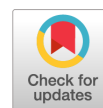


ДИНАМИКА МАТУРАЦИИ АВИДНОСТИ IgG-АНТИТЕЛ К RBD SARS-CoV-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА И ТИПА ИММУНИЗАЦИИ



А.М. Кудряшова¹, В.А. Мануйлов², А.А. Мурзина¹, А.Н. Каира¹, О.В. Борисова¹

¹ ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Цель исследования — изучение динамики созревания авидности IgG-антител к RBD SARS-CoV-2 в зависимости от пути иммунизации (вакцинация или перенесенная инфекция), а также от срока и кратности иммунизации. *Материалы и методы.* Исследование было проведено на двух выборках образцов, полученных в разные временные промежутки от начала пандемии COVID-19. Первая выборка (группа № 1) — 87 образцов сывороток крови, полученными от реконвалесцентов, однократно переболевших COVID-19 в период с марта по сентябрь 2020 г. Вторая выборка включала 204 образца, полученных в сентябре 2021 г. у двух групп добровольцев. Группа № 2 (n = 64) — добровольцы, иммунизированные полным курсом Гам-Ковид-Вак, группа № 3 (n = 140) — добровольцы, переболевшие COVID-19 и получившие курс вакцины Гам-Ковид-Вак («гибридный иммунитет»). *Результаты и выводы.* Исследование динамики созревания авидности антител класса G к RBD SARS-CoV-2 в зависимости от способа и кратности иммунизации показало, что наиболее эффективный иммунитет формируется у пациентов, переболевших COVID-19 и вакцинированных полным курсом препарата Спутник V (n = 64). В образцах добровольцев с таким анамнезом было показано не только достоверно более высокое (по сравнению с добровольцами групп № 1 и № 2) количественное содержание IgG (медианный уровень 228 BAU/ml против 75 или 119 BAU/ml, p < 0,001), но и более высокий уровень их авидности (ИА 90,5% против 54,5 и 76,6 соответственно, p < 0,001, 4M мочевины). В тесте для определения индекса авидности с 8M мочевиной в качестве денатурирующего агента у пациентов с «гибридным иммунитетом» медианный уровень ИА составил 25% против 14,8 и 16% у переболевших и вакцинированных соответственно (p < 0,001), и только у 8 пациентов был выше 50%. При сравнении таких способов иммунизации, как перенесенный однократно COVID-19 или вакцинация полным курсом Спутник V, было показано, что вакцинация приводит к более высоким уровням IgG (медианные значения в группах 119 и 75 BAU/ml, p < 0,001) и к более высокому индексу их авидности (76,6% против 54,5%). При этом эффективность вакцинации была выраженной уже на ранних стадиях иммунизации (до 4 месяцев) — в период, когда созревание IgG еще не завершено. В этот период вакцинация приводит к выработке антител с ИА уже на медианном уровне 82% против 36% у тех, кто перенес заболевание в тот же срок.

Ключевые слова: COVID-19, авидность, IgG-антитела, созревание, сыворотки крови человека, ИФА.

Адрес для переписки:

Кудряшова Александра Михайловна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (495) 674-54-97 (служебн.); 8 903 223-82-50 (моб.).
E-mail: 2238250@rambler.ru

Contacts:

Alexandra M. Kudryashova
105064, Russian Federation, Moscow, Maly Kazenny lane, 5a,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (495) 674-54-97 (office); +7 903 223-82-50 (mobile).
E-mail: 2238250@rambler.ru

Для цитирования:

Кудряшова А.М., Мануйлов В.А., Мурзина А.А., Каира А.Н.,
Борисова О.В. Динамика созревания авидности IgG-антител
к RBD SARS-CoV-2 в зависимости от срока и типа иммунизации //
Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1. С. 67–74. doi: 10.15789/2220-
7619-DIM-2049

Citation:

Kudryashova A.M., Manuylov V.A., Murzina A.A., Kaira A.N., Borisova O.V.
Dynamics in maturation of SARS-CoV-2 RBD-specific IgG antibody
avidity depending on immunization timeframe and type // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 1,
pp. 67–74. doi: 10.15789/2220-7619-DIM-2049

© Кудряшова А.М. и соавт., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-DIM-2049>

DYNAMICS IN MATURATION OF SARS-CoV-2 RBD-SPECIFIC IgG ANTIBODY AVIDITY DEPENDING ON IMMUNIZATION TIMEFRAME AND TYPE

Kudryashova A.M.^a, Manuylov V.A.^b, Murzina A.A.^a, Kaira A.N.^a, Borisova O.V.^a

^a *Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation*

^b *Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation*

Abstract. The aim is to examine dynamics of avidity maturation of IgG antibodies against SARS-CoV-2 RBD depending on the type of immunization (vaccination or infection), as well as on the duration and frequency of immunization. *Materials and methods.* The study was performed on two sample cohorts collected at two time points during COVID-19 pandemic. The first cohort (group No. 1) consisted of 87 samples of blood sera obtained from COVID-19 convalescents in the period from March to September 2020. The second cohort included 204 samples obtained in September 2021 from two patient groups. Group No. 2 (n = 64) — patients immunized with a full course of Gam-Covid-Vac, group No. 3 (n = 140) — COVID-19 convalescent patients and subjects vaccinated with Gam-Covid-Vac (“hybrid immunity”). *Results and conclusion.* The dynamics of avidity maturation for SARS-CoV-2 RBD IgG antibodies depending on the method and frequency of immunization, showed that the most effective immunity was formed in COVID-19 convalescent patients and subjects vaccinated with a full course of Gam-Covid-Vac. The “hybrid” immunity showed not only a significantly higher (compared with groups No. 1 and No. 2) level of IgG antibodies (median 228 BAU/ml vs 75 or 119 BAU/ml, $p < 0.001$), but also a higher level of avidity (IA 90.5% vs 54.5 and 76.6, respectively, $p < 0.001$, 4M urea). In the test for assessing the avidity index with the denaturing agent 8M urea in patients with “hybrid immunity”, the median level of IA was 25% versus 14.8% and 16% in COVID-19 convalescents and vaccinated subjects ($p < 0.001$), only in 8 patients IA was higher than 50%. While comparing a single infection of COVID-19 with a full course of Gam-Covid-Vac, it was shown that vaccination leads to higher IgG levels (median values in groups 119 and 75 BAU/ml, $p < 0.001$) and to a higher avidity index (median 76.6% vs 54.5%). Thus, the more rapid induction of high-avidity antibodies was in vaccinated individuals at early stages of immunization (up to 4 months), during the period when IgG avidity maturation has not yet been completed. Our results showed that during this period vaccination leads to production of antibodies with avidity index at median level of 82% versus 36% in COVID-19 convalescents at similar time point.

Key words: COVID-19, avidity, IgG antibodies, maturation, human serum, ELISA.

Введение

В клинической практике avidность антител класса G (IgG) к антигенам различных возбудителей используется для дифференциации первичных и вторичных случаев заражения. Это важно при диагностике инфекций TORCH-комплекса у беременных женщин, поскольку первичное инфицирование соответствующими возбудителями (в частности, вирусом краснухи, ЦМВ [8, 9, 18, 21] во время беременности является опасным для развития плода. При этом в качестве меры avidности обычно используется «индекс avidности» (ИА), пропорциональный доле IgG, сохраняющих способность связываться с антигеном даже при воздействии денатурирующего агента *in vitro* в виду высокой аффинности к мишени [9].

Связь avidности и протективного иммунитета, приобретенного в результате вакцинации или реконвалесценции, была показана в ряде исследований для различных инфекций. Повышенный риск инфицирования для людей, продуцирующих антитела с более низкой avidностью, был показан, например, для ЦМВ-инфекции [1, 10, 12], кори [7], лихорадки денге [17], респираторно-синцитиального вируса [6].

Иницирующей стадией инфицирования вирусом SARS-CoV-2 клетки человека, как из-

вестно, является связывание вирусного рецептора RBD с человеческим белком ACE2. Чем выше avidность вируснейтрализующих антител к RBD, тем более эффективно они будут конкурировать с ним за связывание с ACE2 и препятствовать инфицированию клеток [2]. Динамика нарастания (матурация) avidности антител к коронавирусу SARS-CoV-2 исследована в ряде работ, при этом установлена четкая тенденция к увеличению avidности со временем [3, 4, 5, 13, 14]. Показано, что титры образцов плазмы, полученные в классической вирусологической реакции нейтрализации, достоверно коррелируют не только с титром IgG к антигену Spike (на котором расположен RBD), но и с их avidностью [9, 22]. Более того, индекс avidности коррелирует с тяжестью повторного заболевания [15].

Однако серологический ответ на антигены SARS-CoV-2 (будь то нуклеопротеин, Spike, его субъединица S1 или RBD-домен), по ряду данных характеризуется неполной матурацией avidности IgG [2, 19, 20]. На нынешнем этапе пандемии, на фоне многочисленных случаев повторного заболевания COVID-19, при том что осуществляется масштабная вакцинация населения, интерес представляет различие в степени матурации антител класса G к RBD коронавируса SARS-CoV-2 в зависимости от пути

иммунизации (вакцинация или перенесенная инфекция) и его кратности.

Для решения этой задачи в настоящем исследовании был проведен анализ авидности образцов двух выборок, полученных в разные временные промежутки от начала пандемии COVID-19, и отличающихся способами иммунизации.

Материалы и методы

В исследование были включены 87 образцов сывороток крови от реконвалесцентов COVID-19, переболевших в период с марта по сентябрь 2020 г., а также 204 образца, полученные в сентябре 2021 г. от сотрудников специализированного многопрофильного психиатрического стационара ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко», иммунизированных полным курсом вакцины Гам-Ковид-Вак (ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава, Россия). Данная выборка была представлена двумя группами: группой пациентов, прошедших вакцинацию Гам-Ковид-Вак, и группой пациентов, имеющих гибридный иммунитет, то есть перенесших заболевание COVID-19 и двухкратно вакцинированных Гам-Ковид-Вак.

Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИВС им. И.М. Мечникова.

Определения антител класса G к RBD SARS-CoV-2 и индекса их авидности проводили в наборе реагентов «SARS-CoV-2-ИФА-IgG плюс» (ООО «МедипалТех», Россия, РУ № РЗН 2021/14424 от 27.05.2021 г.). В данной системе в качестве денатурирующего агента используют 4М раствор мочевины, а имеющими «высокую» авидность, в соответствии с инструкцией производителя, считаются IgG с ИА $\geq 50\%$. Для сравнительного анализа изучения матурации авидности также использовали в качестве денатурирующего раствор 8М мочевины (Panreac, Испания).

Протокол ИФА выполняли согласно инструкции производителя. После 30-минутной инкубации с сывороткой в конечном разведении 1:100 в лунки вносили денатурирующие растворы и контрольный фосфатный буферный раствор на 10 мин. После отмывки инкубировали 30 мин с мышинными моноклональными антителами к Fc-фрагменту IgG, конъюгированными с пероксидазой хрена. На следующей стадии вносили субстратную буферную смесь на 15 мин, измерение оптической плотности (ОП) производили при 450/620 нм.

Индекс авидности (ИА, %) рассчитывали как отношение ОП лунки с денатурирующим раствором (ОПДР-лунка) к ОП лунки с кон-

трольным буфером, и выражали в процентах (ОПФБ-лунка):

$$\text{ИА} = (\text{ОПДР-лунка} / \text{ОПФБ-лунка}) \times 100\%.$$

Количественное определение антител проводили с использованием стандартного образца ВОЗ (NIBSC code: 20/136) [16]. При этом протокол проведения ИФА был аналогичен описанному выше, но без стадии инкубации с денатурирующим и контрольным буфером. Для построения градуировочной кривой использовали 5 независимых разведений стандартного образца. Предел обнаружения метода составил 5 ВАУ/ml.

Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения SPSS Statistics (IBM) и Microsoft Office Excel 2019. Для сравнения индекса авидности в группах пациентов использовали критерий Краскела–Уоллиса и U-критерий Манна–Уитни. Определение коэффициента корреляции проводили с использованием критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Образцы. Исследование было проведено на двух выборках образцов, полученных в разные временные промежутки от начала пандемии COVID-19.

В исследование были включены 87 образцов сывороток крови от реконвалесцентов COVID-19, переболевших в период с марта по сентябрь 2020 г. (группа № 1). Для добровольцев данной выборки была известна дата заболевания (за таковую принимали дату наступления первых симптомов или первого положительного ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2), и, следовательно, время, прошедшее от момента иммунизации до момента взятия образца.

Также было исследовано 204 образца, полученных в сентябре 2021 г. от сотрудников специализированного многопрофильного психиатрического стационара ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко». Данная выборка была представлена двумя группами: группой пациентов, прошедших вакцинацию Гам-Ковид-Вак (группа № 2), и пациентов, имеющих гибридный иммунитет, то есть перенесших болезнь COVID-19 и двукратно вакцинированных Гам-Ковид-Вак (группа № 3). Для всех добровольцев групп № 2 и № 3 были известны даты вакцинации и характер иммунитета (поствакцинальный или гибридный).

Количество антител в зависимости от типа иммунизации. На первом этапе исследования для исследуемых групп было определено количественное содержание IgG к RBD, выраженное в международных единицах ВАУ/ml (табл. 1). Показано, что медианное значение количества

Таблица 1. Результаты сравнения количественного определения IgG к RBD SARS-CoV-2 в группах пациентов, различающихся по способу иммунизации

Table 1. Comparison of quantitatively assessed IgG against SARS-CoV-2 RBD in patient groups with varying method of immunization

Иммунный статус Immune status	IgG, BAU/ml		p-value
	Me [Q1–Q3]	Min–max	
Только переболевшие COVID-19 (n = 87) COVID-19 convalescents (n = 87)	75 [46–118]	15–183	p < 0,001* p ₁₋₂ < 0,571 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*
Только вакцинированные (n = 64) Vaccinated (n = 64)	119 [36–304]	7–2356	
«Гибридный» иммунитет (n = 140) Hybrid immunity (n = 140)	228 [107–619]	10–7344	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).
Notes. *Significant differences (p < 0.05).

антител в группе добровольцев с «гибридным» иммунитетом (228 BAU/ml) достоверно выше такого значения как в группе переболевших (75 BAU/ml), так и в группе вакцинированных (119 BAU/ml, p < 0,001 в обоих случаях), при этом группы только переболевших или вакцинированных по данному параметру между собой не различались (табл. 1). Это закономерный результат, говорящий о том, что многократная иммунизация, в общем случае, приводит к формированию более напряженного иммунитета по сравнению с однократно перенесенным заболеванием или одним курсом вакцинации.

Авидность антител в зависимости от типа иммунизации. В исследуемых группах также определяли показатель ИА% с использованием относительно слабого денатурирующего агента (4М мочевины). Полученные результаты (табл. 2, рис. 1) свидетельствуют о том, что «гибридная» иммунизация приводит, в среднем, к формированию достоверно более высокоавидных антител (медианное значение индекса

авидности в группе 90,5%) не только по сравнению с однократно перенесенным заболеванием (ИА 54,5%, p < 0,001), но и одним курсом вакцинации (ИА 76,6%, p < 0,001, табл. 2). При этом важным результатом явилось то, что в исследуемых группах вакцинация приводила к формированию более высокоавидных антител, чем перенесенное заболевание (ИА 76,6% в группе реконвалесцентов против 54,5% у вакцинированных, p < 0,001, табл. 2).

Для разграничения низко- и высокоавидных антител, образовавшихся после инфекций, дающих длительный протективный иммунитет (IgG-антитела к вирусам кори, краснухи и другим хорошо изученным возбудителям [6, 7, 10, 17]), обычно используется 7–8 М мочевины.

Для установления степени матурации авидности антител IgG к RBD SARS-CoV-2 образцы были также исследованы с использованием 8М мочевины. Результаты данного эксперимента представлены в табл. 3 и на рис. 2.

При использовании 8М мочевины различия в ИА IgG-антител к RBD между группами только вакцинированных (14,8%) или однократно переболевших (16%) становятся незначимыми (табл. 3, рис. 2). В то же время медианный ИА, полученный с использованием 8М мочевины в группе добровольцев с «гибридной» иммунизацией (25%), по-прежнему был достоверно более высоким по сравнению с обеими группами с однократной иммунизацией (p < 0,001 в обоих случаях, табл. 3). Это подтверждает заключение о том, что вакцинация и перенесенное заболевание COVID-19 приводят к формированию более эффективного иммунитета, выражающегося не только в большем количестве IgG (см. раздел, посвященный количественному определению антител), но и в их более высокой авидности.

Однако даже в группе с гибридным иммунитетом уровень матурации антител к RBD SARS-CoV-2 оставался неполным. При использовании 8М мочевины количество образцов

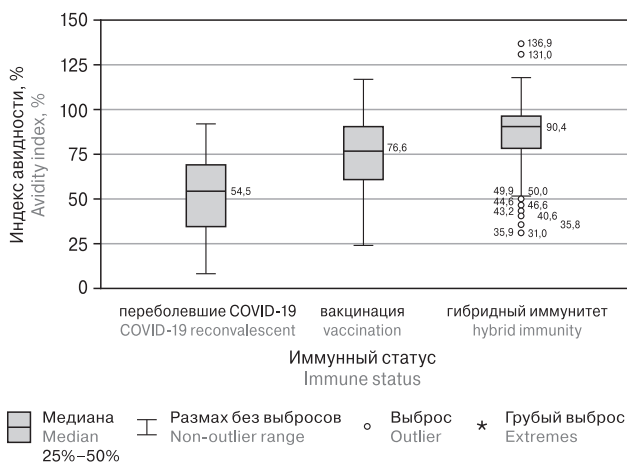


Рисунок 1. Диаграмма зависимости индекса авидности (4М мочевины) от способа иммунизации пациентов

Figure 1. Avidity index (4M urea)/immunization method relation

Таблица 2. Результаты сравнения индекса avidности IgG к RBD SARS-CoV-2 в группах пациентов, различающихся по способу иммунизации (4М мочевины, см. пояснения в тексте)

Table 2. Comparison of IgG avidity index to SARS-CoV-2 RBD in patient groups varying in the method of immunization (4M urea, see explanations in the text)

Иммунный статус Immune status	Индекс avidности, % Avidity index, %		p-value
	Me [Q1-Q3]	Min; max	
Только переболевшие COVID-19 (n = 87) COVID-19 convalescent subjects (n = 87)	54,5 [34,6–69,0]	8,0; 92,0	p < 0,001* p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*
Только вакцинированные (n = 64) Vaccinated subjects (n = 64)	76,6 [60,9–90,5]	23,9; 52,5	
«Гибридный» иммунитет (n = 140) Hybrid immunity (n = 140)	90,5 [78,4–96,3]	31,0; 100	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. *Significant differences (p < 0.05).

Таблица 3. Результаты сравнения индекса avidности IgG к RBD SARS-CoV-2 в группах пациентов, различающихся по способу иммунизации (8М мочевины)

Table 3. Comparison of IgG avidity index to SARS-CoV-2 RBD in patient groups differed in immunization method (8M urea)

Иммунный статус Immune status	Индекс avidности, % Avidity index, %		p-value
	Me [Q1-Q3]	Min; max	
Только переболевшие COVID-19 (n = 87) COVID-19 convalescent subjects (n = 87)	14,8 [10,3–18,7]	5,8; 37,6	p < 0,001* p ₁₋₂ < 0,233 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001*
Только вакцинированные (n = 64) Vaccinated subjects (n = 64)	16,0 [10,0–28,4]	2,8; 52,5	
«Гибридный» иммунитет (n = 140) Hybrid immunity (n = 140)	25,0 [17,6–36,0]	1,2; 91,5	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. *The differences are significant (p < 0.05).

с ИА ≥ 50 составило только 5,7% (8/140). Это косвенно подтверждает ранее высказанное другими авторами [2, 19] мнение о том, что в случае SARS-CoV-2 IgG-антитела значительно реже проходят полный цикл матурации по сравнению с антителами, продуцируемыми рядом других возбудителей.

Исследование динамики матурации avidности. Поскольку в настоящее исследование была включена группа реконвалесцентов (первая выборка) с известными сроками иммунизации (отсчитываемыми от даты появления первых симптомов или первого положительного ПЦР-теста), был исследован вопрос об изменении ИА с течением времени. Для этого в 87 образцах первой выборки было проведено определение ИА с использованием 4М мочевины в качестве денатурирующего агента. При этом у 22 пациентов анализировались образцы с повторным взятием крови (2–4 раза с интервалом примерно 2 месяца). Результаты зависимости ИА от срока иммунизации представлены на рис. 3 и 4 и демонстрируют четкую тенденцию к увеличению avidности со временем: применение критерия Спирмена показало, что корреляционная связь является сильной и статистически значимой ($r_s = 0,777$, $p < 0,001$).

По результатам исследования 40 образцов содержали антитела с ИА < 50%, 47 образцов — с ИА ≥ 50 %. При этом 3 образца (3,4%) имели антитела с ИА ≥ 50 % на сроке иммунизации до 3 месяцев (тяжелое течение инфекции); 9 образцов от 3-х пациентов имели антитела с ИА < 50% по

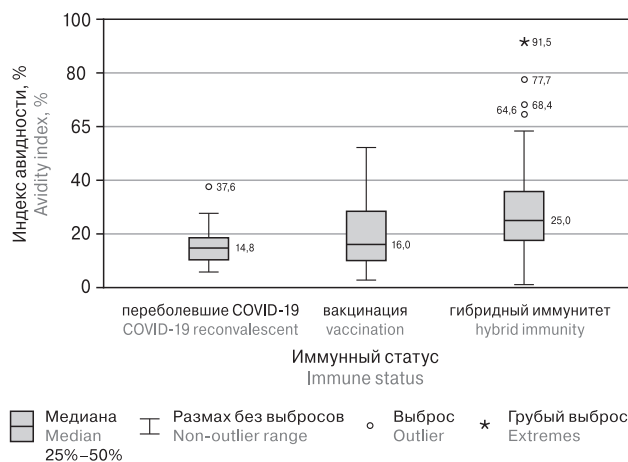
**Рисунок 2. Диаграмма зависимости индекса avidности (8М мочевины) от способа иммунизации пациентов**

Figure 2. Avidity index (8M urea)/immunization method relation

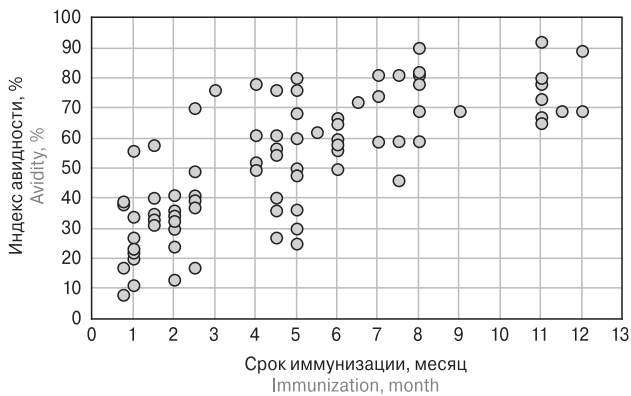


Рисунок 3. Корреляция между индексом avidности (% 4М мочевины) IgG-антител к RBD SARS-CoV-2 и сроком, прошедшим от иммунизации до взятия образца (n = 87)

Figure 3. Correlation between the avidity index (% 4M urea) of IgG antibodies to SARS-CoV-2 RBD and post-immunization timeframe (n = 87)

сле 3 месяцев с момента иммунизации; в 9 образцах сывороток крови были обнаружены антитела с индексом avidности ниже 50% через 3 месяца с момента иммунизации. Из них у одного пациента антитела с ИА $\geq 50\%$ образовались через 5 месяцев, у двоих — через 8 месяцев. За все время исследования у 3 пациентов наблюдались антитела с индексом avidности менее 50%.

Сравнение степени матурации антител к SARS-CoV-2 в зависимости от кратности иммунизации и способа иммунизации. Для выяснения зависимости avidности антител от кратности иммунизации был проведен анализ результатов определения индекса avidности (4М мочевины) у пациентов однократно переболевших COVID-19 в 2020 г. и двукратно иммунизированных Гам-Ковид-Вак. Для этого были отобраны образцы пациентов первой выборки (переболевшие COVID-19), полученные в срок до 4 месяцев с момента заболевания [11], и образцы второй выборки с поствакцинальным иммунитетом на сроке введения второго компонента вакцины Гам-Ковид-Вак не более 3 месяцев до момента взятия крови.

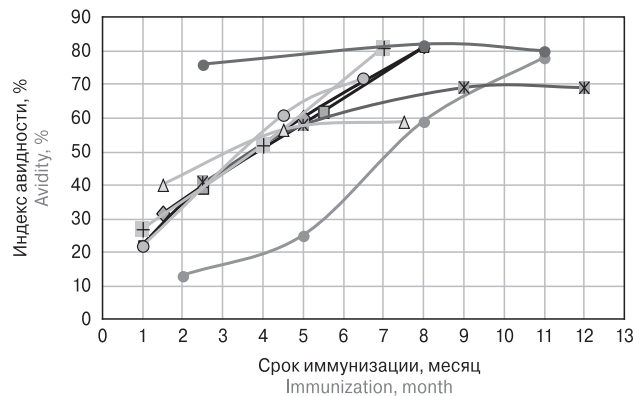


Рисунок 4. Зависимость индекса avidности (4М мочевины) IgG-антител к RBD SARS-CoV-2 от срока иммунизации на примере 10 пациентов (минимум три взятия крови)

Figure 4. SARS-CoV-2 RBD IgG antibody avidity index (4M urea)/immunization timeframe (10 patients, at least three blood samples collected)

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что полный курс вакцинации приводит к образованию достоверно более высокоavidных антител, чем перенесенное заболевание даже на ранних сроках иммунизации — до 4 месяцев. Действительно, в группе вакцинированных медианный ИА составил 82%, а в группе переболевших того же срока — всего 36%, что заставляет предположить, что вакцинация двумя дозами вызывает более быструю матурацию и, следовательно, такой способ иммунизации скорее формирует гуморальный иммунитет более высокой протективности.

Таким образом, проведенное исследование динамики матурации avidности антител класса G к RBD SARS-CoV-2 в зависимости от способа и кратности иммунизации показало, что наиболее эффективный иммунитет формируется у пациентов с гибридным иммунитетом, то есть переболевших и вакцинированных полным курсом препарата Гам-Ковид-Вак. Однако следует отметить, что даже в группе с гибридным иммунитетом уровень матурации антител к RBD SARS-CoV-2 оставался неполным.

Таблица 4. Результаты сравнения индекса avidности (4М мочевины) в группах пациентов, перенесших COVID-19 или вакцинированных в срок не более 4 месяцев до проведения исследования

Table 4. Comparison of the avidity index (4M urea) in groups of COVID-19 convalescent subjects or vaccinated individuals up to 4 months before the study

Иммунный статус Immune status	Индекс avidности, % Avidity index, %		p-value
	Me [Q1–Q3]	Min; max	
Переболевшие COVID-19 (n = 44) COVID-19 convalescent subjects (n = 44)	36,0 [25,5–50,7]	8,0; 78,0	p < 0,001
Вакцинация (n = 57) Vaccinated subjects (n = 57)	81,9 [60,9–92,1]	24,0; 100	

Если же говорить о сравнении таких способов иммунизации, как перенесенный однократно COVID-19 или вакцинация полным курсом Гам-Ковид-Вак, то вакцинация является предпочтительной. Она приводит к более высоким уровням IgG (медианные значения в группах 119 и 75 BAU/ml, $p < 0,001$) и к более высокому индексу их авидности (76,6% против 54,5%). Однако следует отметить, что результаты, анализируемые в данной работе, получены на образцах, взятых, в основном, на сроке вак-

цинации до 5 месяцев, и динамика изменения уровня антител детально не изучалась.

Полученные данные расширяют наши знания о процессах формирования гуморального иммунитета против коронавируса SARS-CoV-2, проливают новый свет на скорость матурации IgG, вырабатываемых к данному опасному возбудителю, и могут быть использованы специалистами практического здравоохранения при оценке иммунного статуса пациентов и принятии решения о ревакцинации против инфекции COVID-19.

Список литературы/References

1. Abdullahi Nasir I., Babayo A., Shehu M.S. Clinical significance of IgG avidity testing and other considerations in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a review update. *Med. Sci. (Basel)*, 2016, vol. 4, no. 1: 5. doi: 10.3390/medsci4010005
2. Bauer G. The potential significance of high avidity immunoglobulin G (IgG) for protective immunity towards SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 106, pp. 61–64. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.061
3. Benner S.E., Patel E.U., Laeyendecker O., Pekosz A., Littlefield K., Eby Y., Fernandez R.E., Miller J., Kirby C.S., Keruly M., Klock E., Baker O.R., Schmidt H.A., Shrestha R., Burgess I., Bonny T.S., Clarke W., Caturegli P., Sullivan D., Shoham S., Quinn T.C., Bloch E.M., Casadevall A., Tobian A.A.R., Redd A.D. SARS-CoV-2 antibody avidity responses in COVID-19 patients and convalescent plasma donors. *J. Infect. Dis.*, vol. 222, no. 12, pp. 1974–1984. doi: 10.1093/infdis/jiaa581
4. Chan K.H., Sonnenberg K., Niedrig M., Lam S.Y., Pang C.M., Chan K.M., Ma S.K., Seto W.H., Peiris J.S. Use of antibody avidity assays for diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2007, vol. 14, no. 11, pp. 1433–1436. doi: 10.1128/CVI.00056-07
5. Chan P.K., Lim P.L., Liu E.Y., Cheung J.L., Leung D.T., Sung J.J. Antibody avidity maturation during severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 192, no. 1, pp. 166–169. doi: 10.1086/430615
6. Delgado M.F., Coviello S., Monsalvo A.C., Melendi G.A., Hernandez J.Z., Batalle J.P., Diaz L., Trento A., Chang H.Y., Mitzner W., Ravetch J., Melero J.A., Trusta P.M., Polack F.P. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 1, pp. 34–41. doi: 10.1099/jgv.0.001439
7. Ding Y.X., Mao N.Y., Zhang Y., Lei Y., Gao Z.G., Xu W.B., Zhang Y. Measles virus IgG avidity assay for use in identification of measles vaccine failures in Tianjin, China. *Biomed. Environ. Sci.*, 2019, vol. 32, no. 11, pp. 804–811. doi: 10.3967/bes2019.102
8. Dörner T., Radbruch A. Antibodies and B cell memory in viral immunity. *Immunity*, 2007, vol. 27, no. 3, pp. 384–392. doi: 10.1016/j.immuni.2007.09.002
9. Hedman K., Seppälä I. Recent rubella virus infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J. Clin. Immunol.*, 1988, vol. 8, no. 3, pp. 214–221. doi: 10.1007/BF00917569
10. Kaneko M., Ohhashi M., Minematsu T., Muraoka J., Kusumoto K., Sameshima H. Maternal immunoglobulin G avidity as a diagnostic tool to identify pregnant women at risk of congenital cytomegalovirus infection. *J. Infect. Chemother.*, 2017, vol. 2, no. 3, pp. 173–176. doi: 10.1016/j.jiac.2016.12.001
11. Klein S.L., Pekosz A., Park H.S., Ursin R.L., Shapiro J.R., Benner S.E., Littlefield K., Kumar S., Naik H.M., Betenbaugh M.J., Shrestha R., Wu A.A., Hughes R.M., Burgess I., Caturegli P., Laeyendecker O., Quinn T.C., Sullivan D., Shoham S., Redd A.D., Bloch E.M., Casadevall A., Tobian A.A. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 11, pp. 6141–6150. doi: 10.1172/JCI142004
12. Leruez-Ville M., Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat. Diagn.*, 2020, vol. 40, no. 13, pp. 1671–1680. doi: 10.1002/pd.5757
13. Liu T., Hsiung J., Zha S., Kost J., Sreedhar D., Hanson C.V., Olson K., Keare D., Chang S.T., Bliden K.P., Gurbel P.A., Tantry U.S., Roche J., Press C., Boggs J., Rodriguez-Soto J.P., Montoya J.G., Tang M., Dai H. Quantification of antibody avidities and accurate detection of SARS-CoV-2 antibodies in serum and saliva on plasmonic substrates. *Nat. Biomed. Eng.*, 2020, vol. 4, no. 12, pp. 1188–1196. doi: 10.1038/s41551-020-00642-4
14. Luo Y.R., Chakraborty I., Yun C., Wu A. H B, Lynch K.L. Kinetics of SARS-CoV-2 antibody avidity maturation and association with disease severity. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 73, no. 9, pp. e3095–e3097. doi: 10.1093/cid/ciaa1389
15. Manuylov V., Burgasova O., Borisova O., Smetanina S., Vasina D., Grigoriev I., Kudryashova A., Semashko M., Cherepovich B., Kharchenko O., Kleyemenov D., Mazunina E., Tkachuk A., Gushchin V. Avidity of IgG to SARS-CoV-2 RBD as a prognostic factor for the severity of COVID-19 reinfection. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 3: 617. doi: 10.3390/v14030617
16. Mattiuzzo G., Bentley E.M., Hassall M., Routley S., Richardson S., Bernasconi V., Kristiansen P., Harvala H., David Roberts D., Semple M.G., Turtle L.C.W., Openshaw P.J.M., Baillie K., Nissen-Meyer L.S.H., Brantsæter A.B., Baxendale H., Atkinson E., Rigsby P., Padley D., Almond N., Rose N.J. Establishment of the WHO International standard and reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. *Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 9–10 December 2020*. doi: WHO/BS/2020.2403E
17. Puschnik A., Lau L., Cromwell E.A., Balmaseda A., Zompi S., Harris E. Correlation between Dengue-specific neutralizing antibodies and serum avidity in primary and secondary Dengue virus 3 natural infections in humans. *PLoS Negl Trop. Dis.*, 2013, vol. 7, no. 6: e2274. doi: 10.1371/journal.pntd.0002274
18. Revello M.G., Zavattoni M., Furione M., Lilleri D., Gorini G., Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptual and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, no. 4, pp. 553–557. doi: 10.1086/341831

19. Struck F., Schreiner P., Staschik E., Wochinz-Richter K., Schulz S., Soutschek E., Motz M., Bauer G. Vaccination versus infection with SARS-CoV-2: establishment of a high avidity IgG response versus incomplete avidity maturation. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 12, pp. 6765–6777. doi: 10.1002/jmv.27270
20. Struck F., Schreiner P., Staschik E., Wochinz-Richter K., Schulz S., Soutschek E., Motz M., Bauer G. Incomplete IgG avidity maturation after seasonal coronavirus infections. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 94, no. 1, pp. 186–196. doi: 10.1002/jmv.27291
21. Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2007, vol. 14, no. 5, pp. 5644–5647. doi: 10.1128/CVI.00032-07
22. Wratil P.R., Stern M., Priller A., Willmann A., Almanzar G., Vogel E., Feuerherd M., Cheng C.C., Yazici S., Christa C., Jeske S., Lupoli G., Vogt T., Albanese M., Mejías-Pérez E., Bauernfried S., Graf N., Mijocevic H., Vu M., Tinnefeld K., Wettengel J., Hoffmann D., Muenchhoff M., Daechert C., Mairhofer H., Krebs S., Fingerle V., Graf A., Steininger P., Blum H., Hornung V., Liebl B., Überla K., Prelog M., Knolle P., Keppler O.T., Protzer U. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nat. Med.*, 2022, vol. 28, no. 3, pp. 496–503. doi: 10.1038/s41591-022-01715-4

Авторы:

Кудряшова А.М., научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Мануйлов В.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия;

Мурзина А.А., младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Каира А.Н., д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Борисова О.В., к.х.н., зав. лабораторией медицинской биотехнологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Kudryashova A.M., Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Manuylov V.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Translational Biomedicine, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Murzina A.A., Junior Researcher, Laboratory of the Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Kaira A.N., DSc (Medicine), Head of the Laboratory of Epidemiologic Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Borisova O.V., PhD (Chemistry), Head of the Laboratory of Medical Biotechnology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 19.10.2022
Принята к печати 12.02.2023

Received 19.10.2022
Accepted 12.02.2023