

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-54>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021



Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Новосибирской области на фоне пандемии COVID-19

Попова А.Ю.¹, Смирнов В.С.⁴, Ежлова Е.Б.¹, Мельникова А.А.¹, Самойлова Л.В.²,
Лялина Л.В.⁴, Семёнова Е.В.³, Гурский М.А.³, Аксёнова Е.А.⁵, Арбузова Т.В.⁴, Тотолян А.А.⁴

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 127994, Москва, Россия;

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) по Новосибирской области, 630132, Новосибирск, Россия;

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», 630099, Новосибирск, Россия;

⁴ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 197101, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Министерство здравоохранения Новосибирской области, 630007, Новосибирск, Россия

Цель. Определить уровень серопревалентности SARS-CoV-2 среди населения Новосибирской области на фоне пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Работу проводили в 2 фазы: 1) поперечное когортное исследование выполняли с 28.06. по 15.07.2020 г.; 2) продольный когортный 3-этапный серомониторинг: 1-й этап 28.06–15.07.2020 г., 2-й – 14.09–04.10.2020 г., 3-й – 10–30.12.2020 г. Работу проводили по единой методике, разработанной Роспотребнадзором при участии НИИЭМ им. Пастера с учетом рекомендаций ВОЗ. Содержание антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов производства ГНЦПМИБ (г. Оболенск) по инструкции производителя. Статистический анализ проводили с помощью Microsoft Excel 2010 и других программ.

Результаты. Серопревалентность населения области составила 9,1% (95% ДИ 8,0–10,2): максимум у детей 14–17 лет (17,6%; 95% ДИ 12,3–23,9) и лиц в возрасте 75+ лет (14,8%; 95% ДИ 11,4–18,8), минимум – среди лиц в возрасте 30–39 лет (4,9%; 95% ДИ 3,0–8,0). Повышенные показатели отмечены у неработающих (15,4%; 95% ДИ 9,9–17,1) и прочих лиц (13,0%; 95% ДИ 8,6–18,5). Среди реконвалесцентов COVID-19 она была равной 33,3% (95% ДИ 16,3–59,0); у контактных лиц – 19,0% (95% ДИ 13,9–25,0). Более 94,7% (95% ДИ 91,2–97,2) серопозитивных лиц не имели манифестных проявлений. При серологическом мониторинге серопревалентность увеличивалась от 7,4% (95% ДИ 6,2–8,9) на 1-м этапе до 12,4% (95% ДИ 10,6–14,3) на 2-м и 31% (95% ДИ 28,8–33,3) – на 3-м этапах.

Заключение. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 не достиг порогового уровня, что не исключает обострения эпидемического процесса.

Ключевые слова: *коронавирус; SARS-CoV-2; COVID-19; антитела; серопревалентность; Новосибирская область; население*

Для цитирования: Попова А.Ю., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Самойлова Л.В., Лялина Л.В., Семёнова Е.В., Гурский М.А., Аксёнова Е.А., Арбузова Т.В., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Новосибирской области на фоне пандемии COVID-19. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(4): 299-309. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-54>

Для корреспонденции: Смирнов Вячеслав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 197101, Санкт-Петербург, Россия. E-mail vssmi@mail.ru

Участие авторов: Попова А.Ю. – разработка концепции и программы исследования; Тотолян А.А. – разработка концепции и программы исследования, подготовка текста статьи; Ежлова Е.Б. – информационная и административная организация исследования; Мельникова А.А. – информационная и административная организация исследования; Самойлова Л.В. – сбор данных; Семёнова Е.В. – сбор данных; Гурский М.А. – сбор данных; Аксёнова Е.А. – сбор данных; Лялина Л.В. – обработка результатов; Арбузова Т.В. – обработка результатов; Смирнов В.С. – подготовка текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт Государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора (Протокол № 64 от 26.05.2020).

Поступила 30.03.2021
Принята в печать 08.08.2021
Опубликована 31.08.2021

ORIGINAL ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-54>

Herd immunity to SARS-CoV-2 in the Novosibirsk Region population amid the COVID-19 pandemic

Anna Yu. Popova¹, Vyacheslav S. Smirnov⁴, Elena B. Ezhlova¹, Al'bina A. Mel'nikova¹, Lada V. Samoilo², Lyudmila V. Lyalina⁴, Elena V. Semenova³, Maxim A. Gurskiy³, Elena A. Aksenova⁵, Tatiana V. Arbuzova⁴, Areg A. Totolian⁴

¹Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), 127994, Moscow, Russia;

²Administration of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) for the Novosibirsk Region, 630132, Novosibirsk, Russia;

³FBIH «Center for Hygiene and Epidemiology in the Novosibirsk Region», 630099, Novosibirsk, Russia;

⁴FBSI «Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), 197101, Saint Petersburg, Russia;

⁵Ministry of Health of the Novosibirsk Region, 630007, Novosibirsk, Russia

Aim. To determine the level of SARS-CoV-2 seroprevalence among the Novosibirsk Region population against the background of the COVID-19 pandemic.

Material and methods. The work was carried out in 2 phases: 1) a cross-sectional cohort study performed 28.06–15.07.2020; 2) longitudinal cohort 3-stage seromonitoring: 1st stage 28.06–15.07.2020; 2nd 14.09–04.10.2020; 3rd 10–30.12.2020. The work was carried out according to a unified methodology developed by Rospotrebnadzor with the participation of St-Petersburg Pasteur Institute, taking into account the recommendations of the WHO. IgG antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein were detected by ELISA using a kit of reagents produced by the SRCMSB (Obolensk) according to the manufacturer's instructions. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2010 and other programs.

Results. The seroprevalence in the region's population was 9.1% (95% CI 8.0–10.2): maximum in children 14–17 years old (17.6%, 95% CI 12.3–23.9) and persons over 75 years (14.8%, 95% CI 11.4–18.8), minimum among persons 30–39 years old (4.9%, 95% CI 3.0–8.0). Increased rate was noted among the unemployed (15.4%, 95% CI 9.9–17.1) and other individuals (13.0%, 95% CI 8.6–18.5). Seroprevalence was 33.3% (95% CI 16.3–59.0) in COVID-19 convalescents and 19.0% (95% CI 13.9–25.0) in contact persons. More than 94.7% (95% CI 91.2–97.2) of seropositive individuals were asymptomatic. During the serological monitoring, seroprevalence increased from 7.4% (95% CI 6.2–8.9) at 1st stage 1 to 12.4% (95% CI 10.6–14.3) at 2nd, and 31% (95% CI 28.8–33.3) at 3rd stage.

Conclusion. SARS-CoV-2 herd immunity has not reached the threshold level, this does not exclude exacerbation of the epidemic process.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; antibodies; seroprevalence; Novosibirsk Region; population

For citation: Popova A.Yu., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Mel'nikova A.A., Samoilo L.V., Lyalina L.V., Semenova E.V., Gurskiy M.A., Aksenova E.A., Arbuzova T.B., Totolian A.A. Herd immunity to SARS-CoV-2 in the Novosibirsk Region population amid the COVID-19 pandemic. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(4): 299-309 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-54>

For correspondence: Vyacheslav S. Smirnov, D.Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Immunology, St Petersburg Pasteur Institute 197101, Saint Petersburg, Russia. E-mail vssmi@mail.ru

Information about the authors:

Popova A.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>

Smirnov V.S., <https://orcid.org/0000-0002-2723-1496>

Ezhlova E.B., <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Mel'nikova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Samoilo L.V., <https://orcid.org/0000-0003-4836-9010>

Lyalina L.V., <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Semenova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-7715-7036>

Gurskiy M.A., <https://orcid.org/0000-0002-5951-0940>

Aksenova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-2169>

Arbuzova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3074-8656>

Totolian A.A., <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Contribution: Popova A.Yu. – development of the concept and research program; Totolian A.A. – development of the concept and research program, preparing of the text of the article; Ezhlova E.B. – informational and administrative organization of the study; Melnikova A.A. – informational and administrative organization of the study; Samoilo L.V. – data collection; Semenova E.V. – data collection; Gurskiy M.A. – data collection; Aksenova E.A. – data collection; Lyalina L.V. – processing of the research results; Arbuzova T.V. – processing of the research results; Smirnov V.S. – preparing of the text of the article.

Funding. The research was funded by the State budget.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the St Petersburg Pasteur Institute (Protocol No. 64 of 26.05.2020).

Received 30 March 2021

Accepted 08 August 2021

Published 31 August 2021

Введение

С декабря 2019 г., когда в г. Ухань (Китайская Народная Республика (КНР)) была зарегистрирована первая вспышка новой пневмонии [1], человечество оказалось перед новым вызовом – глобальной пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. После первого кластера пневмонии необычного течения, вызванной новым представителем коронавирусов, заболевание в течение 1 мес распространилось по КНР, затем охватило Тайвань, Австралию, страны Юго-Восточной Азии, Японию, а также европейские страны (Францию, Федеративную Республику Германию (ФРГ), Финляндию) [2]. В конце января 2020 г. было опубликовано сообщение о первом случае COVID-19 в Соединённых Штатах Америки (США) [3]. К середине июня заболеваемость новой инфекцией была зарегистрирована практически во всех государствах мира. Подобных сообщений не поступало только из Туркменистана и Корейской Народно-Демократической Республики (КНДР), что можно было объяснить особенностями существующих в этих странах политических режимов. Столь стремительное распространение COVID-19 вызвало серьёзную озабоченность в медицинских кругах и послужило основанием Генеральному директору Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Т.А. Гебрейесусу (Т.А. Ghebreyesus) 11 февраля 2020 г. объявить пандемию новой коронавирусной инфекции, названной «коронавирусной болезнью 2019 года» (COVID-19, или 2019-nCoV); при этом вирус, послуживший этиологической причиной заболевания, получил наименование SARS-CoV-2 [4].

Россия традиционно занимала 4-е место в рейтинге заболеваемости после США, Индии и Бразилии. По состоянию на конец июля 2021 г. в РФ суммарно зарегистрировано 5 538 142 заражения, из них 135 214 летальных исходов (2,44% (95% ДИ 2,43–2,45) от числа заражённых) [5].

В Новосибирской области первый случай болезни выявлен 19 марта 2020 г. у 47-летней жительницы Новосибирска, прибывшей в город из Италии транзитом через Москву. Последующее развитие эпидемического процесса характеризовалось периодом единичной заболеваемости продолжительностью 5 нед, не выходящей за пределы 1 случая на 100 тыс. населения (рис. 1). Началом эпидемического нарастания можно считать 17-ю неделю, когда заболеваемость выросла до 7 случаев на 100 тыс. жителей. В дальнейшем количество инфицированных быстро нарастало до 29-й недели, после чего наметилось 4-недельное снижение с выходом на 5-недельное плато, сменившееся восходящим трендом. В период первого повышения заболеваемости проведено поперечное исследование популяционного иммунитета к коронавирусу SARS-CoV-2 и сформирована когорта волонтеров для 3-этапного серомониторинга. 2-й этап был реализован на 38-й – 40-й нед, а 3-й – на 50-й – 53-й нед.

Известно, что противовирусный иммунитет представляет собой сложную многокомпонентную систему, в структуре которой доминирующую роль играют

клеточные факторы [6, 7]; тем не менее гуморальное звено иммунного ответа также во многом определяет исход инфекции и эпидемический прогноз заболевания в целом [8, 9]. Считается, что порог серопревалентности минимум 60% достаточен для того, чтобы произошло спонтанное угасание эпидемического процесса если не при всех, то при многих инфекционных болезнях [10, 11]. В этой связи определение доли лиц с наличием специфических антител (АТ) класса IgG к нуклеокапсиду (nucleocapsid, Nc) вируса SARS-CoV-2 может оказаться удобным инструментом для прогнозирования течения эпидпроцесса в рамках восприимчивой популяции [7, 12].

Целью предпринятого исследования явилось определение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Новосибирской области на фоне эпидемии COVID-19.

Материал и методы

Исследования серопревалентности населения к новому коронавирусу SARS-CoV-2 проведены в 26 модельных регионах РФ по единой методике, разработанной Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) при участии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (НИИЭМ) Роспотребнадзора с учётом рекомендаций ВОЗ [13]. Программа исследования рассмотрена и одобрена локальным этическим комитетом НИИЭМ (Протокол № 64 от 26.05.2020). Перед началом работы все участвовавшие в ней волонтеры или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Отбор добровольцев проводили методом анкетирования с использованием облачных технологий и рандомизации по возрастному и территориальному принципам. Критерием исключения было наличие манифестной формы COVID-19 на момент анкетирования. Объём выборки определяли по формуле расчёта необходимой её численности [14]:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2} \quad (1);$$

где:

n – объём выборки;

t – уровень точности (для 95% доверительного интервала $t = 1,96$);

p – оценочная распространённость изучаемого явления (в данном случае при 50% = 0,5);

m – допустимая ошибка (5%).

Расчёт объёма возрастной группы:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5(1-0,5)}{0,05^2} \quad (2);$$

$n = 384$ человека.

Всего в 1-ю фазу специфические АТ к Nc SARS-CoV-2 в крови определили у 2732 человек. Исследуемая когорта была рандомизирована

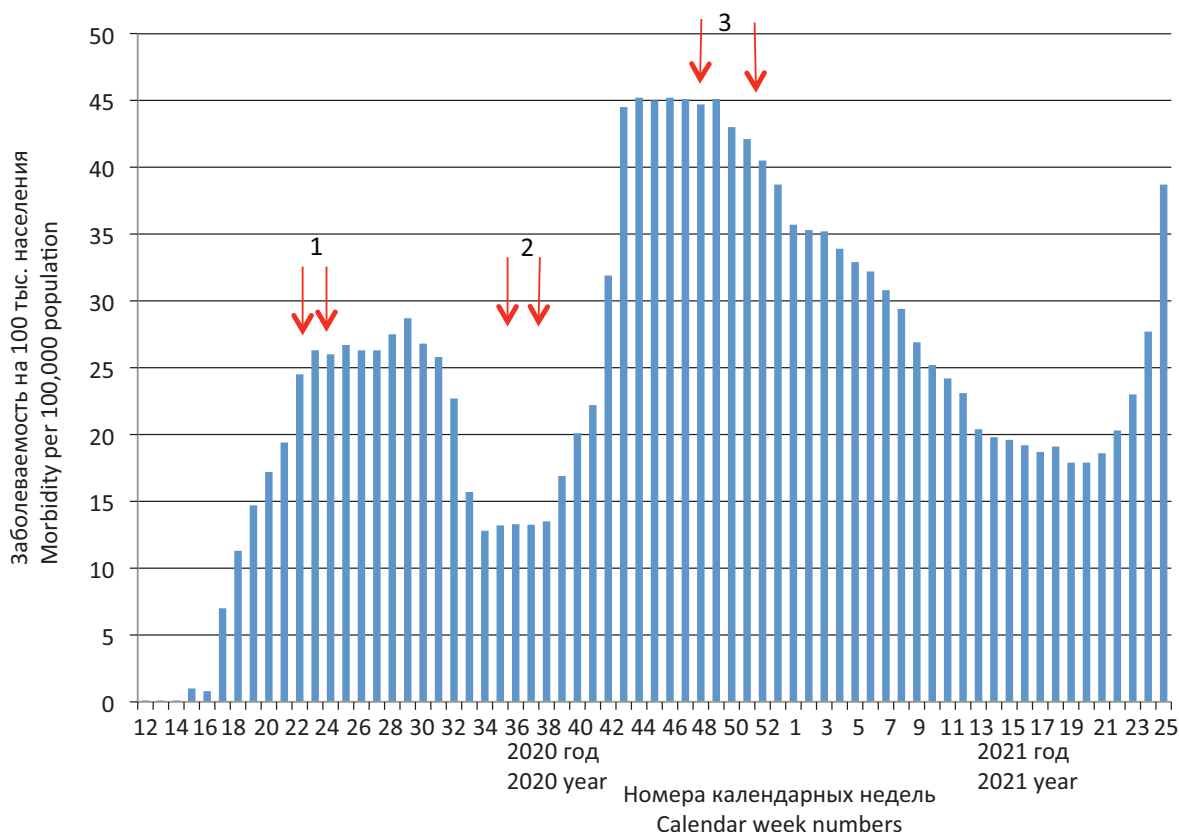


Рис. 1. Понедельная заболеваемость COVID-19 жителей Новосибирской области.

Примечание. Стрелками отмечены недели начала и завершения взятия проб крови на каждом этапе для определения доли серопревалентных лиц к нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2: 1-я фаза и одновременно 1-й этап серомониторинга – с 28.06.2020 по 15.07.2020 г.; 2-й этап – с 14.09.2020 по 04.10.2020 г.; 3-й этап – с 10.12.2020 по 30.12.2020 г. Номера над стрелками соответствуют этапам серомониторинга.

Fig. 1. Weekly incidence of COVID-19 in residents of the Novosibirsk Region.

Note. The arrows mark the weeks when blood sampling at each stage of the seromonitoring was started and completed to determine the proportion of individuals positive to antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen: phase 1 and at the same time 1st stage of seromonitoring, from June 28 to July 15, 2020; 2nd stage, from September 14 to October 04, 2020; 3rd stage, from December 10 to December 30, 2020. The numbers above the arrows correspond to the seromonitoring stages.

на 7 возрастных групп численностью от 377 до 409 чел. (табл. 1). Учитывая процессы созревания иммунной системы у детей [15], представителей группы 1–17 лет дополнительно разделили на 3 подгруппы: 1–6 лет (55 чел.), 7–13 (151 чел.) и 14–17 лет (182 чел.).

Соотношение мужчин и женщин составило 803 (29,4%) и 1929 чел. (70,6%) соответственно, т.е. участие женщин в исследовании было в 2,4 раза более представительным.

При распределении волонтеров по населённым пунктам Новосибирской области репрезентативная выборка была достигнута в 6 её районах, в 14 районах выборка оказалась нерепрезентативной (количество обследованных волонтеров <30 чел.); в 11 районах волонтеров не обследовали. Рандомизация по территориальному принципу предполагала равномерное привлечение волонтеров в когорту пропорционально численности населения в одном населённом пункте, причём с одного предприятия привлекали не более 30 представителей. Такой подход позволил избежать включения в протокол волонтеров из организованных коллективов.

Исследование проводили в 2 фазы, 1-я из которых представляла собой однократное поперечное исследование популяционного иммунитета в ранний период эпидемии COVID-19. Из когорты, сформированной в 1-ю фазу, отбирали репрезентативную группу волонтеров, согласившихся участвовать в 3-этапном мониторинге серопревалентности: 1637 чел. на 1-м этапе, 1273 на 2-м и 1651 чел. – на 3-м этапах.

Доля переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ), составила 0,7% (18 чел.). Несмотря на то что выборка была нерепрезентативной, мы посчитали возможным привести данные по серопревалентности реконвалесцентов в качестве справочного материала.

Оценку серопревалентности проводили иммуноферментным методом (ИФА). С этой целью у волонтеров брали 3 мл крови из кубитальной вены. Плазму отделяли от клеточных элементов и анализировали ИФА-методом на любом подходящем анализаторе с использованием набора реагентов для определения АТ к Nc SARS-CoV-2 производства ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»

(ГНЦ ПМБ) Роспотребнадзора (Россия, Оболенск). Результаты учитывали качественным методом [13].

Статистический анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами и с помощью пакета Microsoft Excel 2010. Доверительный интервал (ДИ) среднего значения доли рассчитывали по методу А. Wald, J. Wolfowitz [16] с поправкой А. Agresti, В. Coull [17]. Для оценки статистической значимости различий долей использовали Z-тест [18]. Статистическую значимость различий, если не указано иначе, оценивали с вероятностью $p > 0,05$.

Результаты

1. Возрастное, территориальное и профессиональное распределение серопревалентности

Доля серопревалентных лиц, обследованных в 1-й фазе, в целом по Новосибирской области составила 9,1% (95% ДИ 8,0–10,2); по возрастным группам она варьировала от 4,9% (95% ДИ 3,0–8,0) среди лиц в возрасте 30–39 лет до 14,8% (95% ДИ 11,4–18,8) у волонтеров в возрасте 70 лет и старше (70+) (в обоих случаях различия статистически значимы при $p = 0,0001$). В группе 1–17 лет отмечено статистически незначимое превышение доли серопозитивных респондентов, вероятно, за счёт детей в возрасте 14–17 лет, среди которых эта величина составила 17,6% (95% ДИ 12,3–23,9) (табл. 1) (различия со средним показателем статистически достоверны при $p < 0,0001$). Серопревалентность не имела гендерных различий и составила у мужчин 7,8% (95% ДИ 6,1–9,9), у женщин – 9,6% (95% ДИ 8,1–10,1); различия статистически незначимы.

Таким образом, для населения Новосибирской области характерна довольно высокая дисперсия се-

ропревалентности: статистически достоверно выше среднего значения (графа «Всего») в старшей детской и самой старшей (70+) возрастных группах, но также достоверно ($p < 0,0001$) ниже среднего значения по когорте среди активных групп населения в возрастном интервале 18–39 лет.

Исследование распределения серопревалентности по географическому принципу проведено в 20 районах области, однако только в 6 из них была сформирована репрезентативная выборка, позволившая оценить долю серопозитивных волонтеров (табл. 2).

Распределение по географическому принципу, так же как и по возрастному, характеризуется заметной дисперсностью. Так, наибольшая доля лиц с АТ к Nc SARS-CoV-2 выявлена в Тогучинском районе, а наименьшая – в Краснозёрском (табл. 2). Выявленные различия статистически значимы по сравнению со среднепопуляционным уровнем ($p < 0,001$). Указанные районы расположены практически в противоположных местах исследуемой области. Плотность населения в Тогучинском районе составляет 9,29 чел. на 1 км², в Краснозёрском – 5,33 чел. на 1 км². В других отношениях эти территории во многом схожи. Вероятно, именно различиями численности населения можно объяснить некоторую разницу в серопревалентности. При этом уровень коллективного иммунитета в областном центре – Новосибирске практически совпал с среднепопуляционным показателем.

Помимо территориального распределения существенное влияние на параметр серопревалентности мог оказать и профессиональный фактор. Общеизвестно, что при заболеваниях с респираторным путём передачи наиболее уязвимыми к заражению являются специалисты, имеющие соответственно

Таблица 1. Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 в различных возрастных группах населения Новосибирской области в 1-ю фазу исследования

Table 1. Seroprevalence to the SARS-CoV-2 virus in different age groups of the population of the Novosibirsk Region in the 1st phase of the study

Возрастная группа, лет Age group, years	Количество обследованных Number of examined persons	Наличие в крови антител класса IgG к SARS-CoV-2 Presence of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies		Серопревалентность, % (95% ДИ) Seroprevalence, % (95% CI)
		Есть Yes	Нет No	
1–17	388	51	337	13,0 (10,0–16,9)
В том числе Including	1–6	55	49	10,9 (4,1–22,2)
	7–13	151	138	8,6 (4,7–14,3)
	14–17	182	32	17,6 (12,3–23,9)*
18–29	399	22	377	5,5 (3,5–8,2)*
30–39	388	19	369	4,9 (3,0–8,0)*
40–49	391	38	353	9,7 (7,0–13,1)
50–59	409	31	378	7,6 (5,2–10,6)
60–69	376	30	346	8,0 (5,4–11,2)
70+	377	56	321	14,8 (11,4–18,8)*
Всего Total	2728	247	2481	9,1 (8,0–10,2)

Примечание. * значения статистически значимо выше или ниже среднепопуляционных. Статистическую значимость различий определяли с помощью Z-теста при $p < 0,001$. Расхождения по объёму выборки вызваны техническими причинами; ДИ – доверительный интервал.

Note. *, values that are statistically significantly higher or lower than the population mean. The static significance of differences was determined using a Z-test, at $p < 0.001$. The discrepancies in the sample size are due to technical reasons; CI, confidence interval.

Таблица 2. Уровень серопревалентности среди жителей разных районов Новосибирской области в 1-ю фазу исследования**Table 2. The seroprevalence rates among residents of different districts of the Novosibirsk Region in the 1st phase of the study**

Район District	Количество обследованных Number of examined persons	Наличие в крови антител класса IgG к SARS-CoV-2 Presence of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies		Серопревалентность, % (95% ДИ) Seroprevalence, % (95% CI)
		Есть Yes	Нет No	
Коченёвский Kochenevsky	42	4	38	9,5 (2,7–22,6)
Краснозёрский Krasnozersky	92	5	87	5,4 (1,8–12,2)
Мошковский Moshkovsky	34	3	31	8,8 (1,8–23,7)
Новосибирск Novosibirsk	2203	195	2008	8,9 (7,7–10,1)
Посёлок Элитный Elitny Village	186	21	165	11,3 (7,1–16,7)
Тогучинский Toguchinsky	90	16	74	17,8 (11,1–27,0)*
Итого по районам с репрезентативной выборкой Total for districts with the representative sample	2647	244	2403	9,2 (8,1–10,4)
Всего по всем районам Total for all districts	2732	248	2484	9 (10,8–10,2)

Примечание. * различия статистически значимы при сравнении со средним показателем серопревалентности $p < 0,0001$.

Note. * differences are statistically significant when compared with the mean seroprevalence, $p < 0.0001$.

роду деятельности активный контакт с окружающим населением. К числу таких специалистов можно отнести медиков, работников сферы обслуживания и транспорта, а также государственных служащих. Как показали проведённые обследования населения из разных профессиональных групп, наибольшая доля серопозитивных лиц имела место среди работников культуры и искусства. Однако выборка в этой группе была в 2 раза ниже порога репрезентативности, в связи с чем этот результат нельзя рассматривать как достоверный (табл. 3).

Среди других обследованных наибольшая доля серопозитивных выявлена в группе неработающих, большая часть которых – женщины, находящиеся в дорожном или послеродовом отпусках, а также прочие лица, не относящиеся ни к одной из перечисленных профессиональных категорий (табл. 3). Наименьший показатель серопревалентности зарегистрирован среди госслужащих и работников образования. Следует заметить, что значительная часть работников 2 последних категорий относится главным образом к среднему возрасту (18–39 лет). Среди волонтеров этих возрастных групп отмечен наименьший уровень серопревалентности (табл. 1).

2. Уровень серопозитивности у лиц, переболевших или имевших контакт с больными COVID-19

При обследовании 18 респондентов, перенёвших манифестную форму COVID-19, диагноз которой был соответствующим образом подтверждён в ЛПУ, АТ к Nc SARS-CoV-2 выявлены только у 6 из них (33,3; 95% ДИ 16,3–59,0). Данный результат оказался ниже ожидаемого, однако он не может считаться репрезентативным (выборка <30 чел.).

Наиболее важным фактором эпидемического процесса при многих, если не при всех, респираторных инфекциях является высокая контагиозность, способствующая распространению вирусов среди лиц, контактирующих с их источниками, каковыми могут быть больные или бессимптомные носители. Считается, что один больной COVID-19 может заразить не менее 3 контактировавших с ним человек [10, 19], причём это только «видимая часть айсберга». Показано, что до 85% случаев контактного заражения остаются нераспознанными [20, 21]. Учитывая столь высокую инфекционность SARS-CoV-2, мы оценили серопревалентность среди волонтеров, у которых в анамнезе были зафиксированные контакты с больными COVID-19. Из 205 подобных лиц АТ к Nc SARS-CoV-2 без каких-либо иных проявлений болезни найдены у 39 чел. (19,0%; 95% ДИ 13,9–25,0), что практически в 2 раза выше, чем в среднем по всей когорте (9,1%; 95% ДИ 8,0–10,2). Относительно данной ситуации можно предположить, что все эти серопозитивные носители могли перенести инфекцию в лёгкой форме либо вообще бессимптомно, в связи с чем возникает вопрос о вероятности участия контактных лиц в эпидемическом распространении инфекции.

В процессе обследования выявлена ещё одна группа волонтеров, у которых при полном отсутствии каких-либо клинических симптомов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) детектирована РНК возбудителя COVID-19. Всего насчитывалось 15 подобных респондентов, из которых у 4 (27,0%; 95% ДИ 0,8–55,0) обнаружены специфические АТ класса IgG к SARS-CoV-2. Однако делать какие-либо выводы на основании данного факта не представляется возможным вследствие малой выборки.

Таблица 3. Серопревалентность к SARS-CoV-2 в различных профессиональных группах населения в 1-ю фазу исследования
Table 3. Seroprevalence to SARS-CoV-2 in various occupational groups in the 1st phase of the study

Род занятий Occupation	Численность человек в группе Sample size	Наличие в крови антител класса IgG к SARS-CoV-2 Presence of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies		Серопревалентность, % (95% ДИ) Seroprevalence, % (95% CI)
		Есть Yes	Нет No	
Медицина Medicine	287	29	258	10,1 (6,8–14,2)
Наука Science	21	0	21	0
Бизнес Business	61	6	55	9,8 (3,7–20,2)
Образование Education	106	5	101	4,7 (1,7–10,8)
Искусство/Культура Arts/Culture	15	5	10	33,3 (1,6–10,7)
Производство Manufacture	111	6	105	5,4 (2,0–11,4)
Транспорт Transport	36	2	34	5,5 (0,6–18,7)
Государственная служба Public service	599	28	571	4,7 (3,1–6,9)
Офисные служащие Office workers	145	7	138	4,8 (2,0–10,0)
Неработающие Not working	365	48	317	15,4 (9,9–17,1)
Дети Children	388	51	337	13,0 (10,0–16,9)
Прочие Other	193	25	168	13,0 (8,6–18,5)

Примечание. Показатели серопозитивности среди работников науки и искусства ниже порога репрезентативности и носят только справочный характер; * показатель представлен в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего $M \pm m$.

Note. Indicators of seropositivity among employees in science and arts are below the threshold of representativeness and are for reference only; * the indicator is presented as the arithmetic mean and the standard error of the mean $M \pm m$.

3. Оценка доли бессимптомных форм

С целью расчёта распространённости бессимптомных форм среди серопозитивных волонтеров в 1-ю фазу исследования вычисляли долю лиц, у которых за исключением АТ к Nc SARS-CoV-2, отсутствовали какие-либо иные проявления манифестного заболевания. Полученные данные были сгруппированы по возрастным группам (табл. 4). Как можно видеть, результаты оказались сравнительно однородными. Размах варьирования серопозитивности составил от 89,5% (95% ДИ 67,0–98,7) до 100% без достоверных возрастных различий (табл. 4).

Таким образом, полученные результаты подтвердили существующие взгляды на существование значительной доли лиц, так или иначе вовлечённых в эпидемический процесс, но не имеющих всего комплекса клинических проявлений. Считается, что бессимптомные носители способны эффективно распространять вирус, и это может существенно затруднить борьбу с эпидемией [22]. Тем не менее не все такие лица являются распространителями инфекции. Некоторая часть из них способна вырабатывать специфический, хотя и краткосрочный, иммунитет к SARS-CoV-2, повышая тем самым общий уровень популяционного иммунитета до порогового значения, при котором происходит разрыв эпидемической цепи [10].

4. Динамическая оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2

Представленные материалы раскрывают особенности популяционного иммунитета на пике первой волны эпидемии COVID-19 (1-я фаза исследования). В Новосибирской области в этот период наблюдалась низкая серопревалентность, слабо ассоциированная как с территориальным, так и с профессиональным факторами. Дальнейшим развитием программы стал анализ динамики популяционного иммунитета на 3-х этапах серомониторинга (рис. 1). Отбор проб для серологического анализа пришёлся на разные фазы эпидпроцесса: 1-й этап, представлявший собой часть поперечного исследования, выполнен на пике первой волны, когда заболеваемость варьировала в пределах $26\text{--}28\text{‰}_{0000}$; 2-й пришёлся на конец фазы стабилизации, при этом заболеваемость составила $13,5\text{--}20,1\text{‰}_{0000}$. Наконец, 3-й этап проводился в конце третьей волны на фоне заболеваемости в $42,1\text{--}38,7\text{‰}_{0000}$. В данной связи особый интерес представляла динамика формирования популяционного иммунитета (рис. 2).

Как видно из рис. 2, показатель серопозитивности изменялся по мере развития эпидемии. Суммарно исходный уровень на 1-м этапе был равен 7,4% (95% ДИ 6,2–8,9). На 2-м этапе он увеличился в 1,7 раза

Таблица 4. Доля лиц с бессимптомным течением инфекции из общего числа серопозитивных жителей разных возрастных групп Новосибирской области

Table 4. The proportion of people with asymptomatic infection among the seropositive residents of different age groups in the Novosibirsk Region

Возрастная группа, лет Age group, years	Общее число серопозитивных лиц Total number of seropositive persons		Доля серопозитивных лиц с бессимптомным течением, % (95% ДИ) The proportion of the seropositive persons with asymptomatic course, % (95% CI)
	Всего Total	В том числе с бессимптомным течением Including asymptomatic course	
1–17	51	50	98,0 (89,0–100,0)
18–29	22	22	100,0
30–39	19	17	89,5 (67,0–98,7)
40–49	38	36	94,7 (82,2–99,4)
50–59	31	28	90,3 (74,2–98,0)
60–69	30	28	93,3 (78,0–99,1)
70+	56	53	94,6 (85,1–99,0)
Всего Total	247	234	94,7 (91,2–97,2)

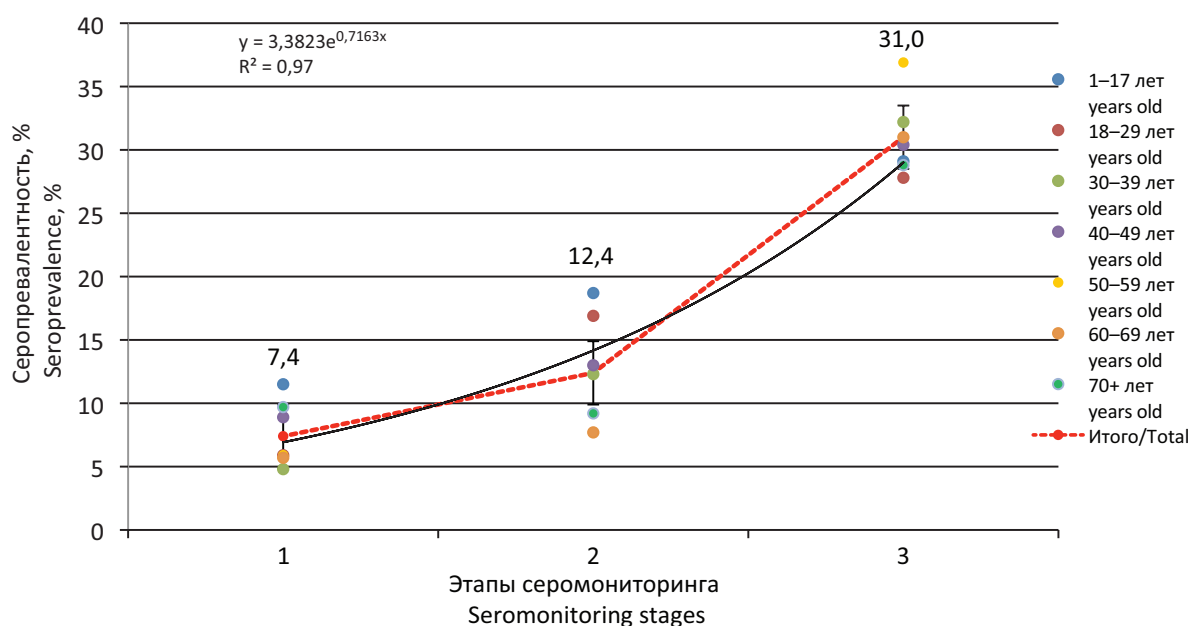


Рис. 2. Уровни серопревалентности к SARS-CoV-2 у волонтеров всех возрастных групп на этапах серомониторинга.

Примечание. Цветами показаны возрастные группы волонтеров. Чёрная кривая – линия тренда. Уравнение степенной функции и коэффициент детерминации приведены в левом верхнем углу. Числовые значения над и под итоговой кривой – доля серопревалентных волонтеров в когорте на этапе серомониторинга. Вертикальные линии – показатели доверительного интервала итогового значения серопозитивности.

Fig. 2. The rates of seroprevalence to SARS-CoV-2 in volunteers of all age groups at the different stages of seromonitoring.

Note. Colors indicate age groups of volunteers. The black curve is the trend line. The power function equation and the coefficient of determination are shown in the upper left corner. Numerical values above and below the final curve are the proportion of seroprevalent volunteers in the cohort at the seromonitoring stage. Vertical lines are the values of the confidence interval of the final seropositivity index.

и составил 12,4% (95% ДИ 10,6–14,3) (различия статистически значимы при $p < 0,0001$). В дальнейшем на 3-м этапе данный показатель возрос в 4,2 раза относительно 1-го этапа и в 2,5 раза – относительно 2-го, составив 31% (95% ДИ 28,8–33,3). Таким образом, в динамике процесса наблюдался рост серопозитивности, который можно описать уравнением: $y = 3,3834e^{0,7163x}$ с высокой степенью вероятности (коэффициент детерминации $R^2 = 0,97$). Учитывая, что в период проведения данного исследования програм-

ма вакцинации населения ещё не стартовала, очевидно, что весь прирост серопозитивности был обусловлен процессами формирования естественного иммунитета: частично за счёт реконвалесцентов и частично – за счёт бессимптомных форм инфекции.

Обсуждение

Исследование, проведённое в рамках 1-й фазы программы, показало, что уровень серопревалентности среди населения Новосибирской области

составил 9,1% (95% ДИ 8,0–10,2). В возрастном аспекте повышенная доля серопозитивных лиц, как и ранее [13, 23, 24], пришлась на детей, однако в этот раз в большей степени – на возрастную группу от 14 до 17 лет. Особенностью территории была минимальная серопревалентность среди наиболее активной части населения в возрасте 18–39 лет на фоне первой волны эпидемии. Примечательно, что в близкой по географическому расположению территории Иркутской области имело место аналогичное снижение доли серопозитивных лиц, но со сдвигом в старшие возрастные группы (от 30 до 69 лет); при этом максимальная доля серопозитивности также зарегистрирована у детей в 14–17 лет [25].

Распределение по профессиональному принципу выявило наибольшее количество АТ-позитивных лиц в 3 социальных группах: дети, неработающие и прочие. Первая из них охарактеризована выше; группа неработающих представлена в основном женщинами, находящимися в дородовом и послеродовом отпусках. Объяснить подобную ситуацию на данный момент времени сложно, можно лишь отметить, что преобладание среди серопозитивных лиц женщин продемонстрировано и в других исследованиях [26]. В группу «прочие» вошли респонденты, не отнесенные ни в одну из перечисленных выше профессионально-социальных категорий; это чаще всего работники косметических, массажных и спа-салонов, парикмахерских, спортивных клубов и т.д., т.е. люди, профессионально контактирующие с широким кругом населения.

В составе исследованной когорты находилась небольшая группа волонтеров, указавших наличие в анамнезе COVID-19. Частота выявления АТ IgG среди них оказалась ниже ожидаемой и не превысила 33,3% (95% ДИ 16,3–59). Принято считать, что в раннем периоде реконвалесценции уровень IgG достигает своего максимума к концу 1-го месяца после начала болезни и постепенно снижается к 70-му дню [27]. Кроме того, недавно продемонстрировано, что до 30% реконвалесцентов вырабатывают специфические АТ в титрах ниже порога чувствительности метода [28]. В данном контексте остаётся открытым вопрос об эпидемиологической опасности переболевших и вероятности их повторного заражения. Тем не менее участие реконвалесцентов в распространении SARS-CoV-2 многократно подтверждено [10, 19] и уже не вызывает сомнений. В связи с этим особый интерес представляют лица, имевшие бытовой или профессиональный контакт с больными COVID-19 и/или реконвалесцентами. Таких в когорте волонтеров Новосибирской области насчитывалось 205 чел., среди которых 19,0% (95% ДИ 13,9–25,0) имели АТ к SARS-CoV-2 без каких-либо клинических симптомов. Вероятно, часть из них перенесли инфекцию в бессимптомной форме, относительно которой среди исследователей продолжается активная дискуссия. С одной стороны, показано, что срок выделенности вируса у таких пациентов значительно продолжительнее, чем у имеющих манифестную форму COVID-19, вследствие сниженной воспалительной

реакции, характеризующейся низкими концентрациями цито- и хемокинов в крови [22]. В то же время не все серопозитивные бессимптомные лица являются вирусоносителями. Хотя считается, что иммунный ответ у последних существенно слабее и короче, тем не менее его наличие могло оказать некоторое позитивное воздействие на формирование коллективной защиты в популяции, особенно до начала широкого применения вакцин [10, 29].

Все факторы в совокупности, обеспечивающие становление естественного иммунитета к SARS-CoV-2, могли определённым образом повлиять на уровень серопревалентности населения Новосибирской области, динамика которого продемонстрирована в ходе 3-этапного серомониторинга (рис. 2). В период первой волны COVID-19 (1-й этап мониторинга) уровень серопозитивности не поднимался выше 9,1% и едва ли мог иметь сколько-нибудь существенное значение для коллективного иммунитета в целом. Логично предположить, что в этот период степень контактного распространения возбудителя была невелика, о чём свидетельствует не превышающий $29\%_{0000}$ рост понедельного уровня заболеваемости (рис. 1). Спустя 16 нед (2-й этап) зарегистрирован статистически значимый рост серопозитивности даже на фоне сравнительно низкой заболеваемости. К 3-му этапу темпы последней ускорились практически в 2 раза относительно 2-го этапа и одновременно с этим доля серопозитивного населения Новосибирской области возросла в 2,5 раза (рис. 2). Таким образом, показана вероятность роста естественного иммунитета по мере увеличения заболеваемости, причём этот рост довольно точно описывается экспоненциальной кривой. Можно было бы предположить, что указанный путь способен привести к формированию порогового уровня иммунитета, при достижении которого эпидемический процесс спонтанно угасает. К сожалению, на протяжении 6 мес, когда проводился 3-этапный серомониторинг, уровень серопревалентности достиг $\frac{1}{3}$ от необходимого, причём согласно Q. Lei [29] у большинства из бессимптомных лиц он может снизиться в течение 2–3 мес. Полученные результаты мониторинга свидетельствуют о низкой вероятности достижения значения порогового иммунитета (60–65%) естественным путём, поскольку далеко не все заболевшие окончательно выздоравливают без существенных последствий и длительность временного периода, на протяжении которого у них будет сохраняться гуморальный иммунитет, неизвестна [30, 31]. Отсюда следует, что единственным реальным путём достижения эффективного популяционного иммунитета на уровне 60–65% (по некоторым данным он должен составлять около 80%) [10, 11, 30] может стать только массовая вакцинация населения.

Заключение

На основании представленных данных можно сделать следующие выводы:

1. Коллективный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 совокупного населения Новосибирской области в 1-ю фазу исследования составил 9,1% (95% ДИ 8,0–10,2).

2. Максимальный уровень серопревалентности в 1-ю фазу исследования выявлен среди детей в возрасте 14–17 лет – 17,6% (95% ДИ 12,3–23,9). Наименьшая величина показателя зарегистрирована в группах «государственная служба» и «образование»: 4,7% (95% ДИ 3,1–6,9) и 4,8% (95% ДИ 2,0–10,0) соответственно.

3. При наличии контактов с больными COVID-19 вероятность сероконверсии у контактных лиц увеличивается приблизительно в 2,3 раза.

4. У лиц с позитивным результатом ПЦР-анализа, полученным ранее, АТ обнаруживались в 27,0% (95% ДИ 0,8–55,0) случаев.

5. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных жителей Новосибирской области составила 94,7% (95% ДИ 91,2–97,2).

6. В процессе 3-этапного серомониторинга установлен достоверный рост уровня серопозитивности с 7,4% (95% ДИ 6,2–8,9) на 1-м этапе до 31% (95% ДИ 28,8–33,3) на 3-м. Показано, что рост серопревалентности носил экспоненциальный характер, описывавшийся уравнением $y = 3,3834e^{0,7163x}$ с коэффициентом детерминации (R^2), равным 0,97.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO. Disease outbreak news – China. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229> (accessed August 12, 2021).
- NovelCoronavirus(2019-nCoV). SituationReport-10. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf> (accessed August 12, 2021).
- Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S, Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 929–36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>
- WHO. Director-General’s remarks at 2019-nCoV coronavirus infection press briefing, 11 February 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed August 12, 2021).
- Коронавирус. Онлайн карта распространения коронавируса. Коронавирус в России и мире. Available at: <https://www.coronavirus-monitor.ru> (accessed August 12, 2021).
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6): 363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Ni L., Ye F., Cheng M.L., Feng Y., Deng Y.Q., Zhao H., et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity.* 2020; 52(6): 971–7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>
- Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y., Mao L., Wang F., et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunology.* 2020; 9(5): e01136. <https://doi.org/10.1002/cti2.11363>
- Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Spijker R., Taylor-Phillips S., et al. Cochrane COVID-19 diagnostic test accuracy group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 6(6): CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52(5): 737–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
- Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benitez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(2): E236. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020236>
- Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020; 5(52): eabe0367. <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20155374>
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., и др. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; (3): 124–30. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130>
- Расчёт необходимой численности выборки. Available at: https://bstudy.net/672834/sotsiologiya/raschet_neobhodimoy_chislennosti_vyborki (accessed August 12, 2021).
- Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015; 282(1821): 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Ann. Math. Stat.* 1939; 10(2): 105–18.
- Agresti A., Coull B.A. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am. Stat.* 1998; 52(2): 119–26. <https://doi.org/10.2307/2685469>
- Исследовательская компания «РАДАР». Калькулятор значимых различий (z-test). Available at: https://radar-research.ru/software/z-test_calculator/ (accessed August 12, 2021).
- Sanche S., Lin Y.T., Xu C., Romero-Severson E., Hengartner N., Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(7): 1470–7. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>
- Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3): 404–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- 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; 368(6490): 489–93. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
- Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q., Deng H.J., Yuan J., et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26(8): 1200–4. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Козловских Д.Н. Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в ранний период пандемии COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2021; 20(3): 8–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-8-18>
- Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов 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. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684>
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахонов 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; (3): 106–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-106-113>
- Borges L.P., Martins A.F., de Melo M.S., de Oliveira M.G.B., de Rezende Neto J.M., Dósea M.B., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in an asymptomatic population in Sergipe, Brazil. *Rev. Panam. Salud. Publica.* 2020; 44: e108. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.108>
- Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020; 5(52): 20155374. <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20155374>
- Wu F., Wang A., Liu M., Wang Q., Chen J., Xia S., et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020; 20047365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
- Lei Q., Li Y., Hou H.Y., Wang F., Ouyang Z.Q., Zhang Y., et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy.* 2021; 76(2): 551–61. <https://doi.org/10.1111/all.14622>
- Schaeffer B., Taylor B., Bushman M., Hanage W.P. The devil in the details: Herd immunity and pandemic response. *Cell*

Host Microbe. 2021; 27(7): 1048. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.017>

31. Vabret N. Antibody responses to SARS-CoV-2 short-lived. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(9): 519. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0405-3>

References

- WHO. Pneumonia of unknown cause – China; 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (accessed August 12, 2021). (in Russian)
- Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report - 10. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf> (accessed August 12, 2021).
- Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S, Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 929–36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>
- WHO. Director-General’s remarks at 2019-nCoV coronavirus infection press briefing, 11 February 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed August 12, 2021).
- Coronavirus. Online map. Tracking the Spread of the Outbreak [Koronavirus. Onlayn karta rasprostraneniya koronavirusa. Koronavirus v Rossii i mire]. Available at: <https://coronavirus-monitor.ru/en/> (accessed August 12, 2021). (in Russian)
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6): 363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Ni L., Ye F., Cheng M.L., Feng Y., Deng Y.Q., Zhao H., et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020; 52(6): 971–7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>
- Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y., Mao L., Wang F., et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunology*. 2020; 9(5): e01136. <https://doi.org/10.1002/cti2.11363>
- Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Spijker R., Taylor-Phillips S., et al. Cochrane COVID-19 diagnostic test accuracy group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 6(6): CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 52(5): 737–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
- Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benitez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(2): E236. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020236>
- Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020; 5(52): eabe0367. <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20155374>
- Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Mel’nikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., et al. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population in Saint Petersburg during the COVID-19 epidemic [Populyatsionnyy immunitet k virusu SARS-CoV-2 sredi naseleniya Sankt-Peterburga v period epidemii COVID-19]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; (3): 124–30. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130> (in Russian).
- Calculation of the required sample size [Raschet neobkhodimoy chislennosti vyborki]. Available at: https://bstudy.net/672834/sotsiologiya/raschet_neobhodimoy_chislennosti_vyborki (accessed August 12, 2021). (in Russian)
- Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015; 282(1821): 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Ann. Math. Stat.* 1939; 10(2): 105–18.
- Agresti A., Coull B.A. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am. Stat.* 1998; 52(2): 119–26. <https://doi.org/10.2307/2685469>
- Research company «RADAR». Calculator of significant differences (z-test) [Issledovatel’skaya kompaniya «RADAR». Kal’kulyator znachimykh razlichiy (z-test)]. Available at: https://radar-research.ru/software/z-test_calculator/ (accessed August 12, 2021). (in Russian)
- Sanche S., Lin Y.T., Xu C., Romero-Severson E., Hengartner N., Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(7): 1470–7. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>
- Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3): 404–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- 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; 368(6490): 489–93. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
- Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q., Deng H.J., Yuan J., et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26(8): 1200–4. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Mel’nikova A.A., Smirnov V.S., Lyalina L.V., Kozlovskikh D.N. Peculiarities of seroprevalence to SARS-CoV-2 in the population of the Middle and Southern Urals in the early period of the COVID-19 pandemic [Osobennosti seroprevalentnosti k SARS-CoV-2 naseleniya Srednego i Yuzhnogo Urala v ranniy period pandemii COVID-19]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2021; 20(3): 8–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-8-18> (in Russian)
- Popova A.Yu., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bulanov M.V., 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 [Osobennosti formirovaniya seroprevalentnosti naseleniya Rossijskoy Federatsii k nukleokapsidu SARS-CoV-2 v pervuyu volnu epidemii COVID-19]. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(2): 297–323. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684> (in Russian)
- Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Mel’nikova A.A., Balakhonov S.V., Chesnokova M.V., Dubrovina V.I., et al. Experience in studying seroprevalence to SARS-CoV-2 virus in the population of the Irkutsk Region during COVID-19 outbreak [Opyt issledovaniya seroprevalentnosti k virusu SARS-CoV-2 naseleniya Irkutskoy oblasti v period vspyshki COVID-19]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; (3): 106–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-106-113> (in Russian)
- Borges L.P., Martins A.F., de Melo M.S., de Oliveira M.G.B., de Rezende Neto J.M., Dósea M.B., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in an asymptomatic population in Sergipe, Brazil. *Rev. Panam. Salud. Publica*. 2020; 44: e108. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.108>
- Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020; 5(52): 20155374. <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20155374>
- Wu F., Wang A., Liu M., Wang Q., Chen J., Xia S., et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*. 2020; 20047365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
- Lei Q., Li Y., Hou H.Y., Wang F., Ouyang Z.Q., Zhang Y., et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy*. 2021; 76(2): 551–61. <https://doi.org/10.1111/all.14622>
- Schaeffer B., Taylor B., Bushman M., Hanage W.P. The devil in the details: Herd immunity and pandemic response. *Cell Host Microbe*. 2021; 27(7): 1048. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.017>
- Vabret N. Antibody responses to SARS-CoV-2 short-lived. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(9): 519. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0405-3>