

# ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА СЕРОПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПО АНТИТЕЛАМ ПРОТИВ SARS-CoV-2 В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ С ПОЛОВИНОЙ ЛЕТ РАЗВИТИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Крицкий И.С.<sup>1</sup>, Зурочка В.А.<sup>1,2</sup>, Ху Д.<sup>3</sup>, Сарапульцев А.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Хуачжунский университет науки и технологий, Ухань, Китай

**Резюме.** Серология, являясь оперативным и относительно недорогим методом определения COVID-19, может играть важную роль в борьбе с пандемией SARS-CoV-2. Целью исследования было изучение динамики изменения количества серопозитивных пациентов по антителам против SARS-CoV-2 в течение двух с половиной лет развития пандемии COVID-19.

В исследовании приняли участие 6051 человек. Среди них было 2840 женщины и 3211 мужчины. Средний возраст составил  $41,68 \pm 0,17$  (M $\pm$ SEM). Все участники исследования на момент проведения анализа являлись жителями Челябинской области. Сбор данных осуществлялся в период с 01.06.2020 по 18.01.2022. Серопозитивность оценивалась с помощью тестирования на антитела IgG, IgM и IgA (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия) против SARS-CoV-2 методом «непрямого» двухэтапного иммуноферментного анализа (ИФА).

В ходе исследования за весь период было получено 27 (20,45%) отрицательных, 99 (75%) положительных и 6 (4,55%) сомнительных результатов ИФА на IgA к SARS-CoV-2; 2433 (42,35%) отрицательных, 3245 (56,48%) положительных и 67 (1,17%) сомнительных результатов ИФА на IgG, и 2710 (70,41%) отрицательных, 996 (25,88%) положительных и 143 (3,72%) сомнительных результатов ИФА на IgM. В целом наибольшая доля положительных результатов была выявлена у иммуноглобулинов класса А. Был определен волновой характер распределения плотности всех антител-положительных пациентов, не связанный с пиковыми значениями распределения заболеваний COVID-19 в Челябинской области. Большая часть волн серопревалентности была обнаружена раньше волн заболеваемости SARS-CoV-2. Установлена положительная взаимосвязь серопозитивности IgG и IgM против SARS-CoV-2 с возрастом и женским полом.

В целом серологические методы исследования и регулярный мониторинг антител против SARS-CoV-2 могут играть важную роль в оценке распространенности пандемии коронавируса и иммунного ответа на инфекцию внутри популяции.

*Ключевые слова:* антитела, иммунитет, иммуноферментный анализ, серопозитивность, SARS-CoV-2, COVID-19

## Адрес для переписки:

Крицкий Игорь Сергеевич  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»  
Уральского отделения Российской академии наук  
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.  
Тел.: 8 (950) 658-74-62.  
E-mail: igor81218@gmail.com

## Address for correspondence:

Kritsky Igor S.  
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,  
Russian Academy of Sciences  
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,  
Pervomayskaya str., 106.  
Phone: 7 (950) 658-74-62.  
E-mail: igor81218@gmail.com

## Образец цитирования:

И.С. Крицкий, В.А. Зурочка, Дэшэн Ху,  
А.П. Сарапульцев «Оценка динамики изменения  
количества серопозитивных пациентов по антителам  
против SARS-CoV-2 в течение двух с половиной  
лет развития пандемии COVID-19» // Российский  
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 219–226.  
doi: 10.46235/1028-7221-1153-DOC

© Крицкий И.С. и соавт., 2022

## For citation:

I.S. Kritsky, V.A. Zurochka, Desheng Hu, A.P. Sarapultsev  
“Dynamics of changes in the number of SARS-CoV-2  
seropositive patients over two years of the COVID-19  
pandemic”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 219–226.  
doi: 10.46235/1028-7221-1153-DOC  
DOI: 10.46235/1028-7221-1153-DOC

# DYNAMICS OF CHANGES IN THE NUMBER OF SARS-CoV-2 SEROPOSITIVE PATIENTS OVER TWO YEARS OF THE COVID-19 PANDEMIC

Kritsky I.S.<sup>a</sup>, Zurochka V.A.<sup>a, b</sup>, Hu D.<sup>c</sup>, Sarapultsev A.P.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

**Abstract.** Serological assays, being rapid and relatively inexpensive methods for detecting COVID-19, may play an important role in combating the SARS-CoV-2 pandemic. The aim of the present study was to assess dynamics of changes in the number of seropositive patients for SARS-CoV-2 antibodies over 2.5 years of the evolving COVID-19 pandemic. The study included 6051 persons (2840 women and 3211 males). Their mean age was  $41.68 \pm 0.17$  years ( $M \pm SEM$ ). At the time of this survey, all participants were residents of the Chelyabinsk region. General information was collected over the period from 06/01/2020 to 01/18/2022. Seropositivity for SARS-CoV-2 was assessed by test kits for IgG, IgM and IgA antibodies (JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russia) against SARS-CoV-2 using “indirect” two-stage enzyme immunoassay (ELISA). Over the entire period, 27 cases were seronegative (20.45%); 99 samples were positive for IgA to SARS-CoV-2 (75%), and 6 samples (4.55%) yielded questionable ELISA results. IgG testing for SARS-CoV-2 antibodies was negative in 2433 cases (42.35%); 3245 samples (56.48%) were positive, and 67 specimens provided (1.17%) doubtful results using ELISA tests. IgM antibodies were not revealed in 2710 (70.41%) cases; 996 were positive (25.88%), and 143 specimens (3.72%) yielded doubtful results by ELISA technique. In general, the highest proportion of positive results was found in class A immunoglobulins. The wave-like distribution of the density among all antibody-positive patients was revealed, which, however, was not associated with peak values of COVID-19 morbidity in Chelyabinsk Region. Most waves of seroprevalence were detected before the waves of SARS-CoV-2 infection. A positive relationship was established between IgG and IgM seropositivity against SARS-CoV-2 with age and female gender. Conclusion. In general, serological testing and regular monitoring of antibodies against SARS-CoV-2 may play an important role in assessing its prevalence during the coronavirus pandemic and immune response to the infection at a population level.

*Keywords:* antibodies, immunity, enzyme immunoassay, seropositivity, SARS-CoV-2, COVID-19

Работа выполнена по гранту РФФИ и NSFC, 20-515-55003.

## Введение

11 марта 2020 года ВОЗ объявила новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, впервые обнаруженную в китайском городе Ухань в декабре 2019 года, пандемией. Вирус быстро распространился по множеству стран, приводя к высоким уровням заболеваемости и смертности. Спустя более чем два года, по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире было зарегистрировано более 500 миллионов подтвержденных случаев заболевания и более 6 миллионов случаев смерти.

В настоящее время «золотым стандартом» подтверждения COVID-19, одобренным ВОЗ [5], является метод амплификации нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции с

обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени. В то же время данный метод диагностики имеет ряд ограничений. Так, проведение методики ПЦР требует хорошо подготовленного персонала, а также сложного и дорогостоящего оборудования, которое обычно находится в крупных лабораториях с высокими требованиями по биобезопасности. При этом ОТ-ПЦР тестирование занимает достаточно много времени, требуя от нескольких часов до 2-3 дней для получения окончательных результатов [12]. Наконец, чувствительность и точность отдельных наборов для проведения ОТ-ПЦР может вызывать сомнения [11]. В этом случае появление ложноотрицательных результатов может объясняться ошибками на преаналитическом этапе тестирования (во время сбора, хранения, транспортировки и обработки биологических образцов), а также тем, что эффективность тестирования во многом опреде-

ляется временными рамками и слишком раннее или слишком позднее тестирование может привести к неверным результатам [8].

В то же время, в связи с большим влиянием SARS-CoV-2 на сферу глобального здравоохранения и серьезными последствиями, которые испытывают медицинские учреждения во всем мире, для сдерживания и контроля коронавирусной инфекции (COVID-19) требуются надежные, эффективные и недорогие средства диагностики. Это приводит к активному развитию и широкому применению других методов лабораторной диагностики SARS-CoV-2. Большую часть из них можно разделить на две категории. Первая, к которой относится амплификация нуклеиновых кислот методом ПЦР, а также ряд других анализов, направлена на обнаружение вируса либо его частей в биологических образцах пациента. Такие методы иногда называют «прямыми». Вторая группа методов направлена на оценку иммунного ответа, возникающего вследствие инфицирования (в том числе определение вирусоспецифических антител – серологические методы). Серологические методы в основном используются для характеристики гуморального иммунного ответа и обычно предназначены для обнаружения человеческих антител IgA, IgM и IgG на SARS-CoV-2 [9]. Выработка специфических антител (сероконверсия) имеет определенные временные рамки, которые могут помочь определить стадию и тяжесть инфекционного заболевания. Так, в исследовании, опубликованном в июле 2020 года, сероконверсия IgM и IgG в ответ на SARS-CoV-2 наблюдалась у более 80% участников в среднем через 8 и 10 дней после проявления симптомов. При этом пиковые значения величины IgM были выше у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [7]. В другом исследовании сероконверсия отмечается с 15-го дня от начала заболевания – антитела IgM и IgG выявлялись у 94,3% и 79,8% пациентов, соответственно [15]. Имеются данные о среднем времени сероконверсии для IgA, IgM и IgG в 13, 14 и 14 дней соответственно, в то время как самый ранний случай сероконверсии при этом наблюдался у IgA – 2 дня после появления начальных симптомов [13, 14].

Несмотря на то, что в настоящее время серологические методы исследования играют по большей мере вспомогательную роль по отношению к тестам с амплификацией нуклеиновых кислот в диагностике COVID-19, они имеют целый ряд преимуществ. Во-первых, эти методы могут дать более точную оценку распространенности инфекции SARS-CoV-2, так как способны обнаружить антитела у переболевших лиц, не имеющих ПЦР-теста, или у бессимптомных пациентов [4, 15]. Во-вторых, человеческие анти-

тела более стабильны по сравнению с вирусной РНК, и поэтому серологические образцы менее подвержены порче на преаналитическом этапе [12]. В-третьих, при использовании обычных 96-луночных микропланшетов и автоматических устройств иммуноферментного анализа возможности серологического тестирования значительно увеличиваются по сравнению с ПЦР-тестированием [10], а рост производительности в условиях пандемии крайне необходим при диагностике инфекции. Также, как было сказано ранее, с помощью серологических методов тестирования на COVID-19, при оценке кинетики выработки антител, можно определить тяжесть заболевания.

Таким образом, серология, являясь оперативным и относительно недорогим методом определения COVID-19, может играть важную роль в борьбе с пандемией SARS-CoV-2, например при оценке распространенности инфекции или в исследованиях иммунного ответа как у отдельных пациентов, так и у целых когорт [15].

**Цель исследования** – изучить динамику изменения количества серопозитивных пациентов по антителам против SARS-CoV-2 в течение двух с половиной лет развития пандемии COVID-19.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 6051 человек. Среди них было 2840 женщин и 3211 мужчин. Средний возраст составил  $41,68 \pm 0,17$  (M $\pm$ SEM). Все участники исследования на момент проведения анализа являлись жителями Челябинской области. Сбор данных осуществлялся в период с 01.06.2020 по 18.01.2022. Серопозитивность оценивалась с помощью тестирования на антитела IgG, IgM и IgA против SARS-CoV-2 методом «непрямого» двухэтапного иммуноферментного анализа (ИФА). На все три иммуноглобулина выполнили анализ 133 человека, тест на IgM и IgG выполнили 3561 человек, только на определение IgG – 2124 человека и только на определение IgM – 233 человека. На определение антител IgA и IgM или только IgA тестирование не выполнялось.

Для ИФА периферическая кровь участников исследования была взята путем венопункции. Сбор крови осуществлялся в пробирки, содержащие кремнезем и полимерный гель для отделения сыворотки. Центрифугирование биоматериала проводилось при 1500g в течение 20 мин. Полученную сыворотку крови использовали для выявления антител в день взятия образца. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью реагентов D-5501 SARS-Cov-2-IgG-ИФА-BEST, D-5502 SARS-Cov-2-IgM-ИФА-BEST и D-5503 SARS-Cov-2-IgA-ИФА-BEST (АО «Вектор-Бест»,

г. Новосибирск, Россия). Для проведения анализа было необходимо 10 мкл сыворотки. Тестирование проводилось в соответствии с инструкциями производителя.

На первом этапе анализа специфические антитела, содержащиеся в исследуемых образцах, связывались с иммобилизованным на поверхности лунок планшета рекомбинантным антигеном SARS-CoV-2 – рецептор-связывающим доменом (RBD) гликопротеина S (шипovidный белок SARS-CoV-2). На втором этапе конъюгат моноклональных антител к иммуноглобулинам человека с пероксидазой хрена взаимодействовал с комплексами антиген-IgG/IgM/IgA. При инкубации с раствором тетраметилбензидина в течение 25 минут растворы в лунках содержали образовавшиеся комплексы антиген-IgG/IgM/IgA-конъюгат. Остановка реакции осуществлялась добавлением стоп-раствора ( $\text{NH}_2\text{SO}_4$ ). Поглощение при 450 нм, с эталонным значением 620 нм, измеряли в считывающем устройстве для планшетов ELISA. Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации антител к SARS-CoV-2 в анализируемом образце. Продолжительность анализа составляла около 2 часов.

Для оценки результатов проведенного ИФА был произведен расчет коэффициента позитивности (КП). КП отображает, во сколько раз концентрация антител превышает пороговое значение. Расчет КП осуществляется с помощью следующей формулы:

$$\text{КП} = \frac{\text{Оптическая плотность образца}}{\text{Оптическая плотность критическая}}$$

Результат анализа считался положительным, если КП был больше либо равен 1,1, и отрицательным, если КП был меньше 0,8. Если значение КП было между 0,8 и 1,1 результат считался сомнительным [15].

Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0 [1]. Так как распределение в количественных данных было ненормальным ( $p$ -value теста Шапиро–Уилка  $< 0,05$ ), то использованные статистические критерии были непараметрическими.

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования за весь период было получено 27 (20,45%) отрицательных, 99 (75%) положительных и 6 (4,55%) сомнительных результатов ИФА на IgA к SARS-CoV-2; 2433 (42,35%) отрицательных, 3245 (56,48%) положительных и 67 (1,17%) сомнительных результатов ИФА на IgG, и 2710 (70,41%) отрицательных, 996 (25,88%)

положительных и 143 (3,72%) сомнительных результатов ИФА на IgM. В целом наибольшая доля положительных результатов была выявлена у иммуноглобулинов класса А.

Получившееся распределение плотности положительных результатов всех исследуемых антител и заболеваемости в Челябинской области за период пандемии представлено на рисунке 1. Дополнительно на графике двумя вертикальными пунктирными линиями были добавлены даты обнаружения в России вариантов коронавируса, имеющих наиболее сильное влияние на распространенность COVID-19 в нашей стране – «Дельта» (Панго-линия B.1.617.2, дата обнаружения в РФ – начало апреля 2021 года) и «Омикрон» (Панго-линия B.1.1.529, дата обнаружения в Челябинской области – 17.01.2022); и серой точечной линией была добавлена дата начала вакцинации в России (15.10.2020). Визуально отмечается мультимодальность у всех представленных распределений, с разным количеством пиков. Для нахождения соответствующих пиков был использован пакет R "multimode" [1].

Первый пик заболеваемости определяется 21 июня 2020 года с плотностью 0,0006. Последующие пики серопозитивности IgG были 17 ноября 2020 года (плотность = 0,0019), а IgM – 3 ноября 2020 года (плотность = 0,0051). Так как анализы на IgA проводились нами только с 7 июля 2021 года, частота положительных результатов на этот тип антител против SARS-CoV-2 не отражает первую «волну» заболеваемости COVID-19.

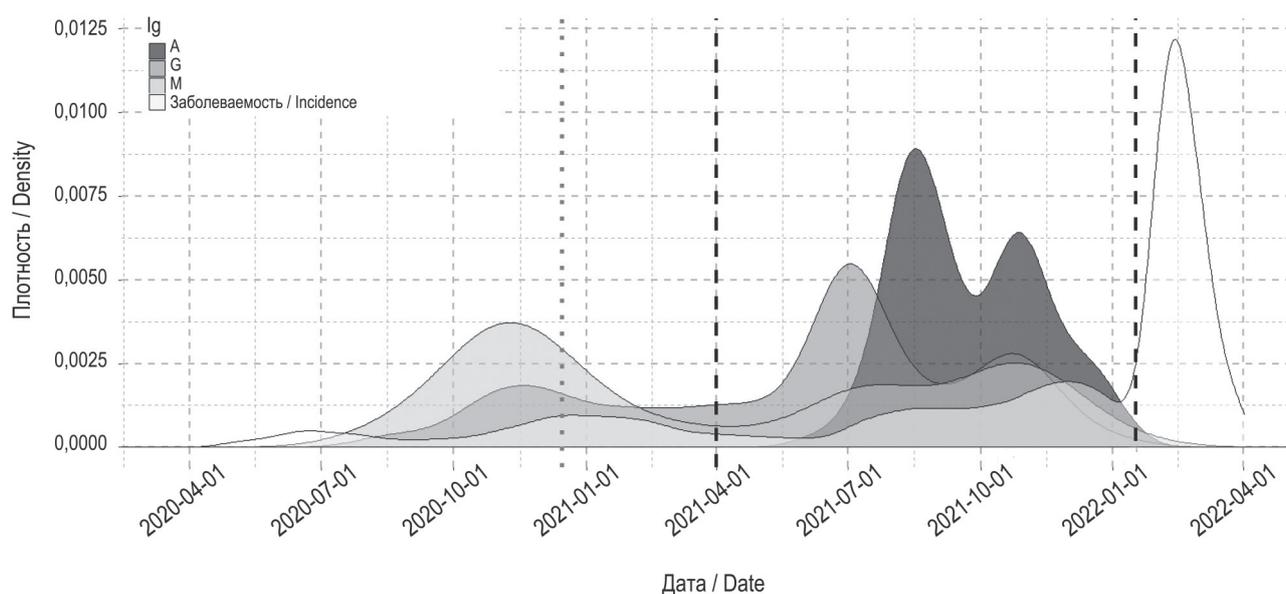
Второй пик заболеваемости в Челябинской области определяется 22 декабря 2020 года с плотностью 0,001. Последующий пик серопозитивности IgG зафиксирован 2 июля 2021 года (плотность = 0,0061), IgM – 8 июля 2021 года (плотность = 0,0028), IgA – 15 августа 2021 года (плотность = 0,0107).

После третьего пика заболеваемости, зафиксированного 20 августа 2021 года (плотность = 0,0012), резкие повышения серопозитивности были определены 24 октября 2021 года для IgG (плотность = 0,003), 28 октября 2021 года для IgM (плотность = 0,0038) и 27 октября 2021 года для IgA (плотность = 0,0076).

Четвертый пик заболеваемости зафиксирован 30 ноября 2021 года (плотность = 0,002). После него резкого повышения серопозитивности ни в одном из типов антител не было обнаружено.

Самый высокий пик заболеваемости 14 февраля 2022 года, плотность которого составила 0,0144, не попал в наш временной интервал исследования серопревалентности.

Таким образом, время определения пиков серопозитивности IgG составляло от 65 до 192 дней, IgM от 122 до 196 дней и IgA от 68 до 236 дней



**Рисунок 1. Распределение плотности серопозитивных на SARS-CoV-2 результатов ИФА, сделанных в ходе настоящего исследования, и заболеваемости, зарегистрированной в Челябинской области**

Figure 1. Distribution of the density of SARS-CoV-2 seropositive ELISA results obtained during this study and the incidence registered in the Chelyabinsk

после ориентировочных пиков заболеваемости в Челябинской области. Так как эти временные промежутки намного выше указанных в научной литературе сроков сероконверсии, рассматривать полученную нами серопревалентность как коллективный иммунный ответ на условные волны ПЦР-положительных пациентов, указанных на официальном интернет-ресурсе по противодействию распространению коронавирусной инфекции в Челябинской области, вероятнее всего, не стоит. Тест Спирмена на поиск корреляции по недельной и помесячной частоте заболеваемости COVID-19 с серопозитивностью каждого из антител на SARS-CoV-2 также не имел статистической значимости. Но при этом и ПЦР-тесты, и полученные нами результаты ИФА отображают сильное повышение плотности распределения после появления в России варианта коронавируса, квалифицируемого ВОЗ, как вызывающего беспокойства – «Дельта». Дополнительно стоит отметить, что пики серопревалентности определяются несколько раньше пиков высокой плотности ПЦР-положительных результатов. Можно предположить, что либо наше ИФА-тестирование отражает распространенность среди бессимптомных пациентов, либо характеризует не только распределение антител против SARS-CoV-2 у зараженных пациентов, но и учитывает иммуноглобулины, синтезированные в результате вакцинации.

Связь между возрастом и результатом ИФА была изучена с помощью рангового теста Спирме-

на на корреляцию. Была обнаружена статистически значимая положительная взаимосвязь между возрастом и значением КП для IgM (коэффициент корреляции = 0,1,  $p$ -value < 0,001) и IgG (коэффициент корреляции = 0,16,  $p$ -value < 0,001). Для IgA корреляция не имела статистической значимости (коэффициент корреляции = 0,14,  $p$ -value = 0,12). Сравнение возраста между группами людей с положительным, отрицательным и сомнительным результатом ИФА была проведена тестом Краскела–Уоллиса с множественными сравнениями тестом Вилкоксона и поправкой Бонферрони.

Для IgM против SARS-CoV-2 различия были статистически значимы для теста Краскела–Уоллиса ( $N = 39,44$ ;  $df = 2$ ;  $p$ -value < 0,001) и всех множественных сравнений ( $p$ -value поправленный < 0,05) кроме сравнения между группой «Положительные» и группой «Сомнительные» ( $p$ -value поправленный = 0,4). При этом средние значения возраста составили ( $M \pm SEM$ , в годах): отрицательный ИФА –  $40,03 \pm 0,25$ , положительный ИФА –  $42,38 \pm 0,41$ , сомнительный ИФА –  $44,2 \pm 1,08$ .

Для IgG против SARS-CoV-2 результат теста Краскела–Уоллиса имел статистическую значимость ( $N = 82,35$ ;  $df = 2$ ;  $p$ -value < 0,001). Множественные сравнения при этом показали значимые различия только между группой с положительным и отрицательным результатом ( $p$ -value поправленный < 0,001). Средние значения возраста составили  $40,1 \pm 0,25$  для отрицательного ИФА,

**ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИФА НА АНТИТЕЛА К SARS-CoV-2 ПО ПОЛУ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

TABLE 1. DISTRIBUTION OF ELISA RESULTS FOR ANTIBODIES TO SARS-CoV-2 BY GENDER OF STUDY PARTICIPANTS

Результат ИФА ELISA result	Пол Gender	IgA		IgG		IgM	
		Количество Number	Процент внутри группы Percent within the group	Количество Number	Процент внутри группы Percent within the group	Количество Number	Процент внутри группы Percent within the group
Отрицательный Negative	Мужской Male	14	24,56%	1428	46,65%	1606	72,77%
	Женский Female	13	17,33%	1005	37,44%	1104	67,24%
Положительный Positive	Мужской Male	41	71,93%	1592	52,01%	531	24,06%
	Женский Female	58	77,33%	1653	61,59%	465	28,32%
Сомнительный Doubtful	Мужской Male	2	3,51%	41	1,34%	70	3,17%
	Женский Female	4	5,33%	26	0,97%	73	4,45%

42,88±0,24 для положительного ИФА, 41,63±1,59 для сомнительного ИФА.

Для IgA против SARS-CoV-2 тест Краскела–Уоллиса не определил наличия статистически значимых различий между группами (H = 4,13; df = 2; p-value = 0,13).

Положительная взаимосвязь между возрастом и серопревалентностью IgM и IgG, которая может быть объяснена большей концентрацией провоспалительных цитокинов у пожилых людей, так же отмечается и в других исследованиях [6].

Распределение результатов ИФА в зависимости от пола участников исследования представлено в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, процент сероположительных женщин для всех типов антител превышает процент серопозитивных мужчин, что согласуется с результатами других исследований [2, 6, 15]. Все различия в соотношениях были проверены Хи-квадратом Пирсона. В результате статистических расчетов значимы были различия в распределении ИФА по полу на IgM (Хи-квадрат = 14,81; df = 2; p-value < 0,001) и IgG (Хи-квадрат = 53,54; df = 2; p-value < 0,001). Различия в соотношениях IgA между мужчинами и женщинами не имели статистическую значимость (Хи-квадрат = 1,19; df = 2; p-value = 0,55).

Между участниками исследования мужского и женского пола мы сравнили КП изучаемых антител тестом Вилкоксона. Для IgM (W = 1956365, p-value < 0,001) и для IgG (W = 4704211, p-value < 0,001) различия в КП между мужчинами и женщинами были статистически значимы. При этом средние значения КП (M±SEM) для IgM составили 1,66±0,08 у мужчин и 1,69±0,09 у женщин. Для IgG – 6,54±0,18 и 8,91±0,17 у мужчин и женщин соответственно.

Для IgA различия между мужчинами и женщинами в КП статистической значимости не имели (W = 2064,5; p-value = 0,74), а средние значения составили 5,09±0,82 у мужчин и 4,56±0,68 у женщин.

Проведенное исследование отобразило картину изменения распространенности антител IgA, IgM и IgG в популяции Челябинской области в период пандемии SARS-CoV-2.

Необходимо отметить, что выявленное распределение положительных результатов имело мультимодальный, «волновой» характер, с несколькими пиками за весь изучаемый временной промежуток. Пики в распределении антител, имеющие самую высокую плотность серопозитивных анализов, определялись спустя некоторое время после появления Дельта-варианта коронавируса. Дельта-вариант SARS-CoV-2

классифицируется ВОЗ, как вариант, вызывающий беспокойство – те генетические мутации, что присутствует в этом варианте патогена, привели к резким изменениям в количестве заболевших и умерших от COVID-19, как в России, так и во всем мире [3]. При сравнении дат предполагаемых пиков серопревалентности, с датой, характеризующей повышенную плотность распределения ПЦР-положительных результатов тестирования в Челябинской области, после начала распространения Дельта-варианта SARS-CoV-2, было обнаружено более раннее начало нарастания ИФА-положительных пациентов, что может характеризовать передачу инфекции среди зараженных людей, не имеющих симптомы COVID-19. При рассмотрении других «волн» с повышенной плотностью распределения ИФА и ПЦР анализов, пики серопозитивных результатов, возникающие после пиков заболеваемости, оцениваемые методом ПЦР, имеют достаточно большие временные дистанции, из-за чего рассматривать повышение антител после зарегистрированной «золотым стандартом» высокой частоты встречаемости COVID-19, как результат сероконверсии, не стоит. Возможно, пики серопревалентности, полученные в результате тестирования отражали иммунный ответ пациентов на проведенную вакцинацию. Также в ходе нашего исследования мы установили положительную взаимосвязь серопозитивности с возрастом и женским полом для IgM и IgG против SARS-

CoV-2, что согласуется с результатами наших исследований и данными литературы, согласно которым у женщин в среднем отмечается более выраженный иммунный ответ как в ответ на инфекцию, так и на вакцинацию [2, 15].

В заключение хочется отметить, что серологические методы исследования и регулярный мониторинг антител против SARS-CoV-2 могут играть важную роль в оценке распространенности пандемии коронавируса и иммунного ответа на инфекцию внутри популяции, поэтому периодический скрининг соответствующих иммуноглобулинов может быть полезен.

## Выводы

1. Распределение положительных результатов серологической диагностики SARS-CoV-2 в Челябинской области в период 2020-2022 годы имело мультимодальный, «волновой» характер, с несколькими пиками, что, по-видимому, определялось сменой превалирующих штаммов вируса и темпами вакцинации жителей региона.

2. Сероположительные результаты (IgM и IgG) достоверно чаще определялись среди женщин, чем среди мужчин, а также у лиц старшей возрастной группы.

3. Результаты мониторинга антител против SARS-CoV-2 могут иметь практическое применение для оценки динамики распространения инфекции и эффективности политики вакцинации.

## Список литературы / References

1. Ameijeiras-Alonso J., Crujeiras R.M., Rodriguez-Casal A. Multimode: an r package for mode assessment. *J. Stat. Soft.*, 2021, Vol. 97, no. 9, pp. 1-32.
2. Bunders M.J., Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity*, 2020, Vol. 53, pp. 487-495.
3. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 3, 1716. doi: 10.3390/ijms23031716.
4. Li R., Pei S., Chen B., Song Y., Zhang T., Yang W., Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, 2020, Vol. 368, no. 6490, pp. 489-493.
5. Lippi G., Simundic A.M., Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, Vol. 58, no. 7, pp. 1070-1076.
6. Luo C., Liu M., Li Q., Zheng X., Ai W., Gong F., Fan J., Liu S., Wang X., Luo J. Dynamic changes and prevalence of SARS-CoV-2 IgG/IgM antibodies: Analysis of multiple factors. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 108, pp. 57-62.
7. Lynch K.L., Whitman J.D., Lacanienta N.P., Beckerdite E.W., Kastner S.A., Shy B.R., Goldgof G.M., Levine A.G., Bapat S.P., Stramer S.L., Esensten J.H., Hightower A.W., Bern C., Wu A.H.B. Magnitude and kinetics of anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 72, no. 2, pp. 301-308.
8. Tali S.H.S., LeBlanc J.J., Sadiq Z., Oyewunmi O.D., Camargo C., Nikpour B., Armanfard N., Sagan S.M., Jahanshahi-Anbuhi S. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2021, Vol. 34, no. 3, e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20.
9. Vandenberg O., Martiny D., Rochas O., van Belkum A., Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, Vol. 19, no. 3, pp. 171-183.

10. Xiao S.Y., Wu Y., Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J. Med. Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 5, pp. 464-467.
11. Xu J., Wu R., Huang H., Zheng W., Ren X., Wu N., Ji B., Lv Y., Liu Y., Mi R. Computed tomographic imaging of 3 patients with coronavirus disease 2019 pneumonia with negative virus real-time reverse-transcription polymerase chain reaction test. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 850-852.
12. Younes N., Al-Sadeq D.W., Al-Jighefee H., Younes S., Al-Jamal O., Daas H.I., Yassine H.M., Nasrallah G.K. Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*, 2020, Vol. 12, no. 6, 582. doi: 10.3390/v12060582.
13. Yu H.Q., Sun B.Q., Fang Z.F., Zhao J.C., Liu X.Y., Li Y.M., Sun X.Z., Liang H.F., Zhong B., Huang Z.F., Zheng P.Y., Tian L.F., Qu H.Q., Liu D.C., Wang E.Y., Xiao X.J., Li S.Y., Ye F., Guan L., Hu D.S., Hakonarson H., Liu Z.G., Zhong N.S. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur. Respir. J.*, 2020, Vol. 56, no. 2, 2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020.
14. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X., Yuan J., Li T., Li J., Qian S., Hong C., Wang F., Liu Y., Wang Z., He Q., Li Z., He B., Zhang T., Fu Y., Ge S., Liu L., Zhang J., Xia N., Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 16, pp. 2027-2034.
15. Zurochka A., Dobrinina M., Zurochka V., Hu D., Solovyev A., Ryabova L., Kritsky I., Ibragimov R., Sarapultsev A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in symptomatic individuals is higher than in persons who are at increased risk exposure: the results of the single-center, prospective, cross-sectional study. *Vaccines (Basel)*, 2021, Vol. 9, no. 6, 627. doi: 10.3390/vaccines9060627.

**Авторы:**

**Крицкий И.С.** — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия  
**Зурочка В.А.** — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; старший научный сотрудник НИЛ иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия  
**Ху Дэшэн** — профессор кафедры интегрированной традиционной китайской и западной медицины, госпиталь Юнион, медицинский колледж Тунцзи, Хуачжунский университет науки и технологий, Ухань, Китай  
**Сарapultsev А.П.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; директор НОЦ «Российско-Китайский центр системной патологии» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Kritsky I.S.**, Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation  
**Zurochka V.A.**, PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Senior Research Associate, Laboratory of Immune Biotechnology, Russian-Chinese Educational Center at the South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation  
**Hu Desheng**, Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China  
**Sarapultsev A.P.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Director, Russian-Chinese Center for Systemic Pathology, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 15.05.2022

Отправлена на доработку 29.05.2022

Принята к печати 15.06.2022

Received 15.05.2022

Revision received 29.05.2022

Accepted 15.06.2022