

# АВИДНОСТЬ ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ СТИМУЛИРОВАННЫХ *IN VITRO* В-КЛЕТОК ПАМЯТИ ДОНОРОВ, НЕ МЕНЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ МЕСЯЦ ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ СПУТНИКОМ V ИЛИ COMIRNATU



Е.А. Астахова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**Резюме.** Защитные свойства долговременной иммунологической памяти после вакцинации от COVID-19 характеризуются нейтрализующей активностью сывороточных антител и антител, секретируемых В-клетками памяти при повторной встрече с антигеном. Соматические гипермутации, происходящие в генах иммуноглобулинов В-клеток памяти — один из механизмов повышения аффинности антител. В настоящий момент вопрос влияния повторной вакцинации от COVID-19 векторными вакцинами на созревание аффинности антите, секретируемых активированными В-клетками памяти остается малоизученным. Целью настоящей работы было определить, как ревакцинация от COVID-19 влияет на аффинность RBD-специфических IgG-антител, секретируемых В-клетками памяти. *Материалы и методы.* В-лимфоциты были выделены из периферических мононуклеарных клеток крови добровольцев, прошедших ревакцинацию от COVID-19 Спутником V или Comirnaty. В-лимфоциты были стимулированы *in vitro* с помощью CD40L, экспрессированного на поверхности фидерных клеток A549, и IL-21. Образцы супернатантов были сконцентрированы в 8 раз с помощью центрифужных концентраторов. Уровень IgG-антител, специфических к RBD дикого типа, был определен методом иммуоферментного анализа (ИФА). Индекс авидности поликлональных антител от стимулированных В-лимфоцитов *in vitro* был определен методом ИФА в присутствии 7М мочевины. *Результаты.* В полученных супернатантах от стимулированных В-клеток памяти определяли уровень IgG-антител, специфических к RBD дикого типа, методом иммуоферментного анализа (ИФА). Только для 12% образцов был получен сигнал, превосходящий пороговый уровень детекции. В связи с этим, образцы супернатантов были сконцентрированы в 8 раз с помощью центрифужных концентраторов. После концентрирования уровень анти-RBD IgG-антител удалось определить для 82% образцов. Для определения индекса авидности методом ИФА в присутствии мочевины предварительно была подобрана концентрация хаотропного агента. Было выбрано по 3 образца с высоким и низким содержанием специфических антител. Было показано, что индекс

## Адрес для переписки:

Астахова Екатерина Андреевна  
115522, Россия, Москва, Каширское ш., 24,  
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА.  
Тел.: 8 (910) 599-82-70. E-mail: ast\_kat@mail.ru

## Contacts:

Ekaterina A. Astakhova  
142279, Russian Federation, Moscow Region, Serpukhov District,  
Obolensk, State Research Center for Applied Microbiology  
and Biotechnology.  
Phone: +7 (910) 599-82-70. E-mail: ast\_kat@mail.ru

## Для цитирования:

Астахова Е.А. Авидность вирус-специфических антител, полученных от стимулированных *in vitro* В-клеток памяти доноров, не меняется через месяц после ревакцинации Спутником V или Comirnaty // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 465–470. doi: 10.15789/2220-7619-TAO-16938

## Citation:

Astakhova E.A. The avidity of virus-specific antibodies obtained from *in vitro* stimulated memory B cells does not change one month after booster with Sputnik V or Comirnaty // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 465–470. doi: 10.15789/2220-7619-TAO-16938

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00472).  
This work was financially supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-25-00472).

© Астахова Е.А., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TAO-16938>

авидности антител уменьшается с увеличением концентрации мочевины для образцов с низким содержанием антител, а для образцов с высоким содержанием этот показатель не меняется. Для дальнейшего определения индекса авидности в образцах супернатантов была выбрана концентрация мочевины 7М. Было показано, что несмотря на общее увеличение количества антиген-специфических IgG-антител, полученных от стимулированных В-клеток памяти, изменения авидности этих антител через Полученные результаты вносят вклад в понимание механизмов созревания В-клеток памяти после многократной вакцинации от COVID-19 и могут быть полезны для принятия решения о стратегии повторной вакцинации.

**Ключевые слова:** авидность антител, RBD-специфические антитела, В-клетки памяти, вакцинация, COVID-19, Спутник V.

## THE AVIDITY OF VIRUS-SPECIFIC ANTIBODIES OBTAINED FROM *IN VITRO* STIMULATED MEMORY B CELLS DOES NOT CHANGE ONE MONTH AFTER BOOSTER WITH SPUTNIK V OR COMIRNATY

Astakhova E.A.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The protective properties of long-term immunological memory after vaccination against COVID-19 are characterized by the neutralizing activity of serum antibodies and antibodies secreted by memory B cells upon repeated encounter with the antigen. Somatic hypermutations occurring in the immunoglobulin genes of memory B cells are one of the mechanisms for increasing the affinity of antibodies. At the moment, the effect of booster vaccination against COVID-19 with vector vaccines, on the maturation of memory B cells remains poorly understood. The purpose of this work was to determine how COVID-19 booster affects the affinity of RBD-specific IgG antibodies secreted by memory B cells. B lymphocytes were isolated from peripheral mononuclear blood cells of volunteers who had been revaccinated against COVID-19 with Sputnik V or Comirnaty. B cells were stimulated *in vitro* with CD40L expressed on the surface of A549 feeder cells and IL-21. Supernatants were concentrated 8-fold using centrifugal concentrators. In the obtained supernatants from stimulated memory B cells, the level of IgG antibodies specific to wild-type RBD was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). To determine the avidity index, ELISA with 7M urea was provided. It was shown that despite a general increase in the amount of antigen-specific IgG antibodies obtained from stimulated memory B cells, there was no change in the avidity of these antibodies one month after booster in both groups of donors. The obtained results contribute to the understanding of the mechanisms of memory B cell maturation after booster vaccinations against COVID-19 and may be useful for deciding on the strategy of booster vaccination.

**Key words:** avidity of antibodies, RBD-specific antibodies, memory B cells, vaccination, COVID-19, Sputnik V.

## Введение

Во время пандемии COVID-19 долгое время во многих странах применялась стратегия вакцинации с повторным введением одной и той же вакцины, основанной на диком типе SARS-CoV-2. Долговременная иммунная память обеспечивается антителами, которые конститутивно секретируются плазматическими В-клетками [4, 15], а также В-клетками памяти, которые находятся в состоянии покоя до момента повторной встречи с антигеном [10, 11]. Специфические В-клетки памяти циркулируют в организме человека минимум в течение года после вакцинации от COVID-19 [9]. Ранее нами было показано, что В-клетки памяти через полгода после вакцинации Спутником V, при стимуляции *in vitro* сохраняют способность секретировать нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 как дикого типа, так и вариантов Дельта и Омикрон BA.1 [2]. Информации о функциональной активности В-клеток памяти, сформированных после нескольких повторных вакцинаций, к настояще-

му моменту недостаточно для формирования целостного понимания процесса созревания В-клеток памяти.

В-клетки подвергаются соматическим гипермутациям в зародышевых центрах лимфоузлов. В результате этого процесса может повышаться аффинность и нейтрализующая активность секретируемых антител. Кроме того, может изменяться кросс-реактивность антител в отношении вариантов SARS-CoV-2. Соматические гипермутации происходят в течение полугода после перенесенного COVID-19 [14], а также после двукратной вакцинации мРНК-вакцинами, хотя и в меньшей степени, что может быть связано с недостаточным временным интервалом между повторным введением вакцины [5, 12]. Меньше известно о созревании аффинности антител после вакцинации векторными вакцинами, такими как: Спутник V и ChAdOx1.

Авидность сывороточных антител обычно определяют методом иммуноферментного анализа в присутствии хаотропного агента — мочевины. Поскольку сывороточные антитела

имеют поликлональную природу, используют термин авидность, который по сути отражает совокупные взаимодействия специфических антител разной аффинности с целевым антигеном. Ранее с помощью этого метода было показано, что инфекция SARS-CoV-2 и вакцинация против COVID-19 (как мРНКовыми вакцинами, так и Спутником V) индуцируют увеличение авидности сывороточных антител [1, 8, 13].

В настоящей работе мы применили метод определения авидности для RBD-специфических IgG-антител, полученных от стимулированных *in vitro* В-клеток памяти. В отличие от ряда работ, в которых созревание В-клеток памяти оценивают путем секвенирования генов иммуноглобулинов с количественным подсчетом мутаций [7, 14], мы анализировали антитела, непосредственно секретируемые В-клетками памяти при стимуляции *in vitro*. В исследовании приняли участие доноры, прошедшие гомологичную ревакцинацию вакциной Спутник V или гетерологичную вакциной Comirnaty. Мы показали, что через месяц после ревакцинации в крови доноров увеличивается количество В-клеток памяти, которые при стимуляции *in vitro* секретируют RBD-специфический иммуноглобулин G. При увеличении авидности антител не наблюдалось. Это может свидетельствовать об отборе В-клеток памяти, секретирующих антитела с определенной аффинностью, специфичных к RBD дикого типа, а также о том, что процесс созревания В-клеток памяти происходит в течение более длительного промежутка времени.

## Материалы и методы

В настоящее исследование вошли 17 человек, которые прошли полный курс вакцинации от COVID-19 Спутником V. Через полгода после вакцинации 12 из них были ревакцинированы Спутником V, а 5 — мРНКовой вакциной Comirnaty (Pfizer/BioNTech). Исследование было выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого». От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (протокол № 12–1, 29 декабря 2020 г.).

Образцы периферических мононуклеарных клеток (PBMC) были собраны до ревакцинации (точка 1) и через месяц после ревакцинации (точка 2). Клетки были выделены из цельной крови, собранной в пробирки с гепарином,

на градиенте фикола и заморожены на  $-70^{\circ}\text{C}$ , а затем перенесены на хранение в жидкий азот.

В-лимфоциты были выделены из размороженных PBMC путем негативной магнитной сепарации с помощью набора Dynabeads Untouched human B-cells (Thermo Fisher Scientific, США). В-клетки (5000 на лунку 96-луночного планшета) стимулировали в течение 7 дней в присутствии CD40L, стабильно экспрессированного на клетках A549 (10 000 на лунку) и IL-21 (25 нг/мл, PeproTech, США). Полученные супернатанты собирали, аликвотировали и замораживали на  $-20^{\circ}\text{C}$ . Концентрирование супернатантов проводили с помощью центрифужных концентраторов Amicon Ultra 100 kDa (Merck, Millipore, Ирландия). Необходимый объем супернатанта наносили в концентратор и центрифугировали при 3000g. Процедуру повторяли несколько раз до тех пор, пока объем супернатанта не уменьшался в 8 раз.

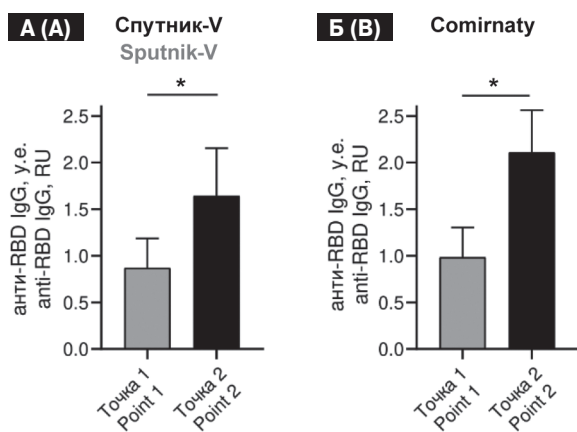
Определение уровня RBD-специфических IgG-антител проводили с помощью набора анти-SARS-CoV-2-IgG ИФА (Хема, Россия) согласно инструкциям производителя. Определение авидности антител проводили с помощью того же набора, но с дополнительной стадией. Каждый образец супернатанта инкубировали параллельно в двух лунках. После инкубации с образцами лунки отмывали. В одну из лунок наносили 100 мкл мочевины (Sigma-Aldrich, США), разведенной в фосфатно-солевом буфере (PBS), на 30 минут при комнатной температуре, в другую лунку — тот же объем PBS. Индекс авидности рассчитывали по формуле:  $(\text{OD (с мочевиной)} - \text{OD (фон)}) / (\text{OD (без мочевины)} - \text{OD (фон)})$ .

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism версия 8.4.3 (США). Значимость различий между выборками оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия сравниваемых параметров считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные на гистограммах показывают среднее значение и стандартное отклонение.

## Результаты

Супернатанты, полученные от стимулированных В-лимфоцитов *in vitro* с помощью IL-21 и CD40L, тестировали на содержание анти-RBD IgG-антител методом ИФА. Только для 12% образцов (точка 1 и 2) был получен сигнал, превосходящий пороговый уровень детекции. На следующем этапе мы сконцентрировали супернатанты в 8 раз с помощью концентраторов Amicon Ultra. После концентрирования положительный сигнал детектировался в 82% образцов супернатантов.

Уровень анти-RBD IgG-антител до ревакцинации составил 0,87 и 0,98 у.е. в группах ре-



**Рисунок 1. Увеличение уровня анти-RBD IgG-антител в супернатантах стимулированных В-лимфоцитов после ревакцинации**

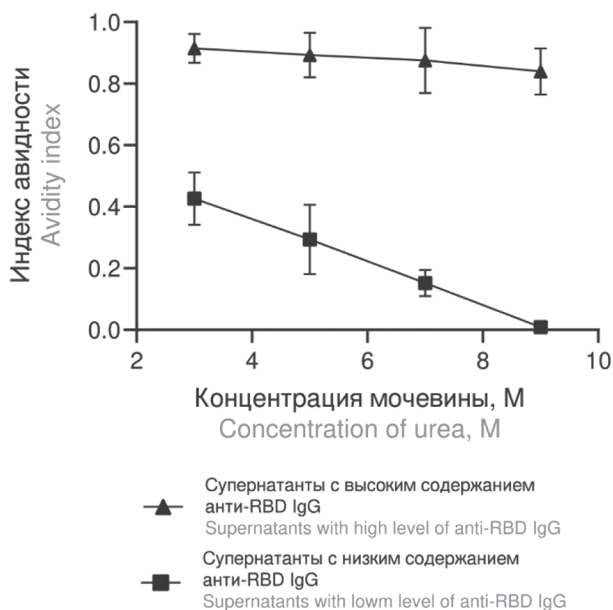
Figure 1. Increase in the level of anti-RBD IgG antibodies in the supernatants of stimulated B lymphocytes after revaccination

**Примечание.** А — уровень анти-RBD IgG-антител в супернатантах стимулированных В-лимфоцитов до (точка 1) и после (точка 2) ревакцинации Спутником V. Б — уровень анти-RBD IgG-антител в супернатантах стимулированных В-лимфоцитов до (точка 1) и после (точка 2) ревакцинации Comirnaty. Результаты представлены как среднее значение (в условных единицах, у.е.) + стандартное отклонение. \* —  $p < 0,05$  (тест Вилкоксона).

Note. A — level of anti-RBD IgG antibodies in the supernatants obtained from stimulated B-lymphocytes before (point 1) and after (point 2) revaccination with Sputnik V. B — level of anti-RBD IgG antibodies in the supernatants obtained from stimulated B-lymphocytes before (point 1) and after (point 2) revaccination with Comirnaty. Data are shown as mean (in relative units, RU) + SD. \* —  $p < 0.05$  (Wilcoxon test).

вакцинированных Спутником V и Comirnaty соответственно (рис. 1). Ревакцинация индуцировала увеличение количества анти-RBD IgG-антител в обеих группах доноров. Так, ревакцинация Спутником V индуцировала увеличение количества антител в 1,88 раз, а ревакцинация Comirnaty — в 2,14 раз.

Следующей задачей нашей работы было определение avidности антител, полученных от стимулированных *in vitro* В-лимфоцитов. Индекс avidности определяли методом ИФА в присутствии хаотропного агента — мочевины. На первом этапе необходимо было определить концентрацию мочевины, подходящую для наших образцов. На основе полученных данных о количестве анти-RBD IgG-антител было отобрано по 3 супернатанта с наибольшим и наименьшим содержанием антител. Каждый из 6 отобранных образцов инкубировали в восьми лунках. После инкубации с образцами к четырем лункам добавляли мочевины в концентрациях 3, 5, 7 или 9М, а к остальным четырем лункам — PBS. Были рассчитаны средние индексы avidности для каждой



**Рисунок 2. Изменение индекса avidности супернатантов в зависимости от концентрации мочевины**

Figure 2. Change in avidity index of supernatants depending on urea concentration

**Примечание.** Данные представлены как среднее значение индекса avidности, полученное от трех супернатантов, ± стандартное отклонение.

Note. Data are shown as the mean of the avidity index obtained from triplicate supernatants ± SD.

концентрации мочевины. На рис. 2 показано, что с увеличением концентрации мочевины индекс avidности у супернатантов с низким содержанием специфических антител снижается (средние значения по 3-м образцам составляют 0,42, 0,29, 0,15, 0 для 3, 5, 7, 9М мочевины соответственно). Для образцов с высоким содержанием антител индекс avidности практически не меняется и составляет 0,91, 0,89, 0,88, 0,84 для 3, 5, 7, 9М мочевины соответственно. Таким образом, наибольшие отличия между образцами с высокой и низкой avidностью обнаруживаются при более высокой концентрации мочевины. Однако при использовании 9М мочевины в лунках с образцами с низким содержанием антител индекс avidности был близок или равен нулю, поэтому для дальнейших экспериментов была выбрана концентрация мочевины 7М.

Интересно, что несмотря на увеличение количества анти-RBD IgG-антител в супернатантах после ревакцинации обеими вакцинами, не произошло статистически значимого изменения индекса avidности в обеих группах (рис. 3). Изменение этого показателя в группе ревакцинированных Спутником V составило 0,01 ед. (с 0,69 до 0,7), а в группе ревакцинированных Comirnaty — 0,1 ед. (с 0,74 до 0,84).

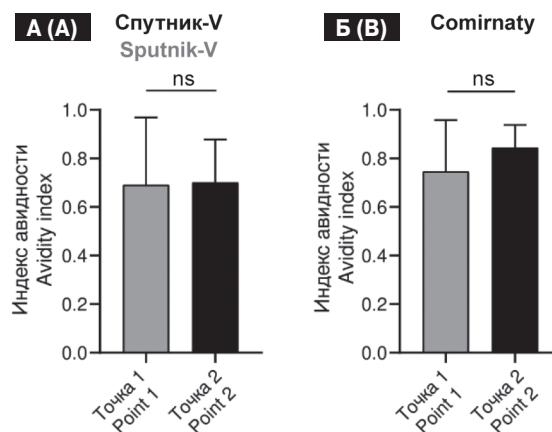


## Обсуждение

Развитие защитного долговременного иммунного ответа при вакцинации от COVID-19 зависит от качества и продолжительности циркуляции антиген-специфических антител, а также от активации и созревания специфических В-клеток памяти. Качество антител характеризуется их аффинностью, способностью к нейтрализации антигена. Процессы созревания аффинности антител после многократной вакцинации остаются в значительной степени неизученными. К настоящему моменту показано, что перенесенная инфекция COVID-19 не в тяжелой форме, а также вакцинация приводят к увеличению авидности сывороточных антител [1, 8, 13]. Вероятно, это обусловлено, в первую очередь плазматическими клетками в костном мозге, которые обычно секретируют более аффинные антитела, чем активированные В-клетки памяти [6]. Ранее было показано, что после мРНК-вакцинации наибольшее увеличение соматических гипермутаций, приводящих к увеличению аффинности секретируемых антител, наблюдается в популяции долгоживущих плазматических клеток костного мозга [7]. Созревание В-клеток памяти и изменение аффинности секретируемых ими антител при стимуляции изучено в меньшей степени.

В настоящей работе было определено, как ревакцинация от Спутником V и Comirnaty влияет на аффинность антител, секретируемых В-клетками памяти. На первом этапе работы мы отметили, что количество антиген-специфических В-клеток памяти, циркулирующих в крови до и после ревакцинации, относительно невелико. Так, уровень RBD-специфических IgG-антител в большинстве образцов супернатантов от стимулированных В-клеток памяти удалось определить только после предварительного концентрирования образцов в 8 раз. Было показано, что после ревакцинации обеими вакцинами увеличивается количество антиген-специфических антител, секретируемых В-клетками памяти при стимуляции *in vitro*, что, по-видимому, связано с увеличением относительного количества этих клеток в общем пуле В-лимфоцитов. Несмотря на увеличение количества специфических антител, их авидность остается неизменной через месяц после ревакцинации Спутником V или Comirnaty.

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что уже после первой полной вакцинации Спутником V достигается максимальный



**Рисунок 3. Индекс авидности RBD-специфических IgG-антител в супернатантах, полученных от стимулированных *in vitro* В-лимфоцитов**

Figure 3. Avidity index of RBD-specific IgG antibodies in the supernatants of *in vitro* stimulated B lymphocytes after revaccination

**Примечание.** А — индекс авидности антител в супернатантах стимулированных В-лимфоцитов до (точка 1) и после (точка 2) ревакцинации Спутником V. Б — индекс авидности антител в супернатантах стимулированных В-лимфоцитов до (точка 1) и после (точка 2) ревакцинации Comirnaty. Результаты представлены как среднее значение + стандартное отклонение. ns — недостоверные отличия.

Note. A — Avidity index of RBD-specific IgG antibodies in the supernatants obtained from stimulated B-lymphocytes before (point 1) and after (point 2) revaccination with Sputnik V. B — Avidity index of RBD-specific IgG antibodies in the supernatants obtained from stimulated B-lymphocytes before (point 1) and after (point 2) revaccination with Comirnaty. Data are shown as mean + SD. ns — non-significant differences.

порог аффинности антител к RBD дикого типа, которые могут быть секретированы активированными В-клетками памяти. Кроме того, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что процесс созревания аффинности происходит в течение более длительного времени, что согласуется с ранее опубликованными данными [3, 7].

Полученные нами данные вносят вклад в представление об эволюции антиген-специфических В-клеток памяти после повторной вакцинации от COVID-19 и могут быть полезными при выборе стратегии вакцинации.

## Благодарности

Автор благодарит Филатова А.В. за содействие в работе.

## Список литературы/References

1. Топтыгина А.П., Афридонова З.Э., Закиров Р.Ш., Семикина Е.Л. Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1. С. 55–66. [Toptygina A.P., Afridonova Z.E., Zakirov R.Sh., Semikina E.L. Maintaining immunological memory to the SARS-CoV-2 virus during COVID-19 pandemic. *Infectsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 55–66. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009

2. Astakhova E.A., Byazrova M.G., Yusubaliev G.M., Kulemzin S.V., Kruglova N.A., Prilipov A.G., Baklaushev V.P., Gorchakov A.A., Taranin A.V., Filatov A.V. Functional Profiling of In Vitro Reactivated Memory B cells Following Natural SARS-CoV-2 Infection and Gam-COVID-Vac Vaccination. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 13. doi: 10.3390/cells11131991
3. Cho A., Muecksch F., Schaefer-Babajew D., Wang Z., Finkin S., Gaebler C., Ramos V., Cipolla M., Mendoza P., Agudelo M., Bednarski E., DaSilva J., Shimelioovich I., Dizon J., Daga M., Millard K.G., Turroja M., Schmidt F., Zhang F., Tanfous T. Ben, Jankovic M., Oliveria T.Y., Gazumyan A., Caskey M., Bieniasz P.D., Hatziioannou T., Nussenzweig M.C. Anti-SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. *Nature*, 2021, vol. 600, no. 7889, pp. 517–522. doi: 10.1038/s41586-021-04060-7
4. Gallais F., Gantner P., Bruel T., Velay A., Planas D., Wendling M.J., Bayer S., Solis M., Laugel E., Reix N., Schneider A., Glady L., Panaget B., Collongues N., Partisani M., Lessinger J.M., Fontanet A., Rey D., Hansmann Y., Kling-Pillitteri L., Schwartz O., De Sèze J., Meyer N., Gonzalez M., Schmidt-Mutter C., Fafi-Kremer S. Evolution of antibody responses up to 13 months after SARS-CoV-2 infection and risk of reinfection. *EBioMedicine*, 2021, vol. 71: 103561. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103561
5. Goel R.R., Painter M.M., Apostolidis S.A., Mathew D., Meng W., Rosenfeld A.M., Lundgreen K.A., Reynaldi A., Khoury D.S., Pattekar A., Gouma S., Kuri-Cervantes L., Hicks P., Dysinger S., Hicks A., Sharma H., Herring S., Korte S., Baxter A.E., Oldridge D.A., Giles J.R., Weirick M.E., McAllister C.M., Awofolaju M., Tanenbaum N., Drapeau E.M., Dougherty J., Long S., D'Andrea K., Hamilton J.T., McLaughlin M., Williams J.C., Adamski S., Kuthuru O.; UPenn COVID Processing Unit; Frank I., Betts M.R., Vella L.A., Grifoni A., Weiskopf D., Sette A., Hensley S.E., Davenport M.P., Bates P., Luning Prak E.T., Greenplate A.R., Wherry E.J. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*, 2021, vol. 374, no. 6572: abm0829. doi: 10.1126/science.abm0829
6. Inoue T., Kurosaki T. Memory B cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 5–17. doi: 10.1038/s41577-023-00897-3
7. Kim W., Zhou J.Q., Horvath S.C., Schmitz A.J., Sturtz A.J., Lei T., Liu Z., Kalaidina E., Thapa M., Alsoussi W.B., Haile A., Klebert M.K., Suessen T., Parra-Rodriguez L., Mudd P.A., Whelan S.P.J., Middleton W.D., Teefey S.A., Pusic I., O'Halloran J.A., Presti R.M., Turner J.S., Ellebedy A.H. Germinal centre-driven maturation of B cell response to mRNA vaccination. *Nature*, 2022, vol. 604, no. 7904, pp. 141–145. doi: 10.1038/s41586-022-04527-1
8. Nakagama Y., Candray K., Kaku N., Komase Y., Rodriguez-Funes M.V., Dominguez R., Tsuchida T., Kunishima H., Nagai E., Adachi E., Ngoyi D.M., Yamasue M., Komiya K., Hiramatsu K., Uemura N., Sugiura Y., Yasugi M., Yamagishi Y., Mikamo H., Shiraishi S., Izumo T., Nakagama S., Watanabe C., Nitahara Y., Tshibangu-Kabamba E., Kakeya H., Kido Y. Antibody Avidity Maturation Following Recovery From Infection or the Booster Vaccination Grants Breadth of SARS-CoV-2 Neutralizing Capacity. *J. Infect. Dis.*, 2023, vol. 227, no. 6, pp. 780–787. doi: 10.1093/infdis/jiac492
9. Pušnik J., König J., Mai K., Richter E., Zorn J., Proksch H., Schulte B., Alter G., Streeck H. Persistent Maintenance of Atypical Memory B cells Following SARS-CoV-2 Infection and Vaccination Recall Response. *J. Virology*, 2022, vol. 96, no. 15: e00760-22. doi: 10.2139/ssrn.4072040
10. Röltgen K., Boyd S.D. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell. Host Microbe*, 2021, vol. 29, no. 7, pp. 1063–1075. doi: 10.1016/j.chom.2021.06.009
11. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 2021, vol. 184, no. 4, pp. 861–880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
12. Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. *Immunol. Rev.*, 2022, vol. 310, no. 1, pp. 27–46. doi: 10.1111/imr.13089
13. Singh G., Abbad A., Tcheou J., Mendu D.R., Firpo-Betancourt A., Gleason C., Srivastava K., Cordon-Cardo C., Simon V., Krammer F., Carreño J.M. Binding and Avidity Signatures of Polyclonal Sera From Individuals With Different Exposure Histories to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection, Vaccination, and Omicron Breakthrough Infections. *J. Infect. Dis.*, 2023, vol. 228, no. 5, pp. 564–575. doi: 10.1093/infdis/jiad116
14. Sokal A., Chappert P., Barba-Spaeth G., Roesser A., Fourati S., Azzaoui I., Vandenberghe A., Fernandez I., Meola A., Bouvier-Alias M., Crickx E., Beldi-Ferchiou A., Hue S., Languille L., Michel M., Baloul S., Noizat-Pirenne F., Luka M., Mégret J., Ménager M., Pawlotsky J.M., Fillatreau S., Rey F.A., Weill J.C., Reynaud C.A., Mahévas M. Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. *Cell*, 2021, vol. 184, no. 5, pp. 1201–1213.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.050
15. Turner J.S., Kim W., Kalaidina E., Goss C.W., Rauseo A.M., Schmitz A.J., Hansen L., Haile A., Klebert M.K., Pusic I., O'Halloran J.A., Presti R.M., Ellebedy A.H. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*, 2021, vol. 595, no. 7867, pp. 421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4

**Автор:**

**Астахова Е.А.**, младший научный сотрудник ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия; аспирант кафедры иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

**Author:**

**Astakhova E.A.**, Junior Researcher, National Research Center Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation; PhD Student, Department of Immunology, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.04.2024  
Принята к печати 05.04.2024

Received 04.04.2024  
Accepted 05.04.2024