

Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021

Новикова Е.А., Петрова А.Г., Москалева Е.В., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В.

ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Новикова Евгения Анатольевна, e-mail: europe411@mail.ru

Резюме

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, отличающейся высокой контагиозностью и тяжёлыми осложнениями, обусловленными инфекцией заболевания COVID-19. Механизмы формирования гуморального иммунитета и динамики антител к SARS-CoV-2 в популяции оказались неизвестны. Поэтому в этом обзоре нами была поставлена задача обобщить и проанализировать многочисленные зарубежные и отечественные серологические исследования, проведённые за год пандемии, для понимания динамики гуморального иммунного ответа, а также получения картины серопревалентности антител к SARS-CoV-2 в мировой популяции. Литературный поиск проводился в базах данных «PubMed» и «e-library» по ключевым словам «SARS-CoV-2 антитела», «SARS-CoV-2 гуморальный иммунитет» за период: февраль 2020 – март 2021 г. В начале пандемии понимание о формировании гуморального иммунного ответа приходило за счёт одноэтапных скрининговых исследований серопревалентности SARS-CoV-2, позже начали появляться данные лонгитюдных сероэпидемиологических исследований по кинетике антител. Время сероконверсии антител IgM, IgG варьирует, но большинство исследователей докладывают о появлении IgM с 1-го по 14-й день после начала клинических проявлений, IgG – на 14-й день с пиком концентрации к 21-му дню. В целом можно сказать о низкой серопревалентности антител к SARS-CoV-2 в мировой популяции – около 10 %, и более 20 % в регионах с высокой заболеваемостью и среди работников здравоохранения. Необходимы дальнейшие исследования по мониторингу напряжённости гуморального иммунитета к SARS-CoV-2, т. к. большинство людей во всём мире по-прежнему подвержены инфицированию SARS-CoV-2.

Ключевые слова: серологические исследования, гуморальный иммунитет, серопревалентность, сероконверсия, антитела, SARS-CoV-2, COVID-19

Для цитирования: Новикова Е.А., Петрова А.Г., Москалева Е.В., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В. Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 47-57. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.5.

Retrospective of International Serological Studies on the Formation and Dynamics of the Humoral Immune Response to SARS-CoV-2: from 2020 to 2021

Novikova E.A., Petrova A.G., Moskaleva E.V., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Evgenia A. Novikova, e-mail: europe411@mail.ru

Abstract

Last year the COVID-19 pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has started. The new coronavirus is highly contagious and causes severe complications. The mechanisms of humoral immunity and kinetics of SARS-CoV-2 specific antibodies in a population are not well understood. Therefore, we aimed to summarize and analyze numerous global and Russian serological studies for understanding dynamics of the SARS-CoV-2 humoral immune response and getting an accurate picture of the seroprevalence to SARS-CoV-2 in the world population. The PubMed and e-library databases were searched from February 2020 to March 2021 using terms "SARS-CoV-2", "antibodies", "humoral immunity". At the beginning of the pandemic first studies were cross-sectional by design and were responsible for determination of the seropositivity and for understanding the fundamental humoral immunity parameters of SARS-CoV-2. Since then, longitudinal seroepidemiological studies have been studying antibody kinetics. Seroconversion time for IgM, IgG antibodies varies, but most researchers report the seroconversion of IgM from the 1st to 14th days after the onset of clinical manifestations, and the seroconversion for IgG is around the 14th day with a concentration peak by the 21st day. Regarding seroprevalence we may say about low herd immunity at the COVID-19 pandemic. Thus, global seroprevalence is about 10 %, and more than 20 % for regions with high incidence and among healthcare workers. Seroprevalence studies have to be continued for more accurate monitoring of long-term humoral immunity to SARS-CoV-2, because the majority of the world's population is still susceptible to SARS-CoV-2 infection.

Key words: serological studies, humoral immunity, seroprevalence, seroconversion, antibodies, SARS-CoV-2, COVID-19

For citation: Novikova E.A., Petrova A.G., Moskaleva E.V., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V. Retrospective of International Serological Studies on the Formation and Dynamics of the Humoral Immune Response to SARS-CoV-2: from 2020 to 2021. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 47-57. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.5

ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронави

русской инфекции SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) или коронавирусного заболевания COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), впервые

зарегистрированного в г. Ухань, Китай в декабре 2019 г. [1]. На 14 марта 2021 г. зарегистрирован 119 220 681 подтверждённый случай по всему миру, из них – более 2,6 миллионов смертей [2]. В Российской Федерации на 15 марта зафиксировано 4 390 608 случаев заражения SARS-CoV-2, из них умерло 92 090 человека [3]. Перенесённая COVID-19-инфекция существенно ухудшает качество жизни и вызывает патологические изменения в различных органах и системах [4–6].

По структуре SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Ближайший его родственник SARS-CoV в 2002–2004 гг. впервые стал причиной развития атипичной пневмонии или тяжёлого острого респираторного синдрома, за что и получил впервые соответствующее название SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus). MERS-CoV, другой представитель семейства, вызвал вспышку ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) на Аравийском полуострове в 2012 г. SARS-CoV-2 так же, как и другие коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV, является высокопатогенным (II группа патогенности) [1]. Основные антигены нового коронавируса: белки шипа или так называемой «короны» (spike, S), оболочка (envelope, E), мембрана (membrane, M), нуклеокапсида (nucleocapsid, N), рецепторсвязывающего домена (receptor binding domain, RBD) S1-субъединицы спайкового белка [7]. Согласно классическому представлению гуморального иммунного ответа, антигены вируса попадают в организм в результате инфекции или иммунизации, и организм в ответ вырабатывает необходимое количество антител IgM в начале инфекционного процесса и IgG – к концу затухания клинических симптомов. Степень увеличения концентрации IgM и IgG позволяет уточнить продолжительность заболевания, что является диагностически значимым для пациентов, а также отследить напряжённость иммунитета после болезни, в том числе после вакцинации. Однако время появления антител к антигенам нового коронавируса или время сероконверсии, а также динамика антителообразования на момент начала пандемии были неизвестны, и могли отличаться как от других респираторных вирусов, так и от других коронавирусов [8–10]. Для изучения данного вопроса с момента начала пандемии по всему миру начали проводиться серологические исследования на SARS-CoV-2 с определением особенностей гуморального ответа [11–15]. Исследование популяционного иммунитета населения к новому коронавирусу необходимо для выявления особенностей эпидемиологического процесса, разработки прогноза развития эпидемиологической ситуации, а также планирования мероприятий по специфической и неспецифической профилактике COVID-19 [16].

В этом обзоре нами была поставлена задача обобщить и проанализировать многочисленные зарубежные и отечественные серологические исследования, проведённые за год пандемии, для понимания динамики гуморального иммунного ответа, а также получения картины серопревалентности антител к SARS-CoV-2 в мировой популяции. Литературный поиск проводился в международной базе данных NLM «PubMed» по ключевым словам «SARS-CoV-2 antibodies», «SARS-CoV-2 humoral immunity», а также в российской базе научных исследований «e-library» по ключевым словам «SARS-CoV-2 антитела»,

«SARS-CoV-2 гуморальный иммунитет» за период февраль 2020 – март 2021.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ФОРМИРОВАНИЮ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К SARS-COV-2

На сегодняшний день имеется более 200 рецензируемых публикаций, препринтов, рукописей и правительственных докладов о результатах исследований серопревалентности в отношении SARS-CoV-2. Исследования неоднородны, так как проведены на разных выборках, с использованием разных серологических тест-систем и отличаются по качеству и временным точкам взятия биоматериала [17]. С целью объединения, стандартизации и увеличения доказательности всех серологических исследований 26 мая 2020 г. ВОЗ создаёт протокол проведения популяционных серологических исследований [18]. Согласно протоколу сероэпидемиологическое исследование инфекции COVID-19 у человека может быть проведено методом продольных и поперечных срезов. Ранние исследования серопревалентности SARS-CoV-2 имели дизайн одноэтапного поперечного исследования, так как в условиях нарастающей пандемии оно наиболее удобно для скрининговой оценки формирования гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 в популяции, и требует минимум материальных и человеческих ресурсов. Поскольку ранние работы по оценке серопревалентности проводились в условиях разработки серологических тест-систем с нуля, необходимо учитывать возможные ошибки в серодиагностике. Использование несовершенных тест-систем с 90–95 % показателями чувствительности (способность выявлять носителей антител, доля истинно положительных результатов) и специфичности (доля истинно отрицательных результатов) могут ввести в заблуждение относительно своей достоверности, поскольку вероятность ошибки зависит от исследуемой популяции. Так, вероятность того, что положительный результат теста на антитела к новому коронавирусу действительно положителен в популяции переболевших COVID-19, составит 99 %, а в популяции не болевших она будет 50 %, это значит, что половина случаев являются ложноположительными! Поэтому, для серологического скрининга в популяции с частотой встречаемости антител 5 %, тест-система должна иметь специфичность более 99 %. При этом нужно понимать, что разработка тестов на антитела к SARS-CoV-2 со специфичностью более 99 % может занять несколько лет, как это было в случае с тестом на антитела к ВИЧ, и до этого времени трактовка результатов должна вестись с учётом возможной ошибки [19]. Глава департамента экстренных заболеваний ВОЗ Мария ван Керкхове (Dr. Maria Van Kerkhove) на брифинге в Женеве 13 апреля 2020 г. высказала сомнения насчёт оценки напряжённости иммунитета, цитата: «Прямо сейчас у нас нет доказательств, что серологические тесты могут показать наличие у человека иммунитета или то, что он защищён от болезни. Эти тесты могут показать серопревалентность, то есть уровень антител в крови, но это не означает, что тот, у кого они есть, иммунен. На данный момент у нас нет полного представления того, как вырабатывается иммунитет» [20].

Первые работы по изучению сероконверсии антител IgM и IgG SARS-CoV-2 опубликованы в марте-апреле 2020 года. Многие исследователи докладывали о появ-

лении IgM с 1-го по 14-й день после начала клинических проявлений (среднее время сероконверсии – 12-й день), среднее время появления IgG – 14-й день с выходом на плато антителообразования к 21-му дню [21–24]. Как правило, это были испытания различных серологических тестов на чувствительность и специфичность для максимально точного определения концентрации антител и минимизации ложноотрицательных результатов. В ходе тестирования двойной серологической тест-панели IgM/IgG фирмы «Diazyme» среднее время до серопозитивности, наблюдаемое с момента положительной ПЦР, составляло 5 дней для IgM и 4 дня для IgG [25]. Дальнейшие исследования показали пик IgM на 15–21-й день с последующим снижением, и пик IgG на 22–39-й день [26]. На сегодня предполагается, что в среднем антитела к SARS-CoV-2 появляются на 10-й день от начала инфекции, и к исходу третьей недели у большинства переболевших наступает сероконверсия [27].

Однако наряду с ними, другие исследователи докладывали о поздней сероконверсии. В марте в журнале «Nature medicine» описан случай нетяжёлого течения заболевания у 47-летней женщины из г. Ухань, провинция Хубэй, Китай. Несмотря на выраженную симптоматику (фебрильная температура, боль в горле, сухой кашель, боли в грудной клетке, одышка) пациентка была серонегативна до 7-го дня, оба типа иммуноглобулинов начали увеличиваться с 7-го дня по 20-й день от манифестации COVID-19 [28]. Для сравнения иммуноглобулины IgM к другим видам коронавирусов человека HCoV-229E и HCoV-OC43 могут быть обнаружены в крови уже на 3-й день [8,9].

Показатели гуморального иммунитета могут варьировать в зависимости от пола, возраста, степени тяжести COVID-19, вида профессиональной деятельности, меняя, таким образом, уровень серопревалентности в разных группах населения.

Большинство сероэпидемиологических исследований с большими выборками (свыше десяти тысяч участников) показывают, что возраст и пол не влияют на количество антител к SARS-CoV-2 [11–15]. Однако стоит упомянуть, что согласно некоторым работам, уровень антител к SARS-CoV-2 увеличивается с возрастом: у выздоровевших от COVID-19 в возрастной группе 60–85 лет их втрое выше, чем у пациентов в группе 15–39 лет [29], в группе детей семи лет уровни антител значительно ниже, чем у взрослых. Но в то же время у детей сероконверсия наблюдается раньше, чем у взрослых [30]. При дополнительной оценке фактора тяжести течения COVID-19 и уровней антител в зависимости от возраста Wu и коллеги обнаружили, что, несмотря на то что количество антител может различаться у людей среднего и пожилого возраста, продолжительность и течение COVID-19 у них сходятся [29]. У пожилых людей заболевание протекает тяжелее и возможно реинфицирование вследствие ослабленного иммунного ответа в силу возраста, поэтому напряжённость гуморального ответа для них – проблема острая. Исследователи серопревалентности среди лиц старшего поколения, учёные из больницы Renmin Hospital при Уханьском университете, провинция Хубэй (Китай) не выявили различий в концентрациях антител IgM и IgG в зависимости от тяжести течения коронавирусной болезни ($n = 133$). Однако авторы отметили, что однозначные выводы делать преждевременно,

и чтобы действительно понять, меняется ли количество антител в зависимости от тяжести COVID-19, необходимы исследования на более крупных выборках [31]. Опубликованное через полгода популяционное исследование жителей г. Нью-Йорк ($n = 28\,523$), показало, что пациенты, находившиеся в более тяжёлом состоянии, имели более высокий уровень IgG [32].

В целом можно сказать, что высокие уровни антител наблюдаются у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции, бессимптомные же носители имеют низкие уровни антител, про- и противовоспалительных цитокинов [33]. Интересно, что бессимптомные носители могут совсем не иметь антител. 21 марта 2021 г. директор центра им. Н. Ф. Гамалеи, разработавшего вакцину «Спутник V», Александр Гинцбург сообщил о 20 % переболевших COVID-19, у которых не вырабатываются антитела к новому коронавирусу [34]. Яркий пример бессимптомного течения болезни – пассажиры круизного лайнера «Diamond Princess», из которых бессимптомно переболела треть пассажиров [35]. Такая же доля бессимптомного носительства обнаружена в сероэпидемиологическом исследовании более 60 000 жителей Испании [15]. Среди медицинских работников, так же, как и в основной популяции, были описаны случаи отсутствия антител после перенесённой коронавирусной инфекции. Почти треть переболевших COVID-19 сотрудников Университетской клиники г. Регенсбург (Германия) не имели антител IgG на протяжении 12 недель с момента возникновения симптомов [36]. Предполагательно, в начале периода реконвалесценции большинство инфицированных коронавирусом становятся серонегативными, либо количество антител настолько мало, что не определяется тест-системами. Также, вероятно, пациенты, в крови которых не было обнаружено антител к SARS-CoV-2, смогли справиться с вирусом за счёт активации Т-клеток и цитокинов [29].

Предполагается, что иммунная прослойка среди лиц, занимающихся разной профессиональной деятельностью, различается в зависимости от степени их контакта с заражёнными SARS-CoV-2. Работники здравоохранения оказались на передовой борьбы с коронавирусом, и закономерно попали в зону высокого риска инфицирования, поэтому вопрос распространения новой коронавирусной инфекции в медицинских учреждениях, формирование серологического ответа у медицинского персонала, а также выявление факторов риска инфицирования встал незамедлительно после начала пандемии. В связи с этим 23 марта 2020 г. ВОЗ запускает проспективное исследование работников здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с COVID-19 [37]. На март-апрель у медицинских работников Университетской клиники г. Эссен (Германия) ($n = 316$) была самая низкая серопревалентность – 1,6 % [38], при том, что Германия на тот момент занимала пятое место по числу заражённых [39]. Авторы связали это с соблюдением сотрудниками мер профилактики коронавирусной инфекции, эффективным использованием средств индивидуальной защиты, что весьма вероятно. В апреле 6,7 % сотрудников клиники Восточного Лимбурга (Бельгия) имели антитела IgG ($n = 3056$) [40]. Мультицентровое поперечное исследование медработников Дании сообщило о 4 % серопревалентности в восточном административном районе Ховедстаден ($n = 28\,792$) и о 3,4 % серопревалентности в Центральной части Дании

($n = 17\ 971$) за период с апреля по июнь 2020 г. [12, 41]. Очевидно, что срез серопревалентности в результате сероэпидемиологических исследований зависел от времени и места проведения исследования.

Низкие цифры серопревалентности среди работников здравоохранения также могли быть объяснены медленным ростом заболеваемости коронавирусной инфекцией в странах. В результате мультицентрового эпидемиологического исследования 1603 пациентов, врачей и медсестёр из 65 медицинских учреждений Японии, антитела класса IgG обнаружены у 2,0 % врачей и медсестёр (для сравнения у пациентов – 2,4 %). При этом популяционная серопревалентность в Японии на момент исследования (май-июнь 2020 г.) варьировала от 0,03 до 3,3 %, что было связано с низкой заболеваемостью COVID-19, и в целом соответствовало серопревалентности в мировой популяции (от 1 до 10 %). При оценке возможной связи факторов риска заражения COVID-19 с уровнем антител выяснилось, что поездки за границу, контакты с приехавшими из заграницы, присутствие/отсутствие инфицированных лиц в жилом районе, частое пользование общественным транспортом, БЦЖ вакцинация не коррелировали с наличием антител IgG у исследуемых [42].

В то же время в мае 2020 г. в Тоскане, регионе Центральной Италии с наиболее медленным распространением коронавирусной инфекции по стране, серопревалентность у контактных по COVID-19 лиц была выше по сравнению с неконтактирующими. У работников здравоохранения антитела обнаруживались чаще (4,38 %), чем у волонтеров, которые помогли жителям Тосканы во время тотального локдауна (1,4 %), а также тех, кто работал удалённо на дому (1,0 %). Это может свидетельствовать о неподготовленности организаций здравоохранения к первой волне коронавирусной инфекции и риске внутрибольничной передачи вируса. Низкая серопревалентность среди волонтеров, вероятно, связана с тем, что они работали в регионе с низкой заболеваемостью и добросовестно использовали средства индивидуальной защиты [11].

К концу июня из 40 329 медработников г. Нью-Йорк (США), а это больше половины всех работников здравоохранения города, 13,7 % оказались сероположительными (IgG), что совпадает с серопревалентностью среди всех жителей Нью-Йорка на данный временной промежуток – 14,0 % [43]. На конец декабря 2020 г., по данным ВОЗ, уровень серопревалентности превышал 20 % среди работников здравоохранения, контактирующих с COVID-19 пациентами, а также в регионах с высокой заболеваемостью [17]. Вполне возможно, что к концу года показатели коллективного иммунитета в данных популяциях увеличились и достигли среднемировых значений.

Во второй половине года многие страны начали публиковать результаты первого этапа популяционного сероэпидемиологического исследования COVID-19-инфекции. Испания была одной из наиболее пострадавших от COVID-19 европейских стран в начале пандемии с пиком заболеваемости в марте-апреле, однако общая серологическая распространённость на апрель-май 2020 г. составила 5 % с вариацией по регионам до 15 % ($n = 61\ 075$) [15]. Исследователи из Индии доложили о низких цифрах популяционного иммунитета – менее 1 % на май-июнь 2020 г., когда количество заражённых было ещё не велико по сравнению с пиком в сентябре-октябре ($n = 28\ 000$) [13]. К августу-сентябрю с увеличением числа инфицирован-

ных, закономерно увеличилась и серопревалентность: более, чем в шесть раз – и составила 6,6 % ($n = 29\ 082$) [14].

В Российской Федерации изучение распределения серопревалентности проводилось в рамках масштабного проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в восьми федеральных округах с учётом протокола, рекомендованного ВОЗ [16]. На конференции «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020» в октябре 2020 г. заместитель руководителя Роспотребнадзора Елена Ежлова сообщила, что в ходе обследования более 74,5 тысяч человек на первом этапе проекта показатели серопревалентности варьировали от 6 до 50 %, и в среднем 19,5 % по России [44, 45]. Максимальные показатели популяционного иммунитета были установлены у детей дошкольного и раннего школьного возраста – до 71 %. Среди разных профессиональных областей наибольшие показатели коллективного иммунитета были у работников здравоохранения (48 %) и образования (до 42 %). В регионах, где эпидемический процесс начался раньше, закономерно отмечен более высокий уровень серопревалентности. Так, более 30 % серопревалентности имеют жители Татарстана, Калининградской, Амурской и Мурманской областей, более 20 % – Москвы, Санкт-Петербурга, Астраханской, Московской, Ленинградской, Тюменской областей [46–52]. В регионах с более благоприятной эпидемиологической обстановкой к середине прошлого года, а это Крым, Краснодарский, Ставропольский край, Белгородская, Иркутская, Нижегородская и Новосибирская области, показатель серопревалентности был менее 10 % [44]. Наибольшая средняя серопревалентность по популяции составила 50,2 % в Калининградской области [47], наименьшая – в Иркутской области – 5,8 % [53]. В Иркутской области пик заболеваемости COVID-19 пришёлся на июль, и данные по серопревалентности населения значительно ниже, чем в других регионах России, однако находятся в согласии со сведениями о мировой серологической представленности. Заметно, что серопревалентность по многим регионам России разительно отличается от данных мировой статистики, но важно учитывать, что в конце апреля 2020 г. Россия вошла в десятку стран-лидеров по заражению SARS-CoV-2 [54], а к концу марта 2021 г. – в пятёрку, уступая США, Бразилии, Индии и Франции [55]. Так, к примеру, в г. Манаус (Бразилия) на момент пика эпидемии к 1 июня серологическая распространённость составила 44 %, и, по прогнозам, к октябрю имела шансы достигнуть 76 % [56]. Фактически, жители некоторых населённых пунктов, городов и областей уже смогли достичь коллективного иммунитета к новой коронавирусной инфекции.

Непрерывный публикационный поток исследований по серопревалентности SARS-CoV-2 и динамике гуморального ответа требовал осмысления, структурирования, глубокого анализа данных. Суммируя имеющиеся данные, в марте 2021 г. появились несколько систематических обзоров и мета-анализов [57, 58], занимающие в иерархии доказательности научных исследований наивысший уровень [59]. Группа учёных из Ирана, США, Нидерландов и Австралии проанализировала 47 репрезентивных статей из баз данных «PubMed», «Scopus», «Embase», «medRxiv» и «bioRxiv» до 14 августа 2020 г. Критериями включения были популяционные исследования, описывающие распространённость сывороточных антител IgG и/или IgM к SARS-CoV-2 с участием 399 265 человек из 23 стран. Рас-

пространённость SARS-CoV-2 среди населения в целом варьировала от 0,37 до 22,1 %. Экстраполирование этих данных на мировую популяцию показало, что около 263,5 млн человек были инфицированы коронавирусной инфекцией в 2020 г. [57]. Другой масштабный систематический обзор базировался на анализе 404 исследований, зарегистрированных в рецензируемых базах «PubMed», «Embase», «Web of Science», а также четырёх базах препринтов с 1 декабря 2019 г. по 22 декабря 2020 г. [58]. Исследователи установили высокую серологическую распространённость среди контактных по коронавирусу лиц (18,0 %), а также медицинских работников из групп высокого риска инфицирования, контактировавших с больными COVID-19 и не носивших средства индивидуальной защиты (17,1 %), по сравнению с населением в целом (8,0 %) и медработниками низкого риска инфицирования, соблюдавших меры индивидуальной защиты/не работавшими с больными COVID-19 (4,2 %).

Обобщая все имеющиеся исследования на текущий момент, ВОЗ резюмирует, что показатели серопревалентности в мировой популяции продолжают пребывать низкими темпами и составляют около 10 % [17]. Основная масса населения Земного шара по-прежнему остаётся восприимчивой к инфицированию SARS-CoV-2, и, по мнению некоторых учёных, коллективный иммунитет, опосредованный антителами, скорее всего, недостижим. Возможные различия в серопревалентности к SARS-CoV-2 могут быть объяснены использованием разных тест-систем с разной чувствительностью и специфичностью, фактом того, что во многих исследованиях, в том числе крупных серологических, не учитывался серонегативный период, а также разной заболеваемостью в странах. Более того, необходимо учитывать, что в связи с быстрым распространением новой коронавирусной инфекции, учёные должны были в кратчайшие сроки выяснить этиологию, патогенез, эпидемиологию вируса для диагностики заболевания, оказания квалифицированной медицинской помощи и профилактики появления новых случаев. Поэтому результаты исследований, в том числе по оценке формирования гуморального иммунитета к COVID-19 инфекции, публиковались максимально быстро в виде препринтов без предварительного рецензирования, а значит нужно понимать, что некоторые идеи, выводы авторов могли быть преждевременными, «сырыми», и требовали перепроверки их достоверности специалистами. Также, исследователи приходили к заключению о необходимости появления продольных или лонгитюдных (от англ. longitude – долговременный) серологических исследований напряжённости иммунитета к SARS-CoV-2, так как на тот момент выводы о динамике гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 были сделаны на основании общих закономерностей, характерных для большинства вирусных заболеваний и данных о коронавирусной инфекции разных видов.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИНАМИКЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К SARS-COV-2

К середине 2020 г. информационное научное пространство начало заполняться результатами исследований по наблюдению за уровнем антител к SARS-CoV-2 в динамике. Одно из первых продольных исследований сообщило о распаде IgG в течение 90 дней от начала за-

болевания у 34 пациентов со среднетяжёлым COVID-19 [60], что вызвало широкий отклик научной общественности. К концу года появились данные о сохранении протективного уровня IgG на протяжении уже 120 дней после появления симптомов ($n = 229$) [61], что было подтверждено в результате масштабного сероэпидемиологического исследования жителей Исландии ($n = 30\,576$), которое показало персистенцию связывающих антител IgG, IgM к N- и S1-белкам в течение 4 месяцев [62]. В описании кинетики антител к SARS-CoV-2 единого мнения о времени наступления максимальной концентрации антител пока не сформировалось. Исследователи ФБУН Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского сообщают о максимальном количестве антител IgG к S-белку на 4-5-й неделе заболевания, при этом уровень IgG к N-белку нуклеокапсида оставался низким в течение всего срока наблюдения [63]. Недавнее исследование вирусологов из Японии, опубликованное в феврале 2021 г., показало пик титров антител IgG к RBD, S- и N-белку примерно через 20 дней от начала заболевания. Затем титр IgG постепенно снижается, но сохраняется в течение более 150 дней. Титры антител IgM к RBD снижаются быстро и исчезают через 90 дней [64]. К примеру, если сравнивать динамику гуморального иммунного ответа к другим коронавирусам, то к SARS-CoV-1 гуморальные маркеры иммунитета сохраняются в течение 2–3 лет [10]. Также было установлено, что тяжесть заболевания влияет на количество антител только в первые 60 дней (самые высокие антительные титры были в группе тяжёлых пациентов), после чего титр антител становится сходным. Авторы считают, что, несмотря на ограниченность выборки ($n = 39$), реакция антител против SARS-CoV-2 типична для иммунного ответа, наблюдаемого при острой вирусной инфекции, и реинфекция коронавирусом невозможна в течение нескольких месяцев после первого инфицирования [64].

Для понимания напряжённости гуморального ответа после перенесённой COVID-19-инфекции, помимо определения динамики связывающих антител, перед учёными встала задача определить нейтрализующие антитела, которые препятствуют проникновению коронавируса в клетку, и, следовательно, повторному заражению. В мае большой коллектив учёных из Китая сообщил о выделении нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену RBD S1-субъединицы спайкового белка SARS-CoV-2. Выделенные антитела не проявляли кросс-реактивности с RBD S-белков других бетакоронавирусов, что свидетельствует об уникальности структуры нового коронавируса [65]. Вскоре была показана динамика нейтрализующих антител в первых пилотных исследованиях: нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 выявляются в течение 7–15 дней после начала заболевания [66], достигают пика к 4–5-й неделе, и начинают снижаться на третьем месяце после возникновения симптомов [67]. Эти предварительные результаты были подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях – типе исследований, являющемся «золотым стандартом» доказательной медицины [68]. Perreault и др. показали снижение содержания иммуноглобулинов IgG к рецептор-связывающему домену RBD S1-домена спайкового белка вируса в плазме доноров-реконвалесцентов COVID-19 с 93,1 % на первом месяце до 75 % к 3–4-му месяцу [69].

Последние данные свидетельствуют о более продолжительном периоде персистенции нейтрализующих антител – от 4 до 8 месяцев [70, 71]. Так, в январе вышло исследование Dan и коллег по формированию иммунологической памяти к SARS-CoV-2, в котором сообщалось о сохранении протективного уровня нейтрализующих антител в течение 6–8 месяцев [71]. Полученные результаты крайне важны, поскольку определение анти-RBD антител позволит оценить иммунный ответ после перенесённой COVID-19-инфекции или вакцинации. В девятой версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» указано, что для оценки напряжённости иммунитета после вакцинации рекомендовано определение анти-RBD антител, в том числе для выявления потенциальных доноров плазмы крови, которая применяется для лечения пациентов с COVID-19 [1].

Вопрос протективности гуморального иммунитета и реинфекции активно обсуждается и по-прежнему остаётся открытым, и до сих пор неясно будут ли подвержены повторному заражению переболевшие COVID-19 лица. На сегодняшний день описан ряд случаев реинфицирования. В популяции жителей Австрии показан крайне низкий риск реинфицирования в течение полугода после первого инфицирования – 0,27 %, то есть 40 человек из 14 840 участников [72]. В эксперименте на макаках-резус показано, что реинфекция SARS-CoV-2 невозможна в течение 1 месяца после первого заражения [73]. Интересно, что иммунитет к другим коронавирусам характеризуется длительностью и стойкостью. Антитела к SARS-CoV персистируют в течение нескольких месяцев до 2 лет, со снижением титра к 15-му месяцу [74]. Гуморальный иммунный ответ к другому виду коронавируса человека – HCoV-229E, принадлежащего роду *Alphacoronavirus* и распространённому в популяции наряду с бетакоронавирусами, сохраняется в течение года, однако является нестойким и не защищает от последующего реинфицирования [75].

ПЕРСПЕКТИВЫ

Формирование популяционного иммунитета является приоритетной задачей системы здравоохранения на ближайшие несколько лет. Из расчётов математиков для формирования невосприимчивости к инфекции в популяции необходимо, чтобы число специфических антител к вирусному антигену достигало как минимум 60 % [76], а согласно расчётам с использованием новой математической модели – по крайней мере 40 % [77]. Исследования эпидемиологов из Университета Гарварда по моделированию динамики передачи SARS-CoV-2 предсказывают, что длительность гуморального иммунитета в течение 10 месяцев обеспечит ежегодные вспышки инфекции, в то время как сохранение протективного уровня антител в течение двух лет приведёт к вспышкам раз в два года [78]. Однако, в связи с низкой серологической распространённостью антител к SARS-CoV-2 за год пандемии, достижение коллективного иммунитета путём спонтанного инфицирования маловероятно. Другой вариант создания популяционного иммунитета – охват населения вакцинацией. В настоящее время для массовой вакцинации применяется, по меньшей мере, восемь вакцин, более 200 находятся в стадии разработки, из них около 60 – на этапе клинических испытаний [10, 79]. На данный момент вакцинация от COVID-19 – ос-

новной способ преодоления массового инфицирования населения новой коронавирусной инфекцией, а также борьбы с нестойким гуморальным иммунитетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента начала пандемии COVID-19 прошло более года. Проблема изучения иммунитета к SARS-CoV-2 до сих пор стоит остро из-за высокой патогенности вируса и ухудшения качества жизни после перенесённой инфекции. За этот год исследователи прошли путь становления знаний о формировании и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2, понимая общую картину серопревалентности по антителам к SARS-CoV-2 среди жителей разных стран, разработки вакцины от COVID-19 и запуска массовой вакцинации.

В начале пандемии серопревалентность по антителам к SARS-CoV-2 определялась исследователями в ходе разработки достоверных тест-систем для серологической диагностики COVID-19 и во многом это были скрининговые срезовые работы, позволяющие оценить сероконверсию антител у заболевших. Позже начали появляться работы по реакциям нейтрализации для отслеживания динамики антител после перенесённой инфекции. На сегодняшний день, подытоживая все исследования по серопревалентности, можно сказать, что показатели коллективного иммунитета остаются низкими и составляют около 10 % в общей популяции, и более 20 % в регионах с высокой заболеваемостью и среди работников здравоохранения. До сих пор остаётся неясным, являются ли высокие уровни антител надёжной защитой от последующего реинфицирования SARS-CoV. Дискутабельным остаётся вопрос времени сероконверсии и длительности промежутка между появлением клинических симптомов и выработкой антител. Необходимо продолжать исследования по мониторингу напряжённости гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 для более глубокого понимания динамики иммунного ответа, усовершенствования вакцин и профилактики COVID-19. В приоритете должны быть крупные, качественные, продольные исследования с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных серологических тест-систем, которые в перспективе могут быть обобщены и подвергнуты статистическому анализу с целью преодоления возможных ограничений серологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019)*. Версия 9. 26.10.2020.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/#> [Дата доступа: 15.03.2021].
3. *Коронавирус-монитор – интерактивная карта распространения и статистика COVID-19 по данным Роспотребнадзора РФ*. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia> [Дата доступа: 15.03.2021]
4. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75(4): 318-325. doi: 10.15690/vramn1360
5. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(2): 139-141. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.068
6. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020; 52(7): 345-353. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643

7. Shibo Jiang, Hillyer C, Lanying Du. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020; 41(5): 355-359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007
8. Lee HK, Lee BH, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Kim DJ, et al. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43. *J Vet Sci.* 2010; 11(2): 165-167. doi: 10.4142/jvs.2010.11.2.165
9. Wan Zhuoyue, Zhang Xin, Yan Xinge. IFA in testing specific antibody of SARS coronavirus. *South China J Prev Med.* 2003; 29(3): 36-37. URL: <https://europepmc.org/article/cba/562591> [Дата доступа: 16.03.2021].
10. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020; 396(10262): 1595-1606. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1
11. Lastrucci V, Lorini C, Del Riccio M, Gori E, Chiesi F, Sartor G, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey in people involved in different essential activities during the general lock-down phase in the province of Prato (Tuscany, Italy). *Vaccines (Basel).* 2020; 8(4): 778. doi: 10.3390/vaccines8040778
12. Jespersen S, Mikkelsen S, Greve T, Kaspersen KA, Tolstrup M, Boldsen JK, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey among 17,971 healthcare and administrative personnel at hospitals, pre-hospital services, and specialist practitioners in the Central Denmark Region. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa1471. doi: 10.1093/cid/ciaa1471
13. Murhekar MV, Bhatnagar T, Selvaraju S, Rade K, Saravanakumar V, Vivian Thangaraj JW, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in India: Findings from the national serosurvey, May-June 2020. *Indian J Med Res.* 2020; 152(1, 2): 48-60. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3290_20
14. Murhekar MV, Bhatnagar T, Selvaraju S, Saravanakumar V, Thangaraj JW, Shah N, et al. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in India, August-September, 2020: Findings from the second nationwide household serosurvey. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(3): 257-266. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30544-1
15. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020; 396(10250): 535-544. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5
16. Оценка популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации в условиях пандемии COVID-19 (с учётом протокола популяционного стратифицированного по возрасту сероэпидемиологического исследования коронавирусной инфекции COVID-19, рекомендованного ВОЗ, апрель 2020). URL: https://docviewer.yandex.ru/?lang=ru&tm=1617858148&tld=ru&name=programma_issledovaniy-1.docx&text=п+ротокол+28.+Оценка+популяционного+иммунитета+к+вирусу+у+SARS-CoV-2+у+населения+Российской+Федерации+в+условиях+пандемии+COVID-19&url=https%3A//minzdravao.ru/sites/default/files/2020/2/programma_issledovaniy-1.docx&lr=63&mime=docx&10n=ru&sign=48852be6047c1bbf837342ec186fc3b0&keyno=0 [Дата доступа: 16.03.2021].
17. ВОЗ. COVID-19: серология, антитела и иммунитет. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-serology> [Дата доступа: 22.03.2021].
18. ВОЗ. Протокол популяционного стратифицированного по возрасту сероэпидемиологического исследования инфекции COVID-19 у человека. Версия 2.0. 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-rus.pdf> [Дата доступа: 18.03.2021].
19. Маянский Н.А. Иммунитет к COVID-19 и вопросы проведения скрининговых исследований антител к Sars-Cov-2. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2020; (3): 27-30. doi: 10.24075/brsmu.2020.035
20. Coronavirus Outbreak (COVID-19): WHO Update (13 April 2020). *The daily press briefing on coronavirus COVID-19.* URL: <https://www.youtube.com/watch?v=RyXcsyKiVcs> [Дата доступа: 19.03.2021].
21. Li Guo, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao, De Chang, Fan Yang, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778-785. doi: 10.1093/cid/ciaa310
22. Juanjuan Zhao, Quan Yuan, Haiyan Wang, Wei Liu, Xuejiao Liao, Yingying Su, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16): 2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
23. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
24. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д. и др. Изучение гуморального иммунного ответа при лёгкой и бессимптомной формах проявления COVID-19. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(5): 26-30. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.3
25. Suhandynata RT, Hoffman MA, Kelner MJ, McLawhon RW, Reed SL, Fitzgerald RL. Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG seropositivity to detect COVID-19. *J Appl Lab Med.* 2020; 5(5): 908-920. doi: 10.1093/jalm/jfaa079
26. Lixiang Wu, Hui Wang, Dan Gou, Gang Fu, Jing Wang, Bianqin Guo. Clinical significance of the serum IgM and IgG to SARS-CoV-2 in coronavirus disease 2019. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35(1): e23649. doi: 10.1002/jcla.23649
27. Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci.* 2021; 267: 118919. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118919
28. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(4): 453-455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
29. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, Qimin Wang, Jun Chen, Shuai Xia, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365
30. Xuejiao Liao, Jiaye Liu, Ziyi He, Ming Hu, Tongyang Xiao, Lanlan Wei, et al. Longitudinal changes on clinical features in 28 children with COVID-19 in Shenzhen, China. *Front Med (Lausanne).* 2020; (7): 579406. doi: 10.3389/fmed.2020.579406
31. Rui Liu, Xinghui Liu, Li Yuan, Huan Han, Shereen MA, Jiesheng Zhen, et al. Analysis of adjunctive serological detection to nucleic acid test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection diagnosis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 86: 106746. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106746
32. Reifer J, Hayum N, Heszkel B, Klagsbald I, Strevia VA. SARS-CoV-2 IgG antibody responses in New York City. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020; 98(3): 115128. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115128
33. Quanxin Long, Xiaojun Tang, Qiulin Shi, Qin Li, Haijun Deng, Jun Yuan, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020; 26(8): 1200-1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
34. ИТАР-ТАСС. Гинцбург: защитные антитела не вырабатываются у минимум 20 % переболевших COVID-19. 21.03.2021. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10956921> [Дата доступа: 23.03.2021].
35. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: A retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(9): 1043-1050. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30482-5
36. Malfertheiner SF, Brandstetter S, Roth S, Harner S, Buntrock-Döpke H, Toncheva AA, et al. Immune response to SARS-CoV-2 in health care workers following a COVID-19 outbreak: A prospective longitudinal study. *J Clin Virol.* 2020; 130: 104575. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104575
37. ВОЗ. Протокол оценки потенциальных факторов риска коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) среди работников здравоохранения в медицинском учреждении. Версия 2.2. 23.03.2020. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332071/WHO-2019-nCoV-HCW_risk_factors_protocol-2020.3-rus.pdf [Дата доступа: 23.03.2021].

38. Korth J, Wilde B, Dolff S, Anastasiou OE, Krawczyk A, Jahn M, et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020; 128: 104437. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104437
39. *Worldometer COVID-19 Data. Germany*. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/germany> [Дата доступа: 26.04.2021].
40. Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge ML, Vermeersch P, et al. Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. *JAMA*. 2020; 324(2): 195-197. doi: 10.1001/jama.2020.11160
41. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(12): 1401-1408. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2
42. Matsuba I, Hatori N, Koido N, Watanabe Y, Ebara F, Matsuzawa Y, et al. Survey of the current status of subclinical coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect Chemother*. 2020; 26(12): 1294-1300. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.005
43. Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in health care personnel in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 324(9): 893-895. doi: 10.1001/jama.2020.14765
44. ИТАР-ТАСС. В Ростребнадзоре сообщили, у кого максимальный коллективный иммунитет к коронавирусу. 6.10.2020. URL: <https://tass.ru/obschestvo/9637203> [Дата доступа: 23.03.2021].
45. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В. и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(2): 297-323. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684
46. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Пятяшина М.А., Сизова Е.П., Юзлибаева Л.Р. и др. Характеристика серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстан на фоне COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 97(6): 518-528. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-2
47. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Бабура Е.А., Михеенко О.П., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 12(5): 62-71. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
48. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Андреева Е.Е., Комбарова С.Ю., Лялина Л.В. и др. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(4): 8-16. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16
49. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Микаилова О.М., Комбарова С.Ю., Костина М.А. и др. Структура серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди жителей Московской области в период эпидемической заболеваемости COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(4): 17-26. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-17-26
50. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 20(3): 124-130. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
51. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В. и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 20(3): 114-123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123
52. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Степанова Т.Ф., Шарухо Г.В., Летюшев А.Н. и др. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(5): 392-400. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-1
53. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахов С.В., Чеснокова М.В., Дубровина В.И. и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 19(3): 106-113. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113
54. *Worldometer COVID-19 Data. Russia*. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/russia> [Дата доступа: 26.04.2021].
55. *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Дата доступа: 31.03.2021].
56. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2021; 371(6526): 288-292. doi: 10.1126/science.abe9728
57. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3): 331-340. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020
58. Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Chen X, Lu W, et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021; S2214-109X(21)00026-7. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00026-7
59. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323(7308): 334-336. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334
60. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1085-1087. doi: 10.1056/NEJMc2025179
61. Bölke E, Matuschek C, Fischer JC. Loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(17): 1694-1695. doi: 10.1056/NEJMc2027051
62. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1724-1734. doi: 10.1056/NEJMoa2026116
63. Алешкин А.В., Новикова Л.И., Бочкарева С.С., Комбарова С.Ю., Лебедин Ю.С., Воробьев А.М. и др. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией COVID-19. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(2): 196-199. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-196-199
64. Yamayoshi S, Yasuhara A, Ito M, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, et al. Antibody titers against SARS-CoV-2 decline, but do not disappear for several months. *EClinicalMedicine*. 2021; 32: 100734. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100734
65. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020; 584(7819): 115-119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z
66. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0244126. doi: 10.1371/journal.pone.0244126
67. Wang K, Long QX, Deng HJ, Hu J, Gao QZ, Zhang GJ, et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1143. doi: 10.1093/cid/ciaa1143
68. Baker A, Young K, Potter J, Madan I. A review of grading systems for evidence-based guidelines produced by medical specialties. *Clin Med (Lond)*. 2010; 10(4): 358-363. doi: 10.7861/clinmedicine.10-4-358
69. Perreault J, Tremblay T, Fournier MJ, Drouin M, Beaudoin-Bussièrès G, Prévost J, et al. Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset. *Blood*. 2020; 136(22): 2588-2591. doi: 10.1182/blood.2020008367
70. Mai HK, Trieu NB, Long TH, Thanh HT, Luong ND, Huy LX, et al. Long-term humoral immune response in persons with as-

ymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(2): 663-666. doi: 10.3201/eid2702.204226

71. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021; 371(6529): eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063

72. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(4): e13520. doi: 10.1111/eci.13520

73. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.13.990226

74. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, Tan Y, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology.* 2006; 11(1): 49-53. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x

75. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect.* 1990; 105(2): 435-46. doi: 10.1017/S0950268800048019

76. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52(5): 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012

77. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369(6505): 846-849. doi: 10.1126/science.abc6810

78. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science.* 2020; 368(6493): 860-868. doi: 10.1126/science.abb5793

79. ВОЗ. Поиск вакцины против COVID-19. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> [Дата доступа: 31.03.2021].

REFERENCES

1. Kamkin EG, Kostenko NA, Karakulina EV. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 2019).* Version 9. 26.10.2020. (In Russ.)

2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/#> [Date of access: 15.03.2021].

3. *Coronavirus monitor – an interactive map of the distribution and statistics of COVID-19 according to Rospotrebnadzor of the Russian Federation.* URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia> [Date of access: 15.03.2021]. (In Russ.)

4. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020; 75(4): 318-325. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1360

5. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(2): 139-141. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.068

6. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020; 52(7): 345-353. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643

7. Shibo Jiang, Hillyer C, Lanying Du. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020; 41(5): 355-359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007

8. Lee HK, Lee BH, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Kim DJ, et al. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43. *J Vet Sci.* 2010; 11(2): 165-167. doi: 10.4142/jvs.2010.11.2.165

9. Wan Zhuoyue, Zhang Xin, Yan Xinge. IFA in testing specific antibody of SARS coronavirus. *South China J Prev Med.* 2003; 29(3): 36-37. URL: <https://europepmc.org/article/cba/562591> [Date of access: 16.03.2021]

10. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candi-

dates. *Lancet.* 2020; 396(10262): 1595-1606. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1

11. Lastrucci V, Lorini C, Del Riccio M, Gori E, Chiesi F, Sartor G, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey in people involved in different essential activities during the general lock-down phase in the province of Prato (Tuscany, Italy). *Vaccines (Basel).* 2020; 8(4): 778. doi: 10.3390/vaccines8040778

12. Jespersen S, Mikkelsen S, Greve T, Kaspersen KA, Tolstrup M, Boldsen JK, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey among 17,971 healthcare and administrative personnel at hospitals, pre-hospital services, and specialist practitioners in the Central Denmark Region. *Clin Infect Dis.* 2020; ciae1471. doi: 10.1093/cid/ciae1471

13. Murhekar MV, Bhatnagar T, Selvaraju S, Rade K, Saravanakumar V, Vivian Thangaraj JW, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in India: Findings from the national serosurvey, May-June 2020. *Indian J Med Res.* 2020; 152(1, 2): 48-60. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3290_20

14. Murhekar MV, Bhatnagar T, Selvaraju S, Saravanakumar V, Thangaraj JW, Shah N, et al. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in India, August-September, 2020: Findings from the second nationwide household serosurvey. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(3): 257-266. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30544-1

15. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020; 396(10250): 535-544. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5

16. *Assessment of population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Russian Federation in the context of the COVID-19 pandemic (taking into account the protocol of the population-based age-stratified sero-epidemiological study of coronavirus infection COVID-19, recommended by WHO, April 2020).* URL: https://docviewer.yandex.ru/?lang=ru&tm=1617858148&tld=ru&name=programma_issledovaniy-1.docx&text=протокол+28.+Оценка+популяционного+иммунитета+к+вирусу+SARS-CoV-2+у+населения+Российской+Федерации+в+условиях+пандемии+COVID-19&url=https%3A//minzdravao.ru/sites/default/files/2020/2/programma_issledovaniy-1.docx&lr=63&mime=docx&l10n=ru&sign=-48852be6047c1bbf837342ec186fc3b0&keyno=0 [Date of access: 16.03.2021]. (In Russ.)

17. WHO. *COVID-19: serology, antibodies and immunity.* URL: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-serology> [Date of access: 22.03.2021]. (In Russ.)

18. WHO. *Protocol for a population-based age-stratified sero-epidemiological study of COVID-19 infection in humans. Version 2.0.* 26.05.2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-rus.pdf> [Date of access: 18.03.2020]. (In Russ.)

19. Mayanskiy NA. Immunity to COVID-19 and issues of screening for Sars-Cov-2 antibodies. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2020; (3): 27-30. (In Russ.). doi: 10.24075/brsmu.2020.035

20. *Coronavirus Outbreak (COVID-19): WHO Update (13 April 2020). The daily press briefing on coronavirus COVID-19.* URL: <https://www.youtube.com/watch?v=RyXcsykiVcs> [Date of access: 19.03.2021]

21. Li Guo, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao, De Chang, Fan Yang, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778-785. doi: 10.1093/cid/ciaa310

22. Juanjuan Zhao, Quan Yuan, Haiyan Wang, Wei Liu, Xuejiao Liao, Yingying Su, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16): 2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344

23. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1

24. Balakhonov SV, Dubrovina VI, Chesnokova MV, Voitkova VV, Pyatidesyatnikova AB, Bryukhova DD, et al. Studying humoral immune response to mild and asymptomatic COVID-19 forms. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 26-30. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.3
25. Suhandynta RT, Hoffman MA, Kelner MJ, McLawhon RW, Reed SL, Fitzgerald RL. Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG seropositivity to detect COVID-19. *J Appl Lab Med*. 2020; 5(5): 908-920. doi: 10.1093/jalm/jfaa079
26. Lixiang Wu, Hui Wang, Dan Gou, Gang Fu, Jing Wang, Bianqin Guo. Clinical significance of the serum IgM and IgG to SARS-CoV-2 in coronavirus disease 2019. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35(1): e23649. doi: 10.1002/jcla.23649
27. Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci*. 2021; 267: 118919. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118919
28. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(4): 453-455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
29. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, Qimin Wang, Jun Chen, Shuai Xia, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365
30. Xuejiao Liao, Jiaye Liu, Ziyi He, Ming Hu, Tongyang Xiao, Lanlan Wei, et al. Longitudinal changes on clinical features in 28 children with COVID-19 in Shenzhen, China. *Front Med (Lausanne)*. 2020; (7): 579406. doi: 10.3389/fmed.2020.579406
31. Rui Liu, Xinghui Liu, Li Yuan, Huan Han, Shereen MA, Jiesheng Zhen, et al. Analysis of adjunctive serological detection to nucleic acid test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection diagnosis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 86: 106746. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106746
32. Reifer J, Hayum N, Heszkel B, Klagsbald I, Streva VA. SARS-CoV-2 IgG antibody responses in New York City. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(3): 115128. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115128
33. Quanxin Long, Xiaojun Tang, Qiulin Shi, Qin Li, Haijun Deng, Jun Yuan, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26(8): 1200-1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
34. ITAR-TASS. *Gunzburg: at least 20 % of COVID-19 patients do not develop protective antibodies*. 21.03.2021. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10956921> [Date of access: 23.03.2021]. (In Russ.)
35. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: A retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(9): 1043-1050. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30482-5
36. Malfertheiner SF, Brandstetter S, Roth S, Harner S, Buntrock-Döpke H, Toncheva AA, et al. Immune response to SARS-CoV-2 in health care workers following a COVID-19 outbreak: A prospective longitudinal study. *J Clin Virol*. 2020; 130: 104575. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104575
37. WHO. *Protocol for the assessment of potential risk factors for 2019 coronavirus infection (COVID-19) among healthcare workers in a healthcare facility. Version 2.2*. 23.03.2020. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332071/WHO-2019-nCoV-HCW_risk_factors_protocol-2020.3-rus.pdf [Date of access: 23.03.2021]. (In Russ.)
38. Korth J, Wilde B, Dolff S, Anastasiou OE, Krawczyk A, Jahn M, et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020; 128: 104437. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104437
39. *Worldometer COVID-19 Data. Germany*. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/germany> [Date of access: 26.04.2021].
40. Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge ML, Vermeersch P, et al. Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. *JAMA*. 2020; 324(2): 195-197. doi: 10.1001/jama.2020.11160
41. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(12): 1401-1408. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2
42. Matsuba I, Hatori N, Koido N, Watanabe Y, Ebara F, Matsuzawa Y, et al. Survey of the current status of subclinical coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect Chemother*. 2020; 26(12): 1294-1300. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.005
43. Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in health care personnel in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 324(9): 893-895. doi: 10.1001/jama.2020.14765
44. ITAR-TASS. *Rospotrebnadzor reported who has the maximum collective immunity to coronavirus*. 6.10.2020. URL: <https://tass.ru/obschestvo/9637203> [Date of access: 23.03.2021]. (In Russ.)
45. Popova AY, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bulanov MV, 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*. 2021; 11(2): 297-323. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684
46. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Patyashina MA, Sizova EP, Yuzlibaeva LR, et al. Distribution of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of the Republic of Tatarstan during the COVID-19 epidemic period. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(6): 518-528. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-2
47. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Babura EA, Mikheenko OP, Lyalina LV, et al. Herd immunity of Sars-Cov-2 among the population of Kaliningrad region amid the COVID-19 epidemic. *Journal Infectology*. 2020; 12(5): 62-71. (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
48. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Andreeva EE, Kombarova SY, Lyalina LV, et al. Collective immunity to Sars-Cov-2 of Moscow residents during the COVID-19 epidemic period. *Infectious Diseases*. 2020; 18(4): 8-16. (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16
49. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Mikailova OM, Kombarova SY, Kostina MA, et al. The structure of seroprevalence to the Sars-Cov-2 virus among residents of the Moscow region during the period of epidemic incidence of COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020; 18(4): 17-26. (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-17-26
50. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Bashketova NS, Fridman RK, Lyalina LV, et al. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population in Saint-Petersburg during the COVID-19 epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (3): 124-130. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
51. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Historik OA, Mosevich OS, Lyalina LV, et al. Assessment of the herd immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Leningrad region during the COVID-19 epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 20(3): 114-123. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123
52. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Stepanova TF, Sharukho GV, Letyushev AN, 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: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-1
53. Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Balakhonov SV, Chesnokova MV, Dubrovina VI, et al. Experience in studying seroprevalence to SARS-CoV-2 virus in the population of the Irkutsk region during COVID-19 outbreak. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (3): 106-113. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113
54. *Worldometer COVID-19 Data. Russia*. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/russia> [Date of access: 26.04.2021].
55. *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Date of access: 31.03.2021].

56. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2021; 371(6526):288-292. doi: 10.1126/science.abe9728
57. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3): 331-340. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020
58. Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Chen X, Lu W, et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021; S2214-109X(21)00026-7. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00026-7
59. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323(7308): 334-336. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334
60. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1085-1087. doi: 10.1056/NEJMc2025179
61. Bölke E, Matuschek C, Fischer JC. Loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(17): 1694-1695. doi: 10.1056/NEJMc2027051
62. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1724-1734. doi: 10.1056/NEJMoa2026116
63. Aleshkin AV, Novikova LI, Bochkareva SS, Kombarova SIU, Lebedin IUS, Vorobev AM, et al. Dynamics of antibodies to various antigens of the Sars-Cov-2 coronavirus in patients with confirmed Covid-19 infection. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(2): 196-199. (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-196-199
64. Yamayoshi S, Yasuhara A, Ito M, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, et al. Antibody titers against SARS-CoV-2 decline, but do not disappear for several months. *EClinicalMedicine*. 2021; 32: 100734. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100734
65. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020; 584(7819): 115-119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z
66. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0244126. doi: 10.1371/journal.pone.0244126
67. Wang K, Long QX, Deng HJ, Hu J, Gao QZ, Zhang GJ, et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1143. doi: 10.1093/cid/ciaa1143
68. Baker A, Young K, Potter J, Madan I. A review of grading systems for evidence-based guidelines produced by medical specialties. *Clin Med (Lond)*. 2010; 10(4): 358-363. doi: 10.7861/clinmedicine.10-4-358
69. Perreault J, Tremblay T, Fournier MJ, Drouin M, Beaudoin-Bussières G, Prévost J, et al. Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset. *Blood*. 2020; 136(22): 2588-2591. doi: 10.1182/blood.2020008367
70. Mai HK, Trieu NB, Long TH, Thanh HT, Luong ND, Huy LX, et al. Long-term humoral immune response in persons with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection, Vietnam. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(2): 663-666. doi: 10.3201/eid2702.204226
71. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021; 371(6529): eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
72. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51(4): e13520. doi: 10.1111/eci.13520
73. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.13.990226
74. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, Tan Y, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology*. 2006; 11(1): 49-53. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x
75. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 1990; 105(2): 435-46. doi: 10.1017/s0950268800048019
76. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 52(5): 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
77. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*. 2020; 369(6505): 846-849. doi: 10.1126/science.abc6810
78. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020; 368(6493): 860-868. doi: 10.1126/science.abb5793
79. WHO. *Searching for a vaccine against COVID-19*. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> [Date of access: 31.03.2021]. (In Russ.)

Сведения об авторах

Новикова Евгения Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: europe411@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Москалева Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mkatena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Ваняркина Анастасия Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nasty-191@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

Рычкова Любовь Владимировна – член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Information about the authors

Evgenia A. Novikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: europe411@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Ekaterina V. Moskaleva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mkatena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Anastasiya S. Vanyarkina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nasty-191@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

Lyubov V. Rychkova – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Статья получена: 03.03.2021. Статья принята: 30.04.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.

Received: 03.03.2021. Accepted: 30.04.2021. Published: 15.06.2021.