

АНАЛИЗ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ «СПУТНИК V» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ

С.П. Казаков^{1,3}, Д.В. Решетняк¹, Н.В. Давыдова¹, О.А. Ефимушкина², С.Б. Путков¹

¹ ФГБУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко Министерства обороны России, Москва, Россия

² ГБУЗ Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме. Современные методы вакцинопрофилактики подтвердили свою высокую эффективность в борьбе с пандемией новой коронавирусной инфекции. Однако использование различных типов вакцин требует изучения эффективности поствакцинального иммунного ответа (ПИО), прежде всего — оценки специфичности и количества выработки антител к поверхностным и внутренним антигенам вируса SARS-CoV-2, в частности, после применения наиболее перспективной отечественной вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V»). Также необходимой является и оценка диагностической эффективности применяемых для этого лабораторных методов. Для оценки эффективности ПИО были исследованы образцы биоматериала (сыворотки крови), полученные на 22–25 сутки после введения второго компонента вакцины от 202 вакцинированных «Спутник V», ранее не иммунизированных, не имевших антител к SARS-CoV-2 до вакцинации. Были определены уровни антител классов IgG и IgM к поверхностным и нуклеокапсидному антигенам вируса SARS-CoV-2 при помощи полуколичественных и количественных методов на наборах реагентов отечественных и зарубежных производителей. Для оценки диагностической эффективности методов были проведены: сравнительный анализ специфичности и чувствительности всех использованных лабораторных методов; оценка корреляции результатов для количественных методов (с использованием коэффициента корреляции по Спирмену) в отношении специфических антител к полноформатному тримеризованному S-белку и рецептор-связывающему домену S-белка SARS-CoV-2. В ходе исследования определено, что все использованные наборы реагентов для обнаружения антител IgG к S-белку и к RBD S-белка SARS-CoV-2 показали максимальную (100%) специфичность на достаточном количестве испытуемых (от 186 до 202 образцов). Соответствие результатов специфичности как для полуколичественного и количественного ИФА, так и для двух ИХЛА тест-систем, по качественной характеристике («положительно»–«отрицательно») также было близко к максимальным значениям (98,4–99,4%) с высоким уровнем сопоставимости. Поствакцинальный иммунный ответ при вакцинации «Спутник V» в отношении выработки специфических антител IgG наблюдался у 98,9% всех вакцинированных. Изучены диапазоны уровней антител IgG с определением их «защитного» уровня. Представлены данные о том, что «защитный» уровень бо-

Адрес для переписки:

Казаков Сергей Петрович
105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3,
ФГБУ ГКВК им. Н.Н. Бурденко Минобороны России.
Тел./факс: 8 (499) 263-01-73 (служебн.).
Тел.: 8 977 726-46-94 (моб.).
E-mail: gvkg.ckld@mail.ru; rmapo.kafimm@mail.ru

Contacts:

Sergei P. Kazakov
105094, Russian Federation, Moscow, Gospitalnaya sq., 3,
Main Military Clinical Hospital named after
academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry.
Phone/fax:+7 (499) 263-01-73 (office).
Phone: +7 977 726-46-94 (mobile).
E-mail: gvkg.ckld@mail.ru; rmapo.kafimm@mail.ru

Для цитирования:

Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Ефимушкина О.А., Путков С.Б. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «Спутник V» с использованием различных наборов реагентов // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 469–480. doi: 10.15789/2220-7619-VRK-1977

Citation:

Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., Efimushkina O.A., Putkov S.B. Various reagent kits for comparatively analyzed effectiveness of humoral immune response after vaccination "Sputnik V" // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 469–480. doi: 10.15789/2220-7619-VRK-1977

лее 150 BAU/мл наблюдался у 59,3–90,5% испытуемых, уровень выше 500 BAU/мл — у 22,0–52,4%, в зависимости от используемого метода и набора реагентов. Исходя из полученных данных, сделан вывод о том, что все использованные наборы реагентов, включая полуколичественные тесты отечественного производства, могут быть признаны адекватными для оценки эффективности ПИО в отношении выработки специфических антител.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, вакцина, «Спутник V», поствакцинальный иммунитет, мониторинг, уровень антител, антитела к РСД S-белка, антитела к полноформатному тримеризованному S-белку.

VARIOUS REAGENT KITS FOR COMPARATIVELY ANALYZED EFFECTIVENESS OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE AFTER VACCINATION “SPUTNIK V”

Kazakov S.P.^{a,c}, Reshetnyak D.V.^a, Davydova N.V.^a, Efimushkina O.A.^b, Putkov S.B.^a

^a Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russian Federation

^b Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

^c Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract. Modern methods of vaccination have confirmed their high effectiveness in fighting against the pandemic of a novel coronavirus infection. However, the use of various types of vaccines requires studying the effectiveness of the post-vaccination immune response (PIO), first of all, assessing the specificity and amount of production of antibodies to the surface and internal antigens of the SARS-CoV-2 virus, in particular, after the use of the most promising domestic vaccine “Gam-Covid-Vac” (“Sputnik V”). In particular, the data on the effectiveness of PVIR (increased antibody level) for the most promising domestic vaccine “Gam-Covid-Vac” (“Sputnik V”) need to be confirmed. It is also necessary to evaluate the effectiveness of the laboratory methods used for this purpose. To assess the effectiveness of PVIR, samples of biomaterial (blood serum) obtained on the 22–25 day after inoculation of the second component of the vaccine from 202 “Sputnik V”-vaccinated, not preimmunized subjects, lacking antibodies to SARS-CoV-2 before vaccination, were examined. The levels of IgG and IgM antibodies to the surface and nucleocapsid antigens of the SARS-CoV-2 virus were determined using several semi-quantitative and quantitative methods and reagent kits from national and foreign manufacturers. To assess the diagnostic effectiveness of the methods, a comparative analysis of the specificity and sensitivity of all the laboratory methods used and a data correlation for various quantitative methods (using the Spearman correlation coefficient) between antibodies specific to the full-sized trimerized S-protein and the receptor-binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 S-protein were carried out. During the study, it was determined that all the reagent kits used to study IgG antibodies against SARS-CoV-2 S-protein and S-protein RBD showed maximum (100%) specificity in the majority subjects (from 186 to 202 samples). The relevance of the data (comparative specificity), both for semi-quantitative and quantitative ELISA as well as for both ILA test systems regarding qualitative characteristics (“positive”–“negative”) was also close to the maximum magnitude (98.4–99.4%). A post-vaccination immune response during Sputnik V vaccination analyzing production of specific IgG antibodies was observed in 98.9% of all vaccinated subjects. IgG antibody range was studied to assess related “protective” level. Data are presented that a “protective” level of more than 150 BAU/мл was observed in 59.3–90.5% of the subjects, above 500 BAU/мл — in 22.0–52.4% of the subjects, depending on the method used and the set of reagents. Based on the data obtained, it is concluded that all the methods and kits of reagents used, including domestically manufactured semi-quantitative tests, can be considered adequate to assess effectiveness of the post-vaccination immune response analyzing production of SARS-CoV-2-specific antibodies.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, Sputnik V, post-vaccination immunity, monitoring, level antibodies. antibodies to RBD S-protein, antibodies to full-format trimerized S-protein.

Введение

Достигнутые успехи в разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволяют говорить о наличии в стране эффективных комплексных способов терапии [1, 2, 3], которые продолжают совершенствоваться по настоящее время. Методы вакцинопрофилактики НКИ также подтвердили свою высокую эффективность в борьбе с пандемией [4]. С учетом быстрого использования вакцин, наличия разных типов вакцин, появления в мире технологий по определению стандартизированных антител как отечественных, так и зарубежных произ-

водителей, в количественном измерении, возникают вопросы, связанные с оценкой эффективности вакцинации в зависимости от ее типа. Использование в нашей стране не только векторных, но и инактивированных, и белковых вакцин требует изучения вопроса об эффективности поствакцинального иммунного ответа (ПИО), характеризующегося прежде всего выработкой специфических антител к различным антигенам вируса. Исходя из этого применялись наборы реагентов для детекции различных антител (в том числе количественным методом) к полноформатному S-белку, рецептор-связывающему домену S-белка (RBD-S), N-белку [5].

В настоящее время одним из основных и доступных способов является оценка гумораль-

ного иммунитета по уровню продукции специфических антител класса IgG к поверхностному спайк-белку (S-protein), к его рецептор-связывающему домену (RBD) вируса SARS-CoV-2, а также к нуклеокапсидному белку (N-белку) SARS-CoV-2, если это касается вакцин на основе инактивированных вирусов [5, 6, 7, 12]. Наиболее актуальной для лабораторной диагностики остается проблема выбора метода исследования для объективизации и известной стандартизации оценки эффективности ПИО [5, 6, 7, 8, 9]. Продолжается активная дискуссия [9, 10, 11, 12] относительно определения целевого уровня так называемых «защитных» антител, достигаемого вакцинацией и обеспечивающего эффективный ПИО.

В клинических условиях для такой оценки применяются самые различные лабораторные методы, использующие отечественные и зарубежные наборы реагентов, в связи с чем необходимым является проведение сравнительных исследований, в частности, антител к S-белку и RBD S-белка для разных диагностических систем. Особенно это важно для количественных тест-систем, способных определять абсолютный количественный уровень специфических антител и позволяющих напрямую оценивать диагностическую эффективность гуморальной составляющей ПИО.

Нами была проведена работа по оценке уровня антител в отношении инактивированной вакцины «КовиВак», в результате которой получены новые научные данные об эффективности использования этой вакцины по выявлению разного спектра антител и их уровней [12].

Закономерно возникает вопрос об оценке ПИО после применения «Гам-Ковид-Вак» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России («Спутник V»). По данным ряда авторов [13, 14], вакцина «Спутник V» доказала свою эффективность, в то же время детальная оценка количественных уровней антител до сегодняшнего дня не проводилась.

Целью работы явилось проведение сравнительной оценки эффективности гуморального ПИО, основанного на выработке различных уровней специфических антител к S-белку SARS-CoV-2 у вакцинированных «Спутник V» с использованием различных наборов реагентов.

Материалы и методы

В изучаемую группу было включено 202 испытуемых (табл. 1), вакцинированных «Спутник V». Все испытуемые были ранее не иммунизированными (не имели клинических проявлений НКИ и ранее не вакцинировались), что подтверждено отсутствием антител к SARS-

CoV-2 при исследованиях, проводившихся у этих лиц иммуноферментным методом (ИФА) за 3–11 дней до начала вакцинации. Образцы биоматериала (сыворотки крови) были получены на 22–25 сутки после введения второго компонента данной вакцины в период с ноября 2020 г. по июль 2021 г.

У испытуемых определялись суммарные антитела класса IgM к антигенам рецептор-связывающего домена (RBD) поверхностного S-белка и нуклеокапсиду (N-белок) SARS-CoV-2 полуколичественным ИФА с использованием набора реагентов (НР) «SARS-CoV-2 IgM ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Антитела IgG к полноразмерному тримеризованному S-белку SARS-CoV-2 определялись с использованием полуколичественного ИФА на НР «SARS-CoV-2 IgG ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Результаты, полученные на этих двух НР, измерялись в условных единицах (У.Е.) с использованием «коэффициента позитивности». Также антитела IgG к S-белку исследовались количественным ИФА на НР «SARS-CoV-2-IgG-Количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Результат рассчитывался в «Binding Antibody Units» (BAU/мл).

Антитела IgG к RBD S-белка определялись количественным иммунохемилюминесцентным методом (ИХЛА) с использованием НР: «SARS-CoV-2 IgGII» — на анализаторе «Architect i1000SR» (Abbott, США) и «SARS-CoV-2 IgG (CLIA)» — на анализаторе серии «CL-2000» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР). Результаты для данных НР были представлены в BAU/мл.

Также в табл. 1 представлены ранее полученные данные исследования в ноябре-декабре 2020 г. у 50 пациентов на 21–25 сутки после вакцинации «Спутник V» на наличие антител IgG к N-белку SARS-CoV-2. Эти данные были получены с использованием тест-системы полуколичественного ИХЛА «SARS-CoV-2 IgG» на анализаторе «Architect i4000SR» (Abbott, США).

Для определения специфичности всех применяемых НР были использованы образцы биоматериала (сыворотки крови) от 210 неиммунизированных испытуемых, не имевших антител классов IgG и IgM к SARS-CoV-2.

Полученные результаты исследования обрабатывались с помощью базы данных «Excel» и статистической программы «IBM SPSS Statistics». Дополнительно для получения статистических данных использовали корреляционный анализ по Спирмену — коэффициент корреляции по Спирмену (ККС).

Принимая во внимание данные ряда авторов [15, 16, 17, 18, 19, 20], высказывавших предположение о том, что минимальный эффективный («защитный») уровень антител к S-белку или RBD S-белка должен составлять не менее

Таблица 1. Характеристики использованных ИР
Table 1. Characteristics of the reagent sets used

Тест-системы Name of the test system	«SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» D-5501 «SARS-CoV-2-IgG-enzyme immunoassay-Best» D-5501	«SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» D-5502 «SARS-CoV-2-IgG-enzyme immunoassay-Best» D-5502	«SARS-CoV-2-IgG количественный ИФА-БЕСТ» D-5505 «SARS-CoV-2-IgG quantitative enzyme immunoassay-Best» D-5505	«Abbott» «SARS-CoV-2 IgG»*	«Abbott» «SARS-CoV-2 IgG II»	«Mindray» «SARS-CoV-2 IgG (CLIA)»
Характеристики Specifications	Полуколичественный ИФА Semi-quantitative Best D-5501 ELISA	Полуколичественный ИФА Semi-quantitative Best D-5502 ELISA	Количественный ИФА Quantitative Best D-5505 ELISA	Полуколичественный ИХЛА Semi-quantitative immunochemiluminescence analysis	Количественный ИХЛА Quantitative immunochemiluminescence analysis	Количественный ИХЛА Quantitative immunochemiluminescence analysis
Тип исследования Type of study	S	S, RBD S, N	S	N	RBD S	RBD S
Исследуемый антиген The studied antigen	У.Е. Conventional units (CU)	У.Е. CU	ВАУ/мл BAU/ml	У.Е. CU	AU/ml (= 0,14 BAU/ml)	U/ml (= 1,15 BAU/ml)
Единицы измерения Units of measurement	18,1	18,1	1000	40	47 000	25 000
Предел измерений Measurement limit	< 1,1	< 1,1	< 10	< 1,4	< 50 (< 7,1 BAU)	< 10 (< 8,6 BAU)
Предел референсных значений Limit of reference values	205	205	205	-	186	192
Количество обследованных неиммунизированных пациентов (n) Number of non-immunized patients examined (n)	205	205	205	-	186	192
Количество «отрицательных результатов» Number of «negative» results	100	100	100	-	100	100
Специфичность ИР (%) Specificity of the reagent set (%)	202	202	63	50	181	181
Количество обследованных вакцинированных «Спутник V» (n) The number of examined «Sputnik V» vaccinated patients (n)						

Примечание. * Данные Мудрова В.П. и Решетняк Д.В. (2020).
Note. The data obtained by Mudrov V.P. and Reshetnyak D.V. (2020).

150 ВАУ/мл (в диапазоне 150–550 ВАУ/мл), условным критерием наличия антител мы установили выявление уровня антител класса IgG $\geq 1,1$ У.Е. в ИФА и $\geq 7,1$ ВАУ/мл в ИХЛА, промежуточным (однозначно сопровождавшимся выработкой значимого количества антител) ≥ 150 ВАУ/мл и надежным (достигаемым целевым значением) ≥ 500 ВАУ/мл (≥ 3872 ВАУ/мл) в количественных исследованиях.

Результаты

Оценка специфичности используемых НР отражена в табл. 1.

Как следует из полученных данных, все использованные НР при определении антител класса IgG к S-белку и к RBD S-белка SARS-CoV-2 у испытуемых без признаков НКИ и невакцинированных, показали отличные результаты на достаточном количестве испытуемых (186–205 человек) с максимальной специфичностью, составившей во всех случаях 100% при тестировании 186 и более образцов.

Общие данные, полученные с использованием различных тест-систем, приведены в табл. 2.

Полученные ранее (Мудров В.П., Решетняк Д.В., 2020) результаты исследования полуколичественным ИФА наличия антител к N-белку SARS-CoV-2 у ранее неиммунизированных вакцинированных «Спутник V» закономерно указывают на отсутствие таких антител в ответ на вакцинацию векторной вакциной [5, 6]: у 50 обследованных они в количестве, превышающем референсные значения (P3) (P3, $\geq 1,4$ У.Е.), не обнаруживались и лишь у двоих (4%) находились в «серой зоне» (1,2–1,4 У.Е.), вероятнее всего, вследствие предшествующего контакта с вирусом, без клинических проявлений НКИ.

Полуколичественным ИФА антитела IgG с уровнем выше P3 ($\geq 1,1$ У.Е.) обнаружены у 201 из 202 (99,5%) испытуемых, в том числе $\geq 10,0$ У.Е. у 163 (80,7%) и $\geq 15,0$ У.Е. у 136 (67,3%). В среднем у «положительных» уровень антител составил 14,5 У.Е.

В исследованиях полуколичественным ИФА совокупный уровень антител класса IgM выше P3 ($\geq 1,1$ У.Е.) выявлен у 50 (24,8%) испытуемых, разброс 1,1–16,0 У.Е., в среднем у «положительных» — 4,1 У.Е., в том числе у 6 — от 10 до 15 У.Е. и у одного — > 15 У.Е. У всех испытуемых с «положительным» результатом на антитела IgM уровень антител IgG также был выше P3 и составлял в среднем 15,2 У.Е., у «отрицательных» по IgM — 14,2 У.Е.

Количественным ИФА у всех 63 (100%) испытуемых антитела IgG выявлены в количестве, превышающем P3, разброс значений 24,4–672,6 ВАУ/мл, в среднем — 454,1 ВАУ/мл. У 57 (90,5%) уровень антител был ≥ 150 ВАУ/мл,

в среднем 494,4 ВАУ/мл, у 33 (52,4%) в среднем — ≥ 500 ВАУ/мл.

В группе обследованных количественными НР для ИФА в сравнении с данными полуколичественного ИФА, уровень антител для полуколичественного анализа в среднем составил 14,3 У.Е. при одном «отрицательном» результате. У испытуемых с уровнем антител в количественном ИФА ≥ 150 ВАУ/мл среднее значение составило 14,9 У.Е. и ≥ 500 ВАУ/мл — 15,8 У.Е.

Таким образом, в целом оба НР продемонстрировали высокую сходимость результатов по превышению P3: для всей группы — 98,4%, для группы ≥ 150 ВАУ/мл и ≥ 500 ВАУ/мл — 100% (табл. 3).

Количественное исследование уровня антител к RBD S-белка методом ИХЛА с НР «Abbott» дало следующие результаты: уровень антител у 182 испытуемых составил 3,4–5591,6 ВАУ/мл, в среднем — 459,6 ВАУ/мл. Уровень выше P3 ($\geq 7,1$ ВАУ/мл) отмечен у 181 (99,5%), ≥ 150 ВАУ/мл — у 108 (59,3%) и ≥ 500 ВАУ/мл — у 40 (22,0%) испытуемых.

В группе обследованных на НР методом ИХЛА «Abbott» и полуколичественным ИФА уровень антител в ИФА в среднем составил 14,4 У.Е. при двух «отрицательных» результатах. При уровне антител в ИХЛА $\geq 150 < 550$ ВАУ/мл и ≥ 550 ВАУ/мл среднее значение в ИФА соответствовало 17,0 У.Е.

Таким образом, в целом оба метода продемонстрировали высокую сходимость результатов по превышению P3: для всей группы — 98,9%, для группы ≥ 150 ВАУ/мл и ≥ 500 ВАУ/мл — 100% (табл. 4).

В сравнении НР количественного ИФА (n = 63) антител IgG к S-белку и ИХЛА IgG к RBD S-белка для всех испытуемых соответствие по результатам выше P3 составило 98,4% при одном «отрицательном» в ИХЛА. Для всех рассмотренных диапазонов результатов ИХЛА $\geq 7,1$ ВАУ/мл уровень антител был максимально сопоставимым (100%). В среднем количественный ИФА давал более высокие значения антител к S-белку (465,3 ВАУ/мл), чем ИХЛА для антител к RBD (318,6 ВАУ/мл). «Точное» соответствие результатов по уровням антител к RBD S-белка в ИХЛА и полноформатному S-белку в количественном ИФА было невысоким при количестве антител в ИХЛА < 150 ВАУ/мл (12,0%) и $\geq 150 < 550$ ВАУ/мл (22,7%), однако достигало 80,0 и 94,6% при уровнях ≥ 550 и ≥ 150 соответственно. При этом корреляция между уровнями двух видов антител для всех диапазонов результатов была статистически достоверной с высоким ККС в 0,73–0,82 (табл. 5).

В количественном исследовании методом ИХЛА уровня антител IgG к RBD S-белка НР

Таблица 2. Выявление антител к SARS-CoV-2 различными ИР
Table 2. SARS-CoV-2-specific antibodies detected by different sets of reagents

Тест-системы Name of the test system	«SARS-CoV-2-IgG-ИФА-Бест» D-5501 «SARS-CoV-2-IgG-enzyme immunoassay-Best» D-5501		«SARS-CoV-2-IgM-ИФА-Бест» D-5502 «SARS-CoV-2-IgG-enzyme immunoassay-Best» D-5502		«SARS-CoV-2-IgG количественный ИФА-Бест» D-5505 «SARS-CoV-2-IgG quantitative enzyme immunoassay-Best» D-5505		«Abbott» «SARS-CoV-2 IgG»		«Abbott» «SARS-CoV-2-IgG II»		«Mindray» «SARS-CoV-2-IgG (CLIA)»	
	Все Total	%	Все Total	%	Все Total	%	Все Total	%	Все Total	%	Все Total	%
Результаты Results	136	67,3	-	-	33	52,4	-	-	40	22,0	54	30,3
≥ 550 ВАУ/мл (≥ 15 У.Е.) ≥ 550 ВАУ/мл (≥ 15 CU)	163	80,7	-	-	57	90,5	-	-	108	59,3	115	64,6
≥ 150 ВАУ/мл (≥ 10 У.Е.) ≥ 550 ВАУ/мл (≥ 15 CU)	200	99,0	50	24,8	63	100	0	0	181	99,5	177	98,9
«Положительные» Positive results	202	100	202	100	63	100	50	100	182	100	179	100
Всего биопроб Total samples												

Таблица 3. Сравнительные результаты по уровням антител IgG к полноформатному S-белку с использованием полуколичественного и количественного ИФА

Table 3. Comparative results on level of IgG antibodies specific to full-sized S-protein using semi-quantitative and quantitative enzyme immunoassay

Уровни антител у испытуемых (количественный ИФА, ВАУ/мл) Antibody levels in the tested patients (quantitative enzyme immunoassay, BAU/ml)	Вакцинированные «Спутник V», ранее неиммунизированные (n = 63) Patients vaccinated with «Sputnik V», not preimmunized (n = 63)									
	Количество испытуемых с соответствующим уровнем антител IgG к S-белку (количественный ИФА, ВАУ/мл, РЗ** < 7,1)					Количество испытуемых (полуколичественный ИФА, У.Е., РЗ < 1,1) соответственно группе количественного ИФА				
	Все/Total	%	Среднее/Average	Всё (Total) ≥ 1,1	Разброс/Range	Среднее/Average	Всё (Total) ≥ 1,1	Разброс/Range	Среднее/Average	Соответствие, % Correspondence, %
≥ 7,1 < 150	6	9,5	71,5	5	0-14,0	5	0-14,0	7,6	83,3	
≥ 150 < 550	24	38,0	365,5	24	5,6-17,7	24	5,6-17,7	13,6	100	
≥ 550	33	52,4	588,2	33	5,2-18,1*	33	5,2-18,1*	15,8	100	
Всего (Total) ≥ 150	57	90,5	494,4	57	5,6-18,1*	57	5,6-18,1*	14,9	100	
Всё (Total) ≥ 7,1	63	100	454,1	62	0-18,1*	62	0-18,1*	14,3	98,4	

Примечание. *Предел корректного измерения для данного метода. **Референсные значения.
Note. *The limit of correct modification for this method. **Reference value.

компании «Mindray» уровень антител у 178 испытуемых составил 5,3–6892,5 ВАУ/мл, в среднем — 552,4 ВАУ/мл. Уровень выше РЗ ($\geq 8,6$ ВАУ/мл) отмечен у 176 (98,9%), ≥ 150 ВАУ/мл — у 115 (64,6%) и ≥ 500 ВАУ/мл — у 54 (30,3%) испытуемых.

В группе обследованных как методом ИХЛА «Mindray», так и полуколичественным ИФА уровень антител в ИФА в среднем составил 14,4 У.Е. при двух «отрицательных» результатах, у испытуемых с уровнем антител в ИХЛА $\geq 150 < 500$ ВАУ/мл и ≥ 550 ВАУ/мл — 16,9 У.Е. и 17,0 У.Е. соответственно. Таким образом, в целом оба метода также продемонстрировали высокую сходимость результатов по превышению РЗ: для всей группы — 99,4%, для группы $\geq 150 < 550$ ВАУ/мл и ≥ 550 ВАУ/мл — 100% (табл. 6).

В сравнении с исследованием количественным ИФА ($n = 62$) антител к S-белку для всех обследованных двумя методами соответствие по результатам выше РЗ составило 98,4% при одном «отрицательном» в ИХЛА. Для всех рассмотренных диапазонов результатов ИХЛА $\geq 8,6$ ВАУ/мл уровень антител так же был максимально сопоставимым (100%). В среднем результаты количественного ИФА и ИХЛА «Mindray» были очень близкими по значению: уровень антител к S-белку (458,2 ВАУ/мл) в сравнении с уровнем антител к RBD (470,9 ВАУ/мл). «Точное» соответствие результатов по уровням антител к RBD S-белка в ИХЛА и полноформатному S-белку в количественном ИФА было невысоким при количестве антител в ИХЛА < 150 ВАУ/мл (13,6%), средним в диапазоне $\geq 150 < 550$ ВАУ/мл (63,2%), и достигало высоких значений 85,0 и 94,9% при уровнях ≥ 550 и $\geq 150 < 500$ ВАУ/мл соответственно. При этом корреляция между уровнями двух видов антител, определяемых разными НР методами ИХЛА и ИФА, для всех диапазонов результатов была статистически достоверной, со средним уровнем ККС (0,56–0,81): наименьшим — для значений ≥ 150 ВАУ/мл (0,56) и высоким — для всей группы (0,81), что связано со спецификой «компактного» распределения результатов в ИФА (табл. 7).

При сравнении результатов, полученных в количественном ИХЛА на тест-системах «Abbott» и «Mindray», значения для уровней антител к RBD S-белка в двух группах были схожими: в среднем — 439,6 ВАУ/мл (с разбросом 3,5–5591,6) и 552,4 ВАУ/мл (5,3–6892,5) соответственно, и статистически достоверно не различались в группе с уровнем антител ≥ 550 ВАУ/мл.

Соответствие результатов по всей группе и в отношении результатов выше РЗ ($\geq 7,1$ и $\geq 8,6$ ВАУ/мл соответственно) составило 99,4%, с ККС — 0,9. Достаточно высокое «точное» соответствие в 70,8 и 82,4% получено для уровня ан-

Таблица 4. Сравнительные результаты по уровням антител IgG к S-белку и к RBD S-белка с использованием полуколичественного ИФА и ИХЛА (НР «Abbott»)

Table 4. Comparatively analyzed level of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 S-protein and S-protein RBD using semi-quantitative enzyme immunoassay and immunochemiluminescence assays ("Abbott" reagent kit)

Уровни антителу испытуемых (ИХЛА, НР «Abbott», ВАУ/мл) Antibody levels in test patients (immunochemiluminescence analysis with a set of reagents "Abbott", ВАУ/мл)	Вакцинированные «Спутник V», ранее неиммунизированные (n = 182)/Patients vaccinated with "Sputnik V", not preimmunized (n = 182)						
	Все/Total	%	Среднее/Average	Количество испытуемых с соответствующим уровнем антител IgG к RBD S-белка (ИХЛА, ВАУ/мл, РЗ < 7,1) The number of test patients with the appropriate level of IgG antibodies to RBD S-protein (immunochemiluminescence analysis, ВАУ/мл, RV < 7.1)			
					Все (Total) $\geq 1,1$	Разброс/Range	Среднее/Average
$\geq 7,1 < 150$	73	40,1	68,7	72	1,1–17,8	10,6	98,6
$\geq 150 < 550$	68	37,3	728,0	68	9,2–18,1*	17,0	100
≥ 550	40	22,0	1517,5	40	9,2–17,9	17,0	100
Всего (Total) ≥ 150	108	59,3	728,0	108	9,2–18,1*	17,0	100
Все (Total) $\geq 7,1$	181	99,5	462,1	180	1,1–18,1*	14,4	99,4
Итого (Subtotal)	182	100	459,6 (3,4–5591,6)	180	0–18,1*	14,4	98,9

Примечание. *Предел корректного измерения для данного метода.
Note. *The limit of correct measurement for the method.

Таблица 5. Сравнительные результаты по уровням антител IgG к RBD S-белка и к S-белку с использованием количественного ИФА и ИХЛА (НР реагентов «Abbott»)

Table 5. Comparatively analyzed level of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 S-protein RBD and S-protein using quantitative enzyme immunoassay and immunochemiluminescence assays ("Abbott" reagent kit)

Уровни антител у испытуемых (ИХЛА, набор реагентов «Abbott», ВАУ/мл)	Вакцинированные «Спутник V», ранее неиммунизированные (n = 63)/Patients vaccinated with "Sputnik V", not preimmunized (n = 63)		Количество испытуемых с соответствующим уровнем антител IgG к RBD S-белка (ИХЛА, ВАУ/мл, P3 < 7,1)		Соответствие, % Correspondence, %	ККС** SCC**	
	Всё/Total	%	Среднее/Average	Всё* (Total) ≥ 10,0			Среднее/Average
≥ 7,1 < 150	25	39,7	71,2	3 (25)	357,8	12,0 (100)	0,76
«Защитные»	22	34,9	275,7	5 (22)	524,3	22,7 (100)	0,73
≥ 550	15	23,8	827,7	12 (15)	564,5	80,0 (100)	0,78
Всего (Total) ≥ 150	37	58,7	490,4	35 (37)	540,0	94,6 (100)	0,82
Всё (Total) ≥ 7,1	62	98,4	318,6	62	465,3	100	0,78
Всё (Total) < 7,1	1	1,6	–	0	24,4	0	–
Итого (Subtotal)	63	100	303,2 (3,4–1754,5)	63	458,2	100 (98,4)	0,79

Примечание. * Точное соответствие для выбранного диапазона результатов ИХЛА. ** Коэффициент корреляции (по Спирмену).

Note. *Exact correspondence for select range of immunochemiluminescence analysis results. **Spearman Correlation Coefficient.

Таблица 6. Сравнительные результаты уровней антител IgG к RBD S-белка и к S-белку с использованием количественного ИФА и ИХЛА (НР «Mindray»)

Table 6. Comparatively analyzed level of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 S-protein RBD and S-protein using semi-quantitative enzyme immunoassay and immunochemiluminescence assays ("Mindray" reagent kit)

Уровни антител у испытуемых (ИХЛА, набор реагентов «Mindray», ВАУ/мл)	Вакцинированные «Спутник V», ранее неиммунизированные (n = 178)/Patients vaccinated with "Sputnik V", not preimmunized (n = 178)		Количество испытуемых (полуколичественный ИФА, коэффициент позитивности, P3 < 1,1) соответствующим группам ИХЛА		Соответствие, % Correspondence, %	
	Всё/Total	%	Среднее/Average	Всё (Total) ≥ 1,1		
≥ 8,6 < 150	61	34,3	79,4	60	9,8	98,4
«Защитные»	61	34,3	310,2	61	16,8	100
≥ 550	54	30,3	1412,3	54	17,0	100
Всего (Total) ≥ 150	115	64,6	817,4	115	16,9	100
Всё (Total) ≥ 8,6	176	98,9	558,6	175	14,4	99,4
Всё (Total) < 8,6	2	1,1	6,1	1	–	50,0
Итого (Subtotal)	178	100	552,4	178	14,4	99,4

Примечание. * Предел корректного измерения для данного метода.

Note. *The limit of correct measurement for the method.

тител $\geq 150 < 550$ ВАУ/мл и для низкого уровня антител < 150 ВАУ/мл, не являющимся защитным, ККС составил 0,77 и 0,90 соответственно. Отмечено, что наибольшее соответствие в 94,7% получено для уровней антител ≥ 550 ВАУ/мл с наиболее высоким ККС в 0,94 (табл. 8).

Обсуждение

Приведенные выше данные позволяют сделать вывод о том, что все использованные нами НР для определения антител класса IgG к поверхностным антигенам SARS-CoV-2 полноформатного тримеризованного S-белка и RBD S-белка показали высокую специфичность и чувствительность, позволив выявить у ранее не иммунизированных вакцинированных «Спутник V» наличие антител в 98,9–100% случаев (табл. 2). Соответствие результатов как для полуколичественного и количественного ИФА, так и для двух ИХЛА тест-систем, по качественной характеристике («положительно»–«отрицательно») также было близко к максимальным значениям (98,4–99,4%). Вместе с тем качество и спектр выявляемых антител был различным, что требует детального изучения особенностей ПИО.

Предполагаемый «защитный» уровень антител ≥ 150 ВАУ/мл наблюдался в зависимости от вида антител и НР в 59,3% («Abbott») — 90,5% (ИФА количественный) случаев, ≥ 550 ВАУ/мл — в 22,0% («Abbott») и в 52,4% (ИФА количественный). НР «Mindray» в результате сравнения занимали промежуточное положение: 64,6 и 30,3% соответственно.

Мы позволим себе высказать предположение, что НР для полуколичественного ИФА могут быть условно пригодны и для «примерного» определения количества антител, хотя утверждать это статистически точно не представляется возможным из-за наличия в таких тестах жесткого предела (18,1 У.Е.) для корректного измерения. Однако можно предполагать, что «защитный» уровень антител в группах ≥ 150 ВАУ/мл и ≥ 550 ВАУ/мл, выявляемый количественными методами, может условно соответствовать значениям ≥ 10 У.Е. и ≥ 15 У.Е., наблюдавшимся у 80,7 и 67,3% вакцинированных (табл. 2). Соответствие результатов всех трех количественных НР в диапазоне значений ≥ 150 ВАУ/мл было высоким и составляло 94,9–100%. Несколько меньшим (80,0–94,7%) было точное соответствие для значений ≥ 500 ВАУ/мл и сравнительно низким (12,0–82,5%) — для значений < 150 ВАУ/мл, что связано прежде всего с тем, что методом количественного ИФА определялись антитела к полноформатному S-белку, а ИХЛА — к RBD S-белка. Несмотря на такие расхождения, между результатами всех методов имелась статистически достоверная корреляция (ККС 0,56–0,9).

Таблица 7. Сравнительные результаты уровней антител IgG к RBD S-белка и к S-белку с использованием ИХЛА (НР «Mindray») и количественного ИФА
 Table 7. Comparatively analyzed IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 S-protein RBD and S-protein using immunochemiluminescence analysis ("Mindray" reagent kit) and quantitative enzyme immunoassay

Уровни антител у испытуемых (ИХЛА, ВАУ/мл) Antibody levels in test patients (immunochemiluminescence analysis, ВАУ/мл)		Вакцинированные «Спутник V», ранее неиммунизированные (n = 62)/Patients vaccinated with "Sputnik V", not preimmunized (n = 62)						
		Всё/Total	%	Среднее/Average	Всё* (Total*) $\geq 10,0$	Разброс/Range	Среднее/Average	Соответствие, % Correspondence, %
$\geq 8,6 < 150$	22	35,5	89,6	3 (22)	49,0–599,3	352,6	13,6 (100)	0,67
«Защитные» "Protective"	19	30,6	299,8	12 (19)	67,5–626,3	481,3	63,2 (100)	0,59
≥ 550	20	32,3	1076,1	17 (20)	104,7–672,6	574,1	85,0 (100)	0,63
Всего (Total) ≥ 150	39	62,9	697,9	37 (39)	67,5–672,6	528,8	94,9 (100)	0,56
Всё (Total) $\geq 8,6$	61	98,4	478,5	61	49,0–672,6	465,3	100	0,81
Всё (Total) $< 8,6$	1	1,6	–	0	–	24,4	0	–
Итого (Subtotal)	62	100	470,9(5,3–3128,8)	62	24,4–672,6	458,2	100 (98,4)	0,81

Примечание. * Точное соответствие для выбранного диапазона результатов ИХЛА. ** Коэффициент корреляции (по Спирмену).
 Note. *An exact correspondence for select range of results of the immunochemiluminescence analysis. **Spearman Correlation Coefficient.

Таблица 8. Сравнительные результаты уровней антител IgG к RBD S-белка в количественном ИХЛА
 Table 8. Comparatively analyzed level of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 S-protein RBD in quantitative immunochemiluminescence analysis

Уровни антител у испытуемых (ИХЛА «Abbott», ВАУ/мл) Antibody levels in the tested patients (immunochemiluminescence analysis with a set of reagents «Abbott», ВАУ/мл)	Вакцинированные «Спутник V», ранее неиммунизированные (n = 172)/Patients vaccinated with «Sputnik V», not preimmunized (n = 172)	
	Количество испытуемых с соответствующим уровнем антител IgG к RBD S-белка (ИХЛА «Abbott», ВАУ/мл, P3 < 7,1) The number of test patients with the appropriate level of IgG antibodies to RBD S-protein (immunochemiluminescence analysis «Abbott», ВАУ/мл, RV < 7.1)	Количество испытуемых (ИХЛА «Mindray», ВАУ/мл, P3 < 8,6) соответственно группе «Abbott» The number of tested patients (immunochemiluminescence analysis «Mindray», ВАУ/мл, RV < 8.6) according to the «Abbott» group
	Всё/Total	Всё* (Total*) ≥ 8,6
≥ 7,1 < 150	68	56 (67)
«Защитные» «Protective»	65	46 (65)
≥ 550	38	36 (38)
Всего (Total) ≥ 150	103	103 (103)
Всё (Total) ≥ 7,1	171	170
Всё (Total) < 7,1	1	1
Итого (Subtotal)	172	172
	%	Среднее/Average
	40,1	68,7
	37,8	295,4
	22,1	1480,2
	59,9	732,5
	99,4	459,1
	0,6	3,5
	100	439,6 (3,5–5591,6)
		Разброс/Range
		14,1–407,9
		126,9–784,6
		125,3–6892,5
		125,3–6892,5
		5,3–6892,5
		–
		5,3–6892,5
		Среднее/Average
		94,8
		404,5
		1633,8
		842,7
		558,6
		6,3
		552,4
		Всё (Total) ≥ 8,6
		82,4 (98,5)
		70,8 (100)
		94,7 (100)
		100 (100)
		99,4
		100
		100 (99,4)
		Соответствие, % Correspondence, %
		0,9
		0,77
		0,94
		0,81
		0,9
		–
		0,9

Примечание. * Точное соответствие для выбранного диапазона результатов ИХЛА «Abbott». ** Коэффициент корреляции (по Спирмену).
 Note. *An exact correspondence for select range of results of the «Abbott» immunochemiluminescence analysis. **Spearman Correlation Coefficient.

Сравнив результаты данного исследования с параллельно проводившимся нами достаточно большим (n = 103) исследованием ПИО у вакцинированных «КовиВак» [12], можно с уверенностью сказать, что в отношении антител-продуцирующей составляющей ПИО «Спутник V» заметно (на 15,7–21,4%) превосходит показатели «КовиВак» (по уровню антител ≥ 7,1 ВАУ/мл – 98,9–100% к 78,6–81,6% соответственно, и по уровню ≥ 150 ВАУ/мл – 59,3–90,5% к 18,2–51,6% соответственно). С учетом того, что к моменту изучения влияния вакцины «КовиВак» общий уровень гибридной иммунности (совмещающей естественную и искусственную) испытуемых к НКИ заметно увеличился, преимущество «Спутник V» представляется еще более выраженным.

Выводы

На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод о том, что вакцинация «Спутник V» дает значительный прирост уровней антител класса IgG к полноформатному S-белку и RBD S-белка SARS-CoV-2 с гарантированным достижением «целевых» значений «защитных» антител (≥ 150 ВАУ/мл) более чем у половины вакцинируемых, тем самым позволяя предполагать выраженный и эффективный ПИО.

Полученные результаты свидетельствуют о приемлемости всех применявшихся нами НР и их соответствии своему назначению, включая и полуколичественные методы. Исследуемые НР показали максимально высокие результаты специфичности (100%) при исследовании большого количества образцов.

Представляется, что полуколичественные НР отечественного производства по-прежнему применимы, как для скрининга НКИ, так и, пусть и ограниченно, для определения эффективности ПИО, что актуально в условиях имеющихся проблем с приобретением продукции ряда зарубежных производителей и возможностей импортозамещения.

Отечественные НР для количественного определения полноформатного S-белка SARS-CoV-2 способны занять достойное место среди диагностических средств в анализе эффективности ПИО. Несомненна перспектива применения доступных НР для ИХЛА из «дружественной» страны, позволяющих проводить тестирование больших объемов биоматериала с достаточно высоким качеством.

Также мы отмечаем очевидную необходимость подобного сравнительного тестирования всех рекомендуемых НР, особенно вносимых в списки подзаконных актов, направленных на борьбу с сохраняющейся опасностью пандемии НКИ.

Список литературы/References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. М., 2022. 233 с. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 dated 22.02.2022. Moscow, 2022. 233 p. (In Russ.)]
2. Извеков А.А., Капто О.В., Хритинин Д.Ф., Тян В.Н., Казаков С.П., Каракозов А.Г., Еремин М.Н., Сластников В.Ю., Молодова А.И., Ханыкин В.С. Применение рефлексотерапевтических методик в лечении транзиторных поствакцинальных реакций после иммунизации от COVID-19 // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2021. № 7. С. 504–510. [Izvekov A.A., Kapto O.V., Khritinin D.F., Tyan V.N., Kazakov S.P., Karakozov A.G., Eremin M.N., Slastnikov V.Yu., Molodova A.I., Khanykin V.S. The use of reflexotherapy techniques in the treatment of transient post-vaccination reactions after immunization against COVID-19. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery (Russia)*, 2021, no. 7, pp. 504–510. (In Russ.)] doi: 10.33920/med-01-2107-02
3. Инструкция для тест-системы компании «Abbott» (декабрь 2020 г.): SARS-CoV-2 IgG II-количественные реагенты для «Architect» (SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit). [Instructions for the «Abbot» test system: SARS-CoV-2 IgG II-quantitative reagents for «Architect»]
4. Казаков С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов (Глава 1) // Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19: руководство / Под ред. И.В. Поддубной. М.: Экон-Информ, 2022. С. 4–26. [Kazakov S.P. Vaccines against new coronavirus infection: mechanisms of action, possibilities of their use in oncohematological patients (Chapter 1). In: Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic: guidelines. Ed. Poddubnaya I.V. Moscow: Ekon-Infom, 2022, pp. 4–26. (In Russ.)]
5. Казаков С.П., Сухоруков А.Л., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю., Путков С.Б. Диагностические возможности иммуноферментного анализа для определения специфических антител классов IgM, IgA, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 // Госпитальная медицина: наука и практика. 2022. Т. 5, № 2. С. 61–68. [Kazakov S.P., Sukhorukov A.L., Alimbarova L.M., Chirkova E.Yu., Putkov S.B. Diagnostic capabilities of enzyme immunoassay for the determination of specific antibodies of Ig M., IgA, IgG classes to SARS-CoV-2 coronavirus. *Gospital'nayameditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice*, 2022, vol. 5, no. 2, pp. 61–68. (In Russ.)] doi: 10.34852/GM3CVKG.2022.63.37.012
6. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Путков С.Б. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «КовиВаком» // Медицинский алфавит. 2022. № 6. С. 18–24. [Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., Putkov S.B. Evaluation of the effectiveness of the humoral immune response after vaccination with “CoviVac”. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet*, 2022, no. 6, pp. 18–24. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24
7. Казаков С.П., Давыдова Н.В., Путков С.Б., Решетняк Д.В., Аристархова И.В. Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников, перенесших COVID-19 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021. Т. 2, № 4 (6). С. 29–37. [Kazakov S.P., Davydova N.V., Putkov S.B., Reshetnyak D.V., Aristarchova I.V. Analysis of the duration and intensity of the humoral immune response in medical workers after COVID-19. *Meditsinskiy vestnik GVKG imeni N.N. Burdenko = Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*, 2021, vol. 2, no. 4 (6), pp. 29–37. (In Russ.)] doi: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29-37
8. Письмо Минздрава России от 29.06.2021 N 30-4/И/2-9825 «О порядке проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» (вместе с «Временными методическими рекомендациями “Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19”»). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/29/2021 No. 30-4/I/2-9825 «On the procedure for vaccination of the adult population against COVID-19» (with «Temporary guidelines “The procedure for vaccination of the adult population against COVID-19”»). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021.]
9. Dom Bourian M.G., Annen K., Huey L., Andersen G., Merkel P.A., Jung S., Dominguez S.R., Knight V. Analysis of COVID-19 convalescent plasma for SARS-CoV-2 IgG using two commercial immunoassays. *J. Immunol. Methods*, 2020, vol. 486: 112837. doi: 10.1016/j.jim.2020.112837
10. Ignatiev S.A., Alekseev I.B., Kazakov S.P., Nam Yu.A., Listratov A.I. Some features of the development of AMD and other diseases of the posterior pole associated with the virus carrier and the novel coronavirus disease COVID-19. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*, 2021, vol. 7, no. 5, pp. 127–137. doi: 10.11648/j.ijcems.20210705.11
11. Dimeglio C., Herin F., Martin-Blondel G., Miedougé M., Izopet J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J. Infect.*, 2022, vol. 84, no. 2, pp. 248–288. doi: 10.1016/j.jinf.2021.09.013
12. Feng S., Phillips D.J., White T., Sayal H., Aley P.K., Bibi S., Dold C., Fuskova M., Gilbert S.C., Hirsch I., Humphries H.E., Jepson B., Kelly E.J., Plested E., Shoemaker K., Thomas K.M., Vekemans J., Villafana T.L., Lambe T., Pollard A.J., Voysey M.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 11, pp. 2032–2040. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1
13. Komissarov A.A., Dolzhikova I.V., Efimov G.A., Logunov D.Y., Mityaeva O., Molodtsov I.A., Naigovzina N.B., Peshkova I.O., Shechblyakov D.V., Volchkov P., Gintsburg A.L., Vasilieva E. Boosting of the SARS-CoV-2-specific immune response after vaccination with single-dose sputnik light vaccine. *J. Immunol.*, 2022, vol. 208, no. 5, pp. 1139–1145. doi: 10.1101/2021.10.26.21265531
14. Khoury D.S., Cromer D., Reynaldi A., Schlub T.E., Wheatley A.K., Juno J.A., Subbarao K., Kent S.J., Triccas J.A., Davenport M.P. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 7, pp. 1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8
15. Luchsinger L.L., Ransegnola B., Jin D., Muecksch F., Weisblum Y., Bao W., George P.J., Rodriguez M., Tricoche N., Schmidt F., Gao C., Jawahar S., Pal M., Schnall E., Zhang H., Strauss D., Yazdanbakhsh K., Hillier C.D., Bieniasz P.D., Hatzioannou T. Serological assays estimate highly variable SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity in recovered COVID-19 patients. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, vol. 58, no. 12: e02005-20. doi: 10.1128/JCM.02005-20

16. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., Grousova D.M., Erokhova A.S., Kovyrshina A.V., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Lubenets N.L., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Morozova L.F., Smolyarchuk E.A., Kryukov E.V., Babira V.F., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10255, pp. 887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
17. Muecksch F., Wise H., Batchelor B., Squires M., Semple E., Richardson C., McGuire J., Clearly S., Furrer E., Greig N., Hay G., Templeton K., Lorenzi J.C.C., Hatzioannou T., Jenks S., Bieniasz P.D. Longitudinal serological analysis and neutralizing antibody levels in coronavirus disease 2019 convalescent patients. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 3, pp. 389–398. doi: 10.1093/infdis/jiaa659
18. Meschi S., Colavita F., Bordi L., Matusali G., Lapa D., Amendola A., Vairo F., Ippolito G., Capobianchi M.R., Castilletti C.; INMICovid-19 laboratory team. Performance evaluation of Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG immunoassay in comparison with indirect immunofluorescence and virus microneutralization test. *J. Clin. Virol.*, 2020, vol. 129: 104539. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104539
19. Rossi A.H., Ojeda D.S., Varese A., Sanchez L., Gonzalez Lopez Ledesma M.M., Mazzitelli I., Alvarez Juliá A., Oviedo Rouco S., Pallarés H.M., Costa Navarro G.S., Rasetto N.B., Garcia C.I., Wenker S.D., Ramis L.Y., Bialer M.G., de Leone M.J., Hernando C.E., Sosa S., Bianchimano L., Rios A.S., Treffinger Cienfuegos M.S., Caramelo J.J., Longueira Y., Laufer N., Alvarez D.E., Carradori J., Pedrozza D., Rima A., Echegoyen C., Ercole R., Gelpi P., Marchetti S., Zubieta M., Docena G., Kreplak N., Yanovsky M., Geffner J., Pifano M., Gamarnik A.V. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell. Rep. Med.*, 2021, vol. 2, no. 8: 100359. doi: 10.1016/j.xcr.2021.100359
20. Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A., Haagmans B.L., Lamers M.M., Okba N., van den Akker J.P.C., Endeman H., Gommers D.A.M.P.J., Cornelissen J.J., Hoek R.A.S., van der Eerden M.M., Hesselink D.A., Metselaar H.J., Verbon A., de Steenwinkel J.E.M., Aron G.I., van Gorp E.C.M., van Boheemen S., Voermans J.C., Boucher C.A.B., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., Geurtsvankessel C., van der Eijk A.A. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Comm.*, 2021, vol. 12, no. 1: 267. doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4

Авторы:

Казаков С.П., д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия; начальник центра клинической лабораторной диагностики — главный лаборант ФГБУ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Россия;

Решетняк Д.В., к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований ФГБУ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Россия;

Давыдова Н.В., врач клинической лабораторной диагностики отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований ФГБУ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Россия;

Ефимушкина О.А., к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, зав. лабораторным отделом ГБУЗ Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Путков С.Б., зав. отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований, врач клинической лабораторной диагностики центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Россия.

Authors:

Kazakov S.P., DSc (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Academic Educational Center of Fundamental and Translation Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Head of Center for Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Reshetnyak D.V., PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Clinical and Infectious-Immunological Research, Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Davydova N.V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Clinical and Infectious-Immunological Research, Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Efimushkina O.A., PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory Department, Diagnostic Clinical Center No.1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation;

Putkov S.B., Head of the Department of Clinical and Infectious-Immunological Research of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 10.06.2022
Отправлена на доработку 20.08.2022
Принята к печати 19.03.2023

Received 10.06.2022
Revision received 20.08.2022
Accepted 19.03.2023