

# ПОДДЕРЖАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ К ВИРУСУ SARS-CoV-2 В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ



А.П. Топтыгина<sup>1,3</sup>, З.Э. Афридонова<sup>1</sup>, Р.Ш. Закиров<sup>2</sup>, Е.Л. Семикина<sup>2,4</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

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

**Резюме.** Вопрос о продолжительности и эффективности постинфекционного иммунитета к SARS-CoV-2 и сопоставление его с поствакцинальным остается в центре изучения многих исследователей. Целью работы было исследование продолжительности поддержания постинфекционного и поствакцинального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, а также формирование гибридного (вакцинация после перенесенной инфекции) и прорывного (повторное заболевание или заболевание после вакцинации) иммунитета в условиях продолжающейся пандемии. Обследованы 1–6 раз 107 взрослых, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме, спустя 3–18 месяцев после заболевания, и 30 человек, привитых двукратно вакциной «Спутник V». Антитела к вирусу SARS-CoV-2 определяли методом ИФА на тест-системах «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ». Авидность антител определяли с помощью дополнительной инкубации с денатурирующим раствором и без него. Мононуклеары выделяли из крови методом градиентного центрифугирования, инкубировали с S-белком коронавируса и без него 20 ч, окрашивали флуоресцентно-мечеными антителами и подсчитывали процент CD8<sup>high</sup>CD107a<sup>+</sup> на цитометре FACSCanto II. Показано, что в группе переболевших и привитых уровень специфических к вирусу антител снижался более выражено у лиц с изначально высоким гуморальным ответом, но после 9-и месяцев снижение замедлялось и выходило на плато. Авидность антител поднималась до 50% и сохранялась 18 мес. Клеточный иммунитет у переболевших не менялся на протяжении 1,5 лет, а у привитых постепенно снижался после 6 мес., но оставался на детектируемом уровне. После ревакцинации привитых отмечен значимый подъем уровня антител, авидности до 67,6% и клеточного иммунитета до исходного уровня. Гибридный иммунитет оказался значимо более высоким, чем постинфекционный и поствакцинальный. Уровень антител возрос до 1218,2 BAU/мл, авидность — до 69,85%, а клеточный иммунитет — до 9,94%. Прорывной иммунитет был значимо выше, чем после первого заболевания. Уровень антител поднялся до 1601 BAU/мл, авидность — до 81,6%, клеточный иммунитет — до 13,71%. На примере динамического наблюдения за четырьмя лицами, перенесшими COVID-19, показано, что в условиях продолжающейся пандемии и активной мутации коронавируса происходит естественное бустирование, как бессимптомно, так и в результате легкой повторной инфекции, что препятствует исчезновению гуморального и клеточного иммунитета, специфичного к SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, антитела, вакцинация, гибридный иммунитет, клеточный иммунитет, прорывной иммунитет.

## Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна  
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,  
ФБУН Московский НИИ 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., Афридонова З.Э., Закиров Р.Ш., Семикина Е.Л.  
Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2  
в условиях пандемии // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1.  
С. 55–66. doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009

## Citation:

Toptygina A.P., Afridonova Z.E., Zakirov R.Sh., Semikina E.L. Maintaining  
immunological memory to the SARS-CoV-2 virus during COVID-19 pandemic //  
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023,  
vol. 13, no. 1, pp. 55–66. doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009

## MAINTAINING IMMUNOLOGICAL MEMORY TO THE SARS-CoV-2 VIRUS DURING COVID-19 PANDEMIC

Toptygina A.P.<sup>a,c</sup>, Afridonova Z.E.<sup>a</sup>, Zakirov R.Sh.<sup>b</sup>, Semikina E.L.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

<sup>d</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The question on the duration and effectiveness of post-infection vs post-vaccination SARS-CoV-2 immunity remains in the focus of numerous studies. The aim of the work was to examine the duration of maintained post-infection and post-vaccination SARS-CoV-2 immunity as well as formation of hybrid (vaccination after infection) and breakthrough (repeated disease or disease after vaccination) immunity in the context of an ongoing COVID-19 pandemic. 107 adults with mild or moderate COVID-19 3–18 months after the disease and 30 subjects vaccinated twice with the Sputnik V vaccine were examined 1–6 times. Antibodies against SARS-CoV-2 virus were determined by ELISA on the "SARS-CoV-2-IgG quantitative-ELISA-BEST" test systems. The antibody avidity was measured by additional incubation with and without denaturing solution. Mononuclear cells were isolated from blood by gradient centrifugation, incubated with and without coronavirus S-protein for 20 hours, stained with fluorescently labeled antibodies, and the percentage of CD8<sup>high</sup>CD107a<sup>+</sup> was counted using FACSCanto II cytometer. It was shown that in the group of convalescent and vaccinated subjects, the level of virus-specific antibodies decreased more deeply in individuals with initially high humoral response, but 9 months later the decrease slowed down and reached a plateau. The antibody avidity rose up to 50% and persisted for 18 months. Cellular immunity in recovered patients did not change for 1.5 years, while in vaccinated patients it gradually decreased 6 months later, but remained at detectable level. After revaccination, a significant increase in the level of antibodies, avidity up to 67.6% and cellular immunity returned to the initial level were noted. Hybrid immunity turned out to be significantly higher than post-infection and post-vaccination immunity. The level of antibodies increased to 1218.2 BAU/ml, avidity — to 69.85%, and cellular immunity — to 9.94%. Breakthrough immunity was significantly higher than that after the first disease. The level of antibodies rose to 1601 BAU/ml, avidity — up to 81.6%, cellular immunity — up to 13.71%. Using dynamic observation of four COVID-19 convalescents, it has been shown that in the context of the ongoing pandemic and active coronavirus mutation, natural boosting occurs both asymptotically and as a result of a mild re-infection, which prevents disappearance of SARS-CoV-2 humoral and cellular immunity.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, antibodies, vaccination, hybrid immunity, cellular immunity, breakthrough immunity.

Вспышка неизвестного ранее заболевания, вызванная новым коронавирусом, названным SARS-CoV-2, в Ухане в декабре 2019 г., обернулась пандемией COVID-19. Поскольку это была новая коронавирусная инфекция, в начале пандемии отсутствовали тест-системы как для определения самого вируса, так и антител против него. Экстренная разработка и использование «сырых» тест-систем приводили к парадоксальным заявлениям о том, что IgG-антитела появляются раньше, чем IgM, или что антитела исчезают спустя 1–2 месяца после начала заболевания [28]. По мере повышения качества тест-систем эти «открытия» потеряли актуальность, однако возник вопрос о сопоставлении результатов многих десятков, если не сотен тест-систем, выраженных в разных единицах [2, 18]. Эта проблема была решена с введением единиц измерения антител на основе единого стандарта: BAU/мл (Biding Antibody Units; First WHO International Standard for anti-SARS-CoV immunoglobulin (human), NIBSC code: 20/136). Однако даже хорошо налаженная система тестирования не позволяет ответить на вопрос, сколько человек перенесло COVID-19. По дан-

ным ВОЗ эта цифра составляет более 550 млн человек. Тем не менее независимые исследования приводят к выводу, что уже в начале 2022 г. около половины населения Земли перенесла это заболевание [21]. Вопрос о продолжительности и эффективности натурального иммунитета (полученного в результате инфекции) остается в центре изучения многими исследователями [19, 27, 34]. Первоначально сообщалось о поддержании иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в течение 6 [38], 9 и более месяцев [6, 15, 25]. Появление в 2021 г. сразу нескольких вакцин против вируса SARS-CoV-2 вызвало всплеск исследований поствакцинального иммунитета [3, 4, 17, 21]. Появившиеся сообщения о быстром истощении поствакцинального иммунитета в считанные месяцы потребовало введения бустерных доз вакцины [14, 20, 32]. При этом сам вирус SARS-CoV-2 постоянно мутировал, вызывая резкие подъемы заболеваемости в мире за счет  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - и  $\theta$ -вариантов. Было показано, что омикрон способен «прорывать» имевшийся иммунитет к коронавирусу [10].

В связи с вышеизложенным, целью работы было исследование продолжительности под-

держания постинфекционного и поствакцинального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, а также формирования гибридного (вакцинация после перенесенного заболевания) и прорывного (повторное заболевание или заболевание после вакцинации) иммунитета в условиях продолжающейся пандемии.

## Материалы и методы

В исследование были включены 107 взрослых (возраст 18–73 года), перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме, имевших медицинское заключение о перенесенном заболевании, подтвержденное положительным ПЦР-анализом на вирус SARS-CoV-2, спустя 3–18 месяцев после заболевания, и 30 человек, привитых двукратно вакциной «Спутник V». Эти люди были обследованы от 1 до 6 раз на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2 и клеточный иммунитет к нему. Исследования проводили с декабря 2020 г. по апрель 2022 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (протокол № 58), обследованные подписывали информированное согласие. Биологический материал получали из локтевой вены в две вакуумные пробирки в объеме 4 мл каждая: с гепарином — для исследования клеточного иммунитета и с активатором свертывания и гелем — для выделения сыворотки крови для оценки гуморального иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2.

Сыворотку крови, полученную центрифугированием разливали в пробирки типа эппендорф и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до исследования. Антитела, специфичные к вирусу SARS-CoV-2 определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Авидность антител определяли, используя тот же набор в нашей модификации, поскольку нет сертифицированного набора для определения авидности антител к антигенам вируса SARS-CoV-2. Для этого каждую исследуемую сыворотку вносили в лунки двух соседних стрипов. После инкубации и отмывки лунок, согласно протоколу производителя, в лунки первого стрипа добавляли 200 мкл физиологического раствора, в лунки второго стрипа добавляли 200 мкл денатурирующего раствора мочевины и инкубировали 10 мин при комнатной температуре, затем отмывали троекратно. Растворы были взяты из набора для определения авидности антител к кори «Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG» (Euroimmun, Германия), а время инкубации — из инструкции к этому набору. Затем выполняли все процедуры согласно протоколу к набору «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ».

Выделение мононуклеаров периферической крови проводили в стерильных условиях на градиенте плотности ( $\rho = 1,077$ ; ООО «ПанЭко», Россия) и отмывали от тромбоцитов. Суспензию клеток в среде RPMI-1640 с добавлением 2мМ L-глутамина, гентамицина и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «ПанЭко», Россия) вносили в количестве  $3 \times 10^5$  в лунки 96-луночной стерильной панели, добавляли раствор моненсина в конечной концентрации 10 мкМ и моноклональные антитела к антигену CD107a-PE-Cy5 в конечном разведении 1:100 (контрольная проба), конечный объем в лунке составил 200 мкл. В опытной пробе делали все то же самое, но использовали лунки 96-луночной панели от набора для определения антител к S-белку вируса методом ИФА «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), где на дно лунок сорбирован тример S-белка коронавируса, согласно инструкции производителя. Перед началом эксперимента лунки от ИФА-набора были простерилизованы с помощью ультрафиолетового облучения 30 мин. Подготовленные пробы инкубировали 20 ч при  $37^{\circ}\text{C}$  во влажной атмосфере и 5%  $\text{CO}_2$ , затем переносили в пробирки для цитофлуорометрии, отмывали раствором CellWash (300g 5 мин) и окрашивали антителами к антигену CD8-FITC 20 мин в темноте при  $4^{\circ}\text{C}$ . После повторной отмывки в тех же условиях, проводили иммунофенотипирование с помощью проточного цитометра BD FACS Canto II (технологии и программное обеспечение Becton Dickinson, США). Выделяли гейт лимфоцитов высокоэкспрессирующих антиген CD8 ( $\text{CD8}^{\text{high}}$ ), а в нем определяли процент клеток  $\text{CD8}^{\text{high}}\text{CD107a}^+$ , представляющих собой цитотоксические Т-лимфоциты, распознавшие S-белок коронавируса и ответившие на такое распознавание атакой с помощью цитотоксических гранул. Границей между отсутствием и наличием специфического клеточного иммунитета считали уровень 1%.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке. Было проведено исследование на нормальность распределения методом Колмогорова–Смирнова. Количество антител выражали в ВАУ/мл. Уровень антител представлен в виде медианы (1–3 квартиль). Для вычисления авидности 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 расчета авидности и оценки клеточного иммунитета представлены в виде средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm SE$ ). Корреляции оценивали методом Пирсона. Различия при  $p < 0,05$  считали значимыми.

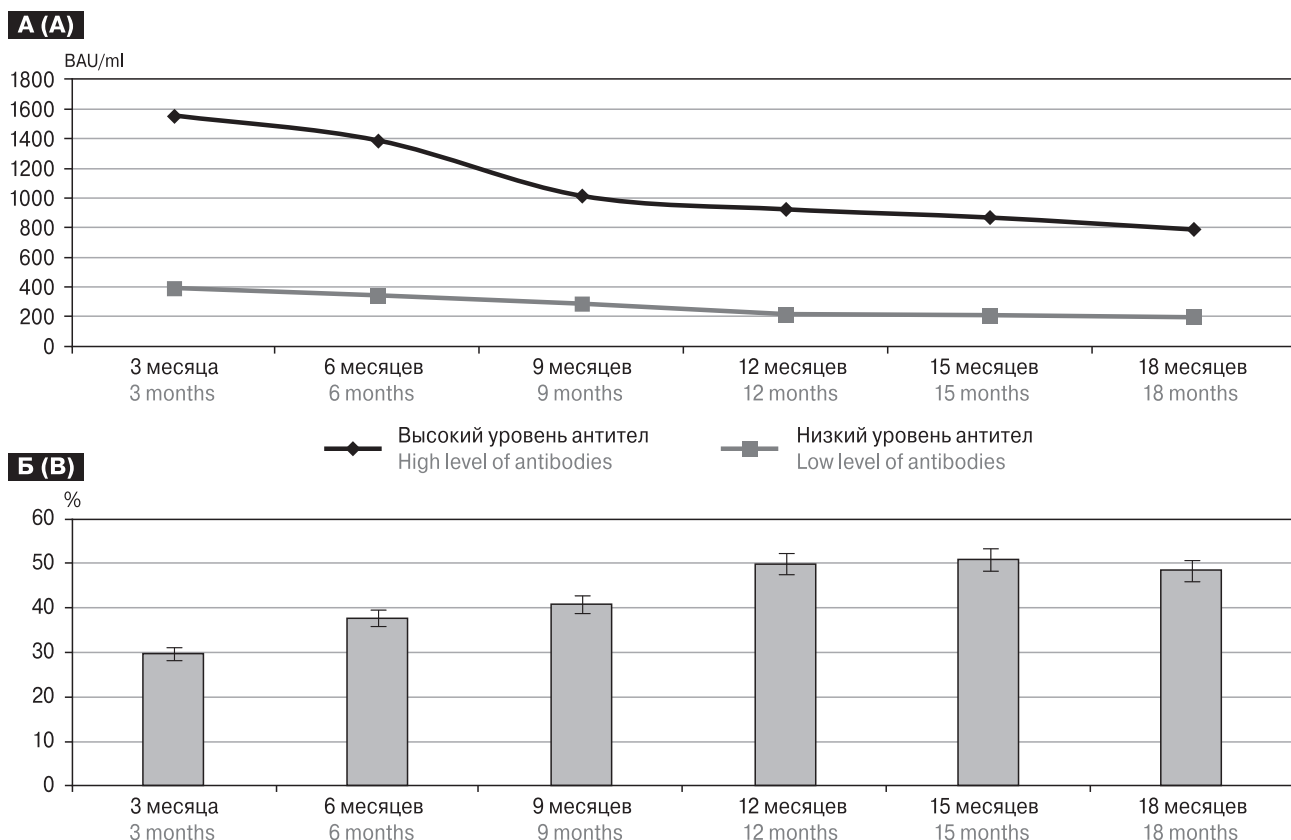
## Результаты

При поперечном исследовании когорты переболевших COVID-19 были получены следующие результаты: через 3 мес. от начала заболевания медиана уровня антител в сыворотке крови была 978 (336–1592) ВАУ/мл, через 6 мес. — 883 (335–1323) ВАУ/мл, через 9 мес. — 672 (276–1009) ВАУ/мл и через 12 мес. — 560 (189–867) ВАУ/мл. Из приведенных результатов видно, что уровень антител со временем постепенно снижался, но даже через год оставался достаточно высоким. Следует отметить, что на момент исследования защитным уровнем считали 150 ВАУ/мл, а потом 300 ВАУ/мл, то есть средний уровень антител можно было расценить как защитный даже через год после заболевания.

В продольное исследование когорты переболевших COVID-19 были включены 38 человек, которые были обследованы 3–6 раз через 3–18 мес. от начала заболевания. По уровню антител в сыворотке крови удалось выделить группу с высоким уровнем антител к вирусу SARS-CoV-2 (23 человека — 60,5%) и низким уровнем

таких антител (15 человек — 39,5%). Полученные результаты представлены на рис. 1А. Из рисунка видно, что в группе с высоким уровнем IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 средний уровень составил 1586 (1154–1896) ВАУ/мл. В сроке от 3 до 9 месяцев после начала заболевания снижение антител было более выражено, а затем этот процесс замедлился. В группе с низким уровнем антител (390 (269–434) ВАУ/мл) наблюдалась аналогичная тенденция, а на сроке 1 год от заболевания уровень антител вышел на плато. Различия между группами были значимыми ( $p < 0,05$ ). На рис. 1Б представлена avidность антител к вирусу SARS-CoV-2 на тех же сроках исследования. Из рисунка видно, что avidность нарастала с течением времени с 29,7% в 3 мес. до 50% в 12 мес. и оставалась на этом уровне в следующие полгода. Avidность антител не коррелировала с уровнем антител против вируса SARS-CoV-2.

Оценка клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 (табл. 1) позволила также выделить группу с высоким уровнем  $10,19 \pm 0,93\%$  (20 человек — 52,6%) и низким уровнем  $3,9 \pm 0,37\%$  (18 человек — 47,4%) ответа.



**Рисунок 1. Гуморальный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19**

Figure 1. Humoral immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein in COVID-19 convalescents

**Примечание.** А. Изменение уровня IgG-антител в зависимости от времени, прошедшего после заболевания.

Б. Изменение avidности антител в зависимости от времени, прошедшего после заболевания.

Note. A. Change in the level of IgG antibodies depending on the time after the disease. B. Change in antibody avidity depending on the time after the disease.



**Таблица 1. Клеточный иммунитет (процент CD8<sup>hi</sup>CD107a<sup>+</sup> от CD8<sup>hi</sup>) к S-белку вируса SARS-CoV-2 после заболевания COVID-19 при продольном исследовании когорты (M±SE)**Table 1. Longitudinal cohort study assessing cellular immunity (percentage of CD8<sup>hi</sup>CD107a<sup>+</sup> out of CD8<sup>hi</sup> PBMCs) to SARS-CoV-2 virus S-protein after COVID-19 disease (M±SE)

	Через 3 мес. After 3 months	Через 6 мес. After 6 months	Через 9 мес. After 9 months	Через 12 мес. After 12 months	Через 15 мес. After 15 months	Через 18 мес. After 18 months
<b>Высокий уровень</b> High level	10,19±0,93	10,63±0,97	10,15±0,88	10,05±0,85	10,82±1,01	10,54±0,95
<b>Низкий уровень</b> Low level	3,9±0,37	4,63±0,47	4,4±0,43	3,85±0,39	4,1±0,39	4,15±0,41

Разделение на группы провели на уровне 6%, различия между группами были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Интересно, что на протяжении 1,5 лет наблюдения уровни клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 не менялись, тогда как уровни антител у тех же людей за это время значимо снизились.

При обследовании 30 человек, не болевших прежде COVID-19 и дважды привитых вакциной «Спутник V», также удалось выделить группу с высоким (1563 [840–1825]) BAU/мл — 16 человек (53,3%) и низким (432 [293–456]) BAU/мл — 14 человек (46,7%) — уровнем антител к вирусу SARS-CoV-2, различия по уровню антител были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). У привитых наблюдалась тенденция, аналогичная переболевшим COVID-19. В группе с высоким уровнем антител снижение этого уровня происходило более выражено, чем в группе с исходно низким уровнем антител, а после 9 месяцев в обеих группах уровень антител выходил на плато (рис. 2А). На рис. 2Б представлена avidность антител у привитых. Из рисунка видно, что avidность антител нарастала с 32,5% через 3 мес. после прививки до 47,3% через 1 год после прививки. В группе привитых avidность также не коррелировала с уровнем антител к вирусу SARS-CoV-2.

Через 12 мес. после первичной вакцинации 23 человека из этой группы были ревакцинированы «Спутник Лайт». Через 3 мес. после этого уровень антител в группе с исходно высоким уровнем возрос с 771 до 1368 BAU/мл, а в группе с исходно низким уровнем — с 156 до 476 BAU/мл. При этом avidность, независимо от уровня антител, повысилась с 47,3 до 67,6% (см. рис. 2). Различия, как по уровням антител, так и по avidности до и после ревакцинации, оказались значимыми ( $p < 0,05$ ).

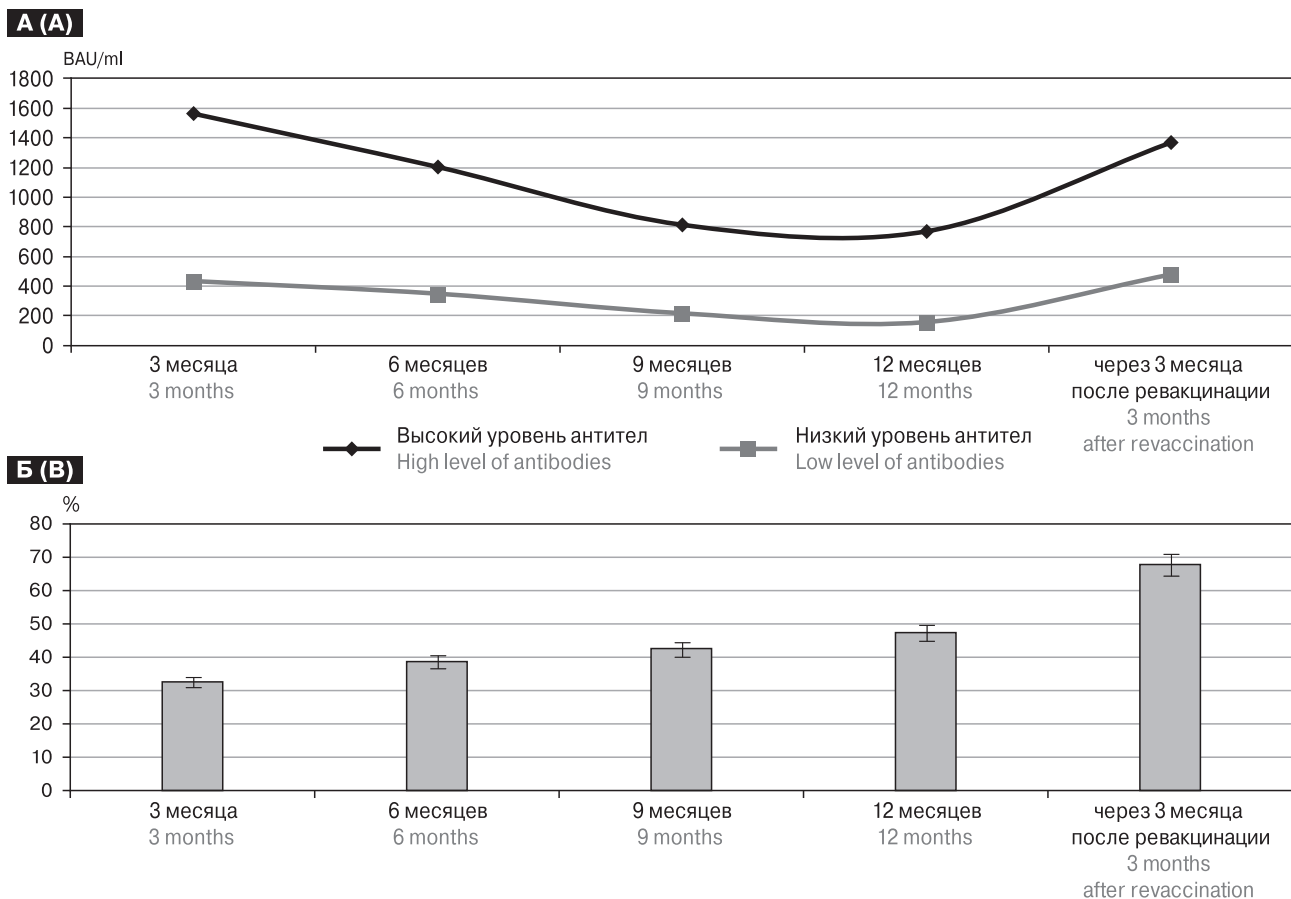
Анализируя клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 у привитых вакциной «Спутник V» (табл. 2), выделили группу с высоким уровнем 11,19±1,03% — 17 человек (56,7%) и низким уровнем 4,41±0,42% ответа на S-белок вируса SARS-CoV-2 — 13 человек (43,3%), различия между группами были значимыми ( $p < 0,05$ ).

Уровень клеточного иммунитета в группе привитых постепенно снижался в течение года после вакцинации и на сроках в 9 и 12 мес. значимо отличался от исходного уровня ( $p < 0,05$ ), однако держался на детектируемом уровне и не исчезал даже в группе с исходно низким уровнем ответа. Через 3 мес. после ревакцинации «Спутник Лайт» уровень клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 значимо возрос в обеих группах ( $p < 0,05$ ), по сравнению с уровнем до ревакцинации, в группе с высоким уровнем с 7,67±0,80 до 10,98±0,97%, а с низким уровнем — с 3,24±0,33 до 5,19±0,41%, и значимо не отличался от уровня через 3 мес. после первой вакцинации.

Из группы переболевших COVID-19, находившихся под наблюдением, 27 человек были дважды привиты вакциной «Спутник V» через 6–12 мес. после заболевания. Формирующийся в таких случаях иммунитет принято называть гибридным, поскольку первичный иммунный ответ формировался на дикий штамм вируса, а вторичный ответ — на вакцинный штамм. На рис. 3А сопоставлены уровни антител в группе 30 привитых (707,7 BAU/мл), и 27 переболевших COVID-19 (972,6 BAU/мл), а также у этих же 27 человек через 3 мес. после вакцинации «Спутник V» (1218,2 BAU/мл). Также показано изменение уровня avidности. У привитых и переболевших эти уровни не превышали 50%, тогда как в группе с гибридным иммунитетом avidность возросла до 69,85%. Различия в уровне антител и avidности до и после вакцинации оказались значимыми ( $p < 0,05$ ).

На рис. 3Б представлены соответствующие результаты по оценке клеточного иммунитета. Из рисунка видно, что поствакцинальный и постинфекционный клеточный иммунитет в этих группах практически не различались (7,77±0,68 и 8,20±0,73%), тогда как гибридный иммунитет оказался значимо выше — 9,94±0,75% ( $p < 0,05$ ).

Из группы переболевших COVID-19 в 2020–2021 гг. 32 человека повторно переболели COVID-19 (штамм омикрон) в январе–феврале 2022 г. У них также был исследован гумораль-



**Рисунок 2. Гуморальный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 у привитых «Спутник V»**

Figure 2. Humoral immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein in “Sputnik V” vaccinated subjects

**Примечание.** А. Изменение уровня IgG-антител в зависимости от времени, прошедшего после прививки. Б. Изменение avidности антител в зависимости от времени, прошедшего после прививки.

Note. A. Change in IgG antibody level depending on the time after vaccination. B. Changing in antibody avidity depending on the time after vaccination.

ный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 (рис. 4А). Такой вид иммунитета принято называть прорывным, поскольку новый штамм вируса «прорвал» иммунную защиту, сформированную после первого заболевания. Из рисунка видно, что в этой группе переболевших сохранялся достаточно высокий уровень антител к вирусу SARS-CoV-2 (719 BAU/мл). Однако штамм омикрон сильно отличается от предыдущих штаммов, поэтому способен преодолеть иммунную защиту. После повторного заболевания COVID-19, которое протекало в легкой форме, уровень антител значимо возрос до 1601 BAU/мл ( $p < 0,05$ ). Авидность антител также значимо возросла с 50 до 81,6% ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении постинфекционного и прорывного клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 (рис. 4Б) видно, что прорывной клеточный иммунитет ( $13,71 \pm 1,07\%$ ) в той же группе обследованных значимо превышает ( $p < 0,05$ ) клеточный иммунитет, возникший после первого заболевания ( $8,38 \pm 0,83\%$ ).

Следует отметить, что все описанные в данной статье исследования гуморального и клеточного иммунитета к новому коронавирусу проводили на фоне продолжавшейся пандемии COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 не только свободно циркулировал в популяции, но и активно мутировал, что приводило к естественному бустированию и повторным заболеваниям, поэтому нельзя с точностью сказать, как долго поддерживался бы иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 при отсутствии циркуляции возбудителя. В качестве примера, подтверждающего эту мысль, приведем результаты динамического наблюдения за четырьмя переболевшими COVID-19 в сентябре 2020 г. Реконвалесценты № 1 и № 2 перенесли инфекцию средней тяжести, а реконвалесценты № 3 и № 4 — в легкой форме. Через 3 мес. после начала заболевания (декабрь 2020 г.) реконвалесценты № 1, № 2 и № 3 сформировали IgG-антитела к S-белку вируса SARS-CoV-2 высокого уровня, а реконвалесцент № 4 — низкого (214 BAU/мл), но защитного уровня, поскольку

ку на тот момент защитным уровнем считали 150 BAU/мл (рис. 5А). Еще через 3 мес., в марте 2021 г., у всех наблюдаемых лиц отмечено снижение уровня антител разной степени выраженности. В мае 2021 г. реконвалесцент № 1 имел контакт без каких-либо клинических проявлений с заболевшим COVID-19 средней тяжести, и в июне 2021 г. мы видим на графике повышение

уровня антител — бессимптомное бустирование. Реконвалесцент № 3 также в мае совместно проживал и ухаживал за заболевшим COVID-19 родственником, и в июньском тесте видно резко выраженное бустирование, также протекавшее бессимптомно. Реконвалесцент № 2 контактов не имел, и уровень его антител продолжал снижаться, а реконвалесцент № 4 имел контакт с ин-

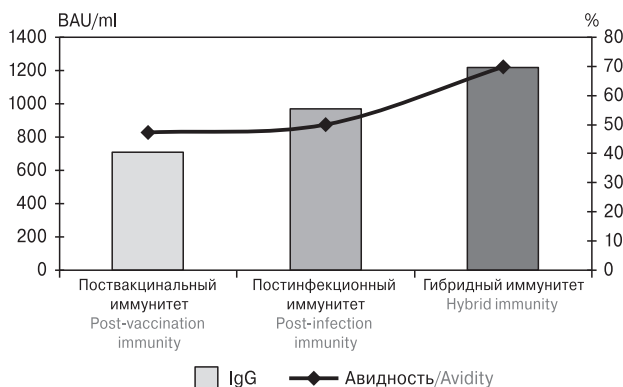
**Таблица 2. Клеточный иммунитет (процент CD8<sup>hi</sup>CD107a<sup>+</sup> от CD8<sup>hi</sup>) к S-белку вируса SARS-CoV-2 после первой прививки «Спутник V» и у ревакцинированных (M±SE)**

Table 2. Cellular immunity (percentage of CD8<sup>hi</sup>CD107a<sup>+</sup> from CD8<sup>hi</sup>) to SARS-CoV-2 virus S-protein after the first “Sputnik V” vaccination and in revaccinated subjects (M±SE)

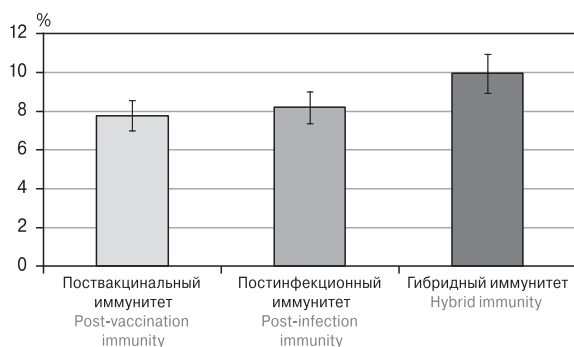
	Через 3 мес. After 3 months	Через 6 мес. After 6 months	Через 9 мес. After 9 months	Через 12 мес. After 12 months	Через 3 мес. после ревакцинации 3 months after revaccination
<b>Высокий уровень</b> High level	11,19±1,03	9,92±0,94	8,38±0,91*	7,67±0,80*	10,98±0,97 <sup>#</sup>
<b>Низкий уровень</b> Low level	4,41±0,42	3,9±0,40	3,3±0,38*	3,24±0,33*	5,19±0,41 <sup>#</sup>

**Примечание.** \*p < 0,05 по сравнению с уровнем через 3 месяца после прививки; <sup>#</sup>p < 0,05 по сравнению с уровнем перед ревакцинацией.  
Note. \*p < 0.05 compared to the level 3 months after vaccination; <sup>#</sup>p < 0.05 compared to the level before revaccination.

### А (А)



### Б (Б)



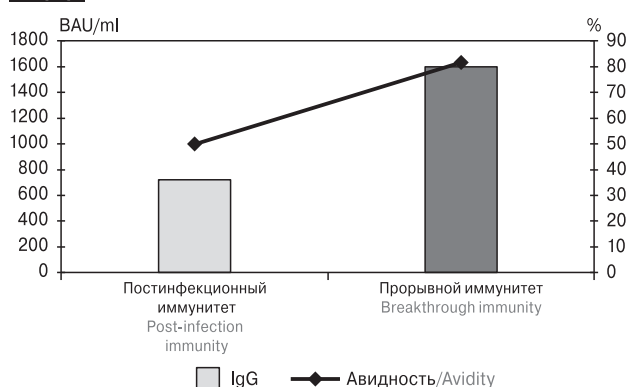
**Рисунок 3. Сопоставление поствакцинального, постинфекционного и гибридного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2**

Figure 3. Comparison of post-vaccination, post-infection and hybrid immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein

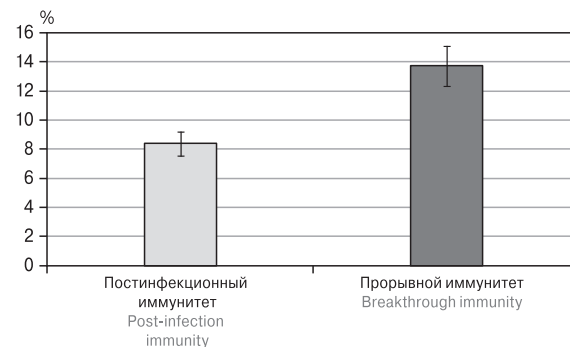
**Примечание.** А. Гуморальный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2. Б. Клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2.

Note. A. Humoral immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein. B. Cellular immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein.

### А (А)



### Б (Б)



**Рисунок 4. Сопоставление постинфекционного и прорывного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2**

Figure 4. Comparison of post-infection and breakthrough immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein

**Примечание.** А. Гуморальный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2. Б. Клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2.

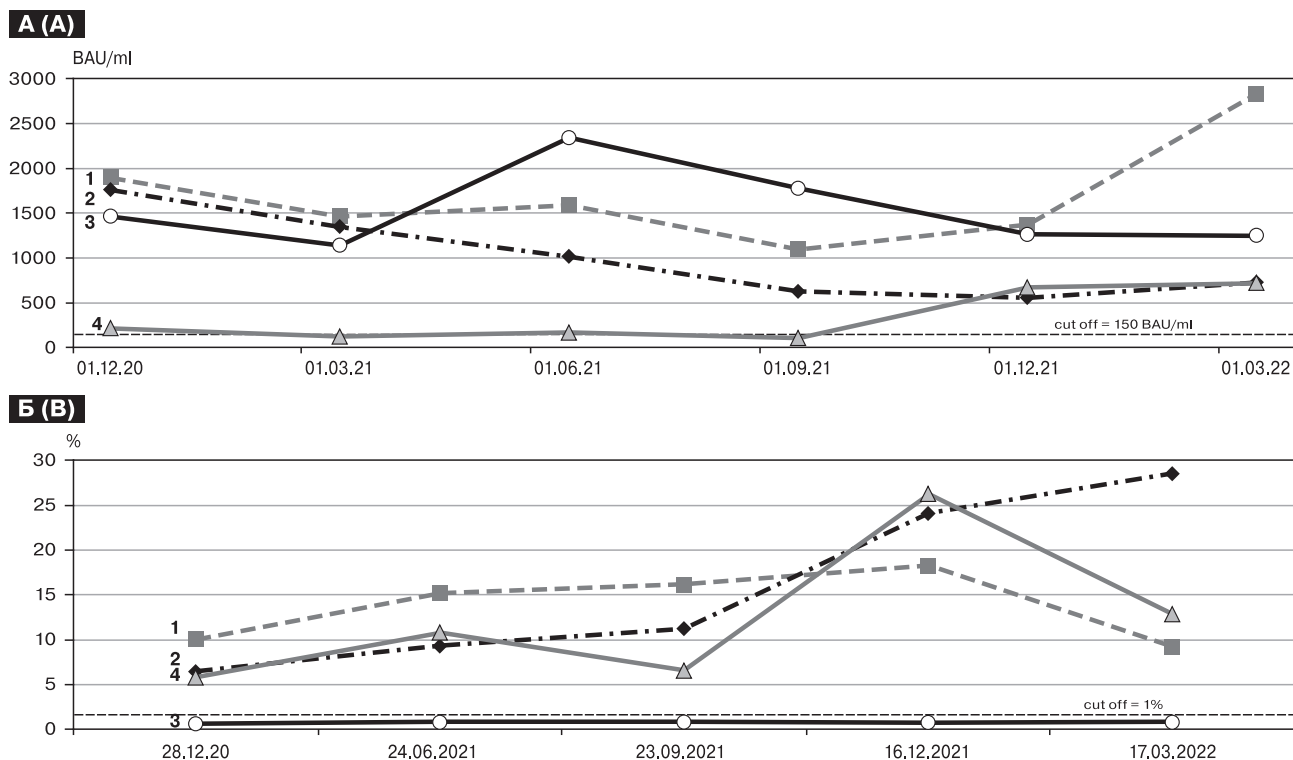
Note. A. Humoral immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein. B. Cellular immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein.

фицированными, и у него тоже выявлен подъем антител со 120 до 164 BAU/мл. Далее у всех четырех наблюдаемых в отсутствии контактов с вирусом снова было отмечено снижение уровня антител. У реконвалесцента № 3 с декабря 2021 г уровень антител вышел на плато, реконвалесцент № 4 в ноябре 2021 г. перенес повторное заболевание в легкой форме, вызванное δ-штаммом коронавируса, и ответил резким подъемом антител до 668 BAU/мл. У контактировавшего с ним реконвалесцента № 1 отмечено бессимптомное бустирование, а у реконвалесцента № 2, также имевшего контакт с № 4, уровень антител практически не изменился. В начале февраля 2022 г. реконвалесцент № 1 перенес в легкой форме повторное заболевание, вызванное штаммом омикрон, и ответил подъемом уровня антител до 2826 BAU/мл. Контактировавший с ним реконвалесцент № 2 также переболел в легкой форме, уровень его антител возрос с 555 до 668 BAU/мл. Реконвалесцент № 4 также контактировал с заболевшими и продемонстрировал бессимптомный бустер-эффект до 720 BAU/мл. Клеточный иммунитет этих четырех наблюдаемых вел себя несколько иначе (рис. 5Б). Прежде всего обращает на себя внимание, что

у реконвалесцента № 3 клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 вообще не сформировался. У реконвалесцента № 1 уровень клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 прогрессивно нарастал с 10,05% в декабре 2020 г. до 18,26% в декабре 2021 г., по-видимому, из-за повторных встреч с вирусом и снизился до 9,19% после заболевания, вызванного штаммом омикрон. У наблюдаемых № 2 и № 4 отмечен резкий подъем уровня клеточного иммунитета после контакта с δ-штаммом коронавируса. Интересно, что у реконвалесцента № 2 уровень клеточного иммунитета продолжил подниматься и после перенесенного заболевания, вызванного штаммом омикрон, достиг уровня 28,54%, а у наблюдаемого № 4, наоборот, после контакта с этим штаммом клеточный иммунитет снизился с 26,29 до 12,86%.

### Обсуждение

В нашем исследовании было показано, что у переболевших COVID-19 уровень IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 постепенно снижается, при этом у тех, кто сформировал высокий уровень антител такое снижение идет



**Рисунок 5. Сопоставление динамики иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 у четырех человек, перенесших COVID-19 в сентябре 2020 г.**

Figure 5. Comparison time-dependent immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein in four convalescent COVID-19 subjects in September 2020

**Примечание.** А. Гуморальный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2. Б. Клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2.

Note. A. Humoral immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein. B. Cellular immunity to SARS-CoV-2 virus S-protein.



интенсивнее, чем в группе с низким уровнем гуморального ответа. Тем не менее на сроке после 9 мес. от перенесенного заболевания такое снижение замедляется, и уровень антител выходит на плато, а не исчезает совсем, как думали ранее. Аналогичные результаты были получены и другими группами исследователей [1, 25, 36], что подтверждает не случайность такого хода событий. Интересно, что avidность антител возрастала до 50% и оставалась на этом уровне без дополнительной антигенной стимуляции. Важно, что уровень клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 практически не менялся в течение 1,5 лет после перенесенного заболевания. Это свидетельствует о том, что поддержание гуморального и клеточного звена иммунологической памяти происходит независимо друг от друга.

В группе вакцинированных «Спутник V» динамика гуморального иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 была сопоставима с таковой у переболевших, а клеточный ответ значительно снижался на сроках более 6 мес. от вакцинации, хотя и не исчезал совсем. В западной литературе на примере вакцин, произведенных фирмами «Pfizer» и «Moderna», показано, что после вакцинации формируются только короткоживущие плазмоциты, поэтому после высокого подъема уровня антител после прививки этими вакцинами, возникает достаточно быстрый его спад [29, 37]. Однако эти вакцины основаны на мРНК-технологии, тогда как «Спутник V» — это векторная вакцина, она в большей степени имитирует вирусную атаку. Исследования, посвященные продолжительности поствакцинального иммунитета у привитых «Спутник V», выявляли высокий уровень IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 спустя 6 и более месяцев после прививки [1, 4]. Ревакцинация через 12 мес. после первичной вакцинации индуцировала значимый подъем уровня антител и их avidности до 67,6%, что отмечали и другие исследователи [1]. Уровень клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 значительно возрос после ревакцинации и вернулся к изначальному уровню.

При изучении формирования гибридного иммунитета (вакцинация ранее переболевших людей) выявлен значимый подъем уровня антител, их avidности и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [1, 9, 15]. Более того, на примере вакцин на основе мРНК было показано, что снижение уровня антител при гибридном иммунитете идет существенно медленнее, чем у привитых, что обусловлено, по-видимому, наличием также и долгоживущих плазмоцитов после перенесенного заболевания [15, 26]. Уровень клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 при

гибридном иммунитете также оказался значительно выше, чем при поствакцинальном и постинфекционном. Похожие результаты были показаны при оценке гибридного иммунитета на основе мРНК-вакцин [30, 31], хотя способ оценки клеточного иммунитета был несколько иной.

Формирование прорывного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 связано с активными мутациями коронавируса от Уханьского штамма, с которого все началось, через B.1.1.7 (альфа), B.1.351 (бета), P.1 (гамма), B.1.617.2 (дельта) вплоть до омикрона B.1.1.529, и далее, поскольку у омикрона уже насчитывается 5 вариантов (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 и BA.5), а также появился BA.2.75, несущий мутации штаммов омикрона и дельты. Изменение структуры S-белка вируса SARS-CoV-2 в результате этих мутаций привело к «прорыву» сформированного иммунитета у переболевших или вакцинированных и повторным заболеваниям COVID-19 [13]. Несмотря на то что предшествующие вакцинация или инфекция формируют высокий уровень антител к S-белку вируса SARS-CoV-2, штамму омикрон удается избежать их нейтрализующего действия [7, 8, 12, 33]. Выявленное нами резкое повышение уровня антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 при прорывном иммунитете означает, что уровня предсуществовавших антител не хватило для отражения атаки вирусов штамма омикрона и свидетельствует о дополнительном включении механизмов формирования антител на мутировавший S-белок. Повышение avidности антител также свидетельствует о дополнительных перестройках в антигенраспознающих участках антител, что говорит о формировании дополнительных плазмоцитов в зародышевых центрах при прорывном иммунитете, помимо тех, которые сформировались при первом заболевании.

Уровень клеточного иммунитета к коронавирусу определяет тяжесть заболевания [22]. Т-клетки распознают короткие антигенные пептиды, поэтому клеточный иммунитет в меньшей степени ограничен мутациями вируса, чем гуморальный. CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоциты привитых и ранее переболевших перекрестно распознают S-белок штамма омикрон в 70–90% случаев [11, 16], однако далеко не у всех пациентов [23]. Наши результаты, выявившие резкий подъем уровня клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 при прорывном иммунитете подтверждают эти наблюдения. Такой подъем происходит, по-видимому, за счет перехода субдоминантных и даже минорных клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, сформировавшихся на первое инфицирование, в ряд доминантных при повторной инфекции [5].

Приведенные результаты динамического наблюдения в течение 1,5 лет за четырьмя

людьми, перенесшими COVID-19 в сентябре 2020 г., свидетельствуют, что как гуморальный, так и клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 формируется на индивидуальном уровне от полного отсутствия до очень высокого и независимо друг от друга, что связано, по-видимому, с индивидуальными особенностями формирования иммунитета. Этот уровень на фоне продолжающейся пандемии может снижаться или повышаться за счет бессимптомного бустирования или повторного заболевания, но продолжающаяся циркуляция дикого вируса и его различных штаммов не позволяет иммунитету к коронавирусу снизиться до нуля. Поэтому точные данные о продолжительности поддержания гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 можно будет получить только в результате длительного наблюдения после завершения пандемии. Так в литературе есть данные, что антитела и клеточный иммунитет к вирусу SARS-CoV-1 определялись в крови переболевших более 6 лет в условиях отсутствия циркуляции вируса [24, 35].

Таким образом, проведенные исследования показали, что как гуморальный, так и клеточный иммунитет к S-белку вируса SARS-CoV-2 сохра-

няется у переболевших и привитых более года. Уровень иммунитета может снижаться в первые полгода, однако затем выходит на плато и сохраняется, по крайней мере, 1,5 года у переболевших и 1 год у привитых. Уровень гуморального и клеточного иммунитета различается у разных людей, независимо от того, были ли они привиты или переболели. В условиях продолжающейся пандемии и активной циркуляции дикого вируса происходит естественное бустирование, что препятствует снижению как гуморального, так и клеточного иммунитета. Дополнительную стимуляцию оказывает процесс активных мутаций вируса и смены штаммов, что приводит к повторному инфицированию, протекающему в легкой или бессимптомной форме, но также приводящему к бустированию. Уровень гибридного и, особенно, прорывного иммунитета, как гуморального, так и клеточного, оказался достоверно выше, чем уровень поствакцинального или постинфекционного (на первичную инфекцию) иммунитета, что дает основание надеяться, что если не возникнет какого-то уж очень отличного от других штамма коронавируса, пандемия будет завершена и коронавирусная инфекция сойдет на уровень сезонных простуд.

## Список литературы/References

1. Андреев И.В., Нечай К.О., Андреев А.И., Зубарева А.П., Есаулова Д.Р., Аленова А.М., Николаева И.А., Чернявская О.П., Ломоносов К.С., Шульженко А.Е., Курбачева О.М., Латышева Е.А., Шартанова Е.В., Назарова Е.В., Романова Л.В., Черченко Н.Г., Смирнов В.В., Аверков О.В., Мартынов А.И., Вечорко В.И., Гудима Г.О., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 // Иммунология. 2022. Т. 43, № 3. С. 18–32. [Andreev I.V., Nechay K.O., Andreev A.I., Zubareva A.P., Esaulova D.R., Alenova A.M., Nikolaeva I.A., Chernyavskaya O.P., Lomonosov K.S., Shulzhenko A.E., Kurbacheva O.M., Latysheva E.A., Shartanova E.V., Nazarova E.V., Romanova L.V., Cherchenko N.G., Smirnov V.V., Averkov O.V., Martynov A.I., Vechorko V.I., Gudima G.O., Kudlay D.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Post-vaccination and post-infection humoral immune response to the SARS-CoV-2 infection. *Immunologiya = Immunology*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 18–32. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32
2. Белякова В.В., Майорова О.А., Иванова Н.В., Степанова И.Е., Смердова М.А., Обрядина А.П., Топтыгина А.П. Оценка серологических тестов на антитела к различным антигенам вируса SARS-CoV-2. Сопоставление шести тест-систем // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 6. С. 1395–1404. [Belyakova V.V., Maiorova O.A., Ivanova N.V., Stepanova I.E., Smerdova M.A., Obryadina A.P., Toptygina A.P. Assessment of serological tests for antibodies to different antigens of the SARS-CoV-2 virus: comparison of six immunoassays. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, vol. 23, no. 6, pp. 1395–1404. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-AOS-2228
3. Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю., Шишкова В.Н., Рыжакова Л.Н., Литинская О.А., Иванова А.А., Веретенникова А.В., Башняк В.С., Татаревич Е.Ю. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 8. С. 23–28. [Drapkina O.M., Berns S.A., Gorshkov A.Yu., Shishkova V.N., Ryzhakova L.N., Litinskaya O.A., Ivanova A.A., Veretennikova A.V., Bashnyak V.S., Tatarevich E.Yu. Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021, vol. 20, no. 8, pp. 23–28. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2021-3124
4. Петрова О.В., Твердохлебова Д.К. Наличие и количество антител после вакцинации «Гам-Ковид-Вак» // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 3. С. 147–150. [Petrova O.V., Tverdokhlebova D.K. Presence and quantity of antibodies after vaccination “Gam-COVID-Vac”. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostic*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 147–150 (In Russ.)] doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-147-150
5. Топтыгина А.П. Гетерологические 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 иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 269–276. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HIR-1292
6. 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. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Afridonova Z.E. Comparison of the humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescents. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 495–504. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-COT-1809

7. Altarawneh H.N., Chemaitelly H., Hasan M.R., Ayoub H.H., Qassim S., AlMukdad S., Coyle P., Yassine H.M., Al-Khatib H.A., Benslimane F.M., Al-Kanaani Z., Al-Kuwari E., Jeremijenko A., Kaleeckal A.H., Latif A.N., Shaik R.M., Abdul-Rahim H.F., Nasrallah G.K., Al-Kuwari M.G., Butt A.A., Al-Romaihi H.E., Al-Thani M.H., Al-Khal A., Bertollini R., Tang P., Abu-Raddad L.J. Protection against the omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 386, no. 13, pp. 1288–1290. doi: 10.1056/NEJMc2200133
8. Cameroni E., Bowen J.E., Rosen L.E., Saliba C., Zepeda S.K., Culap K., Pinto D., VanBlargan L.A., De Marco A., di Iulio J., Zatta F., Kaiser H., Noack J., Farhat N., Czudnochowski N., Havenar-Daughton C., Sprouse K.R., Dillen J.R., Powell A.E., Chen A., Maher C., Yin L., Sun D., Soriaga L., Bassi J., Silacci-Fregni C., Gustafsson C., Franko N.M., Logue J., Iqbal N.T., Mazzitelli I., Geffner J., Grifantini R., Chu H., Gori A., Riva A., Giannini O., Ceschi A., Ferrari P., Cippà P.E., Franzetti-Pellanda A., Garzoni C., Halfmann P.J., Kawaoka Y., Hebnar C., Purcell L.A., Piccoli L., Pizzuto M.S., Walls A.C., Diamond M.S., Telenti A., Virgin H.W., Lanzavecchia A., Snell G., Veesler D., Corti D. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature*, 2022, vol. 602, pp. 664–670. doi: 10.1038/s41586-021-04386-2
9. Crotty S. Hybrid immunity. *Science*, 2021, vol. 372, pp. 1392–1393. doi: 10.1126/science.abj2258
10. Danza P., Koo T.H., Haddix M., Fisher R., Traub E., OYong K., Balter S. SARS-CoV-2 infection and hospitalization among adults aged ≥ 18 years, by vaccination status, before and during SARS-CoV-2 B.1.1.529 (omicron) variant predominance — Los Angeles County, California, November 7, 2021 — January 8, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2022, vol. 71, pp. 177–181. doi: 10.15585/mmwr.mm7105e1
11. Gao Y., Cai C., Grifoni A., Müller T.R., Niessl J., Olofsson A., Humbert M., Hansson L., Österborg A., Bergman P., Chen P., Olsson A., Sandberg J.K., Weiskopf D., Price D.A., Ljunggren H.G., Karlsson A.C., Sette A., Aleman S., Buggert M. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nat. Med.*, 2022, vol. 28, pp. 472–476. doi: 10.1038/s41591-022-01700-x
12. Garcia-Beltran W.F., St Denis K.J., Hoelzemer A., Lam E.C., Nitido A.D., Sheehan M.L., Berrios C., Ofoman O., Chang C.C., Hauser B.M., Feldman J., Roederer A.L., Gregory D.J., Poznansky M.C., Schmidt A.G., Iafraite A.J., Naranbhai V., Balazs A.B. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*, 2022, vol. 185, pp. 457–466. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.033
13. Gazit S., Shlezinger R., Perez G., Lotan R., Peretz A., Ben-Tov A., Herzl E., Alapi H., Cohen D., Muhsen K., Chodick G., Patalon T. SARS-CoV-2 natural acquired immunity vs vaccine-induced immunity, reinfections versus breakthrough infections: a retrospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2022: ciac262. doi: 10.1093/cid/ciac262
14. Goldberg Y., Mandel M., Bar-On Y.M., Bodenheimer O., Freedman L., Haas E.J., Milo R., Alroy-Preis S., Ash N., Huppert A. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 385, no. 24: e85. doi: 10.1056/NEJMoa2114228
15. Goldberg Y., Mandel M., Bar-On Y.M., Bodenheimer O., Freedman L., Ash N., Alroy-Preis S., Huppert A., Milo R. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 386, no. 23, pp. 2201–2212. doi: 10.1056/NEJMoa2118946
16. Keeton R., Tincho M.B., Ngomti A., Baguma R., Benede N., Suzuki A., Khan K., Cele S., Bernstein M., Karim F., Madzorera S.V., Moyo-Gwete T., Mennen M., Skelem S., Adriaanse M., Mutithu D., Aremu O., Stek C., du Bruyn E., Van Der Mescht M.A., de Beer Z., de Villiers T.R., Bodenstein A., van den Berg G., Mendes A., Strydom A., Venter M., Giandhari J., Naidoo Y., Pillay S., Tegally H., Grifoni A., Weiskopf D., Sette A., Wilkinson R.J., de Oliveira T., Bekker L.G., Gray G., Ueckermann V., Rossouw T., Boswell M.T., Bhiman J.N., Moore P.L., Sigal A., Ntusi N.A.B., Burgers W.A., Riou C. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*, 2022, vol. 603, pp. 488–492. doi: 10.1038/s41586-022-04460-3
17. Khandker S.S., Godman B., Jawad M.I., Meghla B.A., Tisha T.A., Khondoker M.U., Haq M.A., Charan J., Talukder A.A., Azmuda N., Sharmin S., Jamiruddin M.R., Haque M., Adnan N. A systematic review on COVID-19 vaccine strategies, their effectiveness, and issues. *Vaccines (Basel)*, 2021, vol. 9, no. 12: 1387. doi: 10.3390/vaccines9121387
18. Kohmer N., Westhaus S., Rüha C., Ciesek S., Rabenau H.F. Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *J. Clin. Virol.*, 2020, vol. 129: 104480. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104480
19. Kojima N., Shrestha N.K., Klausner J.D., A systematic review of the protective effect of prior SARS-CoV-2 infection on repeat infection. *Eval. Health Prof.*, 2021, vol. 44, no. 4, pp. 327–332. doi: 10.1177/016327872111047932
20. Levin E.G., Lustig Y., Cohen C., Fluss R., Indenbaum V., Amit S., Doolman R., Asraf K., Mendelson E., Ziv A., Rubin C., Freedman L., Kreiss Y., Regev-Yochay G. Waning immune humoral response to BNT162b2 COVID-19 vaccine over 6 months. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 385: e84. doi: 10.1056/NEJMoa2114583
21. McIntyre P.B., Aggarwal R., Jani I., Jawad J., Kochhar S., MacDonald N., Madhi S.A., Mohsni E., Mulholland K., Neuzil K.M., Nohynek H., Olayinka F., Pitisuttithum P., Pollard A.J., Cravioto A. COVID-19 vaccine strategies must focus on severe disease and global equity. *Lancet*, 2022, vol. 399, pp. 406–410. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02835-X
22. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat. Immunol.*, 2022, vol. 23, pp. 186–193. doi: 10.1038/s41590-021-01122-w
23. Naranbhai V., Nathan A., Kaseke C., Berrios C., Khatri A., Choi S., Getz M.A., Tano-Menka R., Ofoman O., Gayton A., Senjobe F., Zhao Z., St Denis K.J., Lam E.C., Carrington M., Garcia-Beltran W.F., Balazs A.B., Walker B.D., Iafraite A.J., Gaiha G.D. T cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. *Cell*, 2022, vol. 185, pp. 1041–1051. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.029
24. Ng O.-W., Chia A., Tan A.T., Jadi 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, pp. 2008–2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063
25. Nordström P., Ballin M., Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect. Dis.*, 2022, vol. 22, no. 6, pp. 781–790. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00143-8
26. Pape K.A., Dileepan T., Kabage A.J., Kozysa D., Batres R., Evert C., Matson M., Lopez S., Krueger P.D., Graiziger C., Vaughn B.P., Schmidt E., Rhein J., Schacker T.W., Khoruts A., Jenkins M.K. High-affinity memory B cells induced by SARS-CoV-2 infection produce more plasmablasts and atypical memory B cells than those primed by mRNA vaccines. *Cell Rep.*, 2021, vol. 37: 109823. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109823



27. Petras M. Highly effective naturally acquired protection against COVID-19 persists for at least 1 year: a meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2021, vol. 22, no. 11, pp. 2263–2265. doi: 10.1016/j.jamda.2021.08.042
28. Qu J., Wu C., Li X., Zhang G., Jiang Z., Li X., Zhu Q., Liu L. Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 16, pp. 2255–2258. doi: 10.1093/cid/ciaa489
29. Quast I., Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity*, 2021, vol. 54, pp. 205–210. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.014
30. Reynolds C.J., Pade C., Gibbons J.M., Butler D.K., Otter A.D., Menacho K., Fontana M., Smit A., Sackville-West J.E., Cutino-Moguel T., Maini M.K., Chain B., Noursadeghi M.; UK COVIDsortium Immune Correlates Network, Brooks T., Semper A., Manisty C., Treibel T.A., Moon J.C.; UK COVIDsortium Investigators, Valdes A.M., McKnight A., Altmann D.M., Boyton R. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*, 2021, vol. 372, pp. 1418–1423. doi: 10.1126/science.abh1282
31. Rodda L.B., Morawski P.A., Pruner K.B., Fahning M.L., Howard C.A., Franko N., Logue J., Eggenberger J., Stokes C., Golez I., Hale M., Gale M. Jr., Chu H.Y., Campbell D.J., Pepper M. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell*, 2022, vol. 185, pp. 1588–1601 doi: 10.1016/j.cell.2022.03.018
32. Rosenberg E.S., Dorabawila V., Easton D., Bauer U.E., Kumar J., Hoen R., Hofer D., Wu M., Lutterloh E., Conroy M.B., Greene D., Zucker H.A. Covid-19 vaccine effectiveness in New York state. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 386, pp. 116–127. doi: 10.1056/NEJMoa2116063
33. Rossler A., Riepler L., Bante D., von Laer D., Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron variant neutralization in serum from vaccinated and convalescent persons. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 386, pp. 698–700. doi: 10.1056/NEJMc2119236
34. Shenai M.B., Rahme R., Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus*, 2021, vol. 13: e19102. doi: 10.7759/cureus.19102
35. Tang F., Quan Y., Xin Z.T., Wrammert 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, pp. 7264–7268 doi: 10.4049/jimmunol.0903490
36. Turner J.S., Kim W., Kalaidina E., Goss C.W., Rauseo A.M., Schmitz A.J., Hansen L., Haile A., Klebert M.K., Pusic I., O'Halloran J.A., Presti R.M., Ellebedy A.H. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*, 2021, vol. 595, no. 7867, pp. 421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
37. Turner J.S., O'Halloran J.A., Kalaidina E., Kim W., Schmitz A.J., Zhou J.Q., Lei T., Thapa M., Chen R.E., Case J.B., Amanat F., Rauseo A.M., Haile A., Xie X., Klebert M.K., Suessen T., Middleton W.D., Shi P.Y., Krammer F., Teefey S.A., Diamond M.S., Presti R.M., Ellebedy A.H. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*, 2021, vol. 596, no. 7870, pp. 109–113. doi: 10.1038/s41586-021-03738-2
38. 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

**Авторы:**

**Топтыгина А.П.**, д.м.н., главный 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;

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

**Закиров Р.Ш.**, врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ, 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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

**Authors:**

**Toptygina A.P.**, DSc (Medicine), Head 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;

**Afridonova Z.E.**, PhD Student, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 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;

**Semikina E.L.**, DSc (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.