



2025. Номер 12, С. 46 – 65.

Отримано: 02.10.2025 Прийнято: 16.10.2025 Опубліковано: 27.11.2025

DOI: 10.31890/vttp.2025.12.04

UDC 619:616-07:612.017.1

AGGLUTINATION REACTION: EVOLUTION OF METHODOLOGICAL APPROACHES AND FIELDS OF APPLICATION

H.I. Harahulya, R.V. Severin, S.O. Basko, B.S. Severin, A.M. Momot, L.L. Kushch

State Biotechnology University, Kharkiv, Ukraine

E-mail: vetvir.galina@gmail.com

Annotation. One of the most important sections in medical and veterinary microbiology is the diagnosis of infectious diseases using immunological reactions, which uses a specific immune reaction between antigens and antibodies with the formation of an "antigen-antibody" complex. This interaction was first used in agglutination, precipitation, neutralization, and complement fixation reactions, and later modern reactions were developed based on them. The basis of all serological reactions is the interaction of antigens and antibodies, but the types of antigens, the nature of the interaction of antibodies with antigens, the number of components, the methods of performing reactions, and the methods of accounting them differ. Among the arsenal of diagnostic methods, the agglutination reaction has become a universal tool for identifying antigens and antibodies. In this article, we have attempted to analyze the principles, applications, and advantages of various variants of the agglutination reaction, emphasizing its importance in clinical and research settings based on data from foreign scientific literature. The popularity of agglutination is due to its many advantages. The most important advantages are the simplicity and speed of the reaction. In addition, most agglutination reactions can be performed using basic, inexpensive laboratory equipment. Compared to most modern methods, most agglutination tests are highly specific and sensitive, providing accurate results even at low analyte concentrations. These qualities contribute to its widespread use in clinical settings and scientific research in the fields of microbiology and immunology. It allows rapid identification and differentiation of microbial antigen types. This helps in epidemiological studies. With the development of technology, improvements in agglutination reactions are expected. Researchers are studying the integration of nanotechnology and molecular biology methods to increase the sensitivity and specificity of the analysis. In addition, efforts are being made to expand the range of available reagents to cover a wider range of pathogens and antigens. These advances have the potential to further improve the diagnostic capabilities of agglutination reactions, making them an even more indispensable tool in medical and biological research. Agglutination reactions have proven themselves as a versatile and reliable diagnostic tool in both clinical and research settings.

Key words: *serological reactions, the types of agglutination tests, advantages.*

РЕАКЦІЯ АГЛЮТИНАЦІЇ: ЕВОЛЮЦІЯ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ТА СФЕР ЗАСТОСУВАННЯ

Г.І. Гарагуля, Р.В. Северин, С.О. Баско, Б.С. Северин, А.М. Момот, Л.Л. Куш

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

E-mail: vetvir.galina@gmail.com

Анотація. Одним з найважливіших розділів у медичній та ветеринарній мікробіології є діагностика інфекційних захворювань із застосуванням імунологічних реакцій, де використовується специфічна імунна реакція між антигенами та антитілами з утворенням комплексу «антиген-антитіло». Таку взаємодію використовували спочатку в реакціях аглютинації, преципітації, нейтралізації та зв'язування комплементу, а пізніше на їх основі були розроблені сучасні реакції. В основі усіх серологічних реакцій лежить взаємодія антигенів та антитіл, але відрізняються види антигенів, характер взаємодії антитіл з антигенами, кількість компонентів, методики постановки реакцій та способи їх обліку. Серед арсеналу діагностичних методів реакція аглютинації стала універсальним інструментом для ідентифікації антигенів та антитіл. У цій статті ми спробували проаналізувати принципи, застосування та переваги різних варіантів реакції аглютинації, підкреслюючи її значення в клінічних та дослідницьких умовах на основі даних зарубіжної наукової літератури. Популярність аглютинації зумовлена її численними перевагами. Найважливішими перевагами є простота і швидкість реакції. Крім того, більшість реакцій аглютинації може бути виконана з використанням базового недорогого лабораторного обладнання. При порівнянні з найсучаснішими методами більшість тестів аглютинації є високоспецифічними та чутливими, забезпечуючи точні результати навіть при низьких концентраціях аналіту. Ці якості сприяють її широкому використанню в клінічних умовах та наукових дослідженнях у галузі мікробіології та імунології. Вона дозволяє швидко ідентифікувати та диференціювати види мікробних антигенів. Це допомагає в епідеміологічних дослідженнях. З розвитком технологій очікуються удосконалення реакцій аглютинації. Дослідники вивчають інтеграцію нанотехнологій та методів молекулярної біології для підвищення чутливості та специфічності аналізу. Крім того, докладаються зусилля для розширення спектру доступних реагентів, щоб охопити ширший спектр патогенів та антигенів. Ці досягнення мають потенціал для подальшого покращення діагностичних можливостей реакцій аглютинації, що робить їх ще більш незамінним інструментом у медичних та біологічних дослідженнях. Реакції аглютинації зарекомендували себе як універсальний та надійний діагностичний інструмент як у клінічних, так і в дослідницьких умовах.

Ключові слова: серологічні реакції, види реакцій аглютинації, переваги.

Вступ. Одним з найважливіших розділів у медичній та ветеринарній мікробіології є діагностика інфекційних захворювань із застосуванням імунологічних реакцій, де використовується специфічна імунна реакція між антигенами та антитілами з утворенням комплексу «антиген-антитіло». Таку взаємодію використовували спочатку в реакціях аглютинації, преципітації, нейтралізації та зв'язування комплементу, а пізніше на їх основі були розроблені сучасні реакції імуофлуоресценції, імуоферментний, радіоімунний та імуохроматографічний види аналізів. В основі усіх серологічних реакцій лежить взаємодія антигенів та антитіл, але відрізняються види антигенів, характер взаємодії антитіл з антигенами, кількість компонентів, методики постановки реакцій та способи їх обліку. Серед арсеналу діагностичних методів реакція аглютинації стала універсальним інструментом для ідентифікації антигенів та антитіл.

Основна частина. Завданням нашого дослідження було охарактеризувати одну із перших серологічних реакцій – реакцію аглютинації – з точки зору різних методичних підходів, починаючи від найперших простих до складних сучасних методик. У цій статті ми спробували проаналізувати принципи, застосування та переваги реакції аглютинації, підкреслюючи її значення в клінічних та дослідницьких умовах на основі даних зарубіжної наукової літератури.

Історія реакції аглютинації (РА) почалася в 1896 р. з незалежних відкриттів «злипання бактерій», описаних мікробіологами Гербертом Едвардом Даремом і Максом фон Грубером. Невдовзі після цього, того ж року, Фернан Відаль розробив перший серологічний діагностичний тест для діагностики черевного тифу з використанням цього явища. У 1900 р. Карл Ландштейнер застосував аглютинацію до визначення групи крові (система АВО), що зробило революцію в переливанні крові (Kumar et al., 1980; Coombs, 1998; Flamm, 2009).

Дослідження довели, що РА можна з успіхом використовувати як для виявлення антитіл в сироватці крові пацієнта, так і для ідентифікації мікроорганізмів, які були виділені культуральними методами в умовах лабораторії. Серед важливих переваг РА простота та доступність у виконанні, реакції мають високу чутливість, а облік результатів тесту провести доволі просто.

Біологічно, аглютинація – це злипання частинок, тобто реакція антиген-антитіло, яка відбувається, коли корпускулярний антиген контактує з відповідним антитілом за відповідних умов (рН, температура, концентрація компонентів, час для проходження реакції). Комплекси антиген-антитіло після аглютинації осідають на дно пробірки, лунки або формують пластівці в краплі із компонентами реакції. В реакції можуть брати участь безпосередньо антигени та антитіла, а іноді використовують природні чи штучні носії, до яких кріплять один із компонентів реакції. Аглютинація відбувається, коли частинки тестових антигенів кон'югуються з носієм та реагують із сироваткою пацієнта, яка містить специфічні антитіла, утворюючи видимі згустки в результаті формування комплексу антиген-антитіло. Носії можуть бути штучними, такими як частинки латексу або скла, або біологічними, такими як еритроцити.

В сучасній діагностиці розроблено цілий ряд модифікацій реакцій аглютинації. Майже 130 років тому першими були розроблені пластинчаста і пробіркова реакції аглютинації, які стали класикою серологічної діагностики. Пізніше на їх основі розробили сучасні варіанти РА, а саме: кільцеву пробу, реакцію мікроаглютинації, колонкову РА, різновиди пасивної РА (на еритроцитах, часточках латексу або скляних кульках), твердофазну РА (на папері, в мікропланшетах, в мікротрубочках).

Реакції аглютинації дуже широко використовують в сучасній діагностиці захворювань людини і тварин різної етіології. Зібрані нами літературні дані є яскравим підтвердженням цінності як класичних, так і сучасних варіантів реакції аглютинації.

В різних літературних джерелах наводять кілька варіантів класифікації РА. За призначенням РА поділяють на кількісні та якісні; за кількістю та різновидами компонентів – на прямі (активні), непрямі (пасивні), реакції з еритроцитами (реакції гемаглютинації). В залежності від об'ємів компонентів та необхідного обладнання РА бувають таких типів: на предметному склі, в лунці спеціальних пластинок або в пробірках. В прямих РА використовують антигени та антитіла без їх попередньої обробки. В якості антигену виступають клітини (бактерії, гриби, найпростіші, клітини крові), антитіла містяться в сироватці крові (досліджуваній чи діагностичній). Пряме зв'язування клітин з антитілами спричиняє появу згустків (пластівців), видимих візуально (неозброєним оком). При пасивній аглютинації частинки носія покриваються розчинними антигенами, і антитіло або антиген приєднуються до специфічного інертного носія. Коли антиген або антитіло реагують, клітини або частинки аглютинуються. Гемаглютинація – це процес аглютинації еритроцитів. Він викликається групою аглютинінів, які називаються гемаглютинінами (глікопротеїни мембранного злиття рецепторів), і призводить до склеювання еритроцитів.

В методиці РА в якості досліджуваного матеріалу найчастіше використовують сироватку крові тварин (або людини) з метою виявлення в ній антитіл. Інший варіант РА передбачає використання в якості досліджуваного матеріалу бактеріальної маси мікроорганізмів, вирощених на щільному живильному середовищі, що дозволяє ідентифікувати вирощені бактерії.

Пластинчаста РА. Перший розроблений варіант діагностичної РА – пластинчаста – яку запропонував Фернан Відаль у 1896 р. для діагностики черевного тифу, а наразі використовують в діагностиці різних бактеріальних інфекцій людини і тварин. Пізніше, в 1925 р. для підтвердження стрептококової етіології скарлатини була використана пластинчаста РА, яка пропонувалася як важлива в діагностиці цього захворювання додатково до шкірної проби (Noble & Leona, 1926).

Серед сучасних досліджень і досі використовують РА в диференціальній діагностиці черевного тифу (збудник *Salmonella Typhi*) та паратифу (збудник *Salmonella Paratyphi A*) від інших причин лихоманки людей в ендемічних районах. Вчені порівнювали три основні тести: стандартний тест на бактеріологічне дослідження крові або кісткового мозку, широко використовуваний тест Відаля (пластинчаста РА) та комерційні швидкі діагностичні тести. Не було виявлено жодних доказів різниці між середньою чутливістю та специфічністю трьох основних тестів на виявлення кишкової лихоманки (Wijedoru et al., 2017).

Бруцельоз – це висококонтагіозне зоонозне захворювання, що вражає худобу та людей. Згідно з вимогами чинних вітчизняних і міжнародних нормативних документів, традиційними серологічними методами, що застосовують для діагностики бруцельозу в усьому світі, є ціла низка реакцій аглютинації (**пробіркова реакція аглютинації (РА)**), роз-бенгал проба (РБП), **кільцева реакція з молоком (КР)**, а також реакція зв'язування комплементу (РЗК) та сучасні більш чутливі методи — непрямий метод імуноферментного аналізу (ІФА), конкурентний імуноферментний аналіз (кІФА) та метод поляризуючої флюоресценції (МПФ).

Традиційним скринінговим тестом в діагностиці бруцельозу є **роз-бенгал проба (РБП)**, яка за своїм характером є пластинчастою реакцією аглютинації. Перша доступна нам згадка про РБП в науковій літературі датується 1951 р. (Wilson & Merrified, 1951). Згідно рекомендацій ЄС і МЕБ, а також української чинної «Інструкції про заходи з профілактики та боротьби з бруцельозом тварин», роз-бенгал проба має широке практичне застосування у скринінгових дослідженнях великої та дрібної рогатої худоби і свиней. Діагностика бруцельозу зазвичай базується на серологічних тестах, тобто реакції аглютинації сироватки, реакції фіксації комплементу або реакції Кумбса. Однак ці «традиційні» серологічні тести мають недостатню чутливість та специфічність. Отже, для встановлення точного діагнозу обов'язкове поєднання різних тестів (Al Dahouk et al., 2003; ОІЕ, 2004).

Вивченню порівняльної чутливості різних методів діагностики бруцельозу людини і тварин присвячені ряд статей.

Так, про високу чутливість реакцій аглютинації в діагностиці людини пишуть цілий ряд авторів. Díaz R. із співавторами протестували 208 сироваток крові від пацієнтів з бруцельозом, 20 контактів без бруцельозу та 1559 сироваток крові осіб без нещодавнього контакту або симптомів бруцельозу. Роз-бенгал проба (РБП) виявилася високочутливим методом у випадках гострого та тривалого бруцельозу, що пов'язано з його здатністю виявляти IgM, IgG та IgA, а також був високоспецифічним у сироватках крові осіб, які не контактували з бруцелями (за чутливості 87,4 % у інфікованих пацієнтів та 100 % специфічності у тих, хто контактував із хворими). Вчені дійшли висновку, що простота та доступність РБП роблять його близьким до ідеального тесту для невеликих та недоукомплектованих лікарень та лабораторій (Díaz et al., 2011). Схожі результати отримала інша група вчених, в дослідження яких були включені 150 пацієнтів. Для діагностики бруцельозу використовували роз-бенгал тест (RBT), тест Кумбса (CGT), імуноферментний аналіз (ІФА) та автоматизований посів крові. Найбільш успішними результатами в

діагностиці були ІФА (89,4 %), RBT (88,3 %), CGT (83 %) та посів крові (34,8 %) (Barkay et al., 2024).

Є публікація про дослідження значення реакції аглютинації сироватки крові в пробірці для демонстрації успіху лікування. Вчені порівнювали титри сироватки крові в пробірковій РА до та після лікування у пацієнтів з діагнозом бруцельоз. Хоча аглютинація сироватки в пробірці є ефективним та дуже успішним тестом у діагностиці бруцельозу, це дослідження показує, що РА в пробірці не є корисною для демонстрації успіху лікування бруцельозу у людей у ранньому періоді після лікування (Sorug & Pasa, 2022).

Схожий результат був отриманий у дослідженні, де визначали ефективність тестів Brucellacapt (BCAP) та реакції Кумбса (CJ) шляхом порівняння з тестами пробіркової РА. Для оцінки узгодженості між тестами було використано аналіз каппи Коена (κ). В дослідження були включені 100 зразків сироваток крові, 20 з яких виявилися позитивними. Серед трьох тестів тест Кумбса дає найшвидші результати. Вчені вважають, що в серологічній діагностиці бруцельозу сумісність між тестами слід оцінювати за допомогою більш комплексних досліджень, додаючи сучасні генетичні методи (Tanriverdi et al., 2021).

Презумптивний діагноз бруцельозу ґрунтується на високому або зростаючому титрі антитіл, вимірюваному за допомогою стандартного тесту аглютинації на бруцельоз (CAT). Цей тест не розрізняє класи імуноглобулінів (IgG та IgM). Метою ще одного дослідження в Саудівській Аравії було порівняти діагностичну цінність CAT з тестами імуноферментного аналізу (ІФА). Виявилося, що позитивна та негативна прогностична цінність CAT становила 100 % та 99,7 % до IgG та IgM відповідно. У пацієнтів з бруцельозною бактеріємією чутливість ELISA до IgM або IgG була нижчою, ніж до CAT, проте поєднання IgM та IgG мало подібну чутливість та специфічність до CAT (Memish et al., 2018).

Метою іншого дослідження було оцінити результати роз-бенгал тестів (RB), загальних ІФА (IgM та IgG) та тесту Кумбса на бруцельоз (BCGT), які використовуються як скринінгові тести, з комбінованими результатами реакції аглютинації в пробірці (стандартний тест Райта: SWT). У висновку підкреслюється, що чутливість скринінгових тестів подібна, але позитивність слід підтверджувати більш специфічними тестами (Koçman et al., 2018).

Поява бруцельозу в нових районах, а також передача бруцельозу від диких і свійських тварин має велике значення з точки зору нових епідеміологічних вимірів. Удосконалення діагностичних стратегій у поєднанні зі скринінгом нещодавно завезених тварин є гарантованим для контролю хвороби. Підхід «Єдине здоров'я» може допомогти контролювати це захворювання як у тварин, так і у людей (Khurana et al., 2021).

В Уганді виявлення бруцельозу у кіз та людей частіше проводиться за допомогою роз-бенгал тесту (РБП) порівняно з іншими серологічними тестами, такими як реакція аглютинації сироватки (CAT) та непрямий імуноферментний аналіз (ELISA). Описуване дослідження мало на меті оцінити ступінь узгодженості, специфічності та чутливості РБТ, CAT та ELISA у виявленні бруцельозу у зразках людини та кіз. Згідно отриманих результатів серопревалентність 14,82 % у тварин та 11,86 % у людей була виявлена за допомогою РБТ, 7,06 % у кіз та 5,09 % у людей за допомогою CAT, та 6,35 % у людей та 4,52 % у тварин за допомогою ELISA. Ступінь узгодженості між трьома тестами у людей і тварин порівнювали за допомогою каппа-статистики Флейса, де було отримано помірну узгодженість (MA) для обох тестів зі значенням каппа 0,57 у тварин і 0,51 у людей. Отже, РБП є хорошим скринінговим тестом, тоді як CAT та ELISA є хорошими для діагностики або підтверджувального тесту (Albert et al., 2018).

У Бангладеш було обстежено 362 статевозрілі самки дрібних жуйних тварин (300 кіз та 62 вівці). Зразки сироваток крові цих тварин були протестовані на бруцельоз за допомогою роз-бенгал тесту (RBT) та тесту аглютинації в пробірці (CAT). Серед 362 дрібних жуйних тварин, незалежно від виду (вівці чи кози), найвищий рівень антитіл був діагностований за допомогою CAT – 2,21 % (n=8), а найнижчий – за допомогою RBT – 1,93 % (n=7), що свідчить про вищу чутливість CAT (Rahman et al., 2008).

Протилежні результати дали дослідження експериментальної бруцельозної інфекції, яку проводили з двома штамми *B. abortus*. Після забою заражених телиць на 101-й день 11 телиць були виявлені носіями, всі з яких дали позитивні результати в RBT та ELISA, але не в CAT (Van Aert et al., 1984).

Метою іншого дослідження було визначити антитільну відповідь у великої рогатої худоби, природно інфікованої бруцельозом, та у здорової дорослої худоби, вакцинованої під час отелення штамом 19. Титри антитіл вимірювали за допомогою стандартної реакції аглютинації в пробірці (CAT), реакції аглютинації на мікротитровальних пластинах (MAT), непрямой гемаглютинації (ІНА) та непрямого імуноферментного аналізу (ELISA) згідно зі стандартними протоколами. У інфікованих тварин спостерігалися дуже високі титри аглютинуючих антитіл порівняно з вакцинованими тваринами. Однак не вдалося з'ясувати, чи ці антитіла зумовлені вакциною, чи є реакцією на інфекцію (Mohan et al., 2016).

Ще одне дослідження щодо діагностики бруцельозу у корів за допомогою роз-бенгал тесту (RBT), реакції зв'язування комплементу (РЗК) та ELISA. Сто чотири зразки сироватки крові були зібрані у великої рогатої худоби. Серопозитивне обстеження корів на аборти методами RBT та РЗК дало однаковий результат – 22,1 % у самців та 28,8 % у самок (Hanafiah et al., 2025).

З моменту широкого використання серологічної діагностики бруцельозу у рогатої худоби за допомогою реакції аглютинації описали перехресну реакцію між *Br. abortus* та *Y. enterocolitica*, що могло спричинити хибнопозитивний результат при дослідженнях великої рогатої худоби на бруцельоз. Був розроблений кількісний роз-бенгал тест для обох збудників. Специфічність цього тесту була підтверджена експериментами з перехресною абсорбцією, і його чутливість була достатньою для оцінки всіх сироваток великої рогатої худоби, які дали позитивні реакції на тест аглютинації сироватки (Corbel & Cullen, 1970).

Кільцева проба з молоком – ще одна з модифікацій реакції аглютинації. Ми знайшли повідомлення про використання кільцевої проби з молоком для попередньої скринінгової діагностики бруцельозу у корів. У цьому дослідженні зразки молока були зібрані у 109 дійних корів для виявлення антитіл проти бруцельозу. Загалом 18,35 % (n=20/109) зразків молока мали позитивний результат. Враховуючи простоту та економічну ефективність, цей тест може бути використаний для попереднього скринінгу інфекції *B. abortus*. Не можна було зробити жодного висновку щодо чутливості тесту, оскільки справжній статус тварин був невідомий. Автори пропонують використовувати інші підтверджувальні тести (Mohamand et al., 2014).

Отже, в діагностиці бруцельозу впродовж більше 70 років широко і активно використовують три різновиди реакції аглютинації: роз-бенгал пробу (тест), пробіркову реакцію аглютинації та кільцеву реакцію з молоком. Вони є не лише простими і доступними, але й достатньо чутливими і специфічними в порівнянні з сучасними складними та дорогими імуноферментним аналізом та полімеразною ланцюговою реакцією (Wilson & Merrified, 1951; Kerr et al., 1967; Mohseni et al., 2017; Khurana et al., 2021).

Пластинчаста РА для визначення груп крові. Клінічне значення антигенів групи крові (ГК) пов'язане з їхньою здатністю індукувати імунні антитіла, які можуть спричинити гемоліз. Система груп крові ABO та D (Rh, резус-фактор) досі вважаються ключовими антигенами для переливання здорової крові, а вторинні антигени є наступним пріоритетом. Серологічне типування в реакції аглютинації є найбільш широко використовуваним методом типування.

Методика визначення групи крові класичним методом пластинчастої або пробіркової РА передбачає аналіз зразка крові на наявність специфічних антигенів на поверхні еритроцитів (білків А та В у системі АВ0). Для цього до зразка крові додають антитіла різної специфічності (анти-А, анти-В), а за реакцією аглютинації (склеювання) еритроцитів встановлюють групу крові. Пошуки нових методик, які дозволять точніше та швидше визначати групи крові, привели до розробки новітніх підходів і сучасних удосконалених методик.

Наукові дослідження у трансфузіології виявили нові факти щодо таких явищ, які впливають на визначення групи крові. Так, зрідка химеризм та мозаїцизм генів викликає перехресні реакції при встановленні групи крові. Крім того, на характер реакції впливає концентрація діагностичних антитіл, що може призвести до хибних результатів. Для вирішення цих проблем класичні РА були вдосконалені: були розроблені паперові мікрофлюїдні пристрої або модифіковані методики постановки реакції.

Так, для зменшення впливу перехресних реакцій під час визначення групи крові (аглотинація змішаного поля) вивчали кілька груп вчених. Змішанопольова аглотинація в серології зазвичай описує наявність двох популяцій еритроцитів.

Метою одного з досліджень було зрозуміти причину аглотинації змішаного поля, спричиненої антигеном В3. Для спостереження за аглотинацією зразків крові групи В та групи В3 при різних концентраціях антитіл під час реакції використовувалася мікрокрапельна платформа. В3 є найпоширенішим підтипом групи крові В у тайванській популяції. Типова аглотинація змішаного поля спостерігається, коли підтип В3 тестується з антитілами анти-В або антитілами анти-АВ. Вчені виявили, що реакція аглотинації в кожній краплі сповільнювалася зі збільшенням коефіцієнта розведення зразка крові та антитіла, незалежно від того, чи використовувалася кров групи В, чи В3. Дослідники зробили висновок, що в підтипі В3 є два типи клітин, які одночасно створюють змішану аглотинацію (Chen et al., 2021).

Схожу проблему вивчали Shastry із співавторами. Автори описують два випадки змішанопольової реакції під час передтрансфузійного тестування з використанням технології пробіркової аглотинації. У першому випадку не було анамнезу переливання крові, прямий антиглобуліновий тест був негативним, було ідентифіковане антитіло анти-М. У другому випадку також спостерігалася рівномірна змішанопольова аглотинація. Вчені підозрювали вплив залишків фібрину на результати тесту, тому інкубували згустковий зразок пацієнта при 37°C протягом 30 хвилин та використали добре розділений зразок сироватки для повторного скринінгу на антитіла. Після такої обробки зразка крові реакція змішаного поля повністю вирішилася (Shastry et al., 2014).

Розбіжності між генотипом групи крові та фенотипом еритроцитів важливо розпізнавати під час впровадження методів визначення групи крові на основі ДНК. У звіті Cho D. із співавторами описано два такі випадки, що стосуються групи крові АВО у корейській популяції. Еритроцити з обох проб були визначені як групи АВ та демонстрували незвичайні патерни аглотинації при прямому типуванні, що не узгоджувалося з їх генотипом АВО, визначеним за допомогою алель-специфічної (AS) ПЛР. Еритроцити з проби №1 демонстрували аглотинацію змішаного поля як з анти-А, так і з -В, тоді як еритроцити з проби №2 демонстрували змішане поле лише з реагентами анти-А. Під час генетичного дослідження виявилось, що обидва пацієнти мали в геномі по три локуси батьківської ДНК та один материнської. Таке явище називають химеризмом та мозаїцизмом, вони є рідкісними, але важливими причинами розбіжностей у генотипі та фенотипі АВО (Cho et al., 2006).

Швидке та точне визначення групи крові відіграє важливу роль. Отже, розробка простої та економічної моделі для швидкого визначення групи крові полегшила б проведення цих тестів. В останні десятиліття паперові мікрофлюїдні пристрої, такі як μ PAD, викликали великий інтерес у широких сферах застосування, таких як діагностика в місцях надання медичної допомоги. У аналітичному огляді Ebrahimi et al. (2021) оцінювали μ PAD, які використовуються для визначення групи крові, та їхній останній прогрес. Для отримання результатів з прийнятною ясністю необхідно враховувати багато факторів і проблем, таких як папір, зразок крові, буфер, взаємодія антитіл та еритроцитів, а також стабільність μ PAD. У висновку простота, стабільність, дешевизна, портативність та біосумісність μ PAD для визначення групи крові підтверджують їхню корисність, а також вони мають здатність бути надійною, універсальною платформою для визначення групи крові.

Звичайна пробіркова техніка зазвичай використовується як золотий стандарт визначення групи крові, але ручне тестування та візуальне виявлення гемаглютинації можуть призвести до помилок. Нещодавно розроблений метод, метод колонкової аглютинації (КАГ), спрощує тестування. Група вчених досліджувала специфічність та чутливість КАГ порівняно з пробірковою РА для скринінгу клінічно значущих антитіл до резус-фактора групи крові. КАГ мав кращу чутливість, ніж пробіркова РА. Найнижче розведення антитіл 1:8192 можна було виявити за допомогою КАГ, тоді як розведення лише 1:2048 можна було виявити за допомогою класичної РА. В результаті дослідження встановлено однакову 100% специфічність обох тестів. Отже, обидва тести можуть використовуватися замість або паралельно для фенотипування еритроцитів, скринінгу антитіл, ідентифікації та перехресного підбору (Charong et al., 2021).

Гелева технологія – ще одна модифікація РА, яка широко використовується для визначення типу крові в медицині людини. Вона має низку переваг порівняно зі звичайним тестуванням у пробірках, включаючи стандартизацію, стабільність, менший об'єм зразка, простоту виконання аналізу, а також швидкість. Метою дослідження було оцінити визначення типу крові за допомогою методу гелевого колоночного аналізу. Аглютинаційне типування в пробірці було проведено на 143 зразках крові від донорів та реципієнтів крові, здорових та хворих пацієнтів, а також на зразках цільної крові, та крові з антикоагулянтами. Визначення типу крові проводили за допомогою методу нейтрального гелевого колоночного аналізу (GEL). Були розраховані чутливість, специфічність, коефіцієнт правдоподібності позитивного результату, коефіцієнт правдоподібності негативного результату, прогностичне значення позитивного результату, прогностичне значення негативного результату, загальна точність та коефіцієнт Коена κ для GEL, при цьому пробірковий тест вважався золотим стандартом. Узгодження результатів були дуже хорошими ($\kappa = 0,97$). За використання однакових реагентів анти-А та анти-В, гель-тестування є чутливим та специфічним методом для визначення групи крові (Spada et al., 2020).

Реакція мікроаглютинації (мікроаглютинаційний тест, МАТ) в діагностиці лептоспірозу. Лептоспіроз – це зооноз, спричинений патогенною бактерією *Leptospira*. Тест мікроаглютинації (МАТ) широко використовується як золотий стандарт діагностики лептоспірозу. У цьому методі розведену сироватку крові пацієнта змішують з лептоспірами, серотип яких відомий, а наявність або відсутність агрегації визначається під темнопольним мікроскопом для розрахунку титру антитіл (Watt et al., 1988).

Групою вчених був розроблений інший комерційно доступний тест аглютинації на слайдах (SAT) для діагностики лептоспірозу людини. Дослідники оцінили його шляхом порівняння з імуноферментним аналізом (ІФА) на імуноглобулін М (IgM) та мікроскопічним тестом аглютинації (МАТ). З'ясували, що ELISA дає менш суб'єктивні результати, ніж SAT, та надає інформацію про кінетику IgM, але його можна проводити лише в лабораторіях із спеціальним обладнанням. SAT є недорогим, може бути виконаний швидше та легше, ніж ELISA, і може використовуватися в менш добре обладнаних лабораторіях (Brandão et al., 1998).

Мікроскопічна реакція аглютинації (МАТ) – це серологічний тест, який використовується в референс-лабораторіях завдяки її високому ступеню чутливості та специфічності. Однак результати не є швидкими для ведення пацієнтів через складність і потребу в дорогому обладнанні. Повідомлялося про дослідження з метою розробки простого, швидкого імунодіагностичного аналізу. Для цього один із білків зовнішньої мембрани, рекомбінантний LipL41, був використаний у реакції латексної аглютинації (LAT) та проточному аналізі. Чутливість та специфічність розробленого методу LAT становили 89,70 % та 90,45 %, а проточного аналізу – 89,09 % та 77,70 % відповідно. Отже, розроблені LAT та проточний аналізи були простими, швидкими та економічними для виявлення лептоспірозної інфекції та придатними для масштабного скринінгу зразків в ендемічних районах без будь-якого складного обладнання (Senthilkumar et al., 2008).

Дослідження Guedes I.B. із співавторами мало на меті розробити та оцінити об'єднаний антиген лептоспир для використання в тесті макроскопічної аглютинації на предметному склі (MSAT) та в мікроскопічному тесті аглютинації (MAT) для виявлення великої рогатої худоби, позитивної на серогрупу *Sejroe*. З цією метою дослідили 193 зразки сироватки крові великої рогатої худоби з різних регіонів штату Пара (Амазонія) з використанням 11 сероварів, що представляють серогрупу *Sejroe*. Для визначення загальної узгодженості між результатами MAT та MSAT було використано Каппа-тест, який становив 0,52, що вказує на помірну узгодженість між двома тестами. MSAT з об'єднаним антигеном, що включав найпоширеніші серовари, виявив велику рогату худобу з експозицією серогрупи *Sejroe*, головним чином у тварин з високими титрами в MAT, і може бути використаний для скринінгу стад, підозрюваних у гострій інфекції цієї серогрупою лептоспир (Guedes et al., 2019).

Проблеми сучасного методу MAT полягають у вимозі дослідження багатьох зразків та необхідності розрізняти забруднювачі від справжніх агрегатів для точної ідентифікації позитивності. Тому підвищення ефективності та точності є ключем до вдосконалення MAT. Досягти ефективності та стандартизувати точність одночасно можна шляхом автоматизації процесу. Вчені створили автоматичний алгоритм ідентифікації MAT за допомогою методу машинного навчання для визначення аглютинації на мікроскопічних зображеннях. Машина вивчила ознаки з 316 позитивних та 230 негативних MAT-зображень, створених із сироватками хом'яків, інфікованих *Leptospira* (позитивних) та неінфікованих (негативних) відповідно. Результати дослідження підтвердили, що поточний алгоритм оцінює позитивність чи негативність аглютинацій на MAT-зображеннях та надає додаткову можливість автоматизації процедури MAT (Oyamada et al., 2021).

Під час вивчення звивистих бактерій ротової порожнини людини реакцію аглютинації використали для вивчення імуногенності ізолюваних мікроорганізмів. Штами *Treponema pallidum* та різні штами ротових спірохет виявилися високоантигенними. Титри аглютинації імунних сироваток кроликів при тестуванні на гомологічні штами спірохет коливалися від 1:1000 до 1:1000000 (Hampp, 1947).

Пасивна (непряма) реакція гемаглютинації (РНГА). Реакція аглютинації в пробірці, реакція з бенгальським рожевим, реакція фіксації комплементу та імуноферментний аналіз, які регулярно використовуються для ідентифікації серопозитивних продуктивних тварин, мають обмеження та результати, які не завжди корелюють. Реакція непрямой гемаглютинації (РНГА) виділяється серед нетрадиційних методів, оскільки вона є доступною, має простий протокол та є більш надійною, ніж класичні серологічні тести, особливо у випадках сумнівних та/або хибнонегативних результатів. Діагностична цінність РНГА вже давно вивчається лабораторіями кількох країн (Mikailov et al., 2024).

Для РНГА в якості носія використовують еритроцити. Вивченню властивостей цих клітин присвячене дослідження групи вчених. Описано простий метод стабілізації еритроцитів, пов'язаних з антитілами, шляхом додавання низьких концентрацій глутаральдегіду. Було показано, що свіжі та стабілізовані клітини, пов'язані з реагентами, вигідно порівнюються у зворотній пасивній гемаглютинації для вимірювання ізотипів імуноглобулінів людини G, A та M, а також для виявлення респіраторно-синцитіальних вірусів та вірусів простого герпесу. Стабілізовані клітини також використовувалися для виявлення антитіл до бактерій та до розчинного антигену, адсорбованого на твердій фазі за допомогою реакцій змішаної гемаглютинації (Cranage et al., 1983).

Тест пасивної гемаглютинації методом мікротитрування використали для виявлення антитіл проти інфекції *Mycoplasma mycoides subsp. mycoides* у великої рогатої худоби. З чотирьох різних концентрацій (0,1, 0,2, 0,25 та 0,5%) глутаральдегіду, що використовувалися для фіксації еритроцитів овець, найкращі результати отримали антигени, приготовані з еритроцитами, фіксованими 0,2 та 0,25% концентраціями

глутаральдегіду. Тест виявився дуже практичним, чутливим, специфічним та відтворюваним (Chima & Onoviran, 1982).

Еритроцити овець, стабілізовані формальдегідом, глутаральдегідом, піровиноградним альдегідом та подвійним альдегідом, були оцінені в тесті непрямой гемаглютинації (НГА) на предмет їхньої придатності для серодіагностики бруцельозу у великої рогатої худоби. Було виявлено, що еритроцити овець, стабілізовані подвійним альдегідом та глутаральдегідом, є більш чутливими в РНГА, ніж еритроцити, стабілізовані формальдегідом або піровиноградним альдегідом. Обробка подвійним альдегідом та глутаральдегідом дозволила чітко диференціювати здорових та хворих корів в РНГА (Rai et al., 1992).

Було порівняно три методи виявлення ротавірусу у зразках фекалій телят з неонатальним гастроентеритом. Попереднє дослідження показало, що пасивна гемаглютинація (РНГА) була щонайменше такою ж чутливою, як і імуноферментний аналіз (ІФА). Ці два аналізи порівнювали з виявленням вірусної РНК за допомогою поліакриламідного гель-електрофорезу на 209 польових зразках. Виявилося, що ІФА має нижчу чутливість, ніж РНГА. Загальна узгодженість між РНГА та гель-електрофорезу становила 96 % (Edwards et al., 1987).

Оброблені трипсином еритроцити овець використовувалися в тестах для виявлення хламідійного антигену за допомогою РНГА. Антиген можна було виявити як в організмах *C. trachomatis*, так і в *C. psittaci*. Примітною особливістю було те, що еритроцити, пов'язані з IgG у концентрації 0,08 мг/мл, а не 0,4 мг/мл, забезпечували найвищі титри гемаглютинації з хламідіями. Чутливість реакції значно підвищувалася після формалізації та обробки ультразвуком хламідійної суспензії перед постановкою реакції (Thornley et al., 1983).

Серед 72 пацієнтів з клінічною підозрою на інфекції, спричинені *Entamoeba histolytica*, 39 позитивних випадків (54 %) були виявлені серологічно за допомогою реакції непрямой гемаглютинації (РНГА) (Hossain et al., 1989).

Реакція затримки (гальмування) гемаглютинації (РЗГА). Багато вірусів мають молекули гемаглютиніну, які зв'язуються з рецепторами, що знаходяться на поверхні еритроцитів різних видів тварин, і це може спричинити агрегацію (аглютинацію) еритроцитів за відповідних умов. Запобігання цій агрегації, яке називається гальмуванням гемаглютинації, за допомогою специфічних противірусних антитіл у сироватці крові пацієнта широко використовується для діагностичних цілей. Тест, відомий як тест на гальмування гемаглютинації, має важливі діагностичні та медичні застосування при певних інфекціях, зокрема при грипі. Антитіла IgM та IgG здатні гальмувати гемаглютинацію (Hossain et al., 1989).

В діагностиці грипу у тесті препарат вірусу із заздалегідь визначеною гемаглютинуючою здатністю змішується зі зразком сироватки, і після належної інкубації вимірюється залишкова гемаглютинуюча здатність. Під час спалахів пташиного грипу виявлення специфічних до підтипу антитіл є золотим стандартом для виявлення антитіл проти вірусів грипу людини і тварин. Пряме порівняння РЗГА з реакцією нейтралізації у осіб, інфікованих H5N1, під час спалаху в Гонконзі 1997 р. дійсно показало, що останній є більш чутливим (Rowe et al., 1999).

Аналіз гальмування гемаглютинації є надійним, відносно простим та недорогим методом антигенної характеристики ізолятів вірусів грипу. Серологічні методи, такі як нейтралізація вірусу та гальмування гемаглютинації, є основними інструментами, що використовуються в епідеміологічних дослідженнях передачі та поширеності вірусу грипу, а також для оцінки імуногенності вакцини. Хоча серологічні методи рідко дають змогу поставити ранній діагноз гострої інфекції вірусу грипу, своєчасні, парні зразки сироватки крові гострого та реконвалесцентного періодів можуть встановити діагноз нещодавньої інфекції грипу, навіть якщо спроби виявити вірус негативні (Klimov et al., 2012).

РА на латексних частинках. Розроблено ще одну методику РА з використанням часточок латексу (реакцію латекс-аглютинації, РАЛ). Латексні частинки, вкриті антитілами

(або антигенами) змішують із досліджуваним матеріалом, що містить збудник (або, відповідно, антитіла). В результаті реакції антиген-антитіло часточки латексу утворюють грудочки (аглютинат), видимі неозброєним оком. Ще з 1896 р. таку реакцію використовують в діагностиці як інфекційних, так і неінфекційних хвороб.

Був описаний метод виробництва реагентів латекс-аглютинації, який дозволяє проводити просте та ефективне серотипування пневмококів або ідентифікації інших мікроорганізмів. Автори рекомендують розбавляти антисироватки або виключати етапи центрифугування та промивання для будь-яких латексних реагентів, які не проходять контроль якості. Пропоновані авторами латексні реагенти є економічно ефективними, технічно невибагливими у приготуванні та залишаються стабільними протягом тривалого часу, що робить їх ідеальними для використання в країнах з низьким рівнем доходу (Ortika et al., 2013).

Аглютинація латексних частинок, сенсibilізованих антигеном токсоплазми, є простим, швидким та недорогим тестом для діагностики токсоплазмозу. Цей тест порівнювали з пасивною гемаглютинацією (1091 сироваток) та імунофлуоресценцією (1093 сироватки). Результати показали, що цей новий тест ближчий до пасивної гемаглютинації, ніж до непрямой імунофлуоресценції. Вважається, що цей тест має хороші якості, щоб надати значні послуги для діагностики токсоплазмозу, і особливо для епідеміологічних досліджень (Chaïka, 1982; Dumas et al., 1983).

Новий тест латекс-аглютинації на вірус червоної висипки був використаний для тестування сироваток з титром гальмування гемаглютинації менше або дорівнює 8 (97 зразків) або більше або дорівнює 256 (158 зразків). Максимальна чутливість тесту латекс-аглютинації була досягнута, коли сироватки з низьким титром тестувалися нерозведеними, а сироватки з високим титром - розведеними (1:10). Модифікація протоколу виробника призвела до узгодженості гальмування латекс-аглютинації-гемаглютинації на рівні 96,7 % (Freeman et al., 1983). У іншому дослідженні вивчали ефективність комерційного латекс-аглютинаційного тесту для скринінгу антитіл до червоної висипки. Тест мав вищу чутливість, ніж тест гальмування гемаглютинації та флюороімуноаналіз, коли зразки тестувалися нерозведеними. Хибнопозитивних результатів отримано не було, а прозонних реакцій не спостерігалось. Тест є дуже практичним методом скринінгу антитіл до червоної висипки у відділеннях первинної медико-санітарної допомоги (León et al., 1988).

Сонна хвороба, спричинена *Trypanosoma brucei gambiense* та *Trypanosoma brucei rhodesiense*, залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в багатьох африканських країнах. Вчені вивчали швидкий тест латекс-аглютинації (LATEX/T. b. gambiense) для виявлення антитіл у пацієнтів, інфікованих *Trypanosoma brucei gambiense*. Використовували реагент, вкритий сумішшю трьох варіабельних поверхневих антигенів трипаносом. Було протестовано 240 сироваток та 79 зразків спинномозкової рідини від пацієнтів з паразитологічно підтвердженою трипаносомною інфекцією, а також 173 сироватки та 38 зразків спинномозкової рідини від пацієнтів без трипаносомозу. При розведенні сироватки 1:16 специфічність тесту становила 99 %, а чутливість коливалася від 83,8 до 100 % залежно від географічного походження зразків. Стабільність та відтворюваність ліофілізованого реагенту були відмінними (Büscher et al., 1999).

Описано масштабну валідацію простого тесту латекс-аглютинації для діагностики туберкульозу. Розчинні антигени, екстраговані з непатогенної сапрофітної мікобактерії, яка має спільні антигенні детермінанти з *Mycobacterium tuberculosis*, були ковалентно зв'язані з карбоксильованими полістирольними латексними кульками. Латексні реагенти були стандартизовані для подолання неспецифічної аглютинації. Реагенти тесту стабільні протягом 1 року при температурі 4 °C. Загалом було протестовано 1058 зразків сироватки крові пацієнтів з легенеvim та позалегевим туберкульозом або пацієнтів з іншими легенеvими захворюваннями, а також здорових людей контрольної групи, які проживають в ендемічних районах. Було отримано чутливість 94 % для легеневого туберкульозу та 87 % для позалегеневого туберкульозу. Специфічність становить 92,2 % для здорових людей

контрольної групи та пацієнтів з іншими респіраторними захворюваннями. Вчені зробили висновок, що тест латекс-аглютинації може бути використаний для масового скринінгу як на легеневий, так і на позалегеневий туберкульоз, де діагностика існуючими методами набагато складніша (Bhaskar et al., 2003).

Реакція аглютинації на скляних кульках. Було розроблено нову систему для типізації та скринінгу крові, засновану на ефекті просіювання мікрочастинок скляних кульок. Ми знайшли кілька публікацій щодо порівняння чутливості та специфічності цього тесту при визначенні групи крові людини. Такий тест проводиться в мікроколони, в якій аглютинати еритроцитів захоплюються в матриці скляних кульок під час центрифугування, а неаглютиновані клітини утворюють осад на дні колонки. Реагенти проти людського глобуліну були включені до розчинника, і нова тестова система, технологія колонкової аглютинації, порівнювалася зі звичайними пробірковими тестами. Після початкового тестування спостерігалася 94-відсотковий збіг між технологією колонкової аглютинації та пробірковими тестами, а після повторного тестування спостерігалася 97-відсотковий збіг. Тест на антитіла до людського глобуліну з технологією колонкової аглютинації усуває необхідність промивання еритроцитів, що зменшує загальний час тестування. Тест легко виконати, а результати є більш об'єктивними, ніж ті, що отримуються за допомогою методів у пробірках та мікропланшетах (Reis et al., 1993; Novaretti et al., 2004; Garg et al., 2017; Sawierucha et al., 2018; Chen et al., 2023).

РА в мікропланшетах (Твердофазні тести). Служби переливання крові лікарень та центри крові досі використовують ручні реакції гемаглютинації для більшості своїх серологічних процедур. Як альтернатива, були розроблені твердофазні аналізи адгезії еритроцитів для визначення групи клітин АВО та сироватки, резус-типування, скринінгу антитіл до еритроцитів та тромбоцитів. Твердофазні тести на адгезію еритроцитів у мікропланшетах ідеально підходять для пакетної обробки великої кількості зразків. Однак тести на адгезію не обмежуються цим форматом. Тому були випущені тест-смужки для визначення групи крові, які дозволяють тестувати окремі зразки крові навіть поза лабораторією (Plapp et al., 1989).

Реакція аглютинації на папері (або мікрофлюїдний метод РА). Паперові сенсори – це нова альтернативна технологія для виготовлення простих, недорогих, портативних та одноразових аналітичних пристроїв для багатьох застосувань, включаючи клінічну діагностику, контроль якості харчових продуктів та моніторинг навколишнього середовища. Унікальні властивості паперу, що дозволяють пасивне транспортування рідини, та сумісність з хімічними/біохімічними речовинами є основними перевагами використання паперу як сенсорної платформи. Вчені вважають, що в майбутньому, з розвитком методів виготовлення та аналізу, з'явиться більше нових та інноваційних розробок у сфері паперових сенсорів. Ці сенсори могли б краще відповідати поточним цілям створення життєздатного недорогого та портативного пристрою, пропонувати високу чутливість та селективність, а також можливість розрізнення кількох аналітів (Liana et al., 2012).

Метою одного дослідження була розробка, валідація та застосування простого, кількісного РОС-тесту на папері. Для хроматографічного елюювання забарвлених аглютинатів бактеріальних клітин на основі відстані використовувався восково-каналний папір, оброблений специфічними антитілами проти бруцельозу та сальмонели. Результати: було розроблено якісний паперовий аглютинаційний РОС-тест з використанням інтенсивності кольору, зовнішнього вигляду хвоста та знаків "+/-", які чітко розрізняють позитивні та негативні результати. Прототип аналізу РОС був успішно використаний для точного виявлення відомих та невідомих зразків у порівнянні зі стандартними аналізами. Відстань міграції елююваної забарвленої бактеріальної аглютинації корелює з концентраціями антибактеріальних антитіл. Цей тест може бути використаний для простих результатів "+/-", кількісного визначення, подібного до термометра. Аналіз має розширене застосування до різних біомаркерів захворювань людини (Mohammad et al., 2024).

За останні кілька років спостерігається значний розвиток імунодіagnostики на основі мікрофлюїдних методів, що значною мірою сприяло розвитку нових методів тестування в місці надання медичної допомоги. Однак для реалізації недорогого тесту з низьким енергоспоживанням потрібні дешеві та одноразові мікрофлюїдні пристрої, які можуть працювати автономно з мінімальним втручанням користувача. У одній з робіт вперше повідомляється про розробку нової платформи мікроканального капілярного аналізу (MCFA), яка може виконувати хемілюмінесцентний ІФА з ліофілізованими хемілюмінесцентними реагентами для виявлення біомаркера малярії. Платформу MCFA, розроблену зі смартфонним аналізатором, можна легко налаштувати для різних біомаркерів, тому можна передбачити портативний РОСТ для різних інфекційних захворювань з повними мережевими можливостями за низькою ціною (Ghosh et al., 2020).

Група вчених розробила мікрофлюїдний чіп, призначений для покращення капілярного потоку. Чіп містив висушені реагенти анти-А або анти-В всередині свого мікроканалу. Єдиним етапом обробки крові в протоколі аналізу було нанесення краплі крові на кінчик біочіпа, після чого проводилася візуалізація. Дослідники досягли ефективного, автоматизованого, кількісного вимірювання аглютинації в режимі реального часу всередині пасивного біочіпа для визначення групи крові, яке можна було б узагальнити для виявлення та кількісного визначення біомаркерів крові (Huet et al., 2018).

Група вчених запропонувала капілярний пристрій для кількісної реакції аглютинації. Вони представили кількісний аналіз аглютинації частинок, який поєднує мобільну безлітзову мікроскопію для швидкого вимірювання концентрації цільового аналіту. Як підтвердження концепції дослідники продемонстрували високочутливе тестування С-реактивного білка (hs-CRP) з використанням зразків сироватки людини. Двоканальний капілярний пристрій з латеральним потоком розроблений для проведення реакції аглютинації з використанням лише 4 мкл зразка сироватки з витратами на матеріали 1,79 цента за тест. Цей мобільний, економічно ефективний та кількісний аналіз аглютинації частинок може бути корисним для різних потреб зондування в місцях надання медичної допомоги та для глобальних застосувань, пов'язаних з охороною здоров'я (Luo et al., 2021).

Використання різних варіантів реакцій аглютинації з іншими антигенами. Видатний вчений Coombs R.R.A. ще у 1951 р. розробив методику детекції антитіл до Q-лихоманки за використання реакції аглютинації (Coombs & Stoker, 1951). Bozděch V. описує тест фіксації латексу (LFT) з антигеном токсоплазми. Основні частини цієї методики такі: сенсibilізація латексних частинок та інкубація сенсibilізованих частинок із сироватками, що досліджуються (Bozděch, 1979). Carlier & Wery (1983) запропонували використовувати РА серед методів діагностики паразитарних хвороб та мікозів. Shariff & Parija, (1993) використовували тест коаглютинації зі *Staphylococcus aureus* та для діагностики ехінококозу.

Були проведені тести швидкої якісної та кількісної пластинчастої аглютинації, а також повільної аглютинації в пробірці на 200 ізолятах *Haemophilus pleuropneumoniae* (Mittal et al., 1982).

Ліки можуть призвести до широкого спектру гематологічних аномалій, включаючи позитивний прямий антиглобуліновий тест. У своєму дослідженні Novaretti M.C. із співавторами оцінювали гель-мікроколонковий аналіз для виявлення антитіл, індукованих ліками. Прямий антиглобуліновий тест був проведений за допомогою звичайного пробіркового аналізу та гель-мікроколонкового аналізу у 139 госпіталізованих. Поєднання пробіркового та гель-мікроколонкового аналізу може покращити виявлення позитивних результатів прямого антиглобулінового тесту, індукованого препаратами (Novaretti et al., 2004).

Хоча процедури тканинної аспірації (ТАП) вважаються золотим стандартом діагностики вісцерального лейшманіозу, вони часто не виявляють прогресування захворювання до фази, в якій можна виявити амастиготи. Щоб подолати це обмеження, був розроблений первинний прямий тест аглютинації (LQ-DAT) з використанням інтактних промастигот *Leishmania donovani*. LQ-DAT послідовно демонстрував високо відтворювані

результати в різних географічних регіонах, незалежно від підвиду чи штаму *L. donovani*. Чутливість була продемонстрована у 2224 з 2697 випадків вісцерального лейшманіозу. Окрім переваги у виявленні вісцерального лейшманіозу на ранніх стадіях порівняно з ТАР, покращений LQ-DAT також продемонстрував доцільність та стабільність, необхідні для локального виробництва в умовах обмеженого ресурсного забезпечення (El Harith et al., 2025).

Рекомбінантний білок MSP5 був визнаний важливим антигеном для серологічної діагностики *Anaplasma marginale* за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Однак через високу вартість спеціалізованого обладнання цей метод доступний не всім лабораторіям. Описується стандартизація реакції латексної аглютинації (LAT) для виявлення антитіл проти *A. marginale* на основі рекомбінантного MSP5. Порівняно з непрямим імуноферментним аналізом (iELISA), відносна чутливість та специфічність LAT становили 95,21 % та 91,86 % відповідно, з майже ідеальною узгодженістю між тестами (індекс каппа = 0,863). Ці результати можна вважати важливими для серологічної діагностики *A. marginale*, оскільки вони вказують на те, що тест є швидкою та недорогою альтернативою ІФА (Ramos et al., 2014).

Діагностика амебіазу базується на комбінації таких тестів, як мікроскопія, візуалізація, серологія та молекулярні методи. За відсутності молекулярних методів, серологія може бути використана як альтернативний допоміжний засіб. Повідомлялося про різні серологічні методи з різною чутливістю та специфічністю. Діагностична ефективність цих аналізів головним чином залежить від характеристик антигену та різних умов проведення. Метою двох досліджень було оцінити ефективність рекомбінантного білка, що містить кальційзв'язуючий домен, за допомогою непрямого гемаглютинаційного аналізу (ІНА) порівняно з комерційним ІФА. Загальна чутливість та специфічність ІНА становили 62 % та 96 % відповідно, порівняно з ІФА. Серологічні дослідження пропонують як допоміжний засіб у прийнятті клінічних рішень за умови правильної інтерпретації. Це важливий фактор в ендемічних регіонах, де ресурси медичних служб обмежені (Hossain et al., 1989; Dhanalakshmi et al., 2016).

Прикладом використання РА в діагностиці алергічних захворювань можуть бути кілька досліджень (Sharp, 1956; Unsworth et al., 1981; Choi et al., 1988). Так, Unsworth із співавторами використали шістдесят дві сироватки крові дітей, які мали ознаки захворювань шлунково-кишкового тракту, були протестовані на наявність антитіл IgA, IgG та IgM до гліадину двома різними методами: імуофлуоресцентним (ІФ) тестом та змішаним зворотним (твердофазним) пасивним антиглобуліновим гемадсорбційним (MRSPAN) тестом. Спостерігалася хороша узгодженість між результатами тестів. Обидва тести виявили антитіла до гліадину класу IgG та IgA у сироватках крові дітей з активною целиакією, які мали тенденцію до зникнення після введення суворой безглютенової дієти. Сироваткові антитіла до гліадину класу IgA були пов'язані з тяжкою атрофією ворсинок тонкого кишечника та виявлялися майже виключно при целиації. Антитіла до гліадину класу IgG були менш специфічними для захворювання та зрідка виявлялися в сироватках крові дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, відмінними від целиації, зокрема в сироватках крові дітей з транзиторною непереносимістю глютену.

Комерційний латексний аглютинаційний (ЛА) аналіз (Rubascan®, Hynson, Westcott and Dunning, Baltimore, Md), проведений на нерозведеній сироватці, може бути чутливішим, ніж стандартний гемаглютинаційно-інгібіційний аналіз для виявлення антитіл до червоної висипки (ЧВ). Щоб дослідити, чи корелює позитивний результат ЛА-тесту на нерозведеній сироватці з імунітетом до ЧВ, вчені використали сироватку 29 осіб. Дані цього дослідження підтверджують специфічність позитивного результату тесту ЛА, проведеного на нерозведеній сироватці, причому розведення 1:5 може бути оптимальним для визначення імунного статусу проти червоної висипки (Storch & Myers, 1984).

Латекс-аглютинаційний тест використовували також для виявлення антитіл до кашлюку у дітей до та після вакцинації (Hammond et al., 1984; Ray, 1984) із співавторами

розробили тест латекс-аглютинації для ідентифікації ротавірусу людини. Інша група вчених розробила РА на частинках латексу для виявлення збудника криптококозу та контролю якості лікування цього захворювання (Malik et al., 1996).

Латекс-аглютинаційний тест на антитіла до *Rickettsia conorii* порівнювали з мікроімунофлуоресцентним тестом (еталонним тестом на загальні антитіла). 179 сироваток були отримані від 115 підтверджених випадків середземноморської плямистої лихоманки, а 101 – від контрольної групи, у яких не було виявлено антитіл за допомогою еталонного методу. Узгодженість між латекс-аглютинацією *R. conorii* та мікроімунофлуоресцентним тестом становила 95 %. Чутливість та специфічність становили 96 % та 93 % відповідно. Отже, латекс-аглютинація є простішим та швидшим методом, ніж мікроімунофлуоресценція, і підходить як для скринінгу, так і для титрування антитіл до *R. conorii* (De La Fuente et al., 1989).

Латексна аглютинація знаходить широке застосування в клінічній діагностиці, дозволяючи швидко та надійно ідентифікувати різні патогени та захворювання. Одним з найпоширеніших застосувань є виявлення бактеріальних та вірусних інфекцій. Наприклад, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Neisseria meningitidis* можна ідентифікувати за допомогою тестів латексної аглютинації, спрямованих на специфічні бактеріальні антигени. Аналогічно, тести латексної аглютинації є цінними для виявлення вірусних антигенів, таких як ті, що пов'язані з грипом та респіраторно-синцитіальними вірусними інфекціями. Окрім інфекційних захворювань, латексна аглютинація використовується в діагностиці аутоімунних захворювань. Наприклад, за допомогою цієї методики можна виявити ревматоїдний фактор, антитіло, яке часто виявляється у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Крім того, латексна аглютинація відіграє важливу роль у визначенні групи крові та перехресному підборі для переливання крові, оскільки вона дозволяє ідентифікувати антигени групи крові за системою ABO та резус-фактором (Kaur, 2023).

Висновки.

Популярність аглютинації зумовлена її численними перевагами. По-перше, це швидкий тест, що робить його цінним у надзвичайних ситуаціях та для швидкого прийняття рішень. По-друге, методика є відносно простою та може бути виконана з використанням базового лабораторного обладнання, що зменшує потребу в спеціалізованому обладнанні. Ця простота робить її доступною для лабораторій з обмеженими ресурсами. Крім того, більшість тестів аглютинації є високоспецифічними та чутливими, забезпечуючи точні результати навіть при низьких концентраціях аналіту. Ці якості сприяють її широкому використанню в клінічних умовах. Крім того, реакція аглютинації є цінною в галузі мікробіології. Вона дозволяє швидко ідентифікувати та диференціювати види мікробних антигенів. Це допомагає в епідеміологічних дослідженнях.

З розвитком технологій очікуються удосконалення реакцій аглютинації. Дослідники вивчають інтеграцію нанотехнологій та методів молекулярної біології для підвищення чутливості та специфічності аналізу. Крім того, докладаються зусилля для розширення спектру доступних реагентів, щоб охопити ширший спектр патогенів та антигенів. Ці досягнення мають потенціал для подальшого покращення діагностичних можливостей реакцій аглютинації, що робить їх ще більш незамінним інструментом у медичних та біологічних дослідженнях.

Реакції аглютинації зарекомендували себе як універсальний та надійний діагностичний інструмент як у клінічних, так і в дослідницьких умовах. Завдяки своїй простоті, швидкості та точності аглютинація продовжує відігравати життєво важливу роль у сучасній охороні здоров'я та наукових дослідженнях.

References

- Al Dahouk, S., Tomaso, H., Nöckler, K., Neubauer, H., & Frangoulidis, D. (2003). Laboratory-based diagnosis of brucellosis – a review of the literature. Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 49(9-10), 487–505.
- Albert, I. P., Kato, C. D., Ikwap, K., Kakooza, S., Ngolobe, B., Ndoboli, D., & Tumwine, G. (2018). Comparison of rose bengal plate test, serum agglutination test, and indirect enzyme-linked immunosorbent assay in brucellosis detection for human and goat samples. *International Journal of One Health*, 4, 35+.
- Al-Tamimi, M., Altarawneh, S., Mustafa, M. A., El-sallaq, M., & Shihab P. (2024). Quantitative and equipment-free paper-based agglutination assay of bacterial cells. *Royal Society of Chemistry Advances*, 14, 20516–20528. <https://doi.org/10.1039/D4RA03001J>
- Barkay, O., Karakeçili, F., Binay, U. D., & Akyüz, S. (2024). Determining diagnostic sensitivity: a comparison of rose bengal test, coombs gel test, elisa and bacterial culture in brucellosis diagnosis – analyzing clinical effectiveness in light of inflammatory markers. *Diagnostics* (Basel), 14(14), 1546. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14141546>
- Bhaskar S., Banavaliker J. N., & Hanif, M. (2003). Large-scale validation of a latex agglutination test for diagnosis of tuberculosis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 39(3), 235–9. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00232-3](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00232-3)
- Bozděch, V. (1979). Latex reaction with toxoplasma antigen. *Angewandte Parasitologie*, 20(1), 1-8.
- Brandão, A. P., Camargo, E. D., da Silva, E. D., Silva, M. V., & Abrão, R. V. (1998). Macroscopic agglutination test for rapid diagnosis of human leptospirosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(11), 3138–42. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.11.3138-3142.1998>
- Büscher, P., Lejon V., Magnus, E., & Van Meirvenne, N. (1999). Improved latex agglutination test for detection of antibodies in serum and cerebrospinal fluid of *Trypanosoma brucei gambiense* infected patients. *Acta Tropica*, 73(1), 11–20. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(99\)00009-1](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(99)00009-1)
- Carlier, Y., & Wery, M. (1983). Current methods of immunologic diagnosis in parasitology. *Annales de Biologie Clinique*, 41(6), 435–444.
- Chaïka, N. A. (1982). Use of the latex agglutination test for the diagnosis of parasitic disease (review of the literature). *Meditsinskaia Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*, 60(2), 65–72.
- Charong, N., Kooltheat, N., & Plyduang, T. (2021). High-sensitivity detection of clinically significant red blood cell antibodies by the column agglutination technique. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(11), 1205–1214. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/140317>
- Chen, D. P., Wu, P. Y., & Lin, Y. H. (2023). Irregular Antibody Screening Using a Microdroplet Platform *Biosensors* (Basel), 13(9), 869. <https://doi.org/10.3390/bios13090869>
- Chen, D.-P., Chen, C., Wu, P.-Y., Lin, Y.-H., Lin, W.-T., & Yan, Y.-L. (2021). Micro-droplet platform for exploring the mechanism of mixed field agglutination in b₃ subtype. *Biosensors*, 11(8), 276. <https://doi.org/10.3390/bios11080276>
- Chima, J. C., & Onoviran, O. (1982). A passive hemagglutination test for detection of antibodies against *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* using glutaraldehyde-fixed sheep erythrocytes. *Veterinary Microbiology*, 7(4), 343–9. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(82\)90014-1](https://doi.org/10.1016/0378-1135(82)90014-1)
- Cho, D., Lee, J. S., Yazer, M. H., Song, J. W., Shin, M. G., Shin, J. H., Suh, S. P., Jeon, M. J., Kim, J. Y., Park, J. T., & Ryang, D. W. (2006). Chimerism and mosaicism are important causes of ABO phenotype and genotype discrepancies. *Immunohematology*, 22(4), 183–7.
- Choi, E. K., Gatenby, P. A., McGill, N. W., Bateman, J. F., Cole, W. G., & York, J. R. (1988). Autoantibodies to type II collagen: occurrence in rheumatoid arthritis, other arthritides, autoimmune connective tissue diseases, and chronic inflammatory syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 47(4), 313–22. <https://doi.org/10.1136/ard.47.4.313>
- Coombs, R. R. A. (1998). Historical note: past, present and future of the antiglobulin test. *Vox Sanguinis. The International Journal of Transfusion Medicine*, 74, 67–73. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.1998.7420067.x>
- Coombs, R. R. A., & Stoker M. G. P. (1951). Detection of Q fever antibodies by the antiglobulin sensitisation test. *Lancet*, 2(6671), 15–17. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(51\)93452-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)93452-6)
- Copur B., & Pasa O. (2022). The role of the serum tube agglutination test in the monitoring of human brucellosis: evaluation of post-treatment SAT titers. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 68(9), 1234–1239. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220269>

- Corbel, M. J., & Cullen, G. A. (1970). Differentiation of the serological response to *Yersinia enterocolitica* and *Brucella abortus* in cattle. *The Journal of Hygiene (Lond)*, 68(4), 519–30. <https://doi.org/10.1017/s0022172400042455>
- Cranage, M. P., Gurner, B. W., & Coombs, R. R. (1983). Glutaraldehyde stabilisation of antibody-linked erythrocytes for use in reverse passive and related haemagglutination assays. *Journal of Immunological Methods*, 64(1–2), 7–16. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90378-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90378-2)
- De La Fuente, L., Anda, P., & Rodriguez, I. (1989). Evaluation of a latex agglutination test for *Rickettsia conorii* antibodies in seropositive patients. *Journal of Medical Microbiology*, 28(1), 69–72. <https://doi.org/10.1099/00222615-28-1-69>
- Dhanalakshmi, S., Meenachi, C., & Parija, S. C. (2016). Indirect haemagglutination test in comparison with ELISA for detection of antibodies against invasive amoebiasis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(8), DC05–8. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/21566.8326>
- Díaz, R., Casanova, A., Ariza, J., & Moriyón, I. (2011). The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(4), e950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000950>
- Dumas, N., Kawai, K., Bessièrès, M. H., & Séguéla, J. P. (1983). Latex agglutination reaction for the diagnosis of toxoplasmosis. *Annales de Biologie Clinique*, 41(2), 145–150.
- Ebrahimi Fana, S., Paknejad, M., & Aminian, M. (2021). Paper based analytical devices for blood grouping: a comprehensive review. *Biomedical Microdevices*, 23(3), 34. <https://doi.org/10.1007/s10544-021-00569-w>
- Edwards, S., Chasey, D., Napthine, P., Banks, J., Hewitt-Taylor, C., & Cranage, M. P. (1987). A comparison of three rapid diagnostic methods for the detection of rotavirus infection in calves. *Veterinary Microbiology*, 13(1), 19–25. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(87\)90094-0](https://doi.org/10.1016/0378-1135(87)90094-0)
- El Harith, A., Osman, H. A., Mansour, D., Semiao-Santos, S. J., & Abass, E. (2025). Direct agglutination test: Evolution and significance as a simple and safe alternative to tissue aspiration procedures in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *PLoS One*, 20(6): e0319118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319118>
- Flamm, H. (2009). 110 Jahre agglutinationsreaktionen nach Gruber und Widal: die prioritätenstreite von pfeiffer, gruber und widal [100 years Gruber and Widal agglutination reactions: the priority dispute between Pfeiffer, Gruber and Widal]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 121(11–12), 417–23. German. <https://doi.org/10.1007/s00508-009-1192-9>
- Freeman, S., Clark, L., & Dumas, N. (1983). Evaluation of a latex agglutination test for detection of antibodies to rubella virus in selected sera. *Journal of Clinical Microbiology*, 18(1), 197–8. <https://doi.org/10.1007/s00508-009-1192-9>
- Garg, S., Saini, N., Bedi, R. K., & Basu, S. (2017). Comparison of micro column technology with conventional tube methods for antibody detection. *Journal of Laboratory Physicians*, 9(2), 95–99. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199627>
- Ghosh, S., Aggarwal, K., U, V. T., Nguyen, T., Han, J., & Ahn, C. H. (2020). A new microchannel capillary flow assay (MCFA) platform with lyophilized chemiluminescence reagents for a smartphone-based POCT detecting malaria. *Microsystems & Nanoengineering*, 6, 5. <https://doi.org/10.1038/s41378-019-0108-8>
- Guedes, I. B., Souza, G. O., de Paula Castro, J. F., de Souza Filho, A. F., de Souza Rocha, K., Gomes, M. E. T., de Moraes, C. C. G., & Heinemann, M. B. (2019). Development of a pooled antigen for use in the macroscopic slide agglutination test (MSAT) to detect Sejroe serogroup exposure in cattle. *The Journal of Microbiological Methods*, 166, 105737. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2019.105737>
- Hammond, G. W., Ahluwalia, G. S., & Hazelton P. R. (1984). Detection of human rotaviruses in fecal specimens by a commercial latex-agglutination test. *The Journal of Infectious Diseases*, 149(6), 1021. <https://doi.org/10.1093/infdis/149.6.1021>
- Hampp, E. G. (1947). Bacteriologic investigations of the oral spirochetal flora in ulcerative stomatitis (Vincent's infection). *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*, 33(9), 666–674. [https://doi.org/10.1016/0096-6347\(47\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0096-6347(47)90118-X)
- Hanafiah, M., Sutriana, A., Helmi, T. Z., Fajriah, R., Mulyana, H., Sabila, C. N., & Dewantara, N. (2025). Epidemiological study of the serology and geographic distribution of abortion causative agents in aceh cows in Indonesia. *Open Veterinary Journal*, 15(4), 1702–1712. <https://doi.org/10.5455/ovj.2025.v15.i4.22>

- Hossain, A., Bolbol, A. S., Chowdhury, M. N., & Bakir, T. M. (1989). Indirect haemagglutination (IHA) test in the serodiagnosis of amoebiasis. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology*, 33(1), 91-7.
- Huet, M., Cubizolles, M., & Buhot, A. (2018). Red blood cell agglutination for blood typing within passive microfluidic biochips. *High-Throughput*, 7(2), 10. <https://doi.org/10.3390/ht7020010>
- Kaur, P. (2023). Latex agglutination: useful diagnostic tool in medicine and biology. *Journal of Immunological Techniques and Infectious Diseases*, 12(2).
- Kerr, W. R., Payne, D. J., Robertson, L., & Coombs, R. R. (1967). Immunoglobulin class of Brucella antibodies in human sera. *Immunology*, 13(2), 223-5.
- Khurana, S. K., Sehrawat, A., Tiwari, R., Prasad, M., Gulati, B., Shabbir, M. Z., Chhabra, R., Karthik, K., Patel, S.K., Pathak, M., Iqbal Yattoo, M., Gupta, V. K., Dhama, K., Sah, R., & Chaicumpa, W. (2021). Bovine brucellosis – a comprehensive review. *"Vet Q"[jour]*, 41(1), 61–88. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1868616>
- Klimov, A., Balish, A., Veguilla, V., Sun, H., Schiffer, J., Lu, X., Katz, J. M., & Hancock, K. (2012). Influenza virus titration, antigenic characterization, and serological methods for antibody detection. *Methods in Molecular Biology*, 865, 25–51. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-621-0_3
- Koçman, E. E., Erensoy, M. S., Taşbakan, M., & Çiçeklioğlu, M. (2018). Comparison of standard agglutination tests, enzyme immunoassay, and Coombs gel test used in laboratory diagnosis of human brucellosis. *Turkish journal of medical sciences*, 48(1), 2–67. <https://doi.org/10.3906/sag-1707-122>
- Kumar, A., Congeni, B. L., & Nankervis, G. A. (1980). Latex agglutination test for rapid detection of bacterial antigens in body fluids. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 10(5), 377–82.
- León, P., de Ory, F., & Domingo, C. (1988). Evaluation of a latex agglutination test for screening antibodies to rubella virus. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 7, 196–199 (1988). <https://doi.org/10.1007/bf01963081>
- Liana, D. D., Raguse, B., Gooding, J. J., & Chow, E. (2012). Recent advances in paper-based sensors. *Sensors (Basel)*, 2(9), 11505–26. <https://doi.org/10.3390/s120911505>
- Luo, Yi., Joung, H.-A., Esparza, S., & Rao, J. (2021). Quantitative particle agglutination assay for point-of-care testing using mobile holographic imaging and deep learning. *Lab on a Chip*. 21(18). <https://doi.org/10.1039/D1LC00467K>
- Malik, R., McPetrie, R., Wigney, D. I., Craig, A. J. & Love, D. N. (1996). A latex cryptococcal antigen agglutination test for diagnosis and monitoring of therapy for cryptococcosis. *Australian Veterinary Journal*, 74(5), 358–364. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1996.tb15445.x>
- Memish, M. Z. A., Almuneef, M., Mah, W., Qassem, L. A., & Osoba, A. O. (2018). Comparison of the brucella standard agglutination test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 44(2), 129–132. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(02\)00426-1](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(02)00426-1)
- Mikhailov, M. M., Gunashev, S. A., Yanikova, E. A., Halikov, A. A., & Bulashev, A. K. (2024). Indirect hemagglutination assay for diagnosing brucellosis: Past, present, and future. *Veterinary World*, 17(4), 811–819. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.811-819>
- Mittal, K. R., Higgins, R., & Lariviere, S. (1982). Evaluation of slide agglutination and ring precipitation tests for capsular serotyping of *Haemophilus pleuropneumoniae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 15(6), 1019–23. <https://doi.org/10.1128/jcm.15.6.1019-1023.1982>
- Mohan, A., Saxena, H. M., & Malhotra, P. (2016). A comparison of titers of anti-Brucella antibodies of naturally infected and healthy vaccinated cattle by standard tube agglutination test, microtiter plate agglutination test, indirect hemagglutination assay, and indirect enzyme-linked immunosorbent assay. *Veterinary World*, 9(7), 717–22. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.717-722>
- Mohseni, K., Mirnejad, R., Piranfar, V., & Mirkalantari, S. (2017). A comparative evaluation of ELISA, PCR, and serum agglutination tests for diagnosis of brucella using human serum. *Iranian Journal of Pathology*, 12(4), 371–376.
- Najibullah, M., Lakshmanasami, G., Bharathy, S. & Kannan, P. (2014). Milk ring test for spot identification of *brucella abortus* infection in single cow herds. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 1(2), 70–72.
- Noble, P. S., & Baumgartner L. (1926). Studies on the dick test and agglutination reaction in a series of university students. *The Journal of Immunology*, 11(4), 323–330. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.11.4.323>

- Novaretti, M. C., Jens, E., Pagliarini, T., Bonifacio, S. L., Dorlhiac-Llacer, P. E., & Chamone, D. A. (2004). Comparison of conventional tube test technique and gel microcolumn assay for direct antiglobulin test: a large study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 18(5), 255–8. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.20033>
- OIE. Bovine brucellosis. OIE Manual of Standards for Diagnostic Test and Vaccines (5th ed.). 2004.
- Ortika, B. D., Habib, M., & Dunne, E. M. (2013). Production of latex agglutination reagents for pneumococcal serotyping. *BMC Research Notes*, 6, 49. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-49>
- Oyamada, Y., Ozuru, R., Masuzawa, T., Miyahara, S., Nikaido, Y., Obata, F., Saito, M., Villanueva, S. Y. A. M., & Fujii, J. (2021). A machine learning model of microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *PLoS One*, 16(11), e0259907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259907>
- Plapp, F. V., Sinor, L. T., & Rachel, J. M. (1989). The evolution of pretransfusion testing: from agglutination to solid-phase red cell adherence tests. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 27(2), 179–209. <https://doi.org/10.3109/10408368909106593>
- Rahman, M. S., Jahan, N., Hossain, M. A., Uddin, M. J., Shil, N. K., Islam, K. B. M. S., Ahasan, Md. S., Rahman, A. K. M. A. & Song, H.-J. (2008). Tube agglutination test is superior than other serological tests for diagnosis of brucellosis in small ruminants. *The Korean Journal of Veterinary Service*, 31(4), 493–496.
- Rai, G. P., Agarwal, G. S., & Venkateswaran, K. S. (1992). Indirect haemagglutination test for the serodiagnosis of brucellosis using stabilised sheep red blood cells. *"Zentralbl Bakteriologie"*[jour], 277(2), 188–92. [https://doi.org/10.1016/s0934-8840\(11\)80612-2](https://doi.org/10.1016/s0934-8840(11)80612-2)
- Ramos, C. A., Araújo, F. R., Santos, R. C., Melo, E. S., Sousa, L. C., Vidal, C. E., Guerra, N. R., & Ramos, R. A. (2014). Development and assessment of a latex agglutination test based on recombinant MSP5 to detect antibodies against *Anaplasma marginale* in cattle. *The Brazilian Journal of Microbiology*, 45(1), 199–204. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822014005000039>
- Ray, K., Grover, S. S., & Chowdhuri, A. N. (1984). Latex agglutination test for pertussis antibody status of children before & after vaccination. *The Indian Journal of Medical Research*, 79, 180–6.
- Reis, KJ, Chachowski, R, Cupido, A, Davies, D, Jakway, J, & Setcavage, TM. (1993). Column agglutination technology: the antiglobulin test. *"Transfusion"*[jour], 33(8), 639–43. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1993.33893342744.x>
- Rowe, T., Abernathy, R. A., Hu-Primmer, J., Thompson, W. W., Lu, X., Lim, W., Fukuda, K., Cox, N. J., & Katz, J. M. (1999). Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(4), 937–43. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.4.937-943.1999>
- Sawierucha, J., Posset, M., Hähnel, V., Johnson, C. L., Hutchinson, J. A., & Ahrens, N. (2018). Comparison of two column agglutination tests for red blood cell antibody testing. *PLoS One*, 13(12), e0210099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210099>
- Senthilkumar, T., Subathra, M., Phil, M., Ramadass, P., & Ramaswamy, V. (2008). Rapid serodiagnosis of leptospirosis by latex agglutination test and flow-through assay. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(1), 45–9. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.38857>
- Shariff, M., & Parija, S. C. (1993). Co-agglutination (Co-A) test for circulating antigen in hydatid disease. *Journal of Medical Microbiology*, 38(6), 391–4. <https://doi.org/10.1099/00222615-38-6-391>
- Sharp O. T. (1956). The sensitized sheep cell agglutination reaction in rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 44(6). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-44-6-1270>
- Shastri, S., Murugesan, M., & Bhat, S. (2014). Mixed field agglutination: Unusual causes and serological approach. *Asian Journal of Transfusion Science*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.126680>
- Spada, E., Perego, R., Baggiani, L., & Proverbio, D. (2020). Comparison of conventional tube and gel-based agglutination tests for ab system blood typing in cat. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 312. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00312>
- Storch, G. A. & Myers, N. (1984). Latex-agglutination test for rubella antibody: validity of positive results assessed by response to immunization and comparison with other tests. *The Journal of Infectious Diseases*, 149(3), 459–464. <https://doi.org/10.1093/infdis/149.3.459>
- Tanriverdi, E. S., Duman, Y., Bag, H. G. G., & Tekerekoglu M. S. (2021). Comparison the serologic tests used in the diagnosis of brucellosis; brucellacapt, brucella coombs gel, and brucella coombs tube agglutination tests, *Annals of Medical Research*, 28(2), 0347–0351.
- Thornley, M. J., Lusher M., Scott M. L., Coombs R. R. A., Evans, R. T., Thomas, B. J. & Taylor-Robinson D. (1983). Characterization of a monoclonal antibody to the group antigen of *Chlamydia* spp. and

- its use for antigen detection by reverse passive hemagglutination and indirect immunofluorescence. *FEMS Microbiology Letters*, 17(1-3), 45–49.
- Unsworth, D. J., Kieffer, M., Holborow, E. J., Coombs, R. R., & Walker-Smith, J. A. (1981). IgA anti-gliadin antibodies in coeliac disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 46(2), 286–93.
- Van Aert, A., Brioen, P., Dekeyser, P., Uytterhaegen, L., Sijens, R. J., & Boeyé, A. (1984). A comparative study of ELISA and other methods for the detection of Brucella antibodies in bovine sera. *Veterinary microbiology*, 10(1), 13–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90052-x](https://doi.org/10.1016/0378-1135(84)90052-x)
- Watt, G., Alquiza, L. M., Padre I. P., Tuazon, M. L., & Laughlin, L. W. (1988). The rapid diagnosis of leptospirosis: a prospective comparison of the dot enzyme-linked immunosorbent assay and the genus-specific microscopic agglutination test at different stages of illness. *The Journal of Infectious Diseases*, 157(4), 840–842. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.4.840>
- Wijedoru, L., Mallett, S., & Parry, C. M. (2017). Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), CD008892. doi: 10.1002/14651858.CD008892
- Wilson, M. M., & Merrified, E. V. (1951). The antiglobulin (Coombs) test in brucellosis. *Lancet*, 2(6690), 913–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(51\)91875-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)91875-2)