

СОПОСТАВЛЕНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19



А.П. Топтыгина^{1,3}, Е.Л. Семикина^{2,4}, Р.Ш. Закиров², З.Э. Афридонова¹

¹ ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ УВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию COVID-19, является родственным коронавирусам SARS-CoV-1 и MERS, ставшим причиной эпидемий в 2003 и 2012 гг. Антитела у больных COVID-19 появляются через 7–14 дней после возникновения симптомов и постепенно нарастают. Поскольку пандемия COVID-19 продолжается, трудно сказать, как долго будет сохраняться иммунологическая память к вирусу SARS-CoV-2. Цель исследования — изучить соотношение гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 после перенесенного COVID-19. Обследованы 60 взрослых, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести за 2–12 месяцев до момента обследования. Контрольную группу составили 15 взрослых, не болевших COVID-19 и не привитых от этой инфекции. Специфические антитела к вирусу SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с помощью набора «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ». Для определения субклассов специфических IgG и IgA анти-IgG-конъюгат из набора заменяли конъюгатом против субклассов IgG и IgA. Для определения avidности антител использовали дополнительную инкубацию с денатурирующим раствором мочевины или без нее. Мононуклеары из крови выделяли методом градиентного центрифугирования, инкубировали с S-антигеном коронавируса или без него 20 часов, окрашивали с помощью флуоресцентно меченных антител и подсчитывали на проточном цитометре BD FACSCanto II процент CD8^{high}CD107a. В контрольной группе не обнаружено ни гуморального, ни клеточного иммунитета к S-белку SARS-CoV-2. У переболевших уровень IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 сильно различается и жестко не связан с давностью заболевания, 57% переболевших COVID-19 имели высокий уровень гуморального ответа, а 43% — низкий. Корреляция между уровнями специфических IgG и IgA составила $r = 0,43$. Avidность антител нарастала с течением времени после заболевания, составив 49,9% на сроке 6–12 мес. Не было выявлено специфических IgG субклассов IgG2 и IgG4, а процент IgG1 нарастал со временем и составил 100% через 6–12 мес. после заболевания. 50% обследованных имели высокий клеточный иммунитет и столько же — низкий, коррелирующий с уровнем гуморального иммунитета не выявлено. Выявлены 4 варианта сочетания гуморального и клеточного иммунитета к S-белку SARS-CoV-2: высокий гуморальный и клеточный, низкий гуморальный и клеточный, высокий гуморальный и низкий клеточный и, наоборот, низкий гуморальный и высокий клеточный иммунитет.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, антитела, субклассы IgG, клеточный иммунитет, CD8⁺-лимфоциты.

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 916 389-66-04. Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Contacts:

Anna P. Toptygina
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 916 389-66-04. Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Для цитирования:

Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Афридонова З.Э.
Сопоставление гуморального и клеточного иммунитета
у переболевших COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3.
С. 495–504. doi: 10.15789/2220-7619-COT-1809

Citation:

Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Afridonova Z.E. Comparison
of the humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescents // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12,
no. 3, pp. 495–504. doi: 10.15789/2220-7619-COT-1809

COMPARISON OF THE HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN COVID-19 CONVALESCENTS

Toptygina A.P.^{a,c}, Semikina E.L.^{b,d}, Zakirov R.Sh.^b, Afridonova Z.E.^a

^a G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^c Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^d I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. The SARS-CoV-2 virus caused the COVID-19 pandemic is related to the SARS-CoV-1 and MERS coronaviruses, which were resulted in 2003 and 2012 epidemics. Antibodies in patients with COVID-19 emerge 7–14 days after the onset of symptoms and gradually increase. Because the COVID-19 pandemic is still in progress, it is hard to say how long the immunological memory to the SARS-CoV-2 virus may be retained. The aim of this study was to study a ratio between humoral and cellular immunity against the SARS-CoV-2 S protein in COVID-19 convalescents. There were enrolled 60 adults with mild to moderate COVID-19 2 to 12 months prior to the examination. The control group consisted of 15 adults without COVID-19 or unvaccinated. Specific antibodies to the SARS-CoV-2 virus were determined by ELISA with the SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST kit. To determine the specific IgG and IgA subclasses, the anti-IgG conjugate from the kit was replaced with a conjugate against the IgG subclasses and IgA. Additional incubation with or without denaturing urea solution was used to determine the avidity of antibodies. Peripheral blood mononuclear cells were isolated by gradient centrifugation, incubated with or without coronavirus S antigen for 20 hours, stained by fluorescently labeled antibodies, and the percentage of CD8^{high}CD107a cells was assessed on flow cytometer BD FACSCanto II. In the control group, neither humoral nor cellular immunity against the SARS-CoV-2 S protein was found. In the group of convalescents, the level of IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein varies greatly not being strictly associated with the disease duration, with 57% and 43% of COVID-19 patients having high vs. low level of humoral response, respectively. A correlation between level of specific IgG and IgA was $r = 0.43$. The avidity of antibodies increased over time in convalescents comprising 49.9% at 6–12 months afterwards. No virus-specific IgG2 and IgG4 subclasses were detected, and the percentage of IgG1 increased over time comprising 100% 6–12 months after recovery. 50% of the subjects examined had high cellular immunity, no correlations with the level of humoral immunity were found. We identified 4 combinations of humoral and cellular immunity against the SARS-CoV-2 S protein: high humoral and cellular, low humoral and cellular, high humoral and low cellular, and vice versa, low humoral and high cellular immunity.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, antibodies, IgG subclasses, cellular immunity, CD8⁺ lymphocytes.

Введение

Вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию COVID-19, принадлежит к β -коронавирусам, связывается на клетках с ангиотензин-превращающим ферментом 2 и является родственным SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), теперь называемому SARS-CoV-1, и MERS (Middle Eastern Respiratory Syndrome) коронавирусам, ставшим причиной локальных зоонозных эпидемий в 2003 и 2012 гг. соответственно [12, 21, 34]. Антитела у больных COVID-19 появляются через 7–14 дней после возникновения симптомов и постепенно нарастают [26, 13, 36]. Показано, что антитела к S-белку вируса SARS-CoV-2 обладают вируснейтрализующей активностью, особенно анти-RBD (Receptor Binding Domain) антитела [18]. Поскольку пандемия COVID-19 продолжается, трудно сказать, как долго будут сохраняться антитела к вирусу SARS-CoV-2. Так, антитела к HCoV-229E-коронавирусу, вызывающему респираторное заболевание, исчезали уже через год после заболевания [9, 28]. После инфекции SARS-CoV-1 и MERS антитела исчезали через 2–3 года [10, 27]. Однако есть данные, что антитела после SARS-CoV-1 определялись даже 12 лет спустя [15]. У перенесших SARS-CoV-1 через 6 лет после заболе-

вания не обнаруживали IgG⁺ В-клеток памяти, специфичных к этому вирусу, тогда как специфичные к SARS-CoV-1 Т-клетки памяти были выявлены у обследованных переболевших [31]. Специфичные к белкам вируса SARS-CoV-1 CD8⁺ Т-клетки обнаруживались даже спустя 11 лет после заболевания, что свидетельствует о длительном поддержании Т-клеточного иммунитета [24]. Однако уровни Т-клеточного и гуморального иммунитета против коронавируса слабо коррелировали между собой [20, 25].

Целью настоящего исследования было изучение соотношения гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2, сформировавшегося после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы

В рамках простого сравнительного исследования, проходившего с января по июнь 2021 г., были обследованы 60 взрослых, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести, имевших выписку с установленным клиническим диагнозом и подтверждением диагноза методом ПЦР (основная группа). От момента заболевания до обследования прошло от 2 до 12 месяцев. В контрольную группу были включены

15 взрослых, не болевших COVID-19, не прививавшихся от этой инфекции и не имевших антител к вирусу SARS-CoV-2 при предварительном скрининге. Обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Кровь из локтевой вены брали в две вакуумные пробирки с гепарином 4 мл для исследования клеточного иммунитета и с гелем 4 мл для определения антител в сыворотке крови.

Сыворотку крови получали центрифугированием, разливали в пробирки «Эппендорф», замораживали и хранили при -70°C . Специфические антитела к вирусу SARS-CoV-2 определяли иммуноферментным анализом (ИФА) с помощью коммерческого набора «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), позволяющего выявлять антитела полуколичественным методом в коэффициентах позитивности (КП). В сентябре 2021 г. было проведено ретестирование проб сывороток, хранившихся при -70°C на тест-системе «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), позволяющей оценивать количество специфических антител в международных единицах Binding Antibody Units (BAU). Определение субклассов специфических IgG-антител осуществляли по ранее разработанной нами модификации ИФА-метода [6]. Мы использовали 96-луночные панели с сорбированным полноразмерным S-антигеном вируса SARS-CoV-2 из коммерческого набора для определения IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Вместо анти-IgG-конъюгата, входящего в набор, использовали меченные пероксидазой анти-IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, а также анти-IgA моноклональные антитела (Полигност, Россия) в концентрации 1 мкг/мл. Для определения avidности антител использовали наборы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) в модификации. Каждую сыворотку раскапывали в две лунки, в два соседних стрипа. После инкубации сывороток и отмывки, согласно протоколу производителя, мы проводили следующую процедуру: в лунки первого стрипа добавляли физиологический раствор 200 мкл, в лунки второго стрипа добавляли 200 мкл денатурирующего раствора мочевины и инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Растворы и время инкубации были взяты из набора для определения avidности антител к кори Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG (Euroimmun, Германия). После этого жидкость из лунок удаляли и промывали троекратно. Далее добавляли конъюгат и выполняли все процедуры по инструкции к набору «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ».

Мононуклеары периферической крови выделяли из гепаринизированной крови с по-

мощью градиентного центрифугирования на смеси фиколла-верографина, $\rho = 1,077$ (ООО «ПанЭко», Россия), отмывали от тромбоцитов и ресуспендировали в 1 мл среды RPMI-1640 с добавлением 2 mM L-глутамина, гентамицина и 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки. Суспензию мононуклеаров (3×10^5 на лунку) вносили в лунки 96-луночной стерильной панели (отрицательный контроль), добавляли раствор монензина в конечной концентрации 10 мкМ и моноклональные антитела к антигену CD107a-PE-Cy5 в конечном разведении 1:100 (контрольная проба), общий объем в лунке составил 200 мкл. Для опытной пробы использовали 96-луночные панели от набора для определения антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 методом ИФА, на дно лунок которых сорбирован полноразмерный S-белок, согласно инструкции производителя. Использован набор «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Поскольку лунки набора для ИФА не стерильны, перед постановкой эксперимента они были простерилизованы с помощью ультрафиолетового облучения в стерильных условиях в течение 30 мин. Опытные и контрольные пробы инкубировали при 37°C во влажной атмосфере и 5% CO_2 20 часов. По окончании инкубации клетки ресуспендировали, переносили в пробирки для проточной цитометрии и отмывали центрифугированием (300g 5 мин) в растворе CellWash. Супернатант аккуратно отбирали пипеткой, а клетки окрашивали антителами к антигену CD8-FITC 20 мин в темноте при 4°C , затем повторно отмывали центрифугированием при тех же условиях и осуществляли фенотипирование на проточном цитометре BD FACS Canto II (технологии и программное обеспечение Becton Dickinson, США). Для анализа выделяли лимфоидный гейт, в нем в режиме FITC-SSS выделяли гейт лимфоцитов, высоко экспрессирующих антиген CD8 (CD8^{high}), — это субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов. Далее на графике CD107a-PE-Cy5 против CD8-FITC регистрировали облако дважды положительных клеток. Полученное число отражает процент цитотоксических лимфоцитов, распознавших антигена S-белка коронавируса и ответивших цитотоксической реакцией, заключающейся в выделении содержимого цитотоксических гранул относительно общего количества CD8^+ цитотоксических Т-лимфоцитов.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке. Для всех параметров было проведено исследование на нормальность распределения методом Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде средней арифметической и ее ошибки ($M \pm SE$). Уровень $p < 0,05$ считали значимым. Корреляции рас-

считывали по методу Пирсона. Для расчета уровня антител использовали коэффициент позитивности (КП) как отношение оптической плотности в пробе к оптической плотности в отрицательном контроле, к которой прибавляли 0,2 согласно инструкции производителя. При этом cut-off составляет 1,1. Для вычисления avidности антител значение в первой лунке (инкубация с физиологическим раствором) принимали за 100% и вычисляли процент для значения во второй лунке (инкубация с денатурирующим раствором).

Результаты

У здоровых, не болевших и не привитых против вируса SARS-CoV-2 людей (контрольная группа) не было выявлено антител к этому вирусу ни IgG, ни IgA. В группе переболевших такие антитела были обнаружены (рис. 1А). Оценка уровней антител проводили полуколичественным методом в КП, поскольку на момент проведения исследований количественных тест-систем не было. Средняя арифметическая по группе для IgG-антител составила $17,08 \pm 1,94$, а для IgA — $11,43 \pm 1,32$. Следует отметить, что в использованной тест-системе при расчете КП cut-off составляет 1,1. Максимальное значение для IgG составило 56,08, а для IgA — 48,78. При этом у 6 человек не было выявлено IgG-антител, а у 7 отсутствовали IgA-антитела к вирусу SARS-CoV-2. Важно, что из этих 6 человек без специфических IgG у двоих были выявлены высокие уровни IgA, а у четверых не было ни IgG, ни IgA. В то же время у троих с высокими IgG не было IgA. По уровню специфических IgG-антител обследованные лица были разделены на две подгруппы: с высоким и низким уровнем

гуморального ответа на инфекцию. Пороговый критерий составил 10 единиц. В группу с высоким ответом были отнесены 34 человека, а с низким — 26 человек (рис. 1Б). Различия между этими группами и для IgG, и для IgA оказались значимыми ($p < 0,05$), см. рис. 1А. Корреляция между уровнями специфических IgG и IgA была средняя положительная ($r = 0,43$), так как есть люди с высокими IgG и низкими IgA и наоборот. Не выявлено корреляции между сроком, прошедшим после заболевания, и высотой гуморального ответа. Для сопоставления уровней IgG-антител, выраженных в КП, с количеством IgG-антител, выраженном в BAU, было проведено ретестирование проб сывороток обследованных лиц. На рис. 1А правая вертикальная ось представляет калибровку в BAU. Важно, что 6 человек, не имевших специфических IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 при измерении в КП, также не имели их при измерении в BAU. Выявлена очень сильная положительная корреляция между уровнями специфических IgG, выраженными в КП и в BAU ($r = 0,98$).

В процессе созревания гуморального иммунного ответа происходит повышение avidности антител и переключение субклассов IgG-антител преимущественно на IgG1. В группе переболевших COVID-19 была исследована avidность специфических антител. Выявлена положительная корреляция средней силы ($r = 0,53$) между сроком, прошедшим после заболевания, и avidностью антител. Основная группа была разбита на 3 подгруппы в зависимости от срока после заболевания. В подгруппу до 3 мес. вошел 21 человек, 3–6 мес. — 20 человек, более 6 мес. — 19 человек. Была рассчитана средняя avidность для этих подгрупп. Результаты представлены на рис. 2А. Из рисунка видно, что avidность ан-

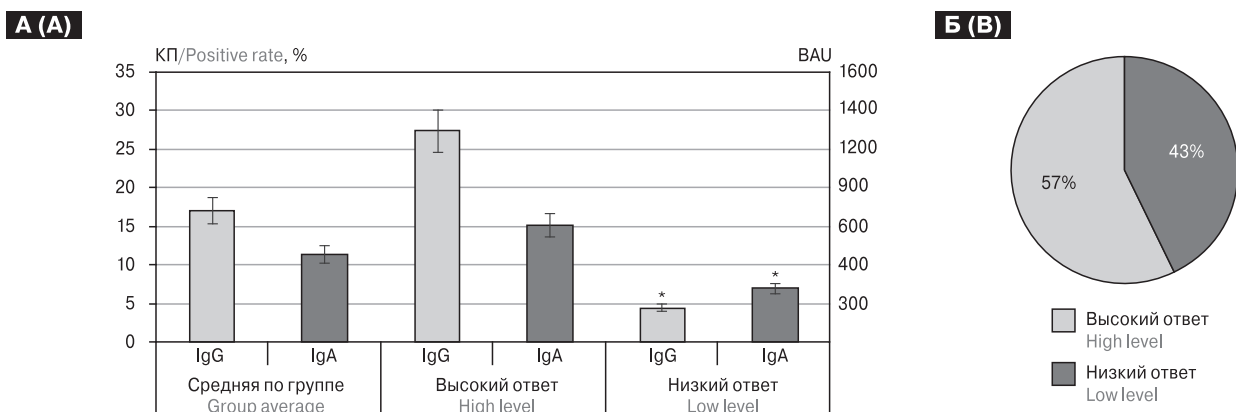


Рисунок 1. Гуморальный иммунный ответ на S-белок вируса SARS-CoV-2

Figure 1. Humoral immune response against the SARS-CoV-2 S protein

Примечание. А — уровень IgG- и IgA-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови переболевших COVID-19, Б — распределение переболевших COVID-19 по уровню гуморального ответа на S-белок вируса SARS-CoV-2.

Note. A — the level of serum SARS-CoV-2 S protein-specific IgG and IgA antibodies in COVID-19 patients, B — distribution of COVID-19 patients based on the level of humoral response against the SARS-CoV-2 S protein.

тител к S-белку вируса SARS-CoV-2 значимо растет с увеличением срока после заболевания ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между уровнем специфических IgG-антител и их авидностью слабо положительный ($r = 0,32$). Также в основной группе был исследован спектр субклассов анти-S IgG-антител. Важно, что ни у одного из переболевших COVID-19 не было выявлено специфичных к S-белку коронавируса антител субклассов IgG2 и IgG4. Зрелость гуморального иммунитета к S-белку коронавируса оценивали по проценту антител субкласса IgG1 в общем IgG-ответе на S-белок. Корреляция между сроком после заболевания и процентом IgG1-антител в общем специфическом IgG-ответе была положительная, но очень слабая ($r = 0,28$). Однако при расчете этого показателя по подгруппам в зависимости от срока после заболевания выявлено значимое возрастание процента IgG1 ($p < 0,05$), а в подгруппе более 6 мес. у всех обследованных субкласс IgG1 составлял 100% от IgG-антител против S-белка вируса SARS-CoV-2.

При исследовании клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 было показано, что спонтанный уровень экспрессии молекулы CD107a на CD8^{high}-лимфоцитах не превышал уровень cut-off, равный 1%. В контрольной группе уровень индуцированной S-белком экспрессии CD107a также не превышал 1% и не отличался от спонтанного уровня. В основной группе было выявлено значимое ($p < 0,05$) превышение над спонтанным уровнем CD8^{high}CD107a⁺ в ответ на индукцию S-белком коронавируса, средняя арифметическая по группе составила $6,48 \pm 0,61\%$ (рис. 3А). Так же, как и при анализе гуморального иммунитета, обследованные лица были разделены на две подгруппы — с высоким и низким уровнем клеточного ответа на ин-

фекцию. Пороговый критерий составил 6%. Обследованные переболевшие разделились на 2 группы по этому критерию строго пополам — 30 и 30 человек (см. рис. 3Б). Различия в уровне индуцированной S-белком экспрессии CD107a на CD8^{high}-лимфоцитах для этих групп оказались значимыми ($p < 0,05$), см. рис. 3А. Корреляции между уровнем клеточного иммунитета и сроком после заболевания обнаружено не было.

При сопоставлении специфического гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 было выделено 4 варианта соотношения этих параметров (рис. 4). В группу А вошли 19 человек, имевших высокий гуморальный (средняя для IgG — $26,84 \pm 3,08$; для IgA — $16,65 \pm 2,02$) и клеточный (средняя для CD8^{high}CD107a⁺ — $10,39 \pm 0,87\%$) иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2. В группу Б вошли 15 человек, имевших низкий гуморальный (средняя для IgG — $6,22 \pm 0,65$; для IgA — $6,88 \pm 1,17$) и клеточный (средняя для CD8^{high}CD107a⁺ — $3,8 \pm 0,44\%$) иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2. В группу В вошли 15 переболевших, имевших высокий гуморальный (средняя для IgG — $29,3 \pm 3,71$; для IgA — $16,37 \pm 2,05$) и низкий клеточный (средняя для CD8^{high}CD107a⁺ — $1,64 \pm 0,31\%$) иммунитет к S-белку коронавируса. А в группу Г вошли 11 человек с низким гуморальным (средняя для IgG — $1,06 \pm 0,18$; для IgA — $6,09 \pm 2,34$) и высоким клеточным (средняя для CD8^{high}CD107a⁺ — $8,3 \pm 0,92\%$) иммунитетом к S-белку. Корреляции между уровнем гуморального и клеточного иммунитета к S-белку выявлено не было. Важно, что у тех 6 человек, у которых после перенесенного COVID-19 не было выявлено анти-S-IgG-антител, был обнаружен клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2.

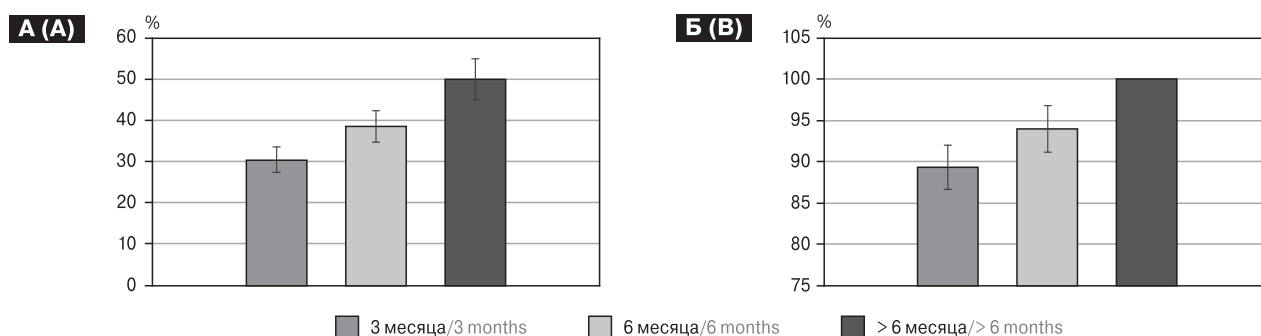


Рисунок 2. Созревание гуморального иммунного ответа на S-белок вируса SARS-CoV-2

Figure 2. Maturation of the humoral immune response to the S-protein of the SARS-CoV-2 virus

Примечание. А — авидность антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови переболевших COVID-19 в зависимости от срока после заболевания, Б — процент антител субкласса IgG1 к S-белку вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови переболевших COVID-19 в зависимости от срока после заболевания.

Note. A — avidity of antibodies to the S-protein of the SARS-CoV-2 virus in the serum of COVID-19 patients, depending on the period after disease, B — percentage of IgG1 subclass antibodies to the S protein of the SARS-CoV-2 virus in the serum of COVID-19 patients, depending on the period after disease.

Обсуждение

В результате проведенного исследования удалось показать, что уровень антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 сильно различается от полного отсутствия до очень высокого уровня и жестко не связан с давностью заболевания. По-видимому, есть люди, синтезирующие высокий уровень антител, а есть индивидуумы с низким

антительным ответом. Это особенность их организма. Возможно, это связано с гетерогенностью HLA, а может быть, и с какими-то иными индивидуальными особенностями иммунной системы. По нашим данным, 57% переболевших COVID-19 имели высокий уровень гуморального ответа, а 43% — низкий. Эти данные хорошо соотносятся с данными Robbiani D.F. и соавт., которые показали, что среди реконва-

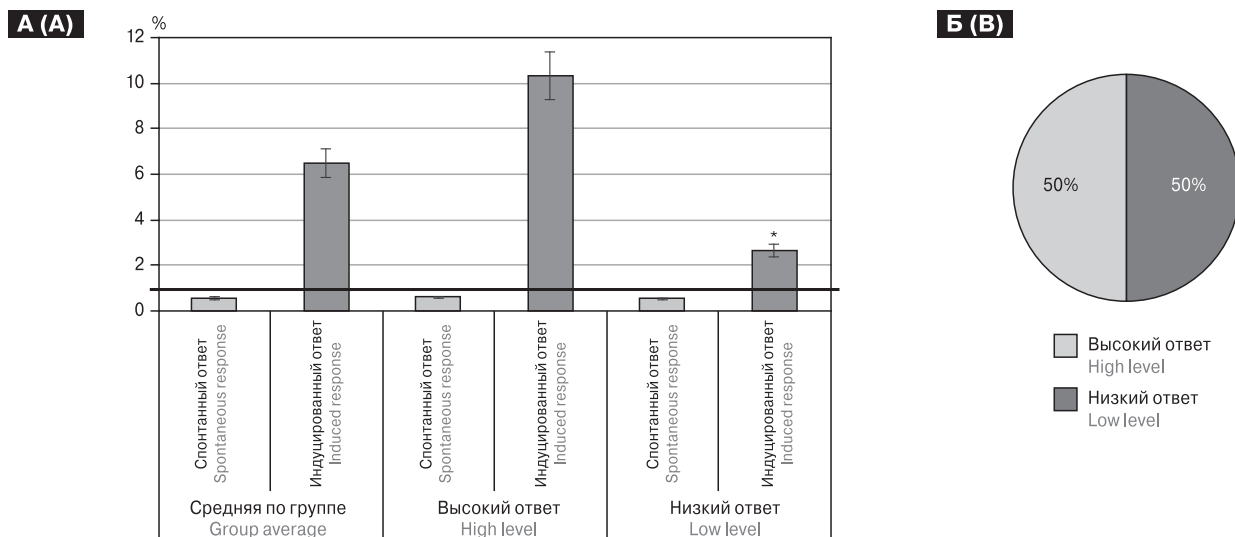


Рисунок 3. Клеточный иммунный ответ на S-белок вируса SARS-CoV-2

Figure 3. Cellular immune response to the S protein of the SARS-CoV-2 virus

Примечание. А — процент CD8^{high}CD107a⁺ лимфоцитов от общего уровня цитотоксических Т-клеток после экспозиции S-белка вируса SARS-CoV-2, Б — распределение переболевших COVID-19 по уровню специфического клеточного ответа на S-белок вируса SARS-CoV-2.

Note. А — percentage of CD8^{high}CD107a⁺ lymphocytes from the total level of cytotoxic T cells after exposure to the S protein of the SARS-CoV-2 virus, B — distribution of COVID-19 patients by the level of specific cellular response to the S protein of the SARS-CoV-2 virus.

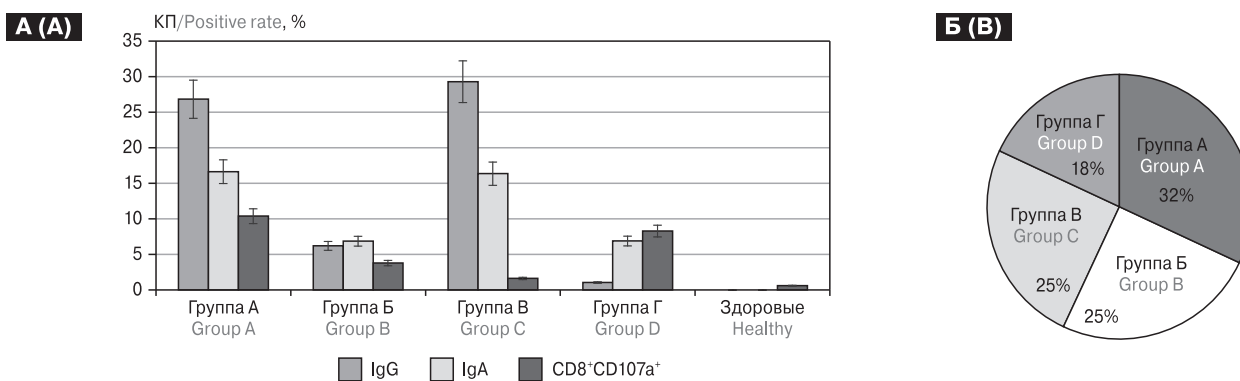


Рисунок 4. Сопоставление специфического гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19

Figure 4. Comparison of specific humoral and cellular immunity to the S protein of the SARS-CoV-2 virus in COVID-19 reconvalescents

Примечание. А — уровень гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 в 4 группах переболевших COVID-19 в зависимости от соотношения этих параметров, Б — распределение переболевших COVID-19 на 4 группы по соотношению уровней специфического гуморального и клеточного иммунитета.

Note. А — the level of humoral and cellular immunity to the S protein of the SARS-CoV-2 virus in 4 groups of COVID-19 reconvalescents, depending on the ratio of these parameters, B — distribution of COVID-19 reconvalescents into 4 groups according to the ratio of the levels of specific humoral and cellular immunity.

лесцентом через 49 дней после COVID-19 у 33% обнаруживались низкие вируснейтрализующие антитела, а у 67% — высокие [29]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями. Было оказано, что уровень специфического гуморального ответа на антигены вируса SARS-CoV-2 не одинаков у разных пациентов и на него влияет степень тяжести заболевания. После выздоровления уровень специфического иммунитета постепенно снижается [23, 30]. Относительно скорости снижения уровня антител после перенесенного COVID-19 существует много исследований, но, поскольку пандемия продолжается, трудно сказать, как реально долго будут держаться антитела. Так, есть работы, в которых показано, что специфические IgG-антитела сохраняются на прежнем уровне через 3 месяца [16, 17], через 5–6 месяцев [33]. Наши данные показывают, что и через 9–12 месяцев у определенной группы переболевших сохраняются достаточно высокие уровни антител. Специфические IgA-антитела появляются на 5–7 день от начала заболевания [23, 30], интенсивность их снижения сильно различается у разных пациентов, что вполне согласуется с нашими данными. Аналогичная динамика специфических IgA-антител показана и при других вирусных заболеваниях, например кори и краснухе. Также выявленные нами редкие случаи, когда при отсутствии у переболевших специфических IgG имелись высокие уровни специфических IgA, наблюдались у пациентов после кори и краснухи [2]. Известно, что после перенесенной кори формируется пожизненный иммунитет, как гуморальный, так и клеточный, тогда как про иммунитет после COVID-19 все еще многое непонятно. Считаем, что сопоставление мало изученного постковидного иммунитета с хорошо изученным иммунитетом после перенесенной кори дает основание для анализа и, возможно, понимания особенностей поддержания иммунологической памяти после COVID-19.

Известно, что со временем происходит созревание антител: как их Fab-фрагментов, так как авидность антител возрастает, так и константной части, поскольку нарастает процент антител, относящихся к IgG1-субклассу. Интересно, что после таких вирусных инфекций, как корь или краснуха, авидность антител через 6–12 месяцев после заболевания достигает 90% и даже выше, а после COVID-19 на тех же сроках — всего 49,9% с максимальным значением 68,1% [5]. В нашей работе было показано, что после перенесенного COVID-19 специфические IgG представлены IgG1- и IgG3-субклассами, тогда как антител субклассов IgG2 и IgG4, специфичных к S-белку коронавируса, обнаружено не было. Аналогичные данные были

представлены и другими авторами [8, 22]. Ранее нами было показано, что у ранних реконвалесцентом после кори формируются специфические IgG-антитела всех четырех субклассов, при этом преобладают IgG3 и IgG2, постепенно на первое место выдвигаются IgG1-антитела, и через год и более этот субкласс преобладает среди специфических противокоревых антител, составляя около 70% IgG-антител, но антитела остальных субклассов также присутствуют, сохраняясь много лет в виде минорных субклассов [4, 5]. В случае пациентов, перенесших COVID-19, уже через 6–12 месяцев после заболевания специфические антитела представлены только IgG1-субклассом. Известно, что IgG1- и IgG3-антитела активно вовлечены в такие эффекторные механизмы иммунной системы, как антителозависимая активация комплемента, антителозависимая клеточная цитотоксичность NK-клеток и антителозависимый фагоцитоз [32]. Показано, что эти механизмы участвуют в патогенезе COVID-19 и весьма важны для выживания пациентов [7]. Показано, что уровень специфических IgG3 положительно коррелирует с тяжестью течения заболевания [35].

Клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 также сильно различался по уровню. Так, 50% обследованных имели высокий клеточный иммунитет и столько же — низкий, корреляций с уровнем гуморального иммунитета выявлено не было. Похожие данные были представлены Stephens D.S. и соавт. Показано, что уровень специфического клеточного ответа у переболевших COVID-19 не одинаков у разных пациентов, и на него влияет степень тяжести заболевания [29]. Также было показано, что клеточный ответ у реконвалесцентом после COVID-19 обнаруживается для CD4⁺ в 100% случаев, а для CD8⁺ — в 70%. При этом ответ CD4⁺-лимфоцитов коррелировал с уровнем специфических IgG и IgA, а ответ CD8⁺ — нет [14]. Однако именно CD8⁺-лимфоциты, являясь цитотоксическими клетками, вовлечены в непосредственное уничтожение инфицированных вирусом клеток. Интересно, что уровень специфического клеточного иммунитета к антигенам вируса кори, определенный тем же методом, что и в настоящей работе, был существенно ниже, едва достигая 6% [3], тогда как на S-белок коронавируса ответ достигал 16%, а уровень 6% стал cut-off для разделения высокого и низкого ответа. Возможно, такой высокий уровень ответа связан с вовлечением гетерологичных иммунных ответов CD8⁺-клеток [1]. Так, была показана перекрестная реактивность Т-лимфоцитов переболевших SARS в 2003 г. с антигенами N-белка SARS-CoV-2 [19], но, по мнению авторов, это не за-

щищает от заболевания COVID-19. При сопоставлении гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 нами выявлены 4 варианта сочетания: высокий гуморальный и клеточный, низкий гуморальный и клеточный, высокий гуморальный и низкий клеточный и, наоборот, низкий гуморальный и высокий клеточный иммунитет. Это объясняет отсутствие корреляции между клеточным и гуморальным ответом. Действительно, ответ антител и ответ специфических CD8⁺-лимфоцитов развивается независимо и определяется разными генетически обусловленными факторами. Похожие результаты были получены группой авторов Dan J.M. и соавт. Они исследовали 5 параметров специфического иммунитета у 185 реконвалесцентов: антитела IgG и IgA, В-клетки памяти, CD4⁺- и CD8⁺-клеточный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2. Показано, что все параметры сохраняются более 6 месяцев. Через 2 месяца после заболевания 49% имели 5 из 5 параметров; через 6 и бо-

лее месяцев 40% имели 5 из 5 параметров, а 96% имели 3 из 5 параметров защиты в разных сочетаниях [11].

Заключение

Таким образом, нам удалось показать, что специфический иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2, как гуморальный, так и клеточный, формируется у переболевших COVID-19 и сохраняется многие месяцы. Среди обследованных переболевших были такие, у кого не было антител, но был высокий клеточный иммунитет, и наоборот, были высокие антитела и отсутствовал клеточный, но не было среди переболевших тех, у кого вообще не отмечалось никакого специфического ответа на S-белок вируса SARS-CoV-2. Выявленные 4 варианта сочетания уровней специфического гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 свидетельствуют о независимом формировании и поддержании этих звеньев иммунитета.

Список литературы/References

1. Топтыгина А.П. Гетерологичные иммунные ответы в норме и при патологии // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 269–276. [Toptygina A.P. Heterologous immune responses in health and disease. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 269–276. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HIR-1292
2. Топтыгина А.П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 1. С. 7–14. [Toptygina A.P. Common mechanisms of specific humoral immune response' shaping and sustaining by the example of immune response to measles and rubella viruses. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 7–14. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2014-1-7-14
3. Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Смердова М.А., Зеткин А.Ю., Клыкова Т.Г. Формирование гуморального и клеточного иммунитета на коревую вакцину у взрослых // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 137–144. [Toptygina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A., Zetkin A.Yu., Klykova T.G. Formation of humoral and cellular immunity to measles vaccine in adults. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 137–144. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-FOH-1334
4. Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Смердова М.А., Наврузова Л.Н., Малеев В.В. Сопоставление гуморального иммунного ответа у взрослых больных корью и привитых от этой инфекции // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 517–522. [Toptygina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A., Navruzova L.N., Maleev V.V. Comparing humoral immune response in adult measles patients and measles vaccinated subjects. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 517–522. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CHI-1396
5. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 3. С. 243–250. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A. Peculiarities of specific humoral measles immune response. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 243–250. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-243-250
6. Топтыгина А.П., Пухальский А.Л., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 3. С. 293–295. [Toptygina A.P., Pukhalskii A.L., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A. Spectrum of anti-measles immunoglobulin G subclasses in convalescents after measles. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 293–295. (In Russ.)] doi: 10.1023/B:BEBM.0000031564.27747.b4
7. Atyeo C., Fischinger S., Zohar T., Stein M.D., Burke J., Loos C., McCulloch D.J., Newman K.L., Wolf C., Yu J., Shuey K., Feldman J., Hauser B.M., Caradonna T., Schmidt A.G., Suscovich T.J., Linde C., Cai Y., Barouch D., Ryan E.T., Charles R.C., Lauffenburger D., Chu H., Alter G. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. *Immunity*, 2020, vol. 53, no. 3, pp. 524–532.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.020
8. Bobik T.V., Kostin N.N., Skryabin G.A., Tsbai P.N., Simonova M.A., Knorre V.D., Stratienko O.N., Aleshchenko N.L., Vorobiev I.I., Khurs E.N., Mokrushina Yu.A., Smirnov I.V., Alekhin A.I., Nikitin A.E., Gabibov A.G. COVID-19 in Russia: clinical and immunological features of the first-wave patients. *Acta Naturae*, 2021, vol. 13, no. 1 (48), pp. 102–115. doi: 10.32607/actanaturae.11374
9. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol. Infect.*, 1990, vol. 105, pp. 435–446.

10. Cao W.C., Liu W., Zhang P.H., Zhang F., Richardus J.H. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 357, no. 11, pp. 1162–1163. doi: 10.1056/NEJMc070348
11. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., Hastie K.M., Yu E.D., Faliti C.E., Grifoni A., Ramirez S.I., Haupt S., Frazier A., Nakao C., Rayaprou V., Rawlings S.A., Peters B., Krammer F., Simon V., Saphire E.O., Smith D.M., Weiskopf D., Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021, vol. 371, no. 6529: eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
12. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016, vol. 14, pp. 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
13. Graham N.R., Whitaker A.N., Strother C.A., Miles A.K., Grier D., McElvany B.D., Bruce E.A., Poynter M.E., Pierce K.K., Kirkpatrick B.D., Stapleton R.D., An G., van den Broek-Altenburg E., Botten J.W., Crothers J.W., Diehl S.A. Kinetics and isotype assessment of antibodies targeting the spike protein receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 in COVID-19 patients as a function of age, biological sex and disease severity. *Clin. Transl. Immunol.*, 2020, vol. 9, no. 10: e1189. doi: 10.1002/cti2.1189
14. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jardi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.F., Greenbaum J.A., Peters B., Krammer F., Smith D.M., Crotty S., Sette A. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 7, pp. 1489–1501. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
15. Guo C., Li B., Ma H., Wang X., Cai P., Yu Q., Zhu L., Jin L., Jiang C., Fang J., Liu Q., Zong D., Zhang W., Lu Y., Li K., Gao X., Fu B., Liu L., Ma X., Weng J., Wei H., Jin T., Lin J., Qu K. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1: 3924. doi: 10.1038/s41467-020-17834-w
16. Isho B., Abe K.T., Zuo M., Jamal A.J., Rathod B., Wang J.H., Li Z., Chao G., Rojas O.L., Bang Y.M., Pu A., Christie-Holmes N., Gervais C., Ceccarelli D., Samavarchi-Tehrani P., Guvenc F., Budyowski P., Li A., Paterson A., Yue F.Y., Marin L.M., Caldwell L., Wrana J.L., Colwill K., Sicheri F., Mubareka S., Gray-Owen S.D., Drews S.J., Siqueira W.L., Barrios-Rodiles M., Ostrowski M., Rini J.M., Durocher Y., McGeer A.J., Gomerman J.L., Gingras A.-C. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5: eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511
17. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., Mills R., Teng E., Kamruzzaman M., Garcia-Beltran W.F., Astudillo M., Yang D., Miller T.E., Oliver E., Fischinger S., Atyeo C., Iafate A.J., Calderwood S.B., Lauer S.A., Yu J., Li Z., Feldman J., Hauser B.M., Caradonna T.M., Branda J.A., Turbett S.E., LaRocque R.C., Mellon G., Barouch D.H., Schmidt A.G., Azman A.S., Alter G., Ryan E.T., Harris J.B., Charles R.C. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5, no. 52: eabe0367. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367
18. Ju B., Zhang Q., Ge J., Wang R., Sun J., Ge X., Yu J., Shan S., Zhou B., Song S., Tang X., Yu J., Lan J., Yuan J., Wang H., Zhao J., Zhang S., Wang Y., Shi X., Liu L., Zhao J., Wang X., Zhang Z., Zhang L. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020, vol. 584, no. 7819, pp. 115–119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z
19. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y.L., Hafezi M., Chia A., Chng M.H.Y., Lin M., Tan N., Linster M., Chia W.N., Chen M.I.-C., Wang L.-F., Ooi E.E., Kalimuddin S., Tambyah P.A., Low J.G.-H., Tan Y.-J., Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 2020, vol. 584, pp. 457–462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z
20. Li C.K.-F., Wu H., Yan H., Ma S., Wang L., Zhang M., Tang X., Temperton N.J., Weiss R.A., Brenchley J.M., Douek D.C., Mongkolsapaya J., Tran B.-H., Lin C.-L.S., Sreaton G.R., Hou J.-L., McMichael A.J., Xu X.-N. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, no. 8, pp. 5490–5500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490
21. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
22. Luo H., Jia T., Chen J., Zeng S., Qiu Z., Wu S., Li X., Lei Y., Wang X., Wu W., Zhang R., Zou X., Feng T., Ding R., Zhang Y., Chen Y.-Q., Sun C., Wang T., Fang S., Shu Y. The characterization of disease severity associated IgG subclasses response in COVID-19 patients. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 632814. doi: 10.3389/fimmu.2021.632814
23. Lynch K.L., Whitman J.D., Lacanienta N.P., Beckerdite E.W., Kastner S.A., Shy B.R., Goldgof G.M., Levine A.G., Bapat S.P., Stramer S.L., Esensten J.H., Hightower A.W., Bern C., Wu A.H.B. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 72, no. 2, pp. 301–308. doi: 10.1093/cid/ciaa979
24. Ng O.-W., Chia A., Tan A.T., Jardi R.S., Leong H.N., Bertoletti A., Tan Y.-J. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*, 2016, vol. 34, no. 17, pp. 2008–2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063
25. Ni L., Ye F., Chen M.-L., Feng Y., Deng Y.-Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., Li X., Sun L., Cao T., Wang P., Zhou C., Zhang R., Liang P., Guo H., Wang X., Qin C.F., Chen F., Dong C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunology*, 2020, vol. 52, no. 6, pp. 971–977.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
26. Okba N.M.A., Muller M.A., Li W., Wang C., GeurtsvanKessel C.H., Corman V.M., Lamers M.M., Sikkema R.S., de Bruin E., Chandler F.D., Yazdanpanah Y., Le Hingrat Q., Descamps D., Houhou-Fidouh N., Reusken C.B.E.M., Bosch B.J., Drosten C., Koopmans M.P.G., Haagmans B.L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 7, pp. 1478–1488. doi: 10.3201/eid2607.200841
27. Payne D.C., Iblan I., Rha B., Alqasrawi S., Haddadin A., Al Nsour M., Alsanouri T., Ali S.S., Harcourt J., Miao C., Tamin A., Gerber S.I., Haynes L.M., Al Abdallat M.M. Persistence of antibodies against middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, vol. 22, no. 10, pp. 1824–1826. doi: 10.3201/eid2210.160706

28. Reed S.E. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E related strains. *J. Med. Virol.*, 1984, vol. 13, no. 2, pp. 179–192. doi: 10.1002/jmv.1890130208
29. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A., Agudelo M., Barnes C.O., Gazumyan A., Finkin S., Hägglöf T., Oliveira T.Y., Viant C., Hurley A., Hoffmann H.H., Millard K.G., Kost R.G., Cipolla M., Gordon K., Bianchini F., Chen S.T., Ramos V., Patel R., Dizon J., Shimeliovich I., Mendoza P., Hartweg H., Nogueira L., Pack M., Horowitz J., Schmidt F., Weisblum Y., Michailidis E., Ashbrook A.W., Waltari E., Pak J.E., Huey-Tubman K.E., Koranda N., Hoffman P.R., West A.P. Jr., Rice C.M., Hatzioannou T., Bjorkman P.J., Bieniasz P.D., Caskey M., Nussenzweig M.C. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 2020, vol. 584, no. 7821, pp. 437–442. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9
30. Stephens D.S., McElrath M.J. COVID-19 and the path to immunity. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 13, pp. 1279–1281. doi: 10.1001/jama.2020.16656
31. Tang F., Quan Y., Xin Z.T., Wrarmert J., Ma M.J., Lv H., Wang T.B., Yang H., Richardus J.H., Liu W., Cao W.C. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 12, pp. 7264–7268. doi: 10.4049/jimmunol.0903490
32. Vidarsson G., Dekkers G., Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5: 520. doi: 10.3389/fimmu.2014.00520
33. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A., Altman D.R., Bailey M.J., Mansour M., McMahon M., Meade P., Mendu D.R., Muellers K., Stadlbauer D., Stone K., Strohmeier S., Simon V., Aberg J., Reich D.L., Krammer F., Cordon-Cardo C. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 2020, vol. 370, pp. 1227–1230. doi: 10.1126/science.abd7728
34. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.*, 2020, vol. 94, no. 7: e00127–20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
35. Yates J.L., Ehrbar D.J., Hunt D.T., Girardin R.C., Dupuis A.P. 2nd, Payne A.F., Sowizral M., Varney S., Kulas K.E., Demarest V.L., Howard K.M., Carson K., Hales M., Ejemel M., Li Q., Wang Y., Peredo-Wende R., Ramani A., Singh G., Strle K., Mantis N.J., McDonough K.A., Lee W.T. Serological analysis reveals an imbalanced IgG subclass composition associated with COVID-19 disease severity. *Cell Rep. Med.*, 2021, vol. 2, no. 7: 100329. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100329
36. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X., Yuan J., Li T., Li J., Qian S., Hong C., Wang F., Liu Y., Wang Z., He Q., Li Z., He B., Zhang T., Fu Y., Ge S., Liu L., Zhang J., Xia N., Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 16, pp. 2027–2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344

Авторы:

Топтыгина А.П., д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; профессор кафедры иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

Семикина Е.Л., д.м.н., главный научный сотрудник, зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;

Закиров Р.Ш., врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ, Москва, Россия;

Афридонова З.Э., аспирант лаборатории цитокинов ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

Semikina E.L., PhD, MD (Medicine), Head Researcher, Head of the Centralized Diagnostics Laboratory, National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Zakirov R.Sh., Clinical Laboratory Specialist, Centralized Diagnostics Laboratory, National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Afridonova Z.E., PhD Student, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 31.10.2021
Отправлена на доработку 15.01.2022
Принята к печати 16.03.2022

Received 31.10.2021
Revision received 15.01.2022
Accepted 16.03.2022