

Оригинальная статья / Original article
УДК 616-022;616-092;616-097
DOI: 10.18470/1992-1098-2020-4-161-167

Клинико-иммунологические сопоставления результатов тестирования на COVID-19 сотрудников поликлиники крупного промышленного центра в период пандемии

Ольга О. Обухова¹, Александр Н. Трунов¹, Ольга М. Горбенко¹, Аля П. Шваюк¹,
Татьяна И. Рябиченко¹, Галина А. Скосырева¹, Александр В. Обухов²

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

²Городская клиническая поликлиника №13, Новосибирск, Россия

Контактное лицо

Ольга О. Обухова, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории иммунологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117 Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2. Тел. +79139403293
Email trio188@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Формат цитирования

Обухова О.О., Трунов А.Н., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухов А.В. Клинико-иммунологические сопоставления результатов тестирования на COVID-19 сотрудников поликлиники крупного промышленного центра в период пандемии // Юг России: экология, развитие. 2020. Т.15, N 4. С. 161-167. DOI: 10.18470/1992-1098-2020-4-161-167

Получена 14 октября 2020 г.

Прошла рецензирование 2 ноября 2020 г.

Принята 6 ноября 2020 г.

Резюме

Цель. Определить наличие/отсутствие специфических антител класса IgG к антигенам SARS-CoV-2 у сотрудников амбулаторно-поликлинического звена и проведение клинико-иммунологических сопоставлений за период с апреля по август 2020 года.

Материал и методы. Обследовано 386 сотрудников поликлиники г. Новосибирска. Определение IgG-антител к антигенам SARS-CoV-2 в сыворотке крови осуществляли с помощью метода ИФА. Выделение РНК SARS-CoV-2 из соскоба из носоглотки и ротоглотки проводили с использованием ПЦР-диагностики.

Результаты. Специфические IgG-антитела к антигенам SARS-CoV-2 были выявлены у 32 (8,42%) сотрудников поликлиники. У 91,58% сотрудников антитела не были выявлены. В группе сотрудников с наличием антител у 9 человек (28,12%) наблюдались клинические симптомы заболевания разной степени тяжести. В этой группе у 4 человек (12,51%) диагностирована двусторонняя внебольничная пневмония с признаками, характерными для COVID-инфекции. Еще у 5 сотрудников (15,61%) с наличием антител имели место признаки ОРВИ легкой и средней степени тяжести. РНК SARS-CoV-2 в группе сотрудников с наличием антител и клиническими проявлениями не была выявлена ни в одном случае. У 23 (71,88%) сотрудников с наличием IgG-антител клинических проявлений заболевания не наблюдалось.

Заключение. Наличие специфических антител к SARS-CoV-2 у сотрудников с клиническими проявлениями COVID-19 без обнаружения РНК вируса является ретроспективным подтверждением этиологии перенесенной инфекции. Обнаружение специфических антител у лиц без клинических проявлений может служить подтверждением бессимптомного течения перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова

Коронавирус, SARS-CoV-2, антитела, люди, иммунитет, медицинские сотрудники, амбулаторная помощь.

Clinical and immunological comparisons of the results of testing for COVID-19 of employees of an outpatient medical organization of a large industrial centre during a pandemic

Olga O. Obukhova¹, Alexander N. Trunov¹, Olga M. Gorbenko¹, Alya P. Shvayuk¹, Tatyana I. Ryabichenko¹, Galina A. Skosyreva¹ and Alexander V. Obukhov²

¹Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²City Clinical Polyclinic №13, Novosibirsk, Russia

Principal contact

Olga O. Obukhova, Doctor of Medical Science, Laboratory of Immunology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St, Novosibirsk, Russia 630117.

Tel. +79139403293

Email trio188@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

How to cite this article

Obukhova O.O., Trunov A.N., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Obukhov A.V. Clinical and immunological comparisons of the results of testing for COVID-19 of employees of an outpatient medical organization of a large industrial centre during a pandemic. *South of Russia: ecology, development*. 2020, vol. 15, no. 4, pp. 161-167. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2020-4-161-167

Received 14 October 2020

Revised 2 November 2020

Accepted 6 November 2020

Abstract

Aim. To determine the presence or absence of specific IgG antibodies against SARS-CoV-2 antigens in outpatient clinic staff and to compare clinical and immunological features from April to August 2020.

Materials and Methods. The control group comprised 386 employees of the Novosibirsk City Clinical Polyclinic №13. The determination of IgG antibodies against SARS-CoV-2 antigens in blood serum was performed by using the ELISA method. A real time method of reverse transcription and polymerase chain reaction was used to extract RNA SARS-CoV-2 from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs.

Results. Specific IgG antibodies against SARS-CoV-2 antigens were detected in 32 (8.42%) employees of the polyclinic. Antibodies were not detected in 91.58% of employees. 9 members (28.12%) had clinical symptoms of varying degrees of disease severity in the group of employees with the presence of antibodies, 4 members of this group (12.51%) had bilateral community-acquired pneumonia with signs of COVID infection, another 5 members (15.61%) with antibodies had signs of ARVI of mild and moderate severity. RNA SARS-CoV-2 in the group of employees with the presence of antibodies and clinical implications was not detected in any case; 23 (71.88%) members with the presence of IgG-antibodies did not have clinical implications of the disease.

Conclusion. The presence of specific antibodies against SARS-CoV-2 in employees with clinical implications of COVID-19 without detection of the RNA virus in the biological material is a retrospective confirmation of the etiology of the transferred infection. The detection of specific antibodies in persons who did not have clinical implications can serve as confirmation of the asymptomatic course of the transferred coronavirus infection.

Key Words

Coronavirus, SARS-CoV-2, antibodies, people, immunity, medical staff, outpatient care.

ВВЕДЕНИЕ

Появление нового коронавируса SARS-CoV-2 поставило перед исследователями множество вопросов, связанных как со свойствами самого вируса, так и с развитием иммунологических реакций в ответ на антигенную стимуляцию. Безусловно, механизм заражения SARS-CoV-2 и дальнейшее развитие инфекционного процесса определяется эндогенными факторами организма человека. При этом существуют предположения, что в сложившейся ситуации возможно дальнейшее увеличение масштаба патологии и прогрессирования COVID-19 именно с позиций патофизиологии процесса инфицирования [1]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что большая площадь поверхности и воздушно-капельный механизм распространения инфекции делает легкие уязвимыми для SARS-CoV-2. Это, однако, не объясняет тяжесть клинического течения при поражении легких [2]. На основании клинической картины развития COVID-19 у пациентов с тяжелой формой заболевания делается вывод, что наибольшую угрозу для жизни представляет не инфекция как таковая, а следующий за ней цитокиновый шторм с избыточной продукцией IL-1 β , IL-6, IFN- γ [3; 4]. В то же время, на настоящий момент отсутствует единая точка зрения, является ли ключевым индуктором цитокинового шторма IL-6, IL-1 β [5] или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) [6]. Также было показано, что высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и концентрация специфических антител к SARS-CoV-2 коррелирует с повышенной концентрацией IL-2, IL-6, IL-10 и с тяжестью заболевания [7]. В ранее проведенных исследованиях отмечено, что у пациентов с тяжелой SARS-инфекцией не наблюдалось перехода от гиперактивного врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу [8]. Вместе с тем, тяжесть течения заболевания может быть обусловлена не только наличием сопутствующей «фоновой» патологии, влияющей на эффективность развития иммунного ответа (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.) [1]. Значимым фактором может быть исходное состояние цитокиновой сети и активности ее отдельных звеньев на момент внедрения вирусного агента, что обеспечивает эффективное или гиперактивное реагирование с развитием избыточных аутореактивных процессов. На текущий момент считается, что новая коронавирусная инфекция протекает бессимптомно у 40-50%. У 80% пациентов с наличием клинических проявлений отмечается легкое течение, у 15% – тяжелое, у 5% – критически тяжелое [9; 10].

В связи с большим количеством бессимптомных случаев, а также случаев, протекающих нетяжело и не требующих госпитализации, большая нагрузка ложится на врачей амбулаторной практики как в плане диагностики, так и лечения таких пациентов. В то же время в проведенном М. Ebrahimi и соавт. метаанализе 480 исследований на текущий момент подтверждено несоответствие клинической картины и результатов лабораторного тестирования, особенно на раннем этапе заболевания [11].

Согласно данным литературы, у большинства пациентов с COVID-19 иммуноглобулины класса G выявляются через 2-3 недели после первых признаков

заболевания и хорошо коррелируют с клинической симптоматикой [12]. В то же время, в ряде исследований было показано практически одновременное появление антител IgM и IgG [13-15]. Также было показано, что тест на суммарные антитела IgM/IgA/IgG имеет более высокую чувствительность по сравнению с дифференцированным определением иммуноглобулинов IgM и IgG [14], возможно, за счет выявления IgA [15]. Представленные данные демонстрируют, что для COVID-19 характерна атипичная картина сероконверсии с возможной длительной персистенцией антител класса IgM [13-15].

Целью проведенного исследования явилось определение наличия/отсутствия специфических антител класса IgG к антигенам SARS-CoV-2 у сотрудников амбулаторно-поликлинического звена и проведение клинико-иммунологических сопоставлений за период с апреля по август 2020 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторное исследование проводилось в период с апреля по август 2020 года. Собирались данные по заболеваемости коронавирусной инфекцией у сотрудников поликлиники с учетом клинической картины и степени тяжести заболевания (в том числе при постановке диагноза только на основе характерных клинических проявлений без лабораторного подтверждения диагноза). В августе проведено обследование 386 медицинских работников ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №13» г. Новосибирска на наличие/отсутствие специфических антител класса IgG к SARS-CoV-2. Все сотрудники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией. Сбор анамнеза проводился путем опроса и анкетирования. Определение антител к SARS-CoV-2 класса IgG в сыворотке крови осуществляли с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» («АО Вектор-Бест», Россия) по инструкции производителя. Следует отметить, что исследование на наличие антител к антигенам SARS-CoV-2 класса IgG проводили не ранее, чем через месяц после перенесенной клинически выраженной формы инфекции.

В течение всего периода исследования у сотрудников поликлиники в случае наличия клинических симптомов, позволяющих заподозрить наличие COVID-19, проводилось тестирование на выделение РНК SARS-CoV-2 в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. В качестве исследуемого материала использовались соскобы из носоглотки и ротоглотки. Вирус идентифицировали методом РТ-ПЦР с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/ SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 386 медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена. Из них в сыворотке крови были обнаружены IgG-антитела у 32 человек, что

составило 8,42%. У остальных 354 (91,71%) IgG-антитела к SARS-CoV-2 не выявлены. Хотя в группе с отрицательным результатом на наличие антител, у 10 человек (2,59% от общего числа обследованных) имели место клинические признаки нетяжелого течения ОРВИ без

выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2. Структура общей обследованной группы на наличие/отсутствие специфических антител представлена на рисунке 1.

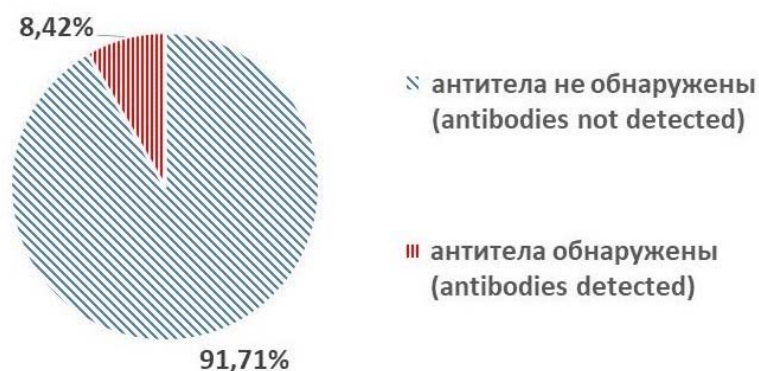


Рисунок 1. Структура обследованных сотрудников поликлиники на наличие IgG к SARS-CoV-2
Figure 1. Structure of polyclinic employees surveyed for the presence of IgG to SARS-CoV-2

Следует отметить, что в группе сотрудников, у которых были выявлены специфические антитела к SARS-CoV-2, имели место как клинически выраженные проявления заболевания разной степени тяжести, так и бессимптомное течение процесса (рис. 2).

Так, развернутая клиническая картина острого вирусного процесса наблюдалась у 9 человек, что составило 28,12%. Из них у 4 человек (12,51% от числа тех, у кого были выявлены антитела) было отмечено тяжелое течение заболевания с присоединением двусторонней внебольничной пневмонии с фебрильной температурой (39°C и выше), сатурацией SpO₂<93% и с наличием синдрома «матового стекла» по данным компью-

терной томографии. Еще у 5 сотрудников (15,61% от числа тех, у кого были выявлены антитела) коронавирусная инфекция протекала в виде острой респираторной инфекции легкой и средней степени тяжести без осложнений. Следует отметить, что РНК SARS-CoV-2 у всех пациентов с клиническими проявлениями заболевания в отделяемом носоглотки и ротоглотки обнаружена не была.

У 71,88% лиц с наличием IgG-антител имело место бессимптомное течение новой коронавирусной инфекции.

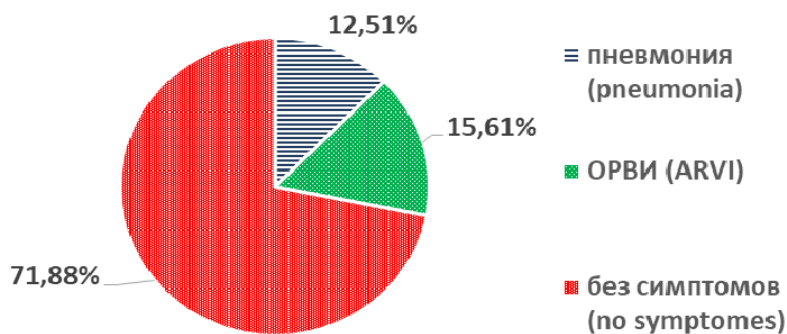


Рисунок 2. Структура клинических проявлений COVID-19 у лиц с наличием специфических IgG-антител
Figure 2. Structure of clinical manifestations of COVID-19 in individuals with specific IgG antibodies

Безусловно, остается неясным имеются ли различия в эффективности синтезирующихся антител при клинически значимом и бессимптомном течении процесса, а также в динамике их продукции у разных групп лиц с различными клиническими проявлениями перенесенной инфекции.

Следует отметить, что у всех сотрудников, у которых коронавирусная инфекция протекала с клиническими проявлениями, в отделяемом носо- и ротоглотки РНК вируса методом ПЦР не обнаружено. Исходя из имеющихся литературных данных, причины отрицательных результатов ПЦР могут быть различными. В том

числе, они могут быть связаны с особенностями лабораторной диагностики, начиная от проблем на преаналитическом этапе, до чувствительности и специфичности используемых тест-систем. Обращает на себя внимание, что в некоторых исследованиях отмечается, что частота выделения РНК коронавируса составляет не более 70-80%, а в некоторых случаях тестирование дает ложноотрицательные результаты и доля таких результатов значительна [16; 17].

Кроме того, как показывает опыт китайского регистра по COVID-19, около 1/3 пациентов с характерной клинической и рентгенологической картиной могут

иметь отрицательный результат тестирования на наличие SARS-CoV-2 при заборе материала из верхних дыхательных путей [18]. Отмечается также, что причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов молекулярных тестов – это проблема, которая требует отдельного изучения [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При клиническом подозрении на COVID-19 отрицательных ПЦР-тестах положительный иммуноферментный анализ на наличие специфических антител класса IgG к антигенам SARS-CoV-2 позволяет ретроспективно подтвердить диагноз. Учитывая результаты уже имеющихся исследований, возможно, клиническую эффективность иммунологических исследований можно повысить при сокращении серонегативного периода используемых тестов, например, при внедрении тест-систем на суммарные антитела (IgM+IgG) [14; 17].

При бессимптомном течении коронавирусной инфекции наличие IgG-антител может служить подтверждением имевшегося контакта с вирусными антигенами и обеспечение определенных защитных реакций на момент обнаружения антител.

Подтвержденный диагноз COVID-19 дает возможность провести необходимые мероприятия реабилитационного характера для эффективного восстановления функциональных и структурных повреждений, которые могут иметь место даже при перенесенной бессимптомной форме коронавирусной инфекции. Кроме того, проведение реабилитации при установлении SARS-CoV-2 как этиологического фактора перенесенного инфекционного процесса, необходимо для предотвращения возможного ухудшения состояния по имеющимся фоновым заболеваниям. В дальнейшем планируется определение уровня антител в динамике, а также исследование некоторых иммунологических показателей, оказывающих значимое влияние на развитие эффективного противоинфекционного иммунного ответа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А. Долгосрочные перспективы внелегочного персистирования коронавируса SARS-CoV-2 // Медицина. 2020. Т. 8. N 1. С. 51-73. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73
2. Hofmann H., Pyrc K., van der Hoek L., Geier M., Berkhout B., Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. Iss. 22. P. 7988-7993. DOI: 10.1073/pnas.0409465102
3. Tisoncik J.R., Korth M., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm // Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2012. V. 76. N 1. P. 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
4. Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhaoab H., Wang G.-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality // International Journal of Antimicrobial Agents. 2020. V. 55. Iss. 5. 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
5. Giavridis T., van der Stegen S.J., Eyquem J., Hamieh M., Piersigilli A., Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine re-

- lease syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade // Nat Med. 2018. V. 24. N 6. P. 731-738. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7
6. Sterner R.M., Sakemura R., Cox M.J., Yang N., Khadka R.H., Forsman C.L., Hansen M.J., Jin F., Ayasoufi K., Hefazi M., Schick K.J., Walters D.K., Ahmed O., Chappell D., Sahnoud T., Durrant C., Nevala W.K., Patnaik M.M., Pease L.R., Hedin K.E., Kay N.E., Johnson A.J., Kenderian S.S. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts // Blood. 2019. V. 133. N 7. P. 697-709. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881722
 7. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 // Front. Mol. Biosci. 2020. V. 7. Article: 157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157
 8. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // Virus Res. 2008. V. 133. N 1. P. 13-19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014
 9. Методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 7 от 3.06.2020)
 10. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (дата обращения: 06.10.2020)
 11. Ebrahimi M., Malehi A.S., Rahim F. Laboratory findings, signs and symptoms, clinical outcomes of Patients with COVID-19 Infection: an updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 // MedRxiv. 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043703> (дата обращения: 06.10.2020)
 12. Liu R., Liu X., Han H., Shereen M.A., Niu Z., Li D., Liu F., Wu K., Luo Z., Zhu C. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis // MedRxiv. 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20045765> (дата обращения: 06.10.2020)
 13. Adams E.R., Ainsworth M., Anand R. et al. Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel [version 1; peer review: 1 approved] // Wellcome Open Res. 2020. Iss. 5. P. 139. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15927.1
 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 // Clinical Infectious Diseases. 2020. V. 71. Iss. 16. P. 2027-2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
 15. Tan W., Lu Y., Zhang J., et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19 // MedRxiv. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382> (дата обращения: 06.10.2020)
 16. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11. N 1. С. 7-20. DOI: 10.17816/clinpract26339

17. Ferran M. Coronavirus tests are pretty accurate, but far from perfect. May 6, 2020. URL: <https://theconversation.com/coronavirus-tests-are-pretty-accurate-but-far-from-perfect-136671> (дата обращения: 06.10.2020)

18. Yang Y., Yang M.H., Shen C.G., Wang F., Yuan J., Li J., Zhang M., Wang Z., Xing L., Wei J., Peng L., Wong G., Zheng H., Wu W., Liao M., Feng K., Li J., Yang Q., Zhao J., Zhang Z., Liu L., Liu Y. Laboratory Diagnosis and Monitoring the Viral Shedding of SARS-CoV-2 Infection // *The Innovation*. 2020. V. 1. Iss. 3. 100061. DOI: 10.1016/J.XINN.2020.100061

19. Patel R., Babady E., Theel E.S., Storch G.A., Pinsky B.A., George K.St., Smith T.C., Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19 // *mBio*. 2020. V. 11. Iss. 2. e00722-20. DOI: 10.1128/mBio.00722-20

REFERENCES

- Litvinov A.S., Savin A.V., Kuhtina A.A. Long-term prospects for extrapulmonary persistence of SARS-CoV-2 coronavirus. *Medicine*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 51-73. (In Russian) DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73
- Hofmann H., Pyrc K., van der Hoek L., Geier M., Berkhout B., Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, iss. 22, pp. 7988-7993. DOI: 10.1073/pnas.0409465102
- Tisoncik J.R., Korth M., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2012, vol. 76, no. 1, pp. 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
- Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhaoab H., Wang G.-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, vol. 55, iss. 5, 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Giavridis T., van der Stegen S.J., Eyquem J., Hamieh M., Piersigilli A., Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med.*, 2018, vol. 24, no. 6, pp. 731-738. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7
- Sterner R.M., Sakemura R., Cox M.J., Yang N., Khadka R.H., Forsman C.L., Hansen M.J., Jin F., Ayasoufi K., Hefazi M., Schick K.J., Walters D.K., Ahmed O., Chappell D., Sahnoud T., Durrant C., Nevala W.K., Patnaik M.M., Pease L.R., Hedin K.E., Kay N.E., Johnson A.J., Kenderian S.S. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. *Blood*, 2019, vol. 133, no. 7, pp. 697-709. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881722
- Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front. Mol. Biosci.*, 2020, vol. 7, article: 157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157
- Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.*, 2008, vol. 133, no. 1, pp. 13-19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014

9. *Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19»* [Methodical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19"]. Version 7 from 03.06.2020. (In Russian)

10. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed 06.10.2020)

11. Ebrahimi M., Malehi A.S., Rahim F. Laboratory findings, signs and symptoms, clinical outcomes of Patients with COVID-19 Infection: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020. *MedRxiv*, 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043703> (accessed 06.10.2020)

12. Liu R., Liu X., Han H., Shereen M.A., Niu Z., Li D., Liu F., Wu K., Luo Z., Zhu C. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *MedRxiv*, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20045765> (accessed 06.10.2020)

13. Adams E.R., Ainsworth M., Anand R. et al. Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel [version 1; peer review: 1 approved]. *Wellcome Open Res.*, 2020, iss. 5, 139 p. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15927.1

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. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, vol. 71, iss. 16, pp. 2027-2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344

15. Tan W., Lu Y., Zhang J., et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *MedRxiv*. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382> (accessed 06.10.2020)

16. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Leshnyak V.N., Yusubaliev G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 7-20. DOI: 10.17816/clinpract26339

17. Ferran M. (2020, May 6) Coronavirus tests are pretty accurate, but far from perfect. The Conversation. Available at: <https://theconversation.com/coronavirus-tests-are-pretty-accurate-but-far-from-perfect-136671> (accessed 06.10.2020)

18. Yang Y., Yang M.H., Shen C.G., Wang F., Yuan J., Li J., Zhang M., Wang Z., Xing L., Wei J., Peng L., Wong G., Zheng H., Wu W., Liao M., Feng K., Li J., Yang Q., Zhao J., Zhang Z., Liu L., Liu Y. Laboratory Diagnosis and Monitoring the Viral Shedding of SARS-CoV-2 Infection // *The Innovation*. 2020. V. 1. Iss. 3. 100061. DOI: 10.1016/J.XINN.2020.100061

19. Patel R., Babady E., Theel E.S., Storch G.A., Pinsky B.A., George K.St., Smith T.C., Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*, 2020, vol. 11, iss. 2, e00722-20. DOI: 10.1128/mBio.00722-20

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Ольга О. Обухова и Александр Н. Трунов сформулировали концепцию исследования, написали рукопись. Ольга М. Горбенко и Аля П. Шваюк проводили лабораторное определение антител. Татьяна И. Рябиченко и Галина А. Скосырева проводили анкетирование лиц, принимавших участие в исследовании. Александр В. Обухов обеспечил организацию проведения исследования, принимал участие в написании рукописи. Все авторы в равной степени несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga O. Obukhova and Alexander N. Trunov formulated the research concept and wrote the manuscript. Olga M. Gorbenko and Alya P. Shvayuk carried out laboratory determination of antibodies. Tatyana I. Ryabichenko and Galina A. Skosyreva conducted a survey questionnaire of people who took part in the study. Alexander V. Obukhov ensured the organization of the research and took part in writing the manuscript. All authors are equally responsible for plagiarism, self-plagiarism or other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Ольга О. Обухова / Olga O. Obukhova <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Александр Н. Трунов / Alexander N. Trunov <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Ольга М. Горбенко / Olga M. Gorbenko <https://orcid.org/0000-0002-5672-9234>

Аля П. Шваюк / Alya P. Shvayuk <https://orcid.org/0000-0002-8247-7085>

Татьяна И. Рябиченко / Tatyana I. Ryabichenko <https://orcid.org/0000-002-0990-0078>

Галина А. Скосырева / Galina A. Skosyreva <https://orcid.org/0000-0001-5477-3445>

Александр В. Обухов / Alexander V. Obukhov <https://orcid.org/0000-0002-1948-9745>