

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.4>

*М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович, А. О. Михаленко,
В. Л. Колодкина, Г. В. Семейко*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ IGG АНТИТЕЛ К SARS-COV-2

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь

Серологические тесты для выявления специфических антител к SARS-CoV-2 являются важным инструментом как в подтверждении диагноза, так и в исследовании эпидемиологических особенностей инфекции. С целью сравнительного анализа доступных для приобретения в Республике Беларусь тест-систем для качественного (есть/нет) определения IgG антител к SARS-CoV-2 методом ИФА было проведено исследование четырех коммерческих наборов различных производителей: Вектор-Бест, Россия; НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия; Альгимед, Беларусь; Wuhan Fine Biotech, Китай. Все тест-системы показали хорошее качество выявления специфических IgG. Наибольшую чувствительность (100,0 %) имели тест-системы производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine Biotech, Китай; наибольшей специфичностью (100,0 %) обладала тест-система производства Альгимед, Беларусь. Выполнена оценка зависимости коэффициента позитивности образцов от концентрации IgG к SARS-CoV-2. Показано, что делать заключение о количестве антител на основании коэффициента позитивности (или показателей оптической плотности) в тест-системе, предназначенной для их качественного определения, не представляется возможным.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, IgG, тест-система, ИФА.

*M. A. Yermalovich, E. O. Samoilovich, A. O. Mikhalenko,
V. L. Kolodkina, G. V. Semeiko*

COMPARATIVE EVALUATION OF ENZYME IMMUNOASSAY KITS FOR DETECTION OF IGG ANTIBODIES TO SARS-COV-2

Serological tests for the detection of specific antibodies to SARS-CoV-2 are an important tool both for confirming the diagnosis and for the epidemiological investigations. Comparative analysis of ELISA test kits for qualitative determination (yes/no) of IgG antibodies to SARS-CoV-2 available for purchase in the Republic of Belarus was done. The study included four commercial kits of various manufacturers: Vector-Best, Russia; N. F. Gamalei Research Center, Russia; Algimed, Belarus; Wuhan Fine Biotech, China. All test kits showed high quality in detection of specific IgG. The kits produced by Vector-Best, Russia, and Wuhan Fine Biotech, China had the highest sensitivity (100.0 %); the kits produced by Algimed, Belarus, had the greatest specificity (100.0 %). The dependence between the optical density of the samples and the concentration of IgG to SARS-CoV-2 was evaluated. The results showed that it is not possible to make a conclusion about the amount of antibodies based on the optical density of the sample in the test kits designed for their qualitative determination.

Key words: SARS-CoV-2, IgG antibodies, test kits, ELISA.

Пандемия COVID-19, обусловленная новым коронавирусом SARS-CoV-2, вызвала значительную заболеваемость и смертность во всем мире, а также привела к серьезным социальным и экономическим проблемам. По состоянию

на 11 мая 2022 г. в мире зарегистрировано более 515 миллионов случаев заболевания COVID-19 из которых более 6 миллионов закончились летально [15]. Лабораторные методы исследования играют ключевую роль как в диагностике, так

и в осуществлении эпидемиологического надзора за инфекцией, обусловленной SARS-CoV-2. Хотя выявление вирусной нуклеиновой кислоты является золотым стандартом ее диагностики, этот метод достаточно трудоемок, требует много времени и сопряжен с риском перекрестной контаминации образцов [20, 14]. Точность исследования также зависит от условий сбора и транспортировки образцов, и отрицательный результат не может полностью исключить наличия возбудителя [17]. С учетом этого для диагностики COVID-19, отслеживания контактов и проведения эпидемиологических исследований были разработаны менее дорогие и более простые в использовании серологические тесты.

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 иммунная система вырабатывает специфичные к вирусу антитела, включая иммуноглобулин M (IgM) и иммуноглобулин G (IgG), и их выявление может использоваться в качестве дополнительного метода подтверждения инфекции. Определенные ограничения в использовании серологических тестов обусловлены прежде всего тем, что антитела появляются с некоторой задержкой после начала заболевания [19]. Показано, что положительный уровень специфических IgG к SARS-CoV-2 в течение трех недель после появления симптомов имели 100 % обследованных, а специфических IgM – 94,1 % [11]. Вместе с тем, изучение профиля специфических антител может помочь не только в постановке диагноза, но и в оценке тяжести течения заболевания, установлении связи иммунного статуса со скоростью освобождения от вируса, а также в исследовании эпидемиологических особенностей инфекции [8, 16, 18].

Исследование IgG антител с целью оценки серопревалентности к SARS-CoV-2 имеет решающее значение для понимания риска заражения, позволяет оценить уровень коллективного иммунитета и степень его отличия от пороговых значений, показать истинное распространение возбудителя в популяции в сравнении с зарегистрированным на определенный момент времени количеством случаев [2]. Проведение скрининга и дальнейшего мониторинга серопревалентности требуется для обеспечения эффективного эпиднадзора и надежного прогнозирования течения эпидемического процесса [5]. Значимость изучения специфических IgG с целью оценки серопревалентности особенно велика на территориях с относительно низкой заболеваемостью COVID-19 и невысоким уровнем тестирования подозритель-

ных случаев, поскольку позволяет пролить свет на реальную ситуацию с инфекцией COVID-19 [12].

Проведенные исследования по анализу IgG антител к SARS-CoV-2 в различных типах образцов крови показали высокую согласованность обнаружения антител в капиллярной крови из пальца, а также сыворотке и плазме венозной крови [10]. Выявление антител при COVID-19 проводится с использованием методов хемилюминесценции, иммунохроматографии и иммуноферментного анализа (ИФА). На рынок поступает достаточно большое число тест-систем, предназначенных для выявления антител к SARS-CoV-2, и их сравнительные исследования направлены на оценку как эксплуатационных характеристик, так и аналитических и диагностических показателей. В ряде работ была показана высокая эффективность хемилюминесцентного иммуноанализа и ИФА по сравнению с иммунохроматографическим [1, 9, 13]. Вместе с тем подчеркивается необходимость дальнейших исследований для понимания характеристик каждого метода и их соответствия конкретным задачам. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости тщательного изучения лабораториями тест-систем до их широкого использования, чтобы обеспечить качественный серологический мониторинг SARS-CoV-2 [4, 6].

Цель данной работы: провести сравнительную оценку доступных для приобретения в Республике Беларусь коммерческих иммуноферментных тест-систем, предназначенных для качественного выявления IgG антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

В исследование были включены четыре коммерческие иммуноферментные тест-системы для качественного выявления IgG антител к SARS-CoV-2, доступные для приобретения в Республике Беларусь: «ИФА-IgGRBD-SARS-CoV-2», Альгимед, Беларусь; «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, Россия; «SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи», НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия; «Human Anti-2019 nCoV(S) IgG ELISA Kit», Wuhan Fine Biotech, Китай.

Материалом для исследования служили 200 образцов сыворотки крови из коллекции лаборатории вакциноуправляемых инфекций, в том числе 100 положительных образцов (содержащих IgG к SARS-CoV-2) и 100 отрицательных образцов (не содержащих IgG к SARS-CoV-2). В качестве «золотого стандарта» для отбора положительных и отрицательных образцов сыворотки крови была использована рекомендованная ВОЗ качественная тест-система для выявления суммарных (IgM, IgG) антител к RBD SARS-CoV-2: Wantai SARS-CoV-2

Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай). Высокие аналитические характеристики этой тест-системы были подтверждены в предыдущих исследованиях, показавших, что чувствительность и специфичность составляют, соответственно, 93–98 % и 99–100 % [19, 20]. Для подтверждающего исследования и количественной оценки IgG антител была использована рекомендованная ВОЗ тест-система COVID-SeroIndex, Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit (R&D Systems, Bio-Techne, Minneapolis, MN, США), предназначенная для двухфазного последовательного качественного и количественного определения IgG антител к RBD фрагменту и полноразмерному S белку SARS-CoV-2 соответственно. Концентрация IgG антител выражалась в арбитражных единицах в мл (АЕ/мл).

Чувствительность, специфичность, прогностическую значимость положительных и отрицательных образцов, которые рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = a/(a + c) \times 100 \%, \quad 1$$

где a – истинно положительные результаты, c – ложноотрицательные результаты;

$$\text{специфичность} = d/(d + b) \times 100 \%, \quad 2$$

где d – истинно отрицательные результаты, b – ложноположительные результаты;

$$\text{прогностическая значимость положительных образцов} = a/(a + b) \times 100 \%, \quad 3$$

где a – истинно положительные результаты, b – ложноположительные результаты;

$$\text{прогностическая значимость отрицательных образцов} = d/(c + d) \times 100 \%, \quad 4$$

где d – истинно отрицательные результаты, c – ложноотрицательные результаты.

Для каждой из четырех тест-систем, включенных в сравнительное исследование, на основании прилагаемой к набору инструкции производителя были проанализированы характеристики в отношении следующих параметров: полное наименование, вариант ИФА, назначение (направлен на качественную или количественную оценку результатов), критерии оценки результатов, технические параметры проведения ИФА (таблица 1).

Согласно инструкциям производителя, все включенные в сравнение тест-системы основаны на использовании непрямого ИФА и предназначены для исследования IgG антител к RBD фрагмен-

ту поверхностного гликопротеина (S) SARS-CoV-2. Хотя в тест-системе производства Китая в качестве антигена указан S протеин, представленная нуклеотидная последовательность соответствует RBD участку этого белка, то есть по данному параметру все тест-системы являются однотипными. Критерием оценки полученных результатов во всех наборах, за исключением набора производства Wuhan Fine Biotech, Китай, является относительная величина или коэффициент, который представляет собой отношение оптической плотности (ОП) образца к ОП отрицательного контроля. Для тест-системы производства Китая ОП образца сравнивается с удвоенной величиной ОП отрицательного контроля. Все тест-системы направлены на качественную оценку наличия антител, что означает представление результата в виде «присутствуют»/«отсутствуют» (есть/нет).

При использовании всех тест-систем требуется наличие термостата в лаборатории – инкубация проводится при 37 °С. Образцы исследуются в разведении от 1/50 до 1/200, в двух тест-системах в исследование берется 10 мкл сыворотки, т. е. объем, который традиционно используется для ИФА, и в одной – 5 мкл, разведение этих образцов проводится в два этапа, в дополнительном и основном планшетах. В тест-системе производства Китая исследуется 1 мкл сыворотки с разведением образца только в основном планшете. Наиболее короткое общее время инкубации имеют тест-система производства Китая (1 час 10 минут) и российская Вектор-Бест (1 час 25 минут), у двух других тест-систем оно превышает 2 часа.

Поскольку использованная в качестве золотого стандарта тест-система Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) выявляет суммарные антитела (IgM, IgG) к SARS-CoV-2, все отобранные с ее помощью положительные и отрицательные сыворотки крови были дополнительно исследованы в тест-системе COVID-SeroIndex (Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit), направленной как на выявление, так и на количественную оценку специфических IgG. Проведенное исследование показало полное соответствие результатов, то есть все взятые в сравнительное исследование сыворотки крови являлись положительными или отрицательными как в тест-системе Wantai SARS-CoV-2 Total Ab, так и COVID-SeroIndex.

Исследование 100 положительных образцов сыворотки крови показало, что в тест-системах производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine

Таблица 1. Характеристика тест-систем для выявления IgG антител к SARS-CoV-2 методом ИФА

Параметр	«SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, Россия	«SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи», НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия	«ИФА-IgGRBD-SARS-CoV-2», Альгимед, Беларусь	«Human Anti-2019 nCoV(S) IgG ELISA Kit», Wuhan Fine Biotech, Китай
Полное наименование	Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2	Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S коронавируса SARS-CoV-2	Набор реагентов для определения иммуноглобулинов класса G к RBD-участку вируса SARS-CoV-2	
Тип тест-системы (вариант ИФА)	Непрямой вариант твердофазного ИФА с использованием рекомбинантного антигена SARS-CoV-2	Используется рекомбинантный RBD гликопротеина S	Непрямой неконкурентный метод ИФА	Непрямой ИФА, используется рекомбинантный 2019-nCoV Spike протеин (дана нуклеотидная последовательность RBD)
Назначение	Для качественного определения IgG	Для качественного выявления IgG	Для качественного определения IgG	Для качественного определения IgG
Критерии оценки результатов	Коэффициент позитивности (отношение ОП образца к ОП отрицательного контроля)	Коэффициент позитивности (отношение ОП образца к ОП отрицательного контроля)	Коэффициент позитивности (отношение ОП образца к ОП отрицательного контроля)	Отсекающая величина: ОП отрицательного контроля $\times 2,1$
Дополнительные указания производителя	Интенсивность окрашивания субстрата пропорциональна концентрации IgG к SARS-CoV-2 в образце	Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна количеству антигена в пробе	Оптическая плотность раствора субстрата находится в прямой зависимости от количества IgG к RBD-участку гликопротеина S	
Число исследований без учета контролей	93	46 (92 лунки, по 2 лунки на образец)	92	91
Объем нативной сыворотки	10 мкл	5 мкл	10 мкл	1 мкл
Разведение образцов сыворотки	1/100 (предварительно 1/10, в планшете 1/100)	1/200 (предварительно 1/20, в планшете 1/200)	1/200 (предварительно 1/20, в планшете 1/200)	1/50 (только в планшете 1/50)
Количество инкубаций	3	3	3	3
Общее время инкубации	1 час 25 мин	2 часа 15 мин	2 часа 15 мин	1 час 10 мин
Условия инкубации	37 °C	37 °C	37 °C	37 °C
Длина волны спектрофотометра для учета результатов	450 нм	450 нм	450 нм	450 нм

Biotech, Китай, все они были правильно распознаны как положительные (таблица 2). Таким образом, несмотря на наиболее короткое время инкубации в этих тест-системах и исследование в наборе

Таблица 2. Число положительных и отрицательных на наличие IgG к SARS-CoV-2 образцов, выявленных при использовании иммуноферментных тест-систем различных производителей

Тест-система (производитель)	Выявлено положительных образцов	Выявлено отрицательных образцов
Вектор-Бест, Россия	100	97
НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия	96	99
Альгимед, Беларусь	91	100
Wuhan Fine Biotech, Китай	100	89

китайского производства лишь 1 мкл нативной сыворотки они продемонстрировали высокое качество выявления положительных образцов. В тест-системе НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, положительными оказалось 96 образцов, в тест-системе Альгимед, Беларусь – 91.

При исследовании 100 отрицательных образцов все они оказались отрицательными только в тест-системе производства Альгимед, Беларусь. Тест-системы производства НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, и Вектор-Бест, Россия, правильно распознали 99 и 97 образцов соответственно. Тест-система Wuhan Fine Biotech, Китай, выявила лишь 89 отрицательных образцов.

Как известно, чувствительность тест-системы оценивается как доля правильно распознанных заведомо положительных образцов; специфичность – как доля правильно распознанных заведомо отрицательных образцов; прогностическая значимость положительных образцов – как доля образцов с положительным результатом, которые действительно являются положительными; прогностическая значимость отрицательных образцов – как доля образцов с отрицательным результатом, которые действительно являются отрицательными. Полученные показатели для каждой из анализируемых тест-систем представлены в таблице 3.

для трех из них (за исключением тест-системы производства Китая) в инструкции указано, что интенсивность окраски (или ОП) раствора прямо пропорциональна количеству антигена в пробе. Таким образом производитель, хотя и не позволяет установить концентрацию антител, заявляет о возможности их сравнительной количественной оценки (больше/меньше). Поскольку мы располагали рекомендованной ВОЗ тест-системой для количественной оценки антител, представляло интерес подтвердить наличие зависимости ОП образцов от концентрации IgG. Для унификации результатов такое исследование было проведено для всех четырех тест-систем.

Таблица 3. Чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных образцов для ИФА тест-систем для выявления IgG к SARS-CoV-2

Тест-система, производитель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая значимость положительных образцов, %	Прогностическая значимость отрицательных образцов, %
Вектор-Бест, Россия	100,0	97,0	97,1	100,0
НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия	96,0	99,0	99,0	96,1
Альгимед, Беларусь	91,0	100,0	100,0	91,7
Wuhan Fine Biotech, Китай	100,0	89,0	90,1	100,0

В целом, все тест-системы продемонстрировали хорошее качество выявления IgG к SARS-CoV-2 и по основным показателям превысили 95 % уровень. Лишь чувствительность и, соответственно, прогностическая значимость отрицательных образцов в тест-системе производства Альгимед, Беларусь, а также специфичность и прогностическая значимость положительных образцов в тест-системе Wuhan Fine Biotech, Китай, были ниже этого уровня. Наибольшую чувствительность имели тест-системы производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine Biotech, Китай – 100,0 %; для наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, и Альгимед, Беларусь эти показатели составили 96,0 % и 91,0 % соответственно. Наибольшей специфичностью обладала тест-система Альгимед, Беларусь – 100,0 %; несколько ниже этот показатель был у российских наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и Вектор-Бест – 99,0 % и 97,0 % соответственно; у набора Wuhan Fine Biotech, Китай, он не достиг 90 % (89,0 %). Таким образом, ни одна из анализируемых тест-систем не достигла одновременно 100,0 % чувствительности и 100,0 % специфичности в сравнении с рекомендованной ВОЗ тест-системой. Наибольшее совпадение результатов по сочетанию двух параметров имел набор производства Вектор-Бест, Россия.

Несмотря на то, что все тест-системы направлены на качественную оценку наличия антител,

Во всех положительных образцах сыворотки крови, использованных для сравнительного анализа, с помощью тест-системы COVID-SeroIndex (Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit) была определена концентрация специфических IgG, которая выражалась в арбитражных единицах в мл (АЕ/мл). Результаты сопоставления коэффициента позитивности образца и концентрации специфических IgG в этом образце для каждой тест-системы представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, для всех тест-систем линия регрессии имела восходящий характер и отражала, в целом, повышение оптической плотности при повышении концентрации IgG в образце. Вместе с тем, ни для одной из тест-систем коэффициент корреляции R^2 не превысил 0,5, что не исключает взаимозависимости этих показателей, но говорит о их слабой связи. При близких значениях концентрации антител исследованные образцы имели существенно различавшиеся коэффициенты позитивности. С учетом этого, делать заключение о концентрации антител в образце исходя из его коэффициента позитивности (или оптической плотности), полученной при исследовании в качественной тест-системе, не представляется возможным.

С целью анализа доступных для приобретения в Республике Беларусь тест-систем для качественного определения (есть/нет) IgG антител

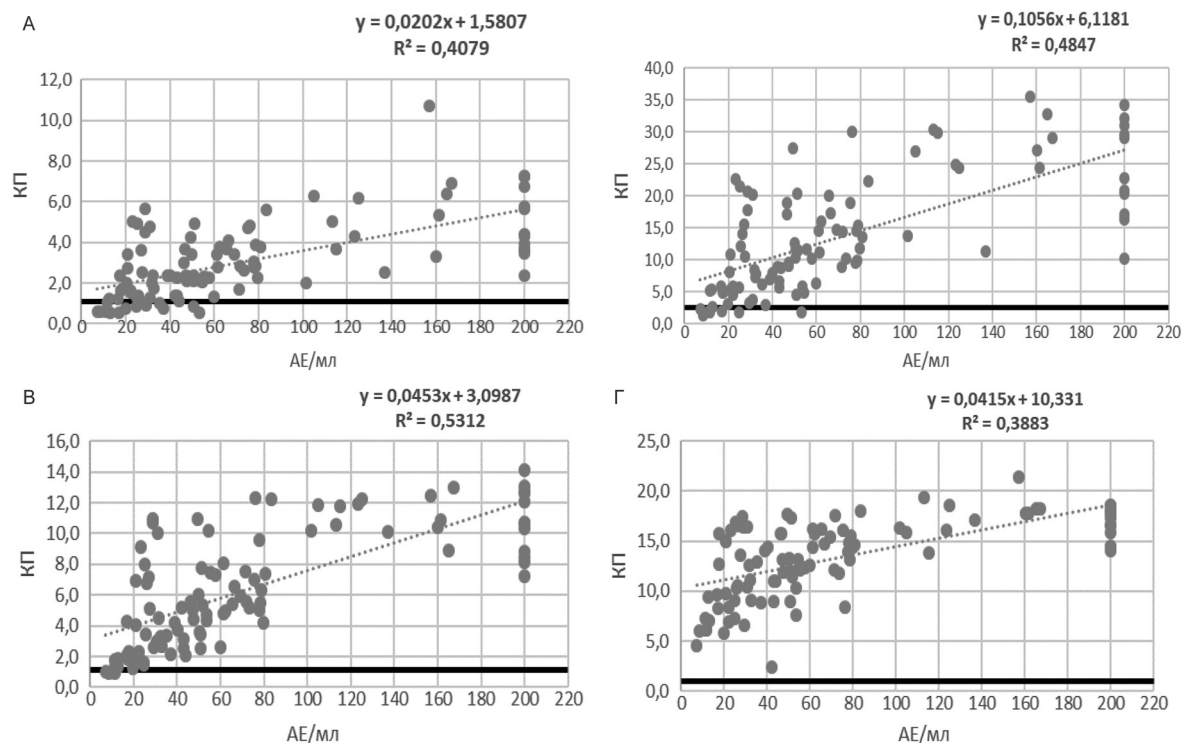


Рисунок. Коэффициент позитивности образца (по оси Y) в тест-системе производства Вектор-Бест (А), НИЦЭМ им. Гамалеи (Б), Альгимед (В), Wuhan Fine Biotech (Г) и концентрация IgG в этом образце согласно тест-системе COVID-SeroIndex (по оси X)

к SARS-CoV-2 методом ИФА было проведено сравнительное исследование четырех коммерческих наборов различных производителей: Вектор-Бест, Россия; НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия; Альгимед, Беларусь; Wuhan Fine Biotech, Китай. В качестве золотого стандарта использованы рекомендованные ВОЗ качественная тест-система Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) и количественная тест-система COVID-SeroIndex (Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit). Согласно полученным результатам, все тест-системы показали хорошее качество выявления специфических IgG. Наибольшую чувствительность имели тест-системы производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine Biotech, Китай – 100,0 %; для наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, и Альгимед, Беларусь эти показатели составили 96,0 % и 91,0 % соответственно. Наибольшей специфичностью обладала тест-система Альгимед, Беларусь – 100,0 %; несколько ниже этот показатель был у российских наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и Вектор-Бест – 99,0 % и 97,0 % соответственно, и составил 89,0 % у набора Wuhan Fine Biotech, Китай. Наибольшее совпадение результатов по сочетанию этих двух параметров имел набор производства Вектор-Бест, Россия. Выполнен-

ная оценка зависимости ОП образцов от концентрации присутствующих в них IgG к SARS-CoV-2 показала, что делать заключение о количественном содержании антител на основании показателей ОП или рассчитанного коэффициента позитивности в тест-системе, предназначенной для качественного определения антител, не представляется возможным.

Литература

1. Appak, Ö., Gülmez A., Güzel I, Gezer N. S., Doruk Ö. G., Ergor O. A., Esen N., Sayiner A. A. Evaluation of COVID-19 antibody response with using three different tests // Iran. J. Microbiol. – 2021. – Vol. 13(5). – P. 565–573.
2. Bendavid, E., Mulaney B., Sood N., Shah S., Bromley-Dulfano R., Lai C., Weissberg Z., Saavedra-Walker R., Tedrow J., Bogan A., Kupiec T., Eichner D., Gupta R., Ioannidis J. P. A., Bhattacharya J. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California // Int. J. Epidemiol. – 2021. – Vol. 50(2). – P. 410–419.
3. Caini, S., Bellerba F., Corso F., Díaz-Basabe A., Natoli G., Paget J, Facciotti F., De Angelis S. P, Raimondi S., Palli D., Mazzarella L., Pelicci P. G., Vineis P., Gandini S. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications // Eurosurveillance. – 2020. – Vol. 25(23). – P. 2000980.
4. David, A., Scott L., Jugwanth S, Gededzha M., Kahamba T., Zwane N., Mampeule N., Sanne I., Stevens W., Mayne E. S. Operational characteristics of 30 lateral flow immunoassays used to identify COVID-19 immune response // J. Immunol. Methods. – 2021. – Vol. 496. – P. 113096.

5. Deckert, A., Anders S., de Allegri M., Nguyen H. T., Souares A, McMahon S., Boerner K., Meurer M., Herbst K., Sand M., Koeppel L., Siems T., Brugnara L., Brenner S., Burk R., Lou D., Kirrmaier D., Duan Y., Ovchinnikova S., Marx M., Kräusslich H. G., Knop M., Bärnighausen T., Denkinger C. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 39.

6. Dou, X., Wang E., Hu J., Zong Z., Jiang R., Wang M., Kan L., & Zhang X. Comparison of three automatic chemiluminescent immunoassays for monitoring dynamic profile of SARS-CoV-2 IgG and IgM // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2021. – Vol. 35(1). – P. e23681.

7. Geurtsvan Kessel, C. H., Okba N. M. A., Igloi Z., Bogers S., Embregts C. W. E., Laksono B. M., Leijten L., Rokx C., Rijnders B., Rahamat-Langendoen J., van den Akker J. P. C., van Kampen J. J. A., van der Eijk A. A., van Binnendijk R. S., Haagmans B., Koopmans M. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment // *Nat. Commun.* – 2020. – № 11. – P. 3436.

8. Guo, L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C. S., Wang Y., Wu C, Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q. W., Xu S. Y., Zhu H. D., Xu Y. C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 778–785.

9. Kobashi, Y., Shimazu Y., Nishikawa Y., Kawamura T., Kodama T., Obara D., Tsubokura M. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 107360.

10. Li, Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S, Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(9). – P. 1518–1524.

11. Long, Q. X., Liu B. Z., Deng H. J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat Med.* – 2020. – № 26. – P. 845–848.

12. Nopsopon, T., Pongpirul K., Chotirosniramit K., Jakaew W., Kaewwijit C., Kanchana S., Hiransuthikul N. Sero-prevalence of hospital staff in a province with zero COVID-19 cases // *PLoS One*. – 2021. – № 16(4). – P. e0238088.

13. Sacristan, M. S., Collazos-Blanco A., Cintas M. I. Z., García A. S., de Villavicencio C. Y., Maestre M. M. Comparison of various serological assays for novel SARS-COV-2 // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40(5). – P. 963–968.

14. To, K. K., Tsang O. T., Leung W. S. 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). – P. 565–574.

15. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – Access of mode: <https://covid19.who.int/>. – Access of date: 11.05.2022.

16. Xie, J., Ding C., Li J., Wang Y., Guo H., Lu Z., Wang J., Zheng C., Jin T., Gao Y., He H. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(10). – P. 2004–2010.

17. Xie, X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: relationship to Negative RT-PCR Testing // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296. – P. E41–E45.

18. Yang, L., Xu Q., Yang B., Li J., Dong R, Da J., Ye Z., Xu Y., Zhou H., Zhang X., Liu L, Zha Y, Yu F. IgG antibody titers against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein correlate with the severity of COVID-19 patients // *BMC Microbiol.* – 2021. – № 21(1). – P. 351.

19. Zainol Rashid, Z., Othman S. N., Abdul Samat M. N., Ali U. K., Wong K. K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays // *Malays. J. Pathol.* – 2020. – № 42(1). – P. 13–21.

20. Zou, L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H. L., Peiris M., Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382(12). – P. 1177–1179.

References

1. Appak, Ö., Gülmez A., Güzel I, Gezer N. S., Doruk Ö. G., Ergor O. A., Esen N., Sayiner A. A. Evaluation of COVID-19 antibody response with using three different tests // *Iran. J. Microbiol.* – 2021. – Vol. 13(5). – P. 565–573.

2. Bendavid, E., Mulaney B., Sood N., Shah S., Bromley-Dulfano R., Lai C., Weissberg Z., Saavedra-Walker R., Tedrow J., Bogan A., Kupiec T., Eichner D., Gupta R., Ioannidis J. P. A., Bhattacharya J. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California // *Int. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 50(2). – P. 410–419.

3. Caini, S., Bellerba F., Corso F., Díaz-Basabe A., Natoli G., Paget J., Facciotti F., De Angelis S. P., Raimondi S., Palli D., Mazzarella L., Pelicci P. G., Vineis P., Gandini S. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications // *Eurosurveillance.* – 2020. – Vol. 25(23). – P. 2000980.

4. David, A., Scott L., Jugwanth S, Gededzha M., Kahamba T., Zwane N., Mampeule N., Sanne I., Stevens W., Mayne E. S. Operational characteristics of 30 lateral flow immunoassays used to identify COVID-19 immune response // *J. Immunol. Methods.* – 2021. – Vol. 496. – P. 113096.

5. Deckert, A., Anders S., de Allegri M., Nguyen H. T., Souares A., McMahon S., Boerner K., Meurer M., Herbst K., Sand M., Koeppel L., Siems T., Brugnara L., Brenner S., Burk R., Lou D., Kirrmaier D., Duan Y., Ovchinnikova S., Marx M., Kräusslich H. G., Knop M., Bärnighausen T., Denkinger C. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 39.

6. Dou, X., Wang E., Hu J., Zong Z., Jiang R., Wang M., Kan L., & Zhang X. Comparison of three automatic chemiluminescent immunoassays for monitoring dynamic profile of SARS-CoV-2 IgG and IgM // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2021. – Vol. 35(1). – P. e23681.

7. Geurtsvan Kessel, C. H., Okba N. M. A., Igloi Z., Bogers S., Embregts C. W. E., Laksono B. M., Leijten L., Rokx C., Rijnders B., Rahamat-Langendoen J., van den Akker J. P. C., van Kampen J. J. A., van der Eijk A. A., van Binnendijk R. S., Haagmans B., Koopmans M. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment // *Nat. Commun.* – 2020. – № 11. – P. 3436.

8. Guo, L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C. S., Wang Y., Wu C., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q. W., Xu S. Y., Zhu H. D., Xu Y. C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 778–785.
9. Kobashi, Y., Shimazu Y., Nishikawa Y., Kawamura T., Kodama T., Obara D., Tsubokura M. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 107360.
10. Li, Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92(9). – P. 1518–1524.
11. Long, Q. X., Liu B. Z., Deng H. J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat Med.* – 2020. – № 26. – P. 845–848.
12. Nopsopon, T., Pongpirul K., Chotirosniramit K., Jakaew W., Kaewwijit C., Kanchana S., Hiransuthikul N. Sero-prevalence of hospital staff in a province with zero COVID-19 cases // *PLoS One.* – 2021. – № 16(4). – P. e0238088.
13. Sacristan, M. S., Collazos-Blanco A., Cintas M. I. Z., García A. S., de Villavicencio C. Y., Maestre M. M. Comparison of various serological assays for novel SARS-COV-2 // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40(5). – P. 963–968.
14. To, K. K., Tsang O. T., Leung W. S. 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). – P. 565–574.
15. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – Access of mode: <https://covid19.who.int/>. – Access of date: 11.05.2022.
16. Xie, J., Ding C., Li J., Wang Y., Guo H., Lu Z., Wang J., Zheng C., Jin T., Gao Y., He H. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(10). – P. 2004–2010.
17. Xie, X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: relationship to Negative RT-PCR Testing // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296. – P. E41–E45.
18. Yang, L., Xu Q., Yang B., Li J., Dong R., Da J., Ye Z., Xu Y., Zhou H., Zhang X., Liu L, Zha Y., Yu F. IgG antibody titers against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein correlate with the severity of COVID-19 patients // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 351.
19. Zainol Rashid, Z., Othman S. N., Abdul Samat M. N., Ali U. K., Wong K. K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. Malays // *J. Pathol.* – 2020. – Vol. 42(1). – P. 13–21.
20. Zou, L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H. L., Peiris M., Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382(12). – P. 1177–1179.

Поступила 30.05.2022 г.