

ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ И НАПРЯЖЕННОСТИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19



И.А. Иванова¹, А.В. Филиппенко¹, А.А. Труфанова¹, Н.Д. Омельченко¹, О.С. Чемисова¹,
А.С. Водопьянов¹, Е.А. Березняк¹, Е.П. Соколова¹, А.К. Носков¹, А.А. Тотолян²

¹ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучение адаптивного иммунитета у перенесших новую коронавирусную инфекцию является важной задачей, так как нет единого мнения, влияет ли на формирование и напряженность иммунного ответа к COVID-19 степень тяжести перенесенного заболевания. Проведена сравнительная оценка наличия и длительности сохранения клеточного и гуморального иммунитета у перенесших COVID-19 разной степени тяжести. В исследовании принимали участие волонтеры, переболевшие новой коронавирусной инфекцией бессимптомно ($n = 30$), в средней степени тяжести ($n = 21$) и в тяжелой форме ($n = 12$). Средний возраст обследуемых составил $47,3 \pm 12,5$ года. О формировании клеточного иммунитета судили по увеличению синтеза $IFN\gamma$ в ответ на стимуляцию лимфоцитов в течение 16–20 ч гликопротеином S(RBD) возбудителя COVID-19. Для определения продукции $IFN\gamma$ использовали тест–систему «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», производства АО «Вектор-Бест», Россия. Гуморальный иммунный ответ регистрировали, выявляя антитела класса G с помощью тест-системы «SARS-CoV-2RBD-ИФА-Гамалеи» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Выявлено, что у всех переболевших формируется гуморальный и клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. Однако количество лиц с адаптивным иммунитетом к COVID-19 и длительность его сохранения зависит от тяжести перенесенной инфекции. Значительное снижение числа лиц, имеющих клеточный иммунитет, было выявлено в группе тяжело переболевших. У большинства волонтеров этой группы регистрировалось наличие иммуноглобулинов класса G до окончания наблюдения. В рамках этой группы, в отличие от двух других, не были выявлены пациенты, у которых активировалось только клеточное звено иммунного ответа. Волонтеры, у которых не сохранился адаптивный иммунитет к возбудителю COVID-19, появились только к концу срока наблюдения. Среди перенесших заболевание в средней форме через 7–8 месяцев после выздоровления наблюдалось уменьшение числа лиц, имеющих клеточный и гуморальный иммунитет. Этот процесс начался раньше, чем в группе болевших бессимптомно и продолжался до конца исследования. Увеличивалась доля лиц с клеточным иммунитетом, а в более поздние сроки — с гуморальным иммунным ответом. К концу исследования сохранялся высокий процент волонтеров, перенесших инфекцию бессимптомно, имеющих клеточный и гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2. Их количество оставалось статистически выше, чем в группе перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, но ниже, чем в группе болевших тяжело. В этой группе к окончанию эксперимента регистрировалось увеличение числа волонтеров с только клеточным иммунным ответом. В конце срока наблюдения число волонтеров, имеющих

Адрес для переписки:

Иванова Инна Александровна
344002, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, 117/40,
ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (863) 240-91-22. Факс: 8 (863) 267-02-23.
E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Contacts:

Inna A. Ivanova
344002, Russian Federation, Rostov-on-Don,
Maxim Gorky str., 117/40, Rostov-on-Don Anti-Plague
Institute of Rosпотребнадзор.
Phone: +7 (863) 240-91-22. Fax: +7 (863) 267-02-23.
E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Для цитирования:

Иванова И.А., Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Омельченко Н.Д.,
Чемисова О.С., Водопьянов А.С., Березняк Е.А., Соколова Е.П.,
Носков А.К., Тотолян А.А. Оценка формирования и напряженности
адаптивного иммунитета у переболевших COVID-19 // Инфекция
и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 319–328. doi: 10.15789/2220-7619-
AOF-2107

Citation:

Ivanova I.A., Filippenko A.V., Trufanova A.A., Omelchenko N.D.,
Chemisova O.S., Vodopyanov A.S., Berezhnyak E.A., Sokolova E.P.,
Noskov A.K., Totolian A.A. Assessment of formation and durability of adaptive
immunity in COVID-19 convalescents // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 319–328.
doi: 10.15789/2220-7619-AOF-2107

гуморальный иммунитет к возбудителю новой коронавирусной инфекции, оставалось выше, по сравнению с теми, у кого регистрируется клеточный иммунный ответ.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, иммунный ответ, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины.

ASSESSMENT OF FORMATION AND DURABILITY OF ADAPTIVE IMMUNITY IN COVID-19 CONVALESCENTS

Ivanova I.A.¹, Filippenko A.V.¹, Trufanova A.A.¹, Omelchenko N.D.¹, Chemisova O.S.¹, Vodopyanov A.S.¹, Bereznyak E.A.¹, Sokolova E.P.¹, Noskov A.K.¹, Totolian A.A.²

¹Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation

²St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The study of adaptive immunity in COVID-19 convalescent patients is important, because no consensus on whether the disease severity affects formation and durability of COVID-19 immune response has been achieved. A comparative assessment of emergence and durability of sustained cellular and humoral immunity in convalescent patients with COVID-19 of varying severity was carried out. The study involved volunteers with asymptomatic (n = 30), moderate (n = 21) and severe (n = 12) COVID-19. The average age of the subjects was 47.3±12.5 years. The formation of cellular immunity was assessed by increased IFN γ production in response to 16–20 hour-long SARS-CoV-2-derived glycoprotein S (RBD) lymphocyte stimulation. To measure IFN γ level, the Gamma Interferon–IFA-BEST test system manufactured by Vector-Best JSC, Russia, was used. The humoral immune response was recorded by detecting SARS-CoV-2RBD-specific class G antibodies using the “SARS-CoV-2RBD-ELISA-Gamalei” test system (FSBI “NITSEM N.F. Gamalei” of the Ministry of Health of Russia). It was revealed that humoral and cellular immunity against SARS-CoV-2 proteins was formed in all COVID-19 convalescent patients. However, the number of subjects with adaptive immunity to COVID-19 and the duration of its preservation depends on the severity of the infection. A significant decrease in the number of subjects with cellular immunity was revealed in the group of severe COVID-19. Most of the volunteers in this group had class G immunoglobulins before the end of the follow-up. In this group, unlike the other two, no patients were identified in whom only the cellular arm of the immune response was activated. Volunteers who did not retain adaptive immunity to the COVID-19 pathogen appeared only by the end of the follow-up period. Among those recovered after moderate disease 7–8 months later there was a decrease in the number of people with cellular and humoral immunity. This process started earlier than in the group of patients who were asymptomatic and continued until the end of the study. The proportion of individuals with cellular immunity increased, and at later timepoint — with humoral immune response. By the end of the study, a high percentage of volunteers remained asymptotically infected, having cellular and humoral immunity to SARS-CoV-2. Their number remained significantly higher than in the group of moderate COVID-19, but lower than in severe COVID-19. By the end of the study, an increased number of volunteers with solely cellular immune response was recorded in this group. At the end of the follow-up period, the number of volunteers with humoral immunity against SARS-CoV-2 remained higher compared to those with a cellular immune response.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, immune response, cellular immunity, humoral immunity, immunoglobulins.

Введение

Защита от инфекции может быть опосредована несколькими механизмами: с одной стороны, элиминацию патогена обеспечивают нейтрализующие антитела, с другой, доказано, что антигенспецифические эффекторные Т-клетки являются необходимыми компонентами иммунного ответа на респираторные вирусы [29].

SARS-CoV-2 индуцирует антигенспецифический гуморальный иммунный ответ, при котором регистрируется ранний всплеск продукции сывороточных антител. В течение четырех месяцев наблюдается резкое уменьшение количества иммуноглобулинов, затем снижение замедляется. Продукция антител поддерживается долгоживущими плазматическими клетками костного мозга, которые обнару-

живаются и через одиннадцать месяцев после заражения [33].

Другими авторами показано, что у переболевших стабильные уровни анти-N и анти-RBD/S1 иммуноглобулинов регистрируются в течение восьми [12], и даже до девяти месяцев, независимо от возраста, пола, групп крови, клинической симптоматики и тяжести перенесенного заболевания [2].

Описана нейтрализующая способность анти-SARS-CoV-2 антител через девять месяцев после заражения [26], а также в течение десяти месяцев после выздоровления у большинства пациентов с легким течением COVID-19 [34].

Наряду с гуморальным иммунным ответом, у больных COVID-19 регистрируется активация клеточного звена иммунитета [24, 27, 28]. Т-клеточный ответ к SARS-CoV-2 был

выявлен более чем у 97% выздоравливающих пациентов [5]. О важности специфического Т-клеточного иммунного ответа при COVID-19 свидетельствует тот факт, что раннее формирование антигенспецифических клонов лимфоцитов коррелирует с уменьшением вирусной нагрузки и тяжести заболевания [30], а низкое количество Т-клеток памяти, наряду со снижением регуляторных популяций Т-лимфоцитов, может усугублять воспалительную реакцию, приводящую к цитокиновому шторму, и, следовательно, повреждению тканей и органной недостаточности [25].

Известно, что В- и Т-клетки памяти у выздоравливающих людей могут сохраняться достаточно долго, в то время как уровень нейтрализующих антител со временем уменьшается [3].

Однако нет единого мнения влияет ли на формирование и напряженность иммунного ответа к COVID-19 степень тяжести перенесенного заболевания.

Показано, что при легком течении COVID-19 наблюдается активация Т-клеточного звена иммунитета, образование популяции Т-клеток памяти на фоне низкой продукции антител [11, 32]. У пациентов при тяжелом и длительном заболевании вырабатываются и антитела, и Т-клеточный ответ, причем величина этих двух факторов часто коррелирует с тяжестью инфекции [23]. В то же время описано, что антигенспецифические CD4⁺- и CD8⁺-лимфоциты присутствуют у большинства выздоравливающих независимо от тяжести перенесенного заболевания и эти популяции сохраняются в течение 6–8 месяцев после заражения [29].

У подавляющего числа перенесших COVID-19 средней степени тяжести были обнаружены антигенспецифические Т-клетки памяти, а после тяжелой формы — у всех переболевших [8], но их количество снижалось в течение шести месяцев [4].

A. Mazzoni с соавт. [22] показали, что у лиц, имеющих в анамнезе COVID-19 в средней и тяжелой форме, регистрируется более напряженный адаптивный клеточный иммунный ответ, по сравнению с пациентами, болевшими бессимптомно. N. Le Vert с соавт. [18] получили результаты, свидетельствующие о том, что у лиц с бессимптомным течением инфекции развивается высокофункциональный клеточный иммунный ответ.

У пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением COVID-19 выявлено уменьшение относительного количества IgD⁺CD27⁺ В-клеток памяти, а у последних — значительное снижение IgD⁻CD27⁺ В-клеток памяти по сравнению со здоровыми добровольцами. Обнаружено также, что для больных в очень тяжелом состоянии характерен повышенный процент CD27⁺CD38^{hi}, CD21⁻CD11c⁻DN3 и IgD⁻CD27⁺ В-клеток памя-

ти, в то время как для пациентов с тяжелым COVID-19 — атипичных CD27⁺В-клеток с негативной памятью (CD21⁻CD11c⁺DN2), а также активированных наивных В-клеток (CD11c⁺IgD⁺CD38^{-/+}). Отмечено снижение доли наивных (IgD⁺CD38⁻) и циркулирующих В-клеток в кровотоке при тяжелом заболевании и значительное повышение доли плазмобластов (CD19⁺CD20⁻CD38^{high}CD27^{high}), независимо от степени тяжести инфекции [17].

Недавнее сравнительное исследование между пациентами с тяжелым и легким течением инфекции выявило более высокий уровень гуморального иммунного ответа у пациентов с тяжелой формой COVID-19, обусловленный увеличением клональной экспансии и активации BCR [36]. Обнаружена статистически значимая корреляция между степенью тяжести заболевания и концентрациями IgG (к N-белку, S(RBD)-белку). Показано, что уровни IgG, как в целом, так и по подклассам (и прежде всего IgG3), выше у пациентов с тяжелой клинической картиной [16]. В то же время сыворотки практически всех выздоравливающих, в том числе и детей, переболевших бессимптомно, обладают нейтрализующей активностью [29].

Учитывая вышеизложенное, нами проведена сравнительная оценка наличия и длительности сохранения адаптивного иммунитета у переболевших COVID-19.

Целью исследования явилось изучение формирования и оценка напряженности клеточного и гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

Материалы и методы

Обследовано 63 переболевших новой коронавирусной инфекцией. Средний возраст обследуемых составил 47,3±12,5 года. Волонтеров распределили на три группы по степени тяжести перенесенной инфекции: бессимптомно — 30 человек (9 мужчин, 21 женщина); средней степени тяжести — 21 человек (7 мужчин, 14 женщин); в тяжелой форме — 12 человек (3 мужчины, 9 женщин). Бессимптомное течение заболевания подтверждалось положительным тестом ПЦР. У волонтеров со средней степенью тяжести инфекции, при положительном тесте ПЦР, присутствовали симптомы ОРВИ (повышение температуры до 37–38°C в течение нескольких суток, насморк, боль в горле, общее недомогание) без поражения легких. В группу с тяжелым течением заболевания относили пациентов с положительным тестом ПЦР и, при наличии вышеперечисленных симптомов, поражением легких 30% и более. Группу контроля составили 8 здоровых человек (женщины) (ПЦР-тест отрицательный, специфические

антитела отсутствуют, без признаков ОРВИ) в возрасте $35,5 \pm 3,46$ лет.

От всех волонтеров было получено добровольное информированное согласие. Дизайн исследования одобрен Комиссией по биомедицинской этике ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора (протокол № 1 от 28.01.2021).

Наблюдение за волонтерами осуществляли в течение десяти месяцев после перенесенной инфекции. Через 3–4, 5–6, 7–8 и 9–10 месяцев после снятия диагноза у волонтеров опытных групп осуществляли забор крови.

О формировании клеточного иммунитета судили по увеличению синтеза $IFN\gamma$ лимфоцитами периферической крови в ответ на стимуляцию их гликопротеином S(RBD) возбудителя COVID-19.

Для этого у волонтеров натощак в утренние часы осуществляли взятие крови из локтевой вены в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую динатриевую соль ЭДТА. К 1 мл цельной крови добавляли 10 мкг гликопротеина S(RBD) SARS-CoV-2 (ООО «Иннова плюс», Россия) и инкубировали при 37°C в атмосфере CO_2 инкубатора в течение 16–20 ч. Затем отделяли плазму центрифугированием при $1000g$ в течение 10 мин и в ней определяли количество $IFN\gamma$, используя тест-систему «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Регистрировали количество волонтеров, у которых наблюдалось увеличение количества $IFN\gamma$ не менее чем в два раза, по сравнению со спонтанной продукцией. В качестве положительного контроля для стимуляции исследуемых образцов лимфоцитов использовали поликлональный активатор Т-лимфоцитов фитогемагглютинин (Sigma, США) в дозе 10 мкг на пробу. Учитывали исследования, в которых значения отрицательного и положительного контролей соответствовали референтным значениям спонтанной и индуцированной продукции $IFN\gamma$, представленным производителем тест-системы.

О формировании гуморального иммунного ответа судили по наличию (качественная оценка) антител класса G, которые определяли с помощью тест-системы «SARS-CoV-2RBD-ИФА-Гамалеи» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) согласно инструкции производителя. Регистрировали процент волонтеров, у которых коэффициент позитивности был равен или превышал 1,1.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Определяли среднее арифметическое значение \pm стандартное квадратичное отклонение, медиану (ME). Качественные признаки выражали в виде относительного

числа (%). Проводили сравнение совокупностей по качественным признакам с помощью критерия Фишера. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для оценки формирования клеточного иммунитета у волонтеров в разные сроки после выздоровления изучали спонтанную и индуцированную продукцию $IFN\gamma$. О наличии клеточного иммунного ответа к возбудителю COVID-19 свидетельствовало увеличение секреции этого цитокина в ответ на стимуляцию S(RBD)-белком SARS-CoV-2. Результаты исследования представлены в табл. 1.

При изучении гуморального иммунного ответа проводили качественную оценку наличия в сыворотке крови антител класса G к S-белку возбудителя новой коронавирусной инфекции. Регистрировали количество волонтеров, у которых коэффициент позитивности был $\geq 1,1$ (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что через три месяца после окончания заболевания наличие клеточного иммунного ответа выявлено у всех категорий волонтеров, участвующих в исследовании (табл. 3)

Наибольший процент волонтеров, у которых сформировался клеточный иммунитет, был определен нами в группе тяжело переболевших ($p < 0,05$). Статистически достоверных отличий в процентном соотношении по этому показателю в пределах двух остальных обследуемых групп зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

Через пять месяцев после выздоровления в группе болевших тяжело наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) по отношению к другим группам снижение количества волонтеров, имеющих клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. Его наличие регистрировалось только у 50% принимавших участие в исследовании. Такая же тенденция сохранялась и на седьмой месяц после COVID-19. Через 9–10 месяцев клеточный иммунитет сохранялись только у 16,7% перенесших болезнь в тяжелой форме.

В группе переболевших COVID-19 в средней степени тяжести через полгода также наблюдалось постепенное уменьшение количества волонтеров, у которых сохранялись специфические к SARS-CoV-2 Т-клетки. К концу срока наблюдения число этих лиц сократилось практически в два раза.

Аналогичная тенденция регистрировалась и у перенесших COVID-19 бессимптомно.

Следует отметить, что процент волонтеров с клеточным иммунитетом к возбудителю COVID-19 в группах переболевших бессимптомно и в средней степени тяжести был практически одинаковым с третьего по восьмой месяц

Таблица 1. Продукция IFN γ (пг/мл) у волонтеров, перенесших COVID-19, в разные сроки после окончания заболевания
 Table 1. IFN γ production (pg/ml) in COVID-19 convalescent patients at different time points after the end of the disease

Форма перенесенного заболевания Severity of infection	3–4 месяца 3–4 months			5–6 месяцев 5–6 months			7–8 месяцев 7–8 months			9–10 месяцев 9–10 months		
	Спонтанная Spontaneous	ФГА FHA	RBD	Спонтанная Spontaneous	ФГА FHA	RBD	Спонтанная Spontaneous	ФГА FHA	RBD	Спонтанная Spontaneous	ФГА FHA	RBD
Тяжелая Severe (n = 12)	10,4 \pm 1,1 ME 9,5 (7–15)	396 \pm 23,6 ME 392,5 (225–510)	231 \pm 62,8 ME 76,6 (51–510) (n = 9) 15,7 \pm 2,0 ME 15 (8–25) (n = 3)	10,3 \pm 4,0 ME 12 (4–12)	414 \pm 36,3 ME 425 (225–595)	119,4 \pm 28,3 ME 112 (53–210) (n = 6) 12,4 \pm 2,7 ME 10 (4–20) (n = 6)	11,7 \pm 2,5 ME 12 (8–15)	415 \pm 31,1 ME 380 (295–555)	9,4 \pm 2,2 ME 10 (5–16) (n = 6)	11,0 \pm 2,6 ME 10 (8–15)	400 \pm 29,7 ME 392,5 (220–540)	231 \pm 62,8 ME 76,6 (115–125) (n = 2) 13 \pm 1,7 ME 10 (6–25) (n = 10)
Средняя Medium (n = 21)	9,8 \pm 1,7 ME 9,0 (4–16)	401 \pm 28,5 ME 392,5 (235–545)	206 \pm 26,7 ME 195 (55–495) (n = 15) 12,6 \pm 3,4 ME 11 (6–25) (n = 6)	9,6 \pm 1,4 ME 9 (6–16)	389 \pm 28,7 ME 392 (250–590)	154 \pm 31,8 ME 110 (55–455) (n = 14) 15,7 \pm 2,5 ME 15 (8–25) (n = 7)	10,7 \pm 1,0 ME 10 (6–15)	467 \pm 35,1 ME 472 (265–690)	16,1 \pm 1,8 ME 17,5 (10–20) (n = 8)	10,8 \pm 1,0 ME 12 (6–14)	451 \pm 31,2 ME 457 (295–595)	281 \pm 72,8 ME 207,5 (55–485) (n = 8) 13 \pm 2,2 ME 12 (4–30) (n = 13)
Бессимптомная Asymptomatic (n = 30)	9,8 \pm 1,1 ME 10 (6–14)	486 \pm 21,1 ME 495 (345–575)	168 \pm 29,1 ME 110 (55–455) (n = 22) 11,5 \pm 2,4 ME 11 (5–25) (n = 8)	11,8 \pm 1,4 ME 12 (6–16)	465 \pm 30,4 ME 490 (225–570)	160,5 \pm 19,3 ME 142 (50–435) (n = 20) 13,1 \pm 1,7 ME 13 (6–20) (n = 10)	10,6 \pm 1,3 ME 10 (5–16)	483 \pm 26,9 ME 477,5 (325–590)	20,9 \pm 2,4 ME 10 (4–20) (n = 11)	10,8 \pm 1,2 ME 10 (6–15)	492 \pm 20,5 ME 492,5 (355–585)	156,5 \pm 15,8 ME 165 (55–310) (n = 17) 13,1 \pm 2,1 ME 10 (4–25) (n = 13)

наблюдения, статистически достоверных отличий между этими двумя группами выявлено не было ($p > 0,05$). Только через девять месяцев после заболевания в группе перенесших инфекцию средней степени тяжести количество обследованных, имеющих клеточный иммунитет, было достоверно снижено по сравнению с группой болевших бессимптомно, но оставалось выше, чем в группе болевших тяжело.

При оценке формирования гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 получены результаты, свидетельствующие о том, что у всех волонтеров из группы перенесших инфекцию в тяжелой форме сформировались антитела к S-белку SARS-CoV-2 (см. табл. 3). Эти показатели сохранялись до 7–8 месяцев после выздоровления. Только через 9–10 месяцев количество лиц с гуморальным иммунитетом к COVID-19 снизилось

У волонтеров, переболевших бессимптомно и в средней степени тяжести, также формировался гуморальный иммунный ответ. Количество человек, имеющих IgG, было примерно одинаковым в этих двух группах ($p > 0,05$), но достоверно ниже, чем в группе болевших в тяжелой форме ($p < 0,05$).

Уже через 7 месяцев после выздоровления в группе перенесших среднюю форму COVID-19 наблюдалась достоверное ($p < 0,05$), по сравнению с другими группами, уменьшение числа волонтеров, в сыворотке которых определялись антитела к S-белку, которое продолжилось и в дальнейшем.

Результаты, полученные при серологическом обследовании переболевших бессимптомно, свидетельствуют о том, что только через 9 месяцев в этой группе наблюдалось снижение числа волонтеров с гуморальным иммунным ответом к SARS-CoV-2. Следует отметить, что их количество оставалось статистически выше ($p < 0,05$), чем в группе перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, но ниже, чем в группе болевших тяжело.

При оценке распределения волонтеров в рамках каждой группы по признаку наличия или отсутствия клеточного и гуморального иммунитета к возбудителю COVID-19 выявлено, что среди тяжело переболевших во все сроки исследования отсутствовали волонтеры, у которых сформировался только клеточный иммунный ответ (см. табл. 3). Через полгода доля обследованных с клеточным и гуморальным иммунитетом снизилась, а количество волонтеров с IgG к S-белку SARS-CoV-2 увеличилось, превышая таковое в группе болевших в средней форме и бессимптомно. Такая же тенденция сохранялась до конца срока наблюдения. Следует отметить, что через 9–10 месяцев у 16,6% выздоровевших отсутствовал как клеточный иммунитет, так и IgG к S-белку SARS-CoV-2.

В группе перенесших заболевание средней степени тяжести у одного волонтера выработался только клеточный иммунитет, а у двух — клеточное и гуморальное звено не активировалось (см. табл. 3). Через 7–8 месяцев после выздо-

Таблица 2. Наличие антител класса G у перенесших COVID-19 в разные сроки после окончания заболевания

Table 2. Detected SARS-CoV-2-specific class G antibodies in COVID-19 convalescent patients at different time points after the end of the disease

Форма перенесенного заболевания Severity of infection	Коэффициент позитивности The coefficient of positivity	3–4 месяца 3–4 months	5–6 месяцев 5–6 months	7–8 месяцев 7–8 months	9–10 месяцев 9–10 months
Тяжелая Severe (n = 12)	$\geq 1,1$	9,74±1,4 ME 9,9 (3,3–16) (n = 12)	7,4±1,5 ME 6,9 (1,3–16) (n = 12)	6,0±1,3 ME 4,8 (1,3–11,3) (n = 12)	5,2±1,2 ME 3,6 (1,3–11,2) (n = 10)
	$< 1,1$	–	–	–	0,7±0,2 ME 0,7 (0,56–0,89) (n = 2)
Средняя Medium (n = 21)	$\geq 1,1$	8,4±1,5 ME 6,4 (1,2–16) (n = 18)	6,44±0,9 ME 5,9 (1,3–11,9) (n = 17)	4,8±1,2 ME 4,4 (1,2–9,6) (n = 14)	3,8±0,9 ME 2,7 (1,1–11,7) (n = 11)
	$< 1,1$	0,7±0,1 ME 0,7 (0,34–0,98) (n = 3)	0,61±0,09 ME 0,57 (0,34–0,93) (n = 4)	0,63±0,07 ME 0,6 (0,3–1,0) (n = 7)	0,64±0,09 ME 0,57 (0,35–0,97) (n = 10)
Бессимптомная Asymptomatic (n = 30)	$\geq 1,1$	6,0±0,96 ME 4,4 (1,3–16) (n = 26)	6,3±0,8 ME 5,3 (1,3–11,9) (n = 24)	5,9±0,9 ME 4,5 (1,6–11,8) (n = 24)	5,45±0,95 ME 3,8 (1,9–11,9) (n = 21)
	$< 1,1$	0,6±0,06 ME 0,6 (0,45–0,7) (n = 4)	0,68±0,09 ME 0,63 (0,45–1,0) (n = 6)	0,66±0,1 ME 0,6 (0,35–0,98) (n = 6)	0,64±0,08 ME 0,6 (0,3–0,97) (n = 9)

рождения доля обследованных с гуморальным и клеточным иммунитетом достоверно снизилась за счет увеличения числа волонтеров, имеющих только клеточный иммунный ответ к возбудителю COVID-19. Следует отметить, что этот показатель превышал таковой у переболевших бессимптомно. В конце исследования количество лиц, у которых сохранился клеточный и гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2, уменьшилось в семь раз по сравнению с началом исследования и стало достоверно ниже, чем в группе болевших бессимптомно. Число обследованных, имеющих антитела к возбудителю новой коронавирусной инфекции, напротив увеличилось, хотя оставалось статистически ниже, чем в группе тяжелопереболевших.

У болевших бессимптомно к концу срока наблюдения регистрировалось снижение числа волонтеров, у которых активировались оба звена иммунитета, но статистически этот показатель превышал таковой в группах переболевших в средней и тяжелой форме. Следует отметить, что число лиц с гуморальным иммунным ответом через полгода и до конца исследования оставалось в этой группе достоверно ниже, чем в группе болевших тяжело.

Обсуждение

До сих пор нет четкого мнения, почему у одних COVID-19 протекает бессимптомно, а у других вызывает тяжелое поражение легких и приводит к смертельному исходу. Несомненно, важную роль играет антигенная нагрузка, влияющая на величину и продолжительность иммунных реакций, а также значительная гетерогенность индивидуумов в иммунных реакциях на SARS-CoV-2, определяющая степень иммунной защиты от новой коронавирусной инфекции [29]. Известно, что для полной оценки адаптивного иммунного ответа к SARS-CoV-2, необходимо, наряду с определением уровня антител, выявлять наличие Т-клеточного иммунитета, так как он может активироваться раньше гуморального звена [1]. Кроме того, описаны случаи формирования антигенспецифических лимфоцитов без сероконверсии [10]. Наличие антигенспецифических Т-клеток также может иметь решающее значение в случае, когда одних антител недостаточно для эффективной защиты [29]. Доказано, что как гуморальный, так и клеточный адаптивный иммунитет способствует элиминации SARS-CoV-2 и обеспечивает защиту от повторной инфекции [35]. Выявлена четкая корреляция между клиническим исходом и адекватным адаптивным иммунным ответом, обеспечивающимся CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами и иммуноглобулинами. Специфические SARS-CoV-2 Т- и В-лимфоциты

Таблица 3. Распределение волонтеров, имеющих клеточный и гуморальный иммунитет к возбудителю COVID-19 в разные сроки после выздоровления
 Table 3. Distribution of volunteers with SARS-CoV-2 cellular and humoral immunity at different time points after recovery

Форма перенесенного заболевания Severity of infection	Сроки исследования/Time points											
	3–4 месяца/3–4 months		5–6 месяцев/5–6 months		7–8 месяцев/7–8 months		9–10 месяцев/9–10 months					
	Есть/Yes	Нет/No	Есть/Yes	Нет/No	Есть/Yes	Нет/No	Есть/Yes	Нет/No	Есть/Yes	Нет/No	Есть/Yes	Нет/No
Тяжелая Severe (n = 12)	Волонтеры (%), имеющие: Volunteers (%) with:		Гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2/Humoral immunity to SARS-CoV-2									
	Есть Yes	Нет No	75 (n = 9)	-	50*** (n = 6)	-	50 (n = 6)	-	16,7*** (n = 2)	-	16,7*** (n = 2)	-
Средняя Medium (n = 21)	Клеточный иммунитет к SARS-CoV-2 Cellular immunity to SARS-CoV-2		66,6 (n = 14)	4,8 (n = 1)	57,1 (n = 12)	9,5 (n = 2)	38,1*** (n = 8)	23,8*** (n = 5)	9,5***,*** (n = 2)	23,8*** (n = 5)	9,5***,*** (n = 2)	28,6 (n = 6)
	Нет No	Есть Yes	19 (n = 4)	9,5 (n = 2)	23,6* (n = 5)	9,5 (n = 2)	28,6* (n = 6)	9,5 (n = 2)	42,8*** (n = 9)	9,5 (n = 2)	42,8*** (n = 9)	19 (n = 4)
Бессимптомная Asymptomatic (n = 30)	Клеточный иммунитет к SARS-CoV-2 Cellular immunity to SARS-CoV-2		66,6 (n = 20)	6,3 (n = 2)	53,3 (n = 16)	12,5 (n = 4)	53,3 (n = 16)	9,4 (n = 3)	36,6*** (n = 11)	9,4 (n = 3)	36,6*** (n = 11)	18,8*** (n = 6)
	Нет No	Есть Yes	20,0 (n = 6)	6,3 (n = 2)	26,7* (n = 8)	6,3 (n = 2)	26,7* (n = 8)	9,4 (n = 3)	33,3* (n = 10)	9,4 (n = 3)	33,3* (n = 10)	9,4 (n = 3)

Примечание. * — достоверное отличие от показателя в эти сроки в группе тяжелопереболевших (p < 0,05); ** — достоверное отличие от показателя в эти сроки в группе болевших бессимптомно (p < 0,05); *** — достоверное отличие показателя от более ранних сроков в рамках одной группы (p < 0,05).

Note. * — a significant difference compared to seriously ill subjects (p < 0,05); ** — a significant difference compared to asymptomatic patients (p < 0,05); *** — a significant in-group difference compared to earlier time points (p < 0,05).

памяти и антитела реализуют адаптивную иммунную память в течение восьми месяцев после первичной инфекции [13]. Т-лимфоциты памяти поддерживают антивирусный иммунитет к SARS-CoV-2 и способствуют защите от повторного инфицирования [31].

Проведенная сравнительная оценка наличия и длительности сохранения адаптивного иммунитета у перенесших COVID-19 разной степени тяжести, свидетельствует о том, что у переболевших из всех групп формируется как гуморальный, так и клеточный иммунитет к возбудителю новой коронавирусной инфекции. Однако количество лиц с адаптивным иммунитетом к COVID-19 и длительность его сохранения зависит от тяжести перенесенной инфекции. Значительное снижение числа обследованных, имеющих клеточный иммунитет, выявлено в группе тяжело переболевших, что, по литературным данным, может быть связано с тем, что у таких пациентов возбудитель COVID-19 вызывает как лимфоцитопению, так и функциональное истощение иммунокомпетентных клеток [7, 19, 21]. В то же время у большинства волонтеров этой группы регистрировалось наличие иммуноглобулинов класса G до конца срока наблюдения, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [16]. В рамках этой группы, в отличие от двух других, не были выявлены лица, у которых сформировался только клеточный иммунитет, а волонтеры, у которых не осталось адаптивного иммунитета к возбудителю новой коронавирусной инфекции появились только к концу эксперимента.

К окончанию исследования сохранялся высокий процент волонтеров с клеточным и гуморальным ответом к SARS-CoV-2 в группе перенесших инфекцию бессимптомно. Причем доля имеющих только клеточный иммунитет в эти сроки достоверно увеличивалась. Возможно, заражение небольшим количеством возбудителя адекватно запускает формирование адаптивного

иммунитета, не оказывая негативного воздействия на иммунокомпетентные клетки хозяина. Полученные другими авторами результаты свидетельствуют о том, что пациенты без клинических симптомов могут вырабатывать устойчивый иммунитет против SARS-CoV-2 [9, 14, 15]. У пациентов с бессимптомным течением наблюдалось меньше провоспалительных и больше защитных иммунных реакций против SARS-CoV-2: наличие антигенспецифических Т-хелперов (Th) 2 типа и Th17, нейтрализующих антител, а также более высокие уровни факторов роста, которые связаны с восстановлением клеток [6].

Среди перенесших COVID-19 средней степени тяжести уменьшение числа волонтеров, у которых регистрировался и клеточный, и гуморальный иммунный ответ, началось раньше, чем в группе переболевших бессимптомно. Увеличивалась доля лиц с клеточным иммунитетом, а в более поздние сроки — с гуморальным иммунным ответом.

Таким образом, полученные нами результаты способствуют пониманию механизмов формирования адаптивного иммунного ответа к SARS-CoV-2 и длительности его сохранения у пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести. Согласно полученным данным, в конце срока наблюдения число волонтеров, имеющих гуморальный иммунитет к возбудителю новой коронавирусной инфекции, выше, по сравнению с теми, у кого регистрируется клеточный иммунный ответ.

Появление новых мутантных вариантов SARS-CoV-2, наряду с непрерывным мониторингом их распространения, проведением оценки клинических проявлений [20], диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении, так как вопрос об эффективности приобретенного ранее постинфекционного или поствакцинального иммунитета против новых мутантных штаммов SARS-CoV-2 остается открытым.

Список литературы/References

1. Потеряев Д.А., Аббасова С.Г., Игнатъева П.Е., Стрижакова О.М., Колесник С.В., Хамитов Р.А. Оценка Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных против COVID-19 лиц с помощью ELISPOT набора ТиграТест® SARS-CoV-2 // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021. Т. 21, № 3. С. 178–192. [Poteryaev D.A., Abbasova S.G., Ignatieva P.E., Strizhakova O.M., Kolesnik S.V., Khamitov R.A. Assessment of T-cell immunity to SARS-CoV-2 in persons who have been ill and vaccinated against COVID-19 using ELISPOT kit TigratTest® SARS-CoV-2. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 178–192. (In Russ.)] doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-178-192
2. Achiron A., Gurevich M., Falb R., Dreyer-Alster S., Sonis P., Mandel M. SARS-CoV-2 antibody dynamics and B-cell memory response over time in COVID-19 convalescent subjects. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, vol. 27, no. 9, pp. 1349.e1–1349.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.008
3. Ahluwalia P., Vaibhav K., Ahluwalia M., Mondal A.K., Sahajpal N., Rojiani A.M., Kolhe R. Infection and immune memory: variables in robust protection by vaccines against SARS-CoV-2. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12: 660019. doi: 10.3389/fimmu.2021.660019
4. Breton G., Mendoza P., Hagglof T., Oliveira T.Y., Schaefer-Babajew D., Gaebler C., Turroja M., Hurley A., Caskey M., Nussenzweig M.C. Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218, no. 4: e20202515. doi: 10.1084/jem.20202515

5. Cassaniti I., Percivalle E., Bergami F., Piralla A., Comolli G., Bruno R., Vecchia M., Sambo M., Colaneri M., Zuccaro V., Benazzo M., Robotti C., Calastri A., Maiorano E., Ferrari A., Cambiè G., Baldanti F. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, vol. 27, no. 7, pp. 1029–1034. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.010
6. Chan Y.-H., Fong S.-W., Poh C.-M., Carissimo G., Yeo N.K.-W., Amrun S.N., Goh Y.S., Lim J., Xu W., Chee R.S.-L., Torres-Ruesta A., Lee C.Y.-P., Tay M.Z., Chang Z.W., Lee W.-H., Wang B., Tan S.-Y., Kalimuddin S., Young B.E., Leo Y.-S., Wang C.-I., Lee B., Röttschke O., Lye D.C., Renia L., Ng L.F. A symptomatic COVID-19: disease tolerance with efficient anti-viral immunity against SARS-CoV-2. *EMBO Mol. Med.*, 2021, no. 13: e14045. doi: 10.15252/emmm.202114045
7. Chen Z., Wherry E.J. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, no. 206, pp. 529–536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6
8. De Angelis M.L., Francescangeli F., Rossi R., Giuliani A., De Maria R., Zeuner A. Repeated exposure to subinfectious doses of SARS-CoV-2 may promote t cell immunity and protection against severe COVID-19. *Viruses*, 2021, no. 13: 961. doi: 10.3390/v13060961
9. Dwyer C.J., Cloud C.A., Wang C., Heidt P., Chakraborty P., Duke T.F., McGue S., Jeffcoat B., Dunne J., Johnson L., Choi S., Nahhas G.J., Gandy A.S., Babic N., Nolte F.S., Howe P., Ogretmen B., Gangaraju V.K., Tomlinson S., Madden B., Bridges T., Flume P.A., Wrangle J., Rubinstein M.P., Baliga P.K., Nadig S.N., Mehrotra S. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. *iScience*, 2021, vol. 24, no. 6: 102489. doi: 10.1016/j.isci.2021.102489
10. Gallais F., Velay A., Nazon C., Wendling M.-J., Partisani M., Sibilia J., Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, France. *Emerg. Infect. Diseases*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 113–121. doi: 10.3201/eid2701.203611
11. Gallais F., Velay A., Wendling M.-J., Nazon C., Partisani M., Sibilia J., Candon S., Fafi-Kremer S. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 induces cellular immune response without seroconversion. *medRxiv*, 2020.06.21.20132444, Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.06.21.20132449
12. Gerhards C., Thiaucourt M., Kittel M., Becker C., Ast V., Hetjens M., Neumaier M., Haselmann V. Longitudinal assessment of anti-SARS-CoV-2 antibody dynamics and clinical features following convalescence from a COVID-19 infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, no. 107, pp. 221–227. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.080
13. Israelow B., Mao T., Klein J., Song E., Menasche B., Omer S.B., Iwasaki A. Adaptive immune determinants of viral clearance and protection in mouse models of SARS-CoV-2. *Sci. Immunol.*, 2021, vol. 6, no. 64: eabl4509. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4509
14. Jagannathan P., Wang T.T. Immunity after SARS-CoV-2 infections. *Nat. Immunol.*, 2021, vol. 22, no. 5, pp. 539–540. doi: 10.1038/s41590-021-00923-3
15. Kedl R.M.J. Down but far from out: the durability of SARS-CoV-2 immunity after asymptomatic infection. *Exp. Med.*, 2021, vol. 218, no. 5: e20210359. doi: 10.1084/jem.20210359
16. Korobova Z.R., Zueva E.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Liubimova N.E., Khamitova I.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Savin T.V., Stanevich O.V., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Changes in anti-SARS-CoV-2 IgG subclasses over time and in association with disease severity. *Viruses*, 2022, no. 14: 941. doi: 10.3390/v14050941
17. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Khamitova I.V., Isakov D.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Sharapova M.A., Pevtcov D.E., Totolian A.A. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr. Iss. Mol. Biol.*, 2022, no. 44, pp. 194–205. doi: 10.3390/cimb4401001
18. Le Bert N., Clapham H.E., Tan A.T., Chia W.N., Tham C.Y.L., Lim J.M., Kunasegaran K., Tan L.W.L., Dutertre C.-A., Shankar N., Lim J.M.E., Sun L.J., Zahari M., Tun Z.M., Kumar V., Lim B.L., Lim S.H., Chia A., Tan Y.-J., Tambyah P.A., Kalimuddin S., Lye D., Low J.G.H., Wang L.-F., Wan W.Y., Hsu L.Y., Bertoletti A., Tam C.C. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218, no. 5: e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617
19. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
20. Lippi G., Henry B.M. How will emerging SARS-CoV-2 variants impact herd immunity? *Ann. Transl. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7: 585. doi: 10.21037/atm-21-893
21. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020, no. 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
22. Mazzoni A., Maggi L., Capone M., Vanni A., Spinicci M., Salvati L., Kiros S.T., Semeraro R., Pengue L., Colao M.G., Magi A., Rossolini G.M., Liotta F., Cosmi L., Bartoloni A., Annunziato F. Heterogeneous magnitude of immunological memory to SARS-CoV-2 in recovered individuals. *Clin. Transl. Immunol.*, 2021, vol. 10, no. 5: e1281. doi: 10.1002/cti2.1281
23. Ni L., Ye F., Cheng M.-L., Feng Y., Deng Y.-Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., Li X., Sun L., Cao T., Wang P., Zhou C., Zhang R., Liang P., Guo H., Wang X., Qin C.-F., Chen F., Dong C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent. *Individuals Immunity*, 2020, vol. 52, no. 6, pp. 971–977. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.04.023
24. Oja A.E., Saris A., Ghandour C.A., Kragten N.A.M., Hogema B.M., Nossent L.M., Heunks A., Cuvalay S., Slot E., Swaneveld F.H., Vrieling H., Rispens T., van der Schoot E.J.E., van Lier R.A.W., Ten Brinke A., Hombrink P. Divergent SARS-CoV-2-specific T and B cell responses in severe but not mild COVID-19. *bioRxiv*, 2020.06.18.159202, Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.06.18.159202
25. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, no. 71, pp. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
26. Rockstroh A., Wolf J., Fertey J., Kalbitz S., Schroth S., Lübbert C., Ulbert S., Borte S. Correlation of humoral immune responses to different SARS-CoV-2 antigens with virus neutralizing antibodies and symptomatic severity in a German COVID-19 cohort. *Emerg. Microbes Infect.*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 774–781. doi: 10.1080/22221751.2021.1913973

27. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.B., Olsson A., Llewellyn-Lacey S., Kamal H., Bogdanovic G., Muschiol S., Wullimann D.J., Kammann T., Emgård J., Parrot T., Folkesson E.; Karolinska COVID-19 Study Group; Rooyackers O., Eriksson L.I., Henter J.I., Sönerborg A., Allander T., Albert J., Nielsen M., Klingström J., Gredmark-Russ S., Björkström N.K., Sandberg J.K., Price D.A., Ljunggren H.G., Aleman S., Buggert M. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 1, pp. 158–168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
28. Shah V.K., Fimal P., Alam A., Ganguly D., Chattopadhyay S. Overview of immune response during SARS-CoV-2 infection: lessons from the past. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11: 1949. doi: 10.3389/FIMMU.2020.01949
29. Siggins M.K., Thwaites R.S., Openshaw P.J.M. Durability of immunity to SARS-CoV-2 and other respiratory viruses trends. *Microbiol.*, 2021, vol. 29, no. 7, pp. 648–662. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.016
30. Tan A.T., Linster M., Tan C.W., Bert N.L., Chia W.N., Kunasegaran K., Zhuang Y., Tham C.Y.L., Chia A., Smith G.J.D., Young B., Kalimuddin S., Low J.G.H., Lye D., Wang L.-F., Bertoletti A. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.*, 2021, vol. 34, no. 6: 108728 doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728
31. Tavukcuoglu E., Horzum U., Cagkan Inkaya A., Unal S., Esendagli G., Functional responsiveness of memory T cells from COVID-19 patients. *Cell Immunol.*, 2021, no. 365: 104363. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104363
32. Thieme C.J., Anft M., Paniskaki K., Blazquez-Navarro A., Doevelaar A., Seibert F., Hoelzer B., Konik M.J., Brenner T., Tempfer C., Watzl C., Dolff S., Dittmer U., Westhoff T.H., Witzke O., Stervbo U., Roch T., Babel N. The SARS-CoV-2 T-cell immunity is directed against the spike, membrane, and nucleocapsid protein and associated with COVID-19 severity. *medRxiv*, 2020.05.13.20100636, Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.05.13.20100636
33. 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, no. 595, pp. 421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
34. Vanshylla K., Di Cristanziano V., Kleipass F., Dewald F., Schommers P., Giesemann L., Gruell H., Schlotz M., Ercanoglu M.S., Stumpf R., Mayer P., Zehner M., Heger E., Johannis W., Horn C., Suárez I., Jung N., Salomon S., Eberhardt K.A., Gathof B., Fätkenheuer G., Pfeifer N., Eggeling R., Augustin M., Lehmann C., Klein F. Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans. *Cell Host Microbe*, 2021, vol. 29, no. 6, pp. 917–929.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.04.015
35. White H.N. B-cell memory responses to variant viral antigens. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 4: 565. doi: 10.3390/v13040565
36. Zhang F., Gan R., Zhen Z., Hu X., Li X., Zhou F., Liu Y., Chen C., Xie S., Zhang B., Wu X., Huang Z. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2020, vol. 5, no. 1: 156. doi: 10.1038/s41392-020-00263-y

Авторы:

Иванова И.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник, врио зав. лабораторией иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Филиппенко А.В., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Труфанова А.А., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Омельченко Н.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Чемисова О.С., ио зав. лабораторией «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Водопьянов А.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Березняк Е.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Соколова Е.П., к.б.н., младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Носков А.К., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Тотоян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Ivanova I.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Acting Head of the Immunology Laboratory, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Filippenko A.V., Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Trufanova A.A., Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Omelchenko N.D., PhD (Medicine), Senior Researcher Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Chemisova O.S., Acting Head of the Laboratory "Collection of Pathogenic Microorganisms" Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Vodopyanov A.S., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Bereznyak E.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Sokolova E.P., PhD (Biology), Junior Researcher, Epidemiology Department, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Noskov A.K., Director, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Totolian A.A., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.