

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Original Articles

Научная статья

УДК 616.92/93

DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.020-032

МНОГОФАКТОРНАЯ ОЦЕНКА СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ К SARS-COV-2 В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ COVID-19 СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ПОДОЛЬСКОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ

Ж. Ю. Сапожкова^{1, 2}, Г. А. Милованова³, М. А. Смердова^{4, 5}, О. И. Пацап^{6, 7}¹Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com²Подольский диагностический центр, клинично-диагностическая лаборатория, Подольск, Россия³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, g.milovanova2018@gmail.com⁴АО «Вектор-Бест-Европа», Москва, Россия, smerdova@ngs.ru⁵ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», Москва, Россия⁶ГББУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, патологоанатомическое отделение, Москва, Россия, cleosnake@yandex.ru⁷Научно-образовательный ресурсный центр инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Цель. Оценка уровня и структуры серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Подольского городского округа МО в эпидемическом периоде COVID-19.

Материалы и методы. В период с февраля по июнь 2022 г. было обследовано триста двенадцать (312) добровольцев из городского округа (г.о.) Подольск Московской области (МО), возраст которых составил от 6 до 80 лет. Все добровольцы были разделены на 5 групп в зависимости от ковид-статусов (КС): **группа 1** – невакцинированные-переболевшие, нВ-ПБОЛ, 106 человек; **группа 2** – вакцинированные-непереболевшие, В-нПБОЛ, 32 человека; **группа 3** – переболевшие-вакцинированные, ПБОЛ-В (гибридные), 104 человека; **группа 4** – вакцинированные-переболевшие, В-ПБОЛ, 68 человек; **группа 5** – невакцинированные-непереболевшие, нВ-нПБОЛ, 2 человека.

Образцы сыворотки крови исследовали с помощью набора реагентов для иммуноферментного количественного определения специфического иммуноглобулина G (IgG) к RBD S-белка SARS-CoV-2 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты анализа выражали в международных единицах стандарта ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) – BAU «binding antibody units» («единицы связывающих антител»). Статистическую обработку результатов проводили с помощью GraphPad Prism 8.0.1 и Microsoft® Excel® для Microsoft 365 MSO (версия 2201 Сборка 16.0.14827.20158), использовали коэффициент корреляции Пирсона для параметрической статистики, описательную статистику, тест Вилкоксона для непараметрической статистики.

Результаты. Два (2) добровольца (2/312 = 1 %) из 5-й группы были серонегативные. Триста десять (310) обследуемых добровольцев из 1 – 4-й групп были серопозитивные (310/312 = 99 %), тем самым определяя долю общей серопревалентности в 99 % с уровнем защитных антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 в диапазоне от 19,3 до 42 510 BAU/ml (в среднем 3827 BAU/ml, медиана 1990 BAU/ml, $p < 0,0001$). В структуре общей серопревалентности отмечены: 1) естественная, представленная 89,7 % всех реконвалесцентов (278/310 = 89,7 %) из групп 1, 3 и 4; 2) искусственная, представленная в 65,8 % всех вакцинированных добровольцев из 2, 3, 4-й групп (204/310 = 65,8 %); 3) смешанная, представленная в 55,5 % (172/310 = 55,5 %) из групп 3 и 4.

В 3-й группе серопозитивных добровольцев у 87 человек (87/104 = 83,7 %) уровень антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 был в диапазоне от 500 до 42510 BAU/ml; в этой группе установлена умеренная прямая зависимость факта подтверждения COVID-19 от анамнестических данных о болезни ($r = 0,4$, $p < 0,0001$).

Выводы. В обследуемой популяции жителей г.о. Подольск МО отмечен уровень общей серопревалентности 99 %, в структуре которой 89,7 % составила естественная; в 65,8 % – искусственная; в 55,5 % – смешанная серопревалентности. Представленные данные могут отражать высокий уровень сероконверсии среди отдельного региона МО.

Высокий, очень высокий и гипериммунный ответ к SARS-CoV-2 преобладал у добровольцев с КС ПБОЛ-В (гибридные), что составило от 500 до >26 000 BAU/ml, достигая максимума в 42 500 BAU/ml. В группах 1 – 4 зависимость между полом, возрастом, степенью тяжести заболевания, фактом и количеством этапов вакцинации, технологией изготовления вакцины, временем, прошедшим с момента болезни, и уровнем защитных антител не имела диагностической значимости ввиду слабой прямой или обратной корреляционной зависимости от перечисленных факторов ($r = -0,3, p < 0,0001$; $r = -0,2, p < 0,0001$; $r = 0,3, p < 0,0001$).

Ключевые слова: антитела, антитела к спайк-белку, SARS-CoV-2-IgG, RBD, BAU, серопревалентность, серопревалентность.

Для цитирования: Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Смердова М.А., Пацап О.И. Многофакторная оценка серопревалентности к SARS-CoV-2 в эпидемическом периоде COVID-19 среди жителей Подольского городского округа, Московская область // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 4. С. 20 – 32. DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.020-032

Research Article

MULTIFACTOR ESTIMATION OF SEROPREVALENCE TO SARS-COV-2 AMONG RESIDENTS OF THE MOSCOW REGION IN PODOLSK DISTRICT DURING THE COVID-19 EPIDEMIC PERIOD

Zh. Yu. Sapozhkova^{1, 2}, G. A. Milovanova³, M. A. Smerdova^{4, 5}, O. I. Patsap^{6, 7}

¹International Cytology School & Innovatory Medical School, Moscow, Russia

²Podolsk Diagnostic Center, Medical Laboratory, Podolsk, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁴Vector-Best-Europe CJSC, Moscow, Russia

⁵Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

⁶Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Pathology Department, Moscow, Russia

⁷Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis (Molecular Morphology), FSAOU VO "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia

Objectives was to measure the level and to identify the structure of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of Podolsk district in Moscow Region during the COVID-19 epidemic period.

Methods. The study was conducted between February and July 2022. Study participants were 312 volunteers from Podolsk city Moscow Region aged 6 – 80 years. A total of 312 volunteers were ranged in to five groups depending on a COVID-status (CoV-ST): group 1 – non-vaccinated-recovered, nV-Recover, 106 people; group 2 – vaccinated-non-contact, V-nC, 32 people; group 3 – recovered-then vaccinated (hybrid), R-V (hybrid), 104 people; group 4 – vaccinated-then contacted-recovered, V-R, 68 people; group 5 – non-vaccinated-non-contact, V-nC, 2 people. The amount of antibodies to SARS-CoV-2 was measured with an quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit for human blood serum tests for detecting a specific immunoglobulin G (IgG) antibodies to RBD S-protein SARS-CoV-2 (anti-IgG RBD S-protein SARS-CoV-2) with resulting a BAU "binding antibody units". The statistical processed an GraphPad Prism software (version 8.0.1) and Excel statistical package Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (verse 2201 16.0.14827.20158). The Pearson's rank correlation coefficient of parametric measure, descriptive statistics, Wilcoxon test for non-parametric statistics have been performed.

Results. While two (2/312 = 1 %) serum samples from volunteers of group 5 were negative in anti-IgG to RBD S-protein SARS-CoV-2, the three hundred ten (310/312 = 99 %) serum samples from volunteers of group 1 – 4 were positive demonstrating the level of anti-IgG to RBD S-protein SARS-CoV-2 from 19.3 to 42.510 BAU/ml (in average 3.827 BAU/ml, median 1.990 BAU/ml, $p < 0.0001$). The proportion of total structure of seroprevalence which presented by 89.7 % (278/310 = 89.7 %), 65.8 % (204/310 = 65.8 %) and 55.5 % (172/310 = 55.5 %) cases respectively was introduced by ill-induced, vaccine-induced, and mixed seroprevalences from groups 1, 3 and 4; 2, 3 and 4; 3 and 4 respectively. Blood serum from 87 (87/104 = 83.7 %) seropositive volunteers of group 3 presented by level of IgG antibodies to RBD S-protein SARS-CoV-2 ranged from 500 to 42.510 BAU/ml as well as a direct-moderate correlation between COVID-19-confirmation and volunteer's history was noted ($r = 0.4, p < 0.0001$).

Conclusion. A high, a highest and hyperimmune response to SARS-CoV-2 which was prevailed in volunteers with CoV-ST R-V (hybrid) and was detected from 500 to >26.000 BAU/ml reaching a maximum of 42.510 BAU/ml. These data can reflect a high level of seroconversion among a particular district of Moscow region. In groups 1 – 4 were not diagnostic significance

between factors such as gender, age, severity of disease, fact and vaccination shots, vaccine manufacturing technology, time elapsed since disease and level of protective antibodies due to poorly direct or inverse correlation ($r = -0.3$, $p < 0.0001$; $r = -0.2$, $p < 0.0001$; $r = 0.3$, $p < 0.0001$).

Key words: antibodies, anti-spike antibody unit, SARS-CoV-2-IgG, RBD, BAU, seroprevalence, seroprevalence.

For citation: Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Smerdova MA, Patsap OI. Multifactor Estimation of Seroprevalence to SARS-CoV-2 Among Residents of the Moscow Region in Podolsk District During the COVID-19 Epidemic Period. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022;2(4):20-32. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.020-032

Актуальность

Согласно электронному ресурсу Worldometer COVID-19. Coronavirus Pandemic на 27.07.2022 г. за весь период пандемии COVID-19 в мире зарегистрировано 577 477 668 случаев заболевания, выздоровевших 547 265 027 человек и 6 408 005 смертей. Россия занимает 9 место из 230 по количеству общего числа случаев [1].

По данным портала «Статистика коронавируса» на 27.07.2022 г., в России зафиксировано 18 379 583 случая заражения коронавирусом; общее число смертей от коронавирусной инфекции в России составляет 380 076 человек, уровень летальности 2,07%; подтвержденных случаев полного излечения 17 798 245 случаев (97,93 %) [2].

Наблюдается следующая динамика: в 2020 г. отмечено 727 162 случая заражения, из них выздоровевших 561 061, умерших 11 335 [3]; в 2021 г. было 6,9 млн заболевших и 184 тыс. смертей [1]. На протяжении всего периода пандемии COVID-19 наибольшая заболеваемость отмечена в Москве, Санкт-Петербурге и МО, учитывая высокую плотность населения в этих городах и их вовлеченность в транспортные коммуникации. Так, в МО на 27.07.2022 зарегистрировано 802 553 случая заражения (+11 255 новых случаев заболевания), выздоровевших 643 540 (+5946 новых случаев), умерших 13 469 (+34 новых случая), уровень летальности 2,07 % [2].

Иммунологи утверждают, что COVID-19 приводит к выработке защитных нейтрализующих антител в подавляющем большинстве случаев [4 – 7]. Так же существует устойчивое мнение о связи заболеваемости с серопревалентностью [8, 9].

В период 22.06.2020 по 11.07.2020 в рамках первого этапа широкомасштабной программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу COVID-19 среди населения Российской Федерации (РФ) было проведено серологическое исследование серопревалентности среди жителей МО к COVID-19 в период устойчивого снижения заболеваемости. Уровни се-

ропревалентности по отдельным округам МО были представлены два года назад в отчетной публикации; показатель рассчитывался только для районов с репрезентативными объемами выборки и варьировал от 12,1 % в г.о. Химки до 32,5 % в г.о. Подольск [10]. В этой связи изучение динамики серопревалентности к SARS-CoV-2 в период активного формирования коллективного иммунитета среди жителей г.о. Подольск представляется интересным для разработки прогноза развития эпидемиологической ситуации, планирования мероприятий по специфической и неспецифической профилактике в МО. Кроме того, серологические исследования способствуют выявлению иммунизированных лиц с высокими титрами вируснейтрализующих антител, плазма которых может быть использована при лечении пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

Настоящее популяционное исследование, где период отбора серологических образцов приходился на момент подъема заболеваемости, обусловленной штаммом коронавируса «omicron», B.1.1.529, может быть информативным в рамках этапов федеральной программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу COVID-19.

Цель исследования: оценка уровня и структуры серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди населения г.о. Подольск МО в эпидемическом периоде COVID-19.

Материалы и методы

На базе клинко-диагностической лаборатории Подольского диагностического центра, г.о. Подольск (научно-клиническая база Международной школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, г. Москва), в период с февраля по июль 2022 г. было обследовано триста двенадцать (312) добровольцев, из которых были 265 женщин и 47 мужчин. Возраст обследуемых составил от 6 до 80 лет (в среднем 45,34 года, медиана 45 лет). Отбор добровольцев для исследо-

вания проводился путем анкетирования и рандомизации. Все взрослые добровольцы подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Родители подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Критерием исключения являлась активная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 на момент обследования. Критерии включения подразумевали отсутствие возрастных и гендерных ограничений, а также наличие различных КС. Все добровольцы были разделены на 5 групп в зависимости от КС: **группа 1** – невакцинированные-переболевшие, **нВ-ПБОЛ**, 106 человек (20 мужчин и 86 женщин); **группа 2** – вакцинированные-непереболевшие, **В-нПБОЛ**, 32 человека (6 мужчин и 26 женщин); **группа 3** – переболевшие-вакцинированные, **ПБОЛ-В (гибридные)**, 104 человека (10 мужчин и 94 женщины); **группа 4** – вакцинированные-переболевшие, **В-ПБОЛ**, 68 человек (9 мужчин и 59 женщин); **группа 5** – невакцинированные-непереболевшие, **нВ-нПБОЛ**, 2 человека (1 мужчина и 1 женщина) (рис. 1).

Время от момента заболевания до обследования на 01.06.2022 г. у переболевших добровольцев из групп 1, 3, 4 составило от 4 до 36 месяцев (в среднем 11,34 месяца, медиана 8 месяцев, $p < 0,0001$); степень тяжести болезни варьировала от легкой (1) или средней (2) до тяжелой (3), превалировала средняя степень ($p < 0,0001$) (табл. 1, 2).

Искусственная иммунизация в группах 2, 3, 4 проводилась препаратами для вакцинации, основанными на различных технологиях – *векторной*: 1) Гам-Ковид-Вак/Спутник V, 2 компонента, 181 человек ($180/204 = 88,3\%$); 2) Гам-Ковид-Вак/Спутник Лайт, 1 компонент, 11 человек ($11/204 = 5,6\%$); *на основе матричной ДНК (мРНК)*: 3) Pfizer/BioNTech (BNT162b2), 2 человека ($2/204 = 1,0\%$); *инактивированной цельновирионной*: 4) Ковивак 7 ($7/204 = 3,5\%$); *на основе пептидных антигенов*: 5) Эпивак 3 ($3/204 = 1,6\%$). Преобладающее большинство составила вакцинация векторным препаратом. Среднее количество доз вакцинации на момент обследования было 2 (табл. 1, 2).

Для анализа использовали образцы сыворотки крови человека, которые хранились при температуре $2 - 8^\circ\text{C}$ не более 5 суток или при температуре -18°C и ниже, если требовалось более длительное хранение. После размораживания образцы тщательно перемешивали. Перед отбором биоматериала для исследования были соблюдены требования к условиям и процедурам ведения преаналитического этапа клинических лабораторных исследований в целях исключения или ограничения влияния эндогенных, экзогенных, ятрогенных и иных факторов, мешающих правильному отражению состояния внутренней среды обследуемых пациентов в результатах клинических лабораторных исследований, которые изложены в ГОСТ Р 53079.4–2008

«Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа».

Взятие, транспортирование и хранение исследуемого материала осуществляли согласно МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории», утвержденным Роспотребнадзором, и Рекомендациям «Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований», одобренным профильной комиссией Минздрава России по клинической лабораторной диагностике 30.05.2013.

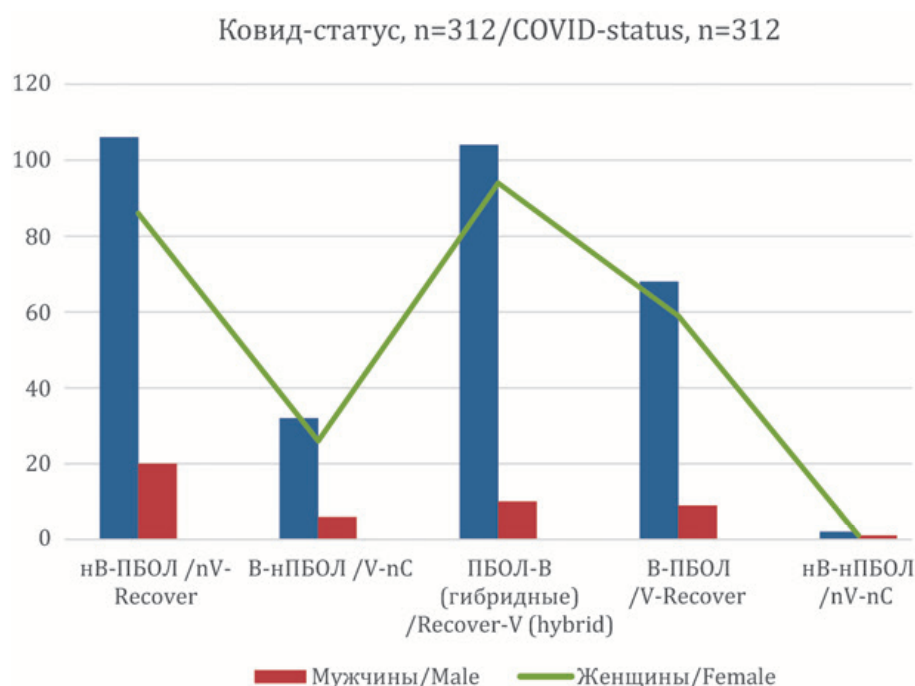


Рис. 1. Ковид-статус в группах обследуемых добровольцев, $n = 312$

Fig. 1. COVID-status in volunteer's groups, $n = 312$

Таблица 1 / Table 1

Описательная статистика исследуемых параметров, $n = 312$ Descriptive statistics of the studied parameters, $n = 312$

Количество, $n = 312$ / Number of values, $n = 312$	Возраст, лет / Age, years	Время от момента заболевания, мес, на 01.06.2022 / Time from the onset of the disease, month		Степень тяжести, 1 – легкая 2 – средняя 3 – тяжелая / Severity degree, 1 – light 2 – moderate 3 – severe	Количество этапов вакцинации / Vaccination shot		Вакцина (тип), 1 – Спутник V 2 – Спутник Лайт 3 – Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 4 – Ковивак 5 – Эпивак / Vaccine type, 1 – Sputnik V 2 – Sputnik Lite 3 – Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 4 – Kovivac 5 – Epivac
		Группы 1, 3, 4 / Groups 1, 3, 4	Группы 2, 5 / Groups 2, 5		Группы 2, 3, 4 / Groups 2, 3, 4	Группы 1, 5 / Groups 1, 5	
Минимум / Minimum	6	4	0	1	1	0	1
Максимум/ Maximum	80	36	0	3	2	0	5
Вариативный ряд / Range	74	32	0	2	1	0	4
Среднее / Mean	45,34	11,34	0	1,584	1,94	0	1,236

При проведении работ с клиническими образцами в лаборатории была обеспечена безопасность работы в соответствии с требованиями законодательства в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия (СанПиН 2.1.3684–21 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»; СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

Образцы сыворотки крови исследовали с помощью набора реагентов для иммуноферментного количественного определения антител IgG к SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия) (далее по тексту – набор), предназначенного для количественного определения IgG к поверхностному гликопротеину S SARS-CoV-2 (включая рецептор-связывающий домен – RBD) в сыворотке (плазме) крови человека методом твердофазного ИФА.

Измерение концентрации IgG проводили согласно инструкции производителя на автоматическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology, Inc., USA) путем измерения оптической плотности (ОП) растворов в лунках планшета при основной длине волны 405 нм [11]. Результаты анализа выражали в международных единицах BAU. Уровень специфических IgG < 10 BAU/ml расценивали как отрицательный результат количественного анализа.

При получении результатов анализа >500 BAU/ml в таких образцах при их подготовке для последующего измерения ОП проводили дополнительное разведение в 10 раз согласно инструкции производителя [11]. Вычисленное значение концентрации IgG к SARS-CoV-2 в этом случае умножали на коэффициент 10.

Если вновь ОП образца получалось >500 (при измерении на основной длине волны 405 нм), результат анализа расценивали как >5000 BAU/ml. Для определения концентрации IgG к SARS-CoV-2 в таких образцах повторяли анализ, проведя разведение исходной сыворотки дополнительно в 100 раз согласно инструкции производителя [11]. Вычисленное значение концентрации IgG к SARS-CoV-2 в этом случае умножали на коэффициент 100.

Таблица 2 / Table 2

Данные теста Вилкоксона для исследуемых параметров, $n = 312$ Wilcoxon test data for the studied parameters, $n = 312$

Количество, $n = 312$ / Number of values, $n = 312$	Возраст, лет / Age, years	Время от момента заболевания, мес, на 01.06.2022 / Time from the onset of the disease, month		Степень тяжести, 1 – легкая 2 – средняя 3 – тяжелая / Severity degree, 1 – light 2 – moderate 3 – severe	Количество этапов вакцинации / Vaccination shot		Вакцина (тип), 1 – Спутник V 2 – Спутник Лайт 3 – Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 4 – Ковивак 5 – Эпивак / Vaccine type, 1 – Sputnik V 2 – Sputnik Lite 3 – Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 4 – Kovivac 5 – Epivac
		Группы 1, 3, 4 / Groups 1, 3, 4	Группы 2, 5 / Groups 2, 5		Группы 2, 3, 4 / Groups 2, 3, 4	Группы 1, 5 / Groups 1, 5	
Теоретическая медиана / Theoretical median	0	0	0	0	0	0	0
Актуальная медиана / Actual median	45	8	0	2	2	0	1
Тест Вилкоксона / Wilcoxon Signed Rank Test							
Сумма рангов / Sum of signed ranks (W)	39 060	21 321	0	21 945	19 900	0	20 706
Значение P / P value (two tailed)	<0,0001	<0,0001	–	<0,0001	<0,0001	–	<0,0001
Значимость / Significant (alpha = 0.05)	Да	Да	–	Да	Да	–	Да
95 % конфиденци- альный интервал / Confidence interval	43,00 to 47,00	7,000 to 11,00	–	1,000 to 2,000	2,000	–	1,000
Актуальный конфиденциальный интервал / Actual confidence level	95,84	95,69	–	96,23	95,31	–	95,09

Статистическую обработку результатов проводили с помощью GraphPad Prism 8.0.1 и Microsoft® Excel® для Microsoft 365 MSO (версия 2201 Сборка 16.0.14827.20158), использовали коэффициент корреляции Пирсона для параметрической статистики, описательную статистику, тест Вилкоксона для непараметрической статистики.

Результаты

Два (2) добровольца ($2/312 = 1\%$) из 5-й группы были серонегативные. Триста десять (310) обследуемых были серопозитивные ($310/312 = 99\%$), что определяло долю общей серопревалентности в 99 %.

В структуре общей серопревалентности отмечены: 1) естественная серопревалентность, пред-

ставленная 89,7 % всех реконвалесцентов ($278/310 = 89,7\%$) из групп 1, 3 и 4 (переболели COVID-19, что было подтверждено наличием специфических антител класса G на S-белок (включая RBD) вируса SARS-CoV-2); 2) искусственная серопревалентность, представленная в 65,8 % ($204/310 = 65,8\%$) всех вакцинированных добровольцев из 2, 3, 4-й групп (вакцинировались от COVID-19, что было подтверждено наличием специфических антител класса G на S-белок (включая RBD) вируса SARS-CoV-2); 3) смешанная серопревалентность, представленная в 55,5 % ($172/310 = 55,5\%$) иммунизированных реконвалесцентами из групп 3 и 4 (переболели и вакцинировались от COVID-19, что было подтверждено наличием специфических антител класса G на S-белок (включая RBD) вируса SARS-CoV-2) (рис. 2).

Количество защитных антител к SARS-CoV-2 у трехсот десяти (310) серопозитивных добровольцев групп 1–4 наблюдалось в диапазоне от 19,3 до 42 510 BAU/ml (в среднем 3827 BAU/ml, медиана 1990 BAU/ml, $p < 0,0001$), что представлено в табл. 3, 4).

Уровни антител от 19,3 до 499 BAU/ml включительно, что расценивали как удовлетворительный иммунный ответ, наблюдались в группе 1 (нВ-ПБОЛ) у 32 добровольцев ($32/106 = 30,2\%$); в группе 2 (В-нП) у 6 добровольцев ($6/32 = 18,8\%$), в что в общем итоге составило 21,9 % ($68/310 = 21,9\%$) из всех серопозитивных добровольцев.

Таблица 3 / Table 3

Описательная статистика результатов уровня антител у добровольцев 1 – 4-й групп, $n = 310$

Descriptive statistics of antibody level results in volunteers of groups 1 – 4, $n = 310$

Количество, $n = 310$ / Number of values, $n = 310$	Количество антител, BAU/ml / Antibody levels, BAU/ml
Минимум / Minimum	19,3
Максимум / Maximum	42 510
Медиана / Median	1990
Вариативный ряд / Range	42 510
Среднее / Mean	3827

Структура общей серопревалентности, %, $n=310$ / Structure of Total Seroprevalence, %, $n=310$

Рис. 2. Структура общей серопревалентности к SARS-CoV-2, %, $n = 310$

Fig. 2. Structure of total seroprevalence to SARS-CoV-2, %, $n = 310$

Таблица 4 / Table 4

Данные теста Вилкоксона для исследуемых параметров 1 – 4-й групп, $n = 310$

Wilcoxon test data for the studied parameters of group 1 – 4, $n = 310$

Исследуемые параметры / Investigated parameters	Количество антител, BAU/ml / Antibody levels, BAU/ml
Актуальная медиана / Actual median	1990
Сумма рангов / Sum of signed ranks (W)	71 631
Значение P / P value (two tailed)	<0,0001
Значимость / Significant (alpha = 0.05)	Да
95 % конфиденциальный интервал / Confidence interval	3132 – 4521
Актуальный конфиденциальный интервал / Actual confidence level	96,03

Уровни антител от 500 до 5000 BAU/ml включительно, что расценивали как высокий иммунный ответ, наблюдались в группе 1 (нВ-ПБОЛ) у 60 человек (11 мужчин и 49 женщин), ($60/106 = 56,6\%$); в группе 2 (В-нП) – у 20 человек (4 мужчин и 16 женщин), ($20/32 = 62,5\%$); в группе 3 (П-В) – у 64 человек (6 мужчин и 58 женщин), ($64/104 = 61,5\%$) и в группе 4 (В-П) – у 48 человек

(5 мужчин и 43 женщины), ($48/68 = 70,6\%$), что в общем итоге составило 62% ($192/310 = 62\%$) из всех серопозитивных добровольцев.

Уровни антител от 5001 до 26 000 BAU/ml включительно, что расценивали как очень высокий иммунный ответ, наблюдались в группе 1 (нВ-ПБОЛ) у 14 человек (1 мужчины и 13 женщин), ($14/106 = 13,2\%$); в группе 2 (В-нПБОЛ) – у 5 человек (1 мужчины и 4 женщины), ($5/32 = 15,6\%$); в группе 3 (ПБОЛ-В) – у 18 человек (1 мужчины и 17 женщин), ($18/104 = 17,3\%$) и в группе 4 (В-ПБОЛ) – у 3 человек (1 мужчины и 2 женщины), ($3/68 = 4,4\%$), что в общем итоге составило $12,9\%$ ($40/310 = 12,9\%$) из всех серопозитивных добровольцев.

Максимальные уровни антител в сыворотке крови $> 26\ 000$ до 42 510 BAU/ml, что расценивали

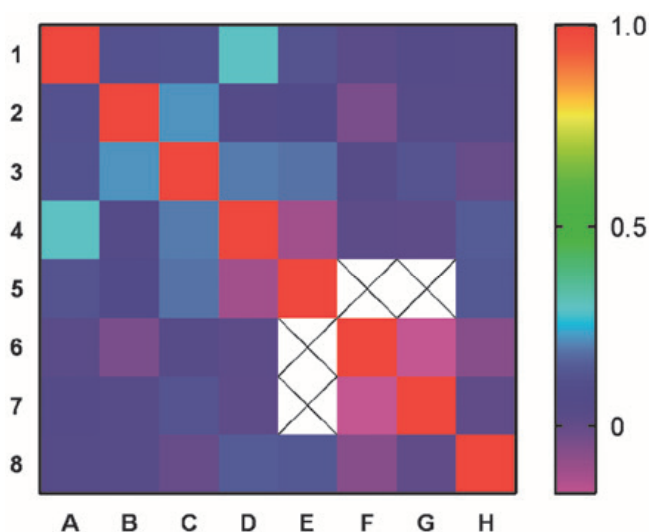
как гипериммунный ответ, обнаружены у 1 человека ($1/32 = 3,1\%$) (1 женщины) в группе 2 (В-нПБОЛ), у 5 человек ($5/104 = 4,8\%$) (2 женщин и 3 мужчин) – в группе 3 (ПБОЛ-В (гибридные)) и у 4 добровольцев ($4/68 = 5,9\%$) (3 женщин и 1 мужчины) – из группы 4 (В-ПБОЛ), что в общем итоге составило $3,2\%$ ($10/310 = 3,2\%$) из всех серопозитивных добровольцев (табл. 5).

Согласно результатам корреляционного анализа у серопозитивных добровольцев 1 – 4-й групп были установлены: слабая прямая корреляция между возрастом и тяжестью болезни ($r = 0,3$, $p < 0,0001$); слабая обратная корреляция между фактом вакцинации и степенью тяжести ($r = -0,2$, $p < 0,0001$); слабая обратная корреляция между количеством этапов вакцинации и технологией изготовления вакцины ($r = -0,2$, $p < 0,0001$), (рис. 3).

Таблица 5 / Table 5

Уровни антител у добровольцев 1 – 4-й групп, $n = 310$ Antibody levels in groups 1 – 4 of volunteers, $n = 310$

Количество, $n = 310$ / Number of values, $n = 310$	Уровни антител, BAU/ml / Antibody levels, BAU/ml				Итого / Total Rate, n ; %
Уровни антител, BAU/ml / Antibody levels, BAU/ml	19,3 – 499,0	500 – 5000	5001 – 26 000	$> 26\ 000$ до 42 510	
Группа 1, n ; % / Group 1, n ; %	32; 30,2	60; 56,6	14; 13,2	0; 00,0	106; 34,2
Группа 2, n ; % / Group 2, n ; %	6; 18,8	20; 62,5	5; 15,6	1; 3,1	32; 10,3
Группа 3, n; % / Group 3, n; %	17; 16,3	64; 61,5	18; 17,3	5; 4,8	104; 33,6
Группа 4, n ; % / Group 4, n ; %	13; 19,1	48; 70,6	3; 4,4	4; 5,9	68; 21,9
Итого / Total Rate, n; %	68; 21,9	192; 62,0	40; 12,9	10; 3,2	310; 100

Рис. 3. Корреляционная матрица изучаемых параметров, r , коэффициент Пирсона:

1, А – возраст, лет; 2, В – факт болезни;
3, С – время от момента заболевания, мес;
4, D – степень тяжести; 5, Е – вакцинация, факт проведения; 6, F – количество этапов вакцинации; 7, G – вакцина (метод изготовления);
8, H – количество антител, BAU/ml

Fig. 3. Correlation matrix of the studied parameters, r , Pearson coefficient:
1, A – age, years; 2, B – the fact of the disease;
3, C – time from the onset of the disease, month;
4, D – severity degree; 5, E – fact of vaccination;
6, F – vaccination shot; 7, G – vaccine (manufacturing method); 8, H – antibody level, BAU/ml

Таблица 6 / Table 6

Описательная статистика исследуемых параметров у добровольцев группы 3 (ПБОЛ-В (гибридные))
 Descriptive statistics of the studied parameters in group 3 volunteers (Recover-V(hybrid))

Количество, <i>n</i> = 104/ Number of values, <i>n</i> = 104	Возраст, лет / Age, years	Время от момента заболевания, мес, на 01.06.2022 / Time from the onset of the disease, month	Лабораторное подтверждение, да – 1, нет, неизвестно – 0 / Laboratory confirmation, yes – 1, no, unknown – 0	Степень тяжести, 1 – легкая 2 – средняя 3 – тяжелая / Severity degree, 1 – light 2 – moderate 3 – severe	Количество этапов вакцинации / Vaccination shot	Вакцина (тип), 1 – Спутник V 2 – Спутник Лайт 3 – Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 4 – Ковивак 5 – Эпивак / Vaccine type, 1 – Sputnik V 2 – Sputnik Lite 3 – Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 4 – Kovivac 5 – EpiVac
Минимум / Minimum	19	5	0	1	1	1
25 % Процен- тиль / Percentile	38	13	0	1	2	1
Медиана / Median	47	18	1	2	2	1
75 % Процен- тиль / Percentile	59	21	1	2	2	1
Максимум / Maximum	80	36	1	3	2	5
Вариативный ряд / Range	61	31	1	2	1	4
Среднее / Mean	47,61	17,43	0,6548	1,6	1,922	1,279

Ввиду того, что у 87 серопозитивных добровольцев ($87/104 = 28,1\%$) из 3-й группы уровень IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 был в диапазоне от 500 до $>26\,000$ BAU/ml, а также учитывая тот факт, что наибольший уровень серопозитивности от 26 000 до 42 510 BAU/ml среди всех четырех групп демонстрировало большинство добровольцев ($5/104 = 4,8\%$) из этой же группы (ПБОЛ-В (гибридные)), был проведен дополнительный статистический анализ.

Было установлено, что большую часть группы 3 составили женщины, возраст варьировал от 19 до 80 (в среднем 47,61 года, медиана 47 лет, $p < 0,0001$); время, прошедшее от момента болезни до обследования добровольцев этой группы, составило от 5 до 36 месяцев (в среднем 17,43 месяца, медиана 18 месяцев, $p < 0,0001$); у всех был лабо-

раторно подтвержден факт инфицирования SARS-CoV-2, степень тяжести варьировала от легкой до тяжелой с превалированием средней степени тяжести; все были иммунизированы преимущественно векторной вакциной (табл. 6).

При изучении взаимосвязи исследуемых параметров в группе 3 были выявлены: умеренная прямая корреляция между фактом подтверждения и анамнестическими данными о болезни ($r = 0,4$, $p < 0,0001$); слабая прямая корреляция между степенью тяжести заболевания и возрастом ($r = 0,3$, $p < 0,0001$); слабая прямая корреляция между степенью тяжести заболевания и количеством выработанных антител ($r = 0,3$, $p < 0,0001$); слабая обратная корреляция между степенью тяжести заболевания и полом (т.е. женщины переносят болезнь легче) ($r = -0,3$, $p < 0,0001$);

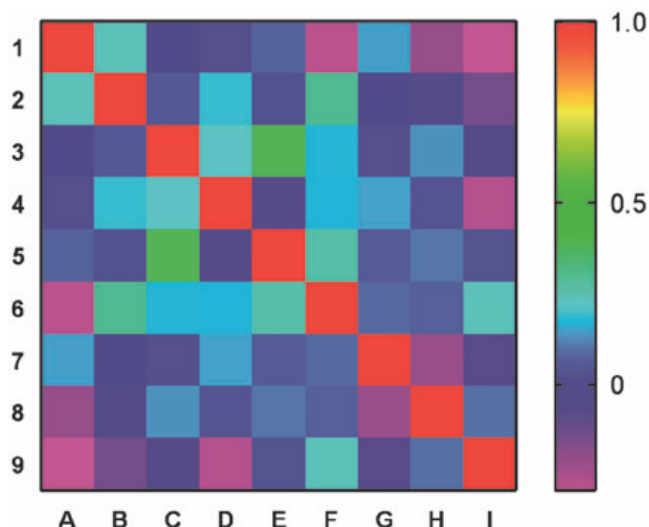


Рис. 4. Корреляционная матрица изучаемых параметров в группе 3, r , коэффициент Пирсона:

1, А – пол; 2, В – возраст; 3, С – факт болезни;
4, D – время от момента заболевания, мес;
5, E – факт лабораторного подтверждения;
6, F – степень тяжести; 7, G – количество этапов вакцинации; 8, H – вакцина (метод изготовления);
9, I – количество антител, BAU/ml

Fig. 4. Correlation matrix of the studied parameters in group 3, r , Pearson coefficient:

1, A – gender; 2, B – age, years; 3, C – the fact of the disease; 4, D – time from the onset of the disease, month; 5, E – fact of laboratory confirmation; 6, F – degree of severity; 7, G – vaccination shot; 8, H – vaccine (manufacturing method); 9, I – antibody level, BAU/ml

слабая обратная корреляция между временем, прошедшим с момента болезни и количеством антител (т.е. чем меньше прошло времени с момента болезни, тем больше выработанных антител) ($r = -0,3$, $p < 0,0001$); а также слабая обратная корреляция между полом и количеством выработанных антител (т.е. у женщин антител вырабатывалось меньше, чем у мужчин) ($r = -0,3$, $p < 0,0001$), (см. рис. 4).

Обсуждение

Настоящее популяционное исследование в реальном времени позволило предположить рабочую гипотезу о высоком уровне серопревалентности у населения спустя 3 года с начала пандемии COVID-19. Обследование населения МО, представленного в настоящей работе в основном жителями г.о. Подольск, показало, что уровень смешанной серопревалентности среди всех категорий обследуемых добровольцев составил 99 %, что расценивается как высокий. Исследование позволило установить, что на уровень серопревалентности к коронавирусу оказывает влияние сочетанный факт реконвалесценции и вакцинации, что показано на 3-й и 4-й группах добровольцев с высоким, очень высоким и гипериммунным ответом.

Согласно результатам корреляционного анализа в группах 1 – 4 можно с низкой долей вероятности предположить, что чем старше обследуемый, тем тяжелее протекает заболевание; у вакцинированных заболевание протекает легче; у добровольцев, привитых векторным препаратом, на момент обследования количество этапов вакцинации было проведено больше, чем у добровольцев, привитых другими типами вакцин.

С низкой долей вероятности также можно предположить, что чем старше респонденты с КС

ПБОЛ-В (гибридные), тем они тяжелее могут переносить заболевание; чем тяжелее протекает заболевание, тем уровень защитных антител может быть выше; женщины могут переносить болезнь легче; чем меньше времени прошло с момента начала болезни, тем может быть выше уровень защитных антител; у женщин антитела могут вырабатываться хуже, чем у мужчин.

Полученные в настоящей работе результаты могут коррелировать с результатами предыдущего нашего исследования, выполненными на небольшой когорте добровольцев (14 человек) [12]. Была показана более выраженная (умеренная) прямая корреляция между форматом вакцинации и технологией изготовления препарата – большее количество этапов вакцинации были связаны с векторной вакциной; между возрастом и статусом исследуемого – лица средней и старшей возрастной категории в большинстве имели КС ПБОЛ-В (гибридные). Была показана более выраженная (умеренная) обратная корреляция между полом и уровнем защитных антител – у женщин концентрация защитных антител несколько меньше, чем у мужчин.

Более выраженная корреляция, вероятнее всего, имела место быть ввиду недостаточной репрезентативности исследуемой выборки.

Считают, что инфекция способна к самоуничтожению, если уровень серопревалентности достигает 60 – 70 % и более [9, 13]. Согласно результатам настоящего исследования можно предположить гипотезу, что высокий уровень серопревалентности у жителей г.о. Подольск МО способен остановить заражение SARS-CoV-2. Существует мнение, что прогресс в борьбе с пандемией замедляется из-за появления вариантов, которые более трансмиссивны и более устойчивы к антителам [14, 15].

Так, во время очередной вспышки (на момент публикации настоящего исследования) нового штамма коронавируса «кентавр» ВА 2.75 (два и три четверти) на базе клинико-диагностической лаборатории ООО «Подольский диагностический центр» ежедневно обнаруживается от 3 – 12 % положительных результатов ПЦР-теста на РНК к SARS-CoV-2 у серопозитивных пациентов, что может свидетельствовать о персистировании новой коронавирусной инфекции и возможности реинфицирования серопозитивного населения. Поскольку точный диапазон концентрации противовирусных антител для стойкой иммунной защиты организма человека против SARS-CoV-2 по-прежнему остается предметом научных исследований и массовых дискуссий, можно предположить, что для снижения риска осложнений и тяжести заболевания может иметь место эффективная коллективная искусственная иммунизация населения против мутирующих штаммов коронавируса.

Настоящее исследование имеет ограничение – несбалансированное распределение по полу с преобладанием женщин, что отражает рандомизированный характер настоящего популяционного исследования. Тем не менее, как упоминалось выше, результаты работы показывают слабую корреляционную гендерную связь в иммунном ответе.

Выводы

В обследуемой популяции жителей г.о. Подольск МО отмечен уровень общей серопревалентности 99 %, в структуре которой 89,7 % составила естественная; в 65,8 % – искусственная; в 55,5 % – смешанная серопревалентности. Высокий, очень высокий и гипериммунный ответ к SARS-CoV-2 преобладал у добровольцев с КС ПБОЛ-В (гибридные), что составило от 500 до >26 000 BAU/ml, достигая максимума в 42 510 BAU/ml. В группах 1 – 4 зависимость между полом, возрастом, степенью тяжести заболевания, фактом и количеством этапов вакцинации, технологией изготовления вакцины, временем, прошедшим с момента болезни, и уровнем защитных антител не имела диагностической значимости ввиду слабой прямой или обратной корреляционной зависимости от перечисленных факторов ($r = -0,3$, $p < 0,0001$; $r = -0,2$, $p < 0,0001$; $r = 0,3$, $p < 0,0001$). Представленные данные могут отражать высокий уровень сероконверсии среди отдельного региона МО.

Список литературы

1. Worldometer COVID-19. Coronavirus Pandemic. Доступно по: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Ссылка активна на 27 июля 2022.
2. Статистика коронавируса. Доступно по: <https://coronavirus-monitor.ru/>. Ссылка активна на 27 июля 2022.
3. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 5. С. 392-400.
4. Atyeo C., Fischinger S., Zohar T., et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival // Immunity. 2020. Vol. 53, N 3. P. 524-532 e4.
5. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // Nature. 2021. Vol. 591, N 7851. P. 639-644.
6. Isho B., Abe K.T., Zuo M., et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients // Science Immunology. 2020. Vol. 5, N 52. P. eabe5511.
7. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients // Science Immunology. 2020. Vol. 5, N 52. P. eabe0367.
8. Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic // Vaccines (Basel). 2020. Vol. 8, N 2. P. 236. DOI: 10.3390/vaccines8020236
9. Gomes M.G.M., Ferreira M.U., Corder R.M., et al. Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold // Journal of Theoretical Biology. 2022. Vol. 540, N 111063.
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Структура серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди жителей Московской области в период эпидемической заболеваемости COVID-19 // Инфекционные болезни. 2020. Т. 18, № 4. С. 17-26.
11. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 (АО «Вектор-Бест»).
12. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Пацап О.И. Результативность естественной и искусственной иммунизации против новой коронавирусной инфекции у лиц, контактных с заболевшими COVID-19. Клинические наблюдения // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 1. С. 4-16. DOI: 10.14489/lcmp.2022.01.pp.004-016
13. Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic // Vaccines (Basel). 2020. Vol. 8, N 2. P. 236.
14. Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C., et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2

lineage B.1.1.7 in England // *Science*. 2021. Vol. 372, N 6538. P. eabg3055.

15. Wang Z., et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants // *Nature*. 2021. Vol. 592. P. 616-622.

References

1. Worldometer COVID-19. Coronavirus Pandemic [Internet]. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: 27 Jul 2022.

2. Statistics of Coronavirus. (Cited 27 Jul 2022). [Internet]. Available at: <https://coronavirus-monitor.ru>. Accessed: 27 Jul 2022.

3. Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, et al. Distribution of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of the Tyumen Region during the COVID-19 epidemic period. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(5):392-400. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-1>

4. Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. *Immunity*. 2020;53(3):524-32.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.020

5. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 591(7851):639-44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w

6. Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020; 5(52):eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511

7. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52):eabe0367. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe0367

8. Clemente-Suárez VJ, Hormeño-Holgado A, Jiménez M, et al. Dynamics of Population Immunity Due

to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):236. Published 2020 May 19. DOI: 10.3390/vaccines8020236

9. Gomes MGM, Ferreira MU, Corder RM, et al. Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold. *J Theor Biol*. 2022;540:111063. DOI: 10.1016/j.jtbi.2022.111063

10. Popova AYu, Andreeva EE, Babura EA, et al. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2021;11(2):297-323. (In Russ). DOI: 10.15789/2220-7619-FOD-1684

11. Instruktsiya po primeneniyu nabora reagentov dlya immunofermentnogo kolichestvennogo opredeleniya immunoglobulinov klassa G k SARS-CoV-2 (AO "Vektor-Best"). (In Russ).

12. Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Patsap OI. The estimation of natural and vaccine-induced immunity for protection of new coronavirus infection in persons who have contact with COVID-19. Clinical observations. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022;2(1): 04-16. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.01. pp.004-016

13. Clemente-Suárez VJ, Hormeño-Holgado A, Jiménez M, et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):236. Published 2020 May 19. DOI: 10.3390/vaccines8020236

14. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021;372(6538):eabg3055. DOI: 10.1126/science.abg3055

15. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Preprint. bioRxiv. 2021;2021.01.15.426911. Published 2021 Jan 30. DOI: 10.1101/2021.01.15.426911

Поступила в редакцию / Received 02.08.2022

Принята к публикации / Accepted 17.08.2022

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Ж.Ю. Сапожкова: концепция, дизайн исследования, обзор литературы, редактирование, анализ результатов, перевод на английский – 100 %.

Г.А. Милованова: подготовка литературного обзора – 50 %, оформление по правилам для авторов – 100 %.

М.А. Смердова: предоставление тест-систем, участие в постановке серологических исследований, обработка полученных результатов – 100 %, подготовка литературного обзора – 50 %.

О.И. Пацап: статистическая обработка результатов – 100 %.

Authors' contribution.

J.Y. Sapozhkova : main concept, research design, review writing, editing, outcomes analysing, translation – 100 %.

G.A. Milovanova: review literature searching – 50 %, text formatting, references – 100 %.

M.A. Smerdova: kit ELISA delivering, ELISA performing, results processing – 100 %, review literature searching – 50 %.

O.I. Patsap: Statistical analyses – 100 %.

Все пациенты подписали **информированное согласие** на участие в исследовании.

Родители пациентов подписали **информированное согласие** на участие детей в исследовании.

The written consents to participation in the study of adults have been performed.

The written consents to participation in the study of children have been performed from parents.

Благодарность. Выражаем признательность АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и АО «Вектор-Бест-Европа» (Москва, Россия) за методическую поддержку во время исследования.

Acknowledgments. The authors would like to express their gratitude to CJSC Vector-Best Company (Novosibirsk, Russia) and JSC Vector-Best Europe (Moscow, Russia) for their technical support during the study.

Сведения об авторах / Information about authors



Жанна Юрьевна Сапожкова – к.м.н., руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия; руководитель клинико-диагностической лаборатории, Подольский диагностический центр, Подольск, Россия.

Zhanna Yu. Sapozhkova – MD, PhD, The International Cytology School & Innovatory Medical School, Head, Moscow, Russia; Medical Laboratory, Podolsk Diagnostic Center, Head, Podolsk, Russia.

E-mail: icsschool.2019@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 3191-4189

ORCID: 0000-0003-3068-2260



Галина Александровна Милованова – ординатор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия.

Galina A. Milovanova – The Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Resident, Moscow, Russia.

E-mail: g.milovanova2018@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 7668-9460

ORCID: 0000-0002-0919-7271



Марина Анатольевна Смердова – ведущий специалист ИФА, АО «Вектор-Бест-Европа», Москва, Россия; научный сотрудник, ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», Москва, Россия.

Marina A. Smerdova – leading specialist in the field of ELISA, Vector-Best-Europe CJSC, Moscow, Russia; research associate, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia.

E-mail: smerdova@ngs.ru. **SPIN РИНЦ:** 3070-7065

ORCID: 0000-0003-3821-8809



Ольга Игоревна Пацап – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия; научный сотрудник, Научно-образовательный ресурсный центр инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия.

Olga I. Patsap – MD, PhD, The Pathology Department of Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Head, Moscow, Russia; Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis (Molecular Morphology), Peoples' Friendship University of Russia, Researcher, Moscow, Russia.

E-mail: cleosnake@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 6460-1758

ORCID: 0000-0003-4620-3922