111-13119.
22. Babadjanova Sh.A. et al. Retrospective analysis of blood indicators in patients with coronavirus infection // *Medicine and health sciences*. – 2021. Vol.3. – P. 22-23.
23. Babadzhanova Sh.A. Kurbonova Z.Ch. Pathology Of Vascular-Platelet And Coagulation Hemostasis In Coronavirus Infection (Literature Review) // *Eurasian Medical Research Periodical*. – 2022. – №14. – C. 149-156.
24. Aladag N. et al. Containment measures established during the COVID-19 outbreak and its impact on lipid profile and neutrophil to lymphocyte ratio. // *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* – 2020. – №24. –P. 12510-12515.
25. Anisenkova A.Yu., Apalko S.V. Major predictive risk factors for a cytokine storm in COVID-19. // *Клиническая практика*. -2021. - №12. -P. 5-15.
26. Chauhan D. S. et al. Comprehensive review on current interventions, diagnostics, and nanotechnology perspectives against SARS-CoV-2. // *Bioconjugate Chem.* –2021. – №31. –P. 20-45.
27. Chenxi Lia, Chengxue Zhaoa, et al. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). // *Clin Chim Acta*. – 2020.- №510. –P.35-46.
28. Dinnes J. et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – №3. –P. 4-10.
29. Eshghifar N., Busheri A., et al. Evaluation of analytical performance of seven rapid antigen detection kits for detection of SARS-CoV-2 virus. // *Int. J. Gen. Med.* – 2021. – №14. – P. 435-440.
30. Fan Z. et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – №18. –P. 1561-1566.
31. Fan J. et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. // *J. Infect.* – 2020. – №81. –P. 64-67.
32. Harikrishnan Jayamohan et al. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2021. – №413. –P. 49-71.
33. He Y., Wang J. et al. Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. // *Front. Microbiol.* – 2020. – №1. –P. 1302.
34. Igli Z. et al. Clinical evaluation of Roche SD biosensor rapid antigen test for SARS-CoV-2 in municipal health service testing site the Netherlands. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2021. – №27. –P. 1323-1329.
35. Kandeel M., Ibrahim A. et al. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. // *J. Med. Virol.* – 2020. – №92. –P. 660-666.
36. Kohmer N., Westhaus S. et al. Clinical performance of SARS-CoV-2 IgG antibody tests and potential protective immunity. // *J Med Virol.* – 2020. – №92. –P. 2243-2247.

37. Kurbonova Z.Ch. Babadjanova Sh.A. Characteristics of Coagulation Hemostasis in Corona Virus Infection // Jundishapur journal of Microbiology. -2022. -No2 (15). -C. 453-460.
38. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Violations of coagulative hemostasis in patients with liver cirrhosis of the viral etiology // European science review. -2018. -No. 7-8.- C. 128-130.
39. Kurbonova Z.Ch., Xo'shboqova G.O'. Alimova U.O. Covid-19 bo'lgan bemorlarda qon korsatkichlari // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. - 2021. - №1. - B. 31-34.
40. Kurbonova Z.Ch. et al. Blood measures in patients with COVID-19 // Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development. - 2023. - Vol. 13. - P. 118-124.
41. Kurbonova Z.Ch. et al. SARS Cov-2 bilan og'rigan bemorlarda koagulyatsion gemostazni shikastlanishini laboratoriyaviy ko'rsatkichlarini baxolash // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - №1. - B. 84-86.
42. Nalleballe K. et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19.//Brain Behav. Immunity. - 2020. - №88. -P. 71-74.
43. Meghana Rastogi, Neha Pandey et al.SARS coronavirus-2 from genome to infectome. //Respir Res. - 2020. - №21. -P. 318.
44. Muench P. et al. Development and validation of the elecsys anti-SARS-CoV-2 immunoassay as a highly specific tool for determining past exposure to SARSCoV-2.//Clin. Microbiol. - 2020. - №58. -P. 11-28.
45. Padoan A., Sciacovelli L. et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study.//Clin. Chim. Acta- 2020.- №507.P-164-166.
46. Porte L. et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. //Int. J. Infect. Dis. - 2020. - №99. -P. 328-333.
47. Rachel West, Amanda Kobokovich Understanding the Accuracy of Diagnostic and Serology Tests: Sensitivity and Specificity.//The Johns Hopkins University. All rights reserved.- 2020. -P. 1-4.
48. Saidov A.B. et al. COVID-19 da koagulyasion gemostazni baxolash // Biofizika va biokimyo muammolari. - 2021. - B. 24-25.
49. Saidov A.B. et al. COVID-19 da tromboz kelib chiqishi omillari // Инновационное развитие науки и образования, Казахстан, Павлодар. - 2021. - №1. - C. 11-12.
50. Saidov A.B. et al. COVID-19 bilan kasallanganlarda tromboz kelib chiqishi ko'rsatkichlarini baxolash // Polish science journal, Poland, Warsaw. - 2021. - Vol.4. - P. 137-139.
51. Schwab P. et al. Real-time prediction of COVID-19 related mortality using electronic health records. //Nat. Commun. - 2021. - №12. -P. 1058.
52. Tang H. et al. Serologic detection of SARS-CoV-2 infections in hemodialysis centers: a multicenter retrospective study in Wuhan, China. //Am. J. Kidney Dis. - 2020. - №76. -P490-499.

53. Thommes L. et al. Comparative evaluation of four SARS-CoV-2 antigen tests in hospitalized patients. // Int. J. Infect. Dis. - 2021. - №105. -P. 144-146.

54. Xo'shboqova G.O'. et al. COVID-19da yalig'lanish markerlari o'zgarishi // Biofizika va biokimyo muammolari. - 2021. - B. 26.

55. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. // World Health Organization. - 2020. - №5. -P. 1-7.

56. Zirui Meng<sup>1</sup>, Shuo Guo<sup>1</sup> et al Applications of laboratory findings in the prevention, diagnosis, treatment, and monitoring of COVID-19. // Transduction and Targeted Therapy. - 2021. - №6. -P. 316.