

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПЕРЕБОЛЕВШИХ И ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ COVID-19

Т.А. Платонова¹, М.С. Скляр¹, А.А. Голубкова^{2,3}, Т.А. Семенов^{4,5}, Е.А. Карбовнича¹, М.А. Чернышев¹, А.В. Воробьев¹, С.С. Смирнова^{6,7}

¹Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

⁵Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁶Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

⁷Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Assessment of specific T-cell immunity in patients who have been ill and vaccinated against COVID-19

T.A. Platonova¹, M.S. Sklyar¹, A.A. Golubkova^{2,3}, T.A. Semenenko^{4,5}, E.A. Karbovnichaya¹, M.A. Chernyshev¹, A.V. Vorobyov¹, S.S. Smirnova^{6,7}

¹European Medical Center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

⁵First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁶Yekaterinburg Research Institute of Virus Infections of State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Yekaterinburg, Russia

⁷Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Резюме

Введение. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особую актуальность приобретают исследования по изучению особенностей формирования иммунного ответа к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных. Однако большинство исследований в настоящее время посвящены оценке лишь гуморального звена иммунитета, а его клеточный компонент остается недостаточно изученным.

Цель – оценить особенности формирования и изменений Т-клеточного звена иммунитета у переболевших новой коронавирусной инфекцией и вакцинированных против этого заболевания.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе клинико-диагностической лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». Оценку специфического Т-клеточного иммунитета проводили с использованием технологии ELISPOT. В процессе исследования был проведен анализ 72 образцов крови сотрудников медицинских организаций, в том числе 26 – от переболевших новой коронавирусной инфекцией, 23 – от интактных по COVID-19 лиц перед вакцинацией и 23 – от тех же сотрудников после прививки («Гам-Ковид-Вак»).

Помимо этого, каждый из участников исследования проходил обследование для определения специфичес-

Abstract

Introduction. In the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19), research on the peculiarities of the formation of an immune response to SARS-CoV-2 in patients who have been ill and vaccinated is of particular relevance. However, most studies are currently devoted to evaluating only the humoral link of immunity, and its cellular component remains insufficiently studied.

The aim of the study was to evaluate the features of the formation and changes of the T-cell link of immunity in patients with a new coronavirus infection and vaccinated against this disease.

Materials and methods. The study was performed on the basis of the clinical and diagnostic laboratory of the European Medical Center "UMMC-Health" LLC. Specific T-cell immunity was evaluated using ELISPOT technology. In the course of the study, 72 blood samples of employees of medical organizations were analyzed, including 26 from those who had a new coronavirus infection, 23 from persons who were intact according to COVID-19 before vaccination and 23 from the same employees after vaccination («Gam-Covid-Vac»).

In addition, each of the study participants was examined to determine specific class G antibodies (IgG) by solid-phase enzyme immunoassay using SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST test systems (manufactured by VECTOR-BEST JSC).

ких антител класса G (IgG) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (производитель АО «ВЕКТОР-БЕСТ»).

Результаты и обсуждение. В группе переболевших лиц (26 чел.) Т-лимфоциты, способные специфически реагировать на антигены SARS-CoV-2, были выявлены в 100 % случаев, даже у лиц с элиминацией IgG. Необходимо отметить, что более выраженный ответ был при встрече с М- и N-пептидами, по сравнению с S-белком.

У 22 из 23 интактных по COVID-19 лиц до вакцинации Т-клеточный иммунитет к коронавирусной инфекции отсутствовал, однако у одного сотрудника установлен ответ на 3 белка – М, N, S, что свидетельствует о том, что он ранее уже встречался с вирусом SARS-CoV-2. После вакцинации препаратом «Гам-Ковид-Вак» у 22 (95,6 %) сотрудников выявлен Т-клеточный ответ, при этом у 21 – только на S-белок, а у сотрудника с ранее выявленным иммунным ответом – после прививки сохранился ответ на М-, N-белки практически на том же уровне, а клеточный ответ на S-пептид увеличился вдвое.

Заключение. Таким образом, по итогам проведенного исследования получены важные материалы по особенностям формирования специфического Т-клеточного иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции. Полученные данные дают более широкое представление об иммунном ответе при новой коронавирусной инфекции у переболевших и вакцинированных и могут быть использованы в перспективе при планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, Т-клеточный иммунитет, постпрививочный иммунитет, постинфекционный иммунитет, ELISPOT.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) буквально за несколько месяцев мобилизовала здравоохранение всех стран мира, поставив задачи быстрой диагностики, оказания квалифицированной медицинской помощи заболевшим и разработки эффективных средств профилактики. Активное изучение клинических, иммунологических и эпидемиологических особенностей заболевания проводилось во всех государствах [1 – 7].

На сегодняшний день в научной литературе можно встретить достаточно много работ, посвященных оценке гуморального иммунного ответа при COVID-19, особенностей его формирования и продолжительности сохранения [8 – 13]. Однако довольно редко в открытой печати можно найти исследования по изучению специфического клеточного иммунитета при коронавирусной инфекции, что может быть обусловлено трудоемкостью лабораторных исследований, необходимостью специализированного оборудования и оснащения, а также значительными финансовыми затратами [14 – 17].

При этом нельзя исключить, что клеточный иммунитет способен обеспечивать более эффек-

Results and discussion. In the group of patients (26 people), T-lymphocytes capable of specifically reacting to SARS-CoV-2 antigens were detected in 100 % of cases, even in individuals with IgG elimination. It should be noted that the response was more pronounced when meeting with M- and N-peptides, compared with S-protein.

22 out of 23 COVID-19 intact individuals had no T-cell immunity to coronavirus infection before vaccination, but one employee had a response to 3 proteins-M, N, S, which indicates that he had previously encountered the SARS-CoV-2 virus. After vaccination with the drug "Gam-Covid-Vac", 22 (95.6 %) employees revealed a T-cell response, while 21-only to S-protein, and an employee with a previously detected immune response-after vaccination, the response to M-, N-proteins remained almost at the same level, and the cellular response to S-peptide doubled.

Conclusion. Thus, based on the results of the study, important materials were obtained on the peculiarities of the formation of a specific T-cell immune response to a new coronavirus infection. The obtained data provide a broader understanding of the immune response in new coronavirus infection in patients who have been ill and vaccinated and can be used in the future when planning preventive and anti-epidemic measures.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, T-cell immunity, post-vaccination immunity, post-infectious immunity, ELISPOT.

тивную защиту организма от воздействия возбудителя по сравнению с гуморальным. В некоторых работах было показано, что у людей, интактных по COVID-19, может выявляться Т-клеточный ответ на различные белки SARS-CoV-2, что может быть связано с встречей с другими коронавирусами в прошлом и перекрестной иммунологической реактивностью. Однако клиническое значение Т-клеточного иммунного ответа, в том числе у лиц, которые перенесли различные ОРВИ, вызванные коронавирусами, и специфичность этого иммунитета пока недостаточно изучены [18 – 20].

В связи с этим в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции особую актуальность приобретают исследования характера иммунного ответа к SARS-CoV-2 как у переболевших, так и у вакцинированных лиц, с отдельным акцентом на оценку клеточного звена иммунитета, что имеет важное значение для решения научных и практических задач здравоохранения во всем мире.

Цель исследования – оценить особенности формирования и изменений Т-клеточного звена иммунитета у переболевших новой коронавирус-

ной инфекцией и вакцинированных против этого заболевания.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе клинично-диагностической лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». Оценку специфического Т-клеточного иммунитета проводили с использованием технологии ELISPOT. Исследование предполагало определение Т-лимфоцитов, способных специфически реагировать и вырабатывать интерферон-гамма при встрече с пептидами SARS-CoV-2.

Для исследования применяли стрипованные 96-луночные планшеты с мембранным дном ImmunoSpot System T-cell single-color enzymatic HU INF-g, покрытые моноклональными антителами к человеческому гамма-интерферону (производитель CTL, США). Мононуклеары, выделенные из гепаринизированной крови, в количестве 300 000 клеток на лунку (100 мкл готовой суспензии) стимулировали антигенами SARS-CoV-2. Для стимуляции использовали PepTivator SARS-CoV-2 Prot_M, Prot_N, Prot_S (производитель Miltenyi Biotec, Германия), в конечной концентрации 1 мкг пептида/мл. Фитогемагглютинин (РНА, 5 мкг/мл, ПанЭко) и среду CTL Medium использовали в качестве положительного и отрицательного контроля соответственно. Все эксперименты проводились в дублях. Планшеты инкубировались 20–24 ч при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% CO₂.

Далее после нескольких отмывок в каждую лунку последовательно добавляли биотинилированные антитела к человеческому интерферону-гамма, стрептавидин, конъюгированный со щелочной фосфатазой и хромоген/субстрат, строго соблюдая время инкубации на каждом этапе (согласно инструкции). Затем планшеты промывали под проточной водой и оставляли на ночь при комнатной температуре.

Для подсчета спотов использовали анализатор активации клеток иммунной системы ImmunoSpot Servis 6 TATC Alfa ELISPOT Analyzer (производитель CTL, США). Учитывали образцы, где в лунке с отрицательным контролем было не более 5 спотов, а в лунке с положительным контролем не менее 500 спотов. Результат для каждого антигена считался как среднее количество спотов (из двух лунок) за вычетом количества спотов в отрицательном контроле. Положительным считали выявление 7 и более спотов в ответ на стимуляцию любым из используемых антигенов SARS-CoV-2 (M, N, S). Референсное значение было определено согласно рекомендациям производителей тест-систем и пептиваторов, а также по данным верификации результатов исследования в группе интактных по коронавирусной инфекции лиц.

В процессе исследования был проведен анализ 72 образцов крови сотрудников медицинских организаций, в том числе 26 переболевших новой коронавирусной инфекцией и 23 интактных по COVID-19 сотрудников до вакцинации и после.

Среди переболевших у 14 прошло 5–6 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции («вторая волна» пандемии), у 12 – 10–11 мес. («первая волна»); 13 человек перенесли COVID-19 в форме острой респираторной инфекции (ОРИ) и 13 – в форме интерстициальной пневмонии различной степени тяжести. Интактных по COVID-19 лиц обследовали до вакцинации (23 образца) и через 2–3 месяца после прививки препаратом «Гам-Ковид-Вак» (23 образца).

Помимо этого, каждый участник исследования параллельно с оценкой Т-клеточного иммунитета проходил обследование для определения специфических антител класса G (IgG) к SARS-CoV-2. Антитела исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (производитель АО «ВЕКТОР-БЕСТ»). Наличие иммуноглобулинов определяли посредством расчета коэффициента позитивности (КП). Результат анализа считали положительным при КП≥1,1, отрицательным при КП<0,8, сомнительным или пограничным, если 0,8≤КП<1,1.

В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), иммунологический и статистический методы исследования. Характер распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы с расчетом медианы, минимальных и максимальных значений, межквартильного диапазона. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна–Уитни. Для оценки связи уровня Т-клеточного иммунного ответа и коэффициента позитивности антител IgG использовали коэффициент корреляции Спирмена. Тесноту связи интерпретировали по шкале Чеддока. Различия считали достоверными при p<0,05. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и IBM SPSS Statistics (26 версия).

Результаты и обсуждение

Среди переболевших COVID-19 (26 чел.) Т-лимфоциты, способные специфически реагировать на антигены SARS-CoV-2, были выявлены в 100% случаев. Необходимо отметить, что более выраженный ответ был при встрече с М- и N-пептидами, по сравнению с S-белком. Медиана Т-клеток в ответ на стимуляцию М-пептидом

составила 14 (min – max: 7 – 41, Q – Q3: 13 – 30), N-пептидом – 10 (min – max: 1 – 233, Q1 – Q3: 8 – 41), S-пептидом – 9 (min – max: 1 – 24, Q1 – Q3: 7 – 17).

При сравнительной оценке результатов исследования среди переболевших COVID-19 в разных клинических формах установлены различия в активности клеточного ответа на M- и N-белки, статистически значимый более высокий уровень ответа был в группе лиц с клиникой интерстициальной пневмонии (табл. 1). При этом клеточный ответ на S-пептид коронавируса значимо не различался в сравниваемых группах.

При сравнении результатов исследования T-клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 в различные сроки от перенесенного заболевания статистически значимых различий выявлено не было. Однако следовало отметить снижение в динамике клеточного иммунного ответа на M- и N-белки и стабильный уровень ответа на S-пептид как через 5 – 6 мес., так и 10 – 11 мес. после перенесенного заболевания (табл. 2).

При оценке корреляции между уровнем T-клеточного ответа у переболевших и значением коэффициента позитивности IgG статистически значимая связь заметной степени тесноты по шкале Чеддока была выявлена только для M-белка коронавируса (M-пептид: ρ Спирмена = 0,527, $p = 0,006$, N-пептид: ρ Спирмена = 0,344, $p = 0,085$, S-пептид: ρ Спирмена = -0,022, $p = 0,917$). У одного из участников исследования через 5 месяцев после заболевания была зарегистрирована элимина-

ция IgG-антител, однако клеточный ответ к M- и S-пептидам присутствовал (8 и 14 спотов соответственно).

Далее в рамках настоящего исследования 23 интактных по COVID-19 сотрудника были обследованы на IgG и клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. Установлено, что ни у 1 из них не было IgG к коронавирусной инфекции. При оценке T-клеточного иммунитета были получены другие результаты: у 22 из 23 интактных по COVID-19 лиц T-клеточного иммунитета к коронавирусной инфекции не было, однако у одного сотрудника установлен ответ на 3 белка – M, N, S, что свидетельствует о том, что он ранее уже встречался с вирусом SARS-CoV-2 или, возможно, другими коронавирусами. Далее сотрудники, участвующие в исследовании, были вакцинированы против коронавирусной инфекции и через 2 – 3 мес. после введения второго компонента «Гам-Ковид-Вак» было проведено повторное исследование T-клеточного иммунитета и IgG к SARS-CoV-2.

После вакцинации T-клеточный иммунитет не был выявлен у одного человека (коэффициент позитивности IgG – 0,623, т.е. отрицательный результат), у 22 констатировано его наличие. Медиана T-клеток в ответ на стимуляцию M-пептидом составила 0 (min – max: 0 – 15, Q1 – Q3: 0 – 2), N-пептидом – 0 (min – max: 0 – 10, Q1 – Q3: 0 – 1,5), S-пептидом – 30 (min – max: 0 – 172, Q1 – Q3: 18,5 – 55,5). У 21 участника исследования выявлен T-клеточный ответ на стимуляцию только S-белком, что соответствует составу используемой вакцины, а у сотруд-

Таблица 1

T-клеточный иммунный ответ у сотрудников с различными клиническими формами COVID-19

№	Пептиды SARS-CoV-2	Количество спотов у лиц с разными клиническими формами COVID-19						U-критерий Манна – Уитни	p
		ОРИ, n = 13			Пневмония, n = 13				
		Me	Q1 – Q3	min – max	Me	Q1 – Q3	min – max		
1.	M	10	7 – 15,5	8 – 24	30	15 – 30	7 – 41	27	0,002*
2.	N	9	7 – 12	1 – 22	41	9 – 112	6 – 233	38,5	0,016*
3.	S	9	8 – 17	1 – 24	9	9 – 13	3 – 20	79	0,801

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

T-клеточный иммунный ответ у сотрудников с различным сроком после перенесенного COVID-19

№	Пептиды SARS-CoV-2	Количество спотов у лиц с разным сроком после заболевания						U-критерий Манна – Уитни	p
		5 – 6 мес., n = 12			10 – 11 мес., n = 14				
		Me	Q1 – Q3	min – max	Me	Q1 – Q3	min – max		
1.	M	15,5	10 – 25	8 – 41	14	10 – 30	7 – 40	80,5	0,860
2.	N	19	8 – 100	1 – 233	9	7,5 – 14,5	6 – 112	60,5	0,231
3.	S	8	5 – 15	1 – 20	11	8 – 17,5	7 – 24	53,5	0,118

ника с ранее выявленным иммунным ответом на 3 белка коронавируса после прививки сохранился ответ на М-, N-белки практически на том же уровне, что и до вакцинации, а клеточный ответ на S-пептид увеличился вдвое (с 22 до 46 спотов). При оценке корреляции между уровнем Т-клеточного ответа и величиной коэффициента позитивности IgG значимой связи не установлено (М-пептид: ρ Спирмена = -0,288, $p=0,183$, N-пептид: ρ Спирмена = -0,339, $p=0,113$, S-пептид: ρ Спирмена = -0,101, $p=0,646$). Необходимо отметить, что у 2 сотрудников был отрицательный результат при исследовании их IgG-антител (КП – 0,781 и 0,232 соответственно), при этом специфический Т-клеточный ответ у них был выявлен (14 и 16 спотов на S-белок соответственно).

При сравнении результатов оценки клеточного иммунитета у переболевших и вакцинированных получены статистически значимые различия по всем трем анализируемым белкам – М, N, S (табл. 3).

Следует указать, что в течение периода наблюдения (3–4 мес.), который частично совпал с так называемой «третьей волной» пандемии в Российской Федерации, случаев инфицирования SARS-CoV-2 среди сотрудников медицинской организации, участвующих в данном исследовании, зарегистрировано не было, что позволяет говорить о значительной роли Т-клеточного иммунитета в защите от заражения коронавирусной инфекцией.

Полученные в нашем исследовании результаты, в целом, согласуются с данными других авторов, но есть некоторые нюансы. Так, в исследовании Peng Y. et al. [21] была изучена Т-клеточная память у 42 пациентов после перенесенного COVID-19 (28 с легкой формой заболевания и 14 с тяжелой формой) и 16 здоровых лиц. В технологии ELISPOT были использованы различные пептиды SARS-CoV-2 (Spike, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8, Env, M, NP). В контрольной группе ни в одном случае не было выявлено Т-клеточного иммунитета, что, с учетом небольшой выборки, может быть вполне объяснимо. В группе лиц, которые перенесли коронавирусную инфекцию, во всех случаях был

подтвержден Т-клеточный ответ. Авторы установили, что размах и величина ответов Т-клеток были выше в тяжелых случаях по сравнению с легкими, статистически достоверные различия были получены для 4 пептидов – S, M, ORF3, ORF8, что согласуется с нашими результатами. Интересно, что как общий, так и специфичный для Spike-белка Т-клеточный ответ коррелировал с уровнем специфичных для Spike-белка антител, чего не было установлено в нашем исследовании.

В другой публикации, подготовленной Cassaniti I. et al. [22], были представлены результаты сравнительной оценки Т-клеточного иммунного ответа к SARS-CoV-2 в когорте пациентов, перенесших COVID-19, и группе интактных по новой коронавирусной инфекции. В исследование включили 87 реконвалесцентов COVID-19 (в сроки от 7 до 239 дней после появления симптомов) и 33 здоровых пациента. Иммунный ответ также изучали с использованием технологии ELISPOT (применяли несколько пептидных пулов коронавируса: Spike, VME1, NCAP, NS7B, NS8), дополнительно использовали метод проточной цитометрии. В группе интактных по COVID-19 положительный Т-клеточный ответ хотя бы на один из антигенов коронавируса имел место у 42,4%. Перекрестно-реактивный ответ Т-клеток SARS-CoV-2 у здоровых пациентов может быть связан с ранее перенесенным инфицированием другими распространенными коронавирусами.

В группе лиц, которые перенесли COVID-19, Т-клеточный иммунитет был выявлен в 97,7%. При CD-типировании субпопуляций лимфоцитов авторы отметили, что Т-клеточный иммунный ответ опосредуется преимущественно CD4+Т-лимфоцитами. Обращает на себя внимание, что у пациентов с COVID-19 в форме интерстициальной пневмонии тяжелой степени тяжести наблюдался более низкий средний Т-клеточный ответ по сравнению с более легкими клиническими формами, но статистически значимые различия были выявлены только для NS8-специфического Т-клеточного ответа. Данный вывод отличается

Таблица 3

Т-клеточный иммунный ответ у переболевших и вакцинированных против COVID-19 сотрудников

№	Пептиды SARS-CoV-2	Количество спотов у						U-критерий Манна – Уитни	p
		переболевших, n = 26			вакцинированных, n = 23				
		Me	Q1 – Q3	min – max	Me	Q1 – Q3	min – max		
1.	M	14	13 – 30	7 – 41	0	0 – 2	0 – 15	13,5	<0,001*
2.	N	10	8 – 41	1 – 233	0	0 – 1,5	0 – 10	24,5	<0,001*
3.	S	9	7 – 17	1 – 24	30	18,5 – 55,5	0 – 172	81	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

от полученных нами результатов исследования и материалов, представленных в работе Peng Y et al. [21], что требует дополнительного изучения данного вопроса на выборках большего объема.

При параллельной оценке гуморального и клеточного ответа была выявлена слабая положительная корреляция между Spike-специфическим Т-клеточным ответом и титром нейтрализующих антител ($p = 0,0028$; $r^2 = 0,2891$). Следует отметить, что у 8 из 9 пациентов (88,9%) с отсутствием антител к SARS-CoV-2 наблюдался устойчивый специфический Т-клеточный ответ.

За группой переболевших было организовано последующее динамическое наблюдение в течение 12 мес. Установлено, что положительный Т-клеточный иммунный ответ наблюдался в среднем в течение 246 дней после появления симптомов (118–362 дня). Авторы также отметили, что долгосрочный клеточный иммунный ответ к SARS-CoV-2 может сопровождаться ослабевающим гуморальным ответом.

Аналогичные результаты по продолжительности клеточного ответа у переболевших были получены в исследовании Zhang J. et al. [23]. Авторы провели оценку иммунного ответа у 101 реконвалесцента COVID-19. Лабораторный контроль был предусмотрен через 6 и 12 месяцев после начала заболевания. Установлено, что доля лиц с положительным ответом Т-клеток, специфических для SARS-CoV-2, составляла 93% и 92% через 6 и 12 мес. соответственно, что свидетельствует о длительном Т-клеточном ответе и коррелирует с полученными нами результатами.

Помимо оценки Т-клеточного иммунного ответа у переболевших, есть ряд работ по изучению данного звена иммунитета у вакцинированных лиц в рамках комплексных исследований, посвященных оценке безопасности и иммуногенности вакцин. Так, в исследовании, выполненном в Китайской Народной Республике, была оценена безопасность и иммуногенность мРНК-вакцины ARCoV SARS-CoV-2 (1-я фаза клинических испытаний). Установлено, что гуморальный иммунный ответ, включая анти-RBD-IgG и нейтрализующие антитела, значительно увеличился через 7 дней после введения второй дозы вакцины и достиг пика между 14-м и 28-м днями после этого. Специфический Т-клеточный ответ достиг пика между 7-м и 14-м днями после полной вакцинации [24].

В Великобритании была проведена оценка безопасности и иммуногенности вакцины ChAdOx1 (фаза 1/2), включающая изучение особенностей Т-клеточного иммунного ответа. Установлено, что Spike-специфические Т-клеточные ответы достигли пика на 14-й день после вакцинации (медиана 856 спотов, IQR 493–1802; $n = 43$) [25].

В работе, опубликованной Логиновым Д.Ю. и

др. [26], представлены предварительные результаты оценки эффективности и безопасности «Гам-Ковид-Вак» (промежуточный анализ 3-й фазы клинических испытаний). Клеточный иммунный ответ оценивали в день первой вакцинации и на 28-й день. Установлено, что к 28-му дню после введения первого компонента вакцины все участники вакцинированной группы имели значительно более высокие уровни секреции IFN- γ при повторной стимуляции антигеном (медиана 32,77 пг/мл [IQR 13,94–50,76]) по сравнению с первой точкой контроля.

Не менее интересная работа была опубликована Angyal A. et al. [27]. В этом исследовании авторы сравнили Т-клеточный иммунный ответ после вакцинации препаратом BNT162b2 у медицинских работников с разным анамнезом по перенесенному ранее заболеванию. Было установлено, что через 28 дней после однократной дозы Spike-специфический Т-клеточный ответ был выше у ранее инфицированных ($n = 76$), чем у интактных по COVID-19 ($n = 45$) сотрудников (медиана 284 [IQR 150–461] против 55 [IQR 24–132]). При этом Т-клеточный ответ у ранее инфицированных лиц после введения одной дозы вакцины был эквивалентен таковому у ранее не инфицированных лиц ($n = 19$) после получения двух доз вакцины (медиана 152 [IQR 119–275] против 162 [IQR 104–258]). Данное исследование ставит довольно интересные вопросы и открывает новые направления исследования иммунного ответа.

В литературе можно встретить некоторые работы, где представлены результаты сравнительной оценки опосредованного Т-клетками иммунного ответа против SARS-CoV-2 после иммунизации разными вакцинами. Так, в публикации Vályi-Nagy I et al. [28] сравниваются данные по BBIBP-CoV (инактивированная вакцина, производитель Sinopharm) и BNT162b2 (вакцина на основе мРНК, производитель Pfizer-BioNTech). Авторами было показано, что кумулятивный IFN γ -положительный Т-клеточный ответ был в два раза выше у участников, которые получили BNT162b2, по сравнению с теми, кто был привит вакциной BBIBP-CoV. Однако инактивированная вакцина индуцировала Т-клеточный ответ, нацеленный не только на S-, но и на нуклеокапсидный и мембранный белки, что аналогично иммунному ответу у реконвалесцентов COVID-19, тогда как м-РНК-вакцина была способна вызывать гораздо более узкий ответ, нацеленный только на эпитопы S-белка.

В другом исследовании авторы провели сравнительную оценку Т-клеточного иммунитета у переболевших и вакцинированных против COVID-19 в различные сроки (до вакцинации, через 2, 5, 12 недель после введения первого компонента вакцины, а также в первые 2–4 недели заболевания и через 3,

6, 12 мес. после перенесённой инфекции), что имеет важное значение для комплексного понимания особенностей иммунного ответа в разных группах пациентов. Установлено, что Т-клеточный иммунитет в группе привитых достиг максимума через 5 недель после вакцинации, но существенно снизился через 3 месяца после иммунизации. Постинфекционный Т-клеточный иммунитет был сравнительно стабилен в течение 3–12 месяцев после заражения, что соответствует результатам нашего исследования. Важно отметить, что ответ $IFN\gamma$ + Т-клеток через 3 месяца после вакцинации был сравним с таковым через 3, 6 и 12 месяцев после заражения (средний индекс стимуляции $11,8 \pm 1,4$, $13,5 \pm 1,7$, $12,8 \pm 3,0$, $11,3 \pm 1,3$ соответственно). При этом доля участников исследования, у которых развился Т-клеточный ответ, также была сопоставима через 3 месяца после вакцинации и заражения (87% и 89% соответственно), однако частота постинфекционного клеточного ответа через 6 и 12 месяцев после заражения были ниже (80% и 75% соответственно) [29].

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного исследования получены важные материалы по особенностям формирования специфического Т-клеточного иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции. Показано, что у всех переболевших был клеточный иммунитет в разные сроки после перенесенного заболевания (на 3 разных пептида SARS-CoV-2: M, N, S). Более выраженный иммунный ответ выявлен у лиц, которые перенесли инфекцию в форме интерстициальной пневмонии. Среди сотрудников, привитых вакциной «Гам-Ковид-Вак», клеточный иммунитет сформировался у 95,6% чел., в том числе у лиц без серопротекции по IgG. Полученные данные дают более широкое представление об иммунном ответе при новой коронавирусной инфекции у переболевших и вакцинированных и в перспективе могут быть использованы при планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий. Однако, с учетом неоднозначных данных литературы, посвященной характеристике Т-клеточного иммунного ответа и его особенностей у лиц с разными клиническими формами заболевания, у вакцинированных различными иммунобиологическими препаратами, в современных условиях необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на продолжение изучения иммунного ответа у ранее болевших и вакцинированных против COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Литература

1. Пшеничная, Н.Ю. COVID-19 — Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы — 2020. — №1. — С. 6–13.
2. Щелканов, М.Ю. История изучения и современная классификация коронавирусов (nidovirales: coronaviridae) / М.Ю. Щелканов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 221–246.
3. Крюков, Е.В. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания / Е.В. Крюков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, №2. — С. 5–13.
4. Салухов, В.В. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах / В.В. Салухов [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 21. — С. 96–102.
5. Тришкин, Д.В. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации / Д.В. Тришкин [и др.]. — М.: ГВМУ, 2020. — 54 с.
6. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. / Z. Ceylan // Sci Total Environ. — 2020. — Vol. 729. — P. 138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817
7. She J. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. / J. She, L. Liu, W. Liu [et al.] // J Med. Virol. — 2020. — Vol. 92. — №7. P. 747-754 DOI 10.1002/jmv.25807
8. Ni L. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals / L. Ni, F. Ye, M.L Cheng [et al.] // Immunity. 2020. — Vol. 52. — №6. — P. 971-977.
9. Paces J. COVID-19 and the immune system / J. Paces, Z. Strizova, D. Smrz [et al.] // Physiol Res. — 2020. — Vol. 69. — №3. — P. 379-388.
10. Altmann D.M. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity / D.M. Altmann, D.C. Douek, R.J. Boyton // Lancet. 2020. — Vol. 395. — №10236. — P. 1527-1529.
11. Chowdhury M.A. Immune response in COVID-19: A review. / M.A. Chowdhury N. Hossain, M.A. Kashem [et al.] // J Infect Public Health. — 2020. — Vol. 13. — N11. — P. 1619-1629.
12. Ma H. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19 / H. Ma, W. Zeng, H. He [et al.] // Cell Mol Immunol. — 2020. — Vol. 17. — №7. — P. 773-775.
13. Yang L. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu [et al.] // Signal Transduct Target Ther. — 2020. — Vol. 5. — №1. — P.128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
14. Leslie M. T cells found in coronavirus patients 'bode well' for long-term immunity / M. Leslie // Science. — 2020. — Vol. 6493. — №368. — P. 809-810. doi: 10.1126/science.368.6493.809.
15. DiPiazza A.T. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination / A.T. DiPiazza, B.S. Graham, T.J. Ruckardt // Biochem Biophys Res Commun. -2021. — №538. — P. 211-217. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060
16. Jarjour N.N. T Cell Memory: Understanding COVID-19 / N.N. Jarjour, D. Masopust, S.C. Jameson // Immunity. — 2021. — Vol. 54. — №1. — P. 14-18. doi: 10.1016/j.immuni.2020.12.009.

17. De Candia P. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. / P. De Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli [et al.] // Trends Immunol. — 2021. — Vol. 42. — №1. P.18-30. doi: 10.1016/j.it.2020.11.002.

18. Sette A. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns / A. Sette, S. Crotty / Nat Rev Immunol. — 2020. — Vol. 20. — №8. — P.457-458. doi: 10.1038/s41577-020-0389-z.

19. Le Bert N. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls / N. Le Bert, A.T. Tan, K. Kunasegaran [et al.] // Nature. — 2020. — Vol. 7821. — №.584. — P. 457-462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z.

20. Shomuradova A.S. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors / A.S. Shomuradova, M.S. Vagida, S.A. Sheetikov [et al.] // Immunity. 2020. — Vol. 53. — №6. — P. 1245-1257.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.004.

21. Peng Y. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 / Y. Peng, A.J. Mentzer, G. Liu [et al.] // Nat Immunol. — 2020. — Vol. 21. — №11. — P. 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.

22. Cassaniti I. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay / I. Cassaniti, E. Percivalle, F. Bergami [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2021. — Vol. 27. — №7. P.1029-1034. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.010.

23. Zhang J. One-year sustained cellular and humoral immunities of COVID-19 convalescents / J. Zhang, H. Lin, B. Ye [et al.] // Clin Infect Dis. — 2021. -ciab884. doi: 10.1093/cid/ciab884.

24. Chen G. L. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial / G.L. Chen, X.F. Li, X.H. Dai [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. Online. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00280-9.

25. Folegatti P.M. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial / P.M. Folegatti, K.J. Ewer, P.K. Aley [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 10249. — №396. — P.467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

26. Logunov D.Y. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D.Y. Logunov, I.V. Dolzhikova, D.V. Shcheblyakov [et al.] // Lancet. 2021. — Vol. 10275. — №397. P. 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

27. Angyal A. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study / A. Angyal, S. Longuet, S.C. Moore [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. — Vol. 3. — №1. — P.e21-e31. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00275-5.

28. Vályi-Nagy I. Comparison of antibody and T cell responses elicited by BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccines against SARS-CoV-2 in healthy adult humans / I. Vályi-Nagy, Z. Matula, M. Gönczi [et al.] // Geroscience. — 2021. — Vol. 43. — №5. — P. 2321-2331. doi: 10.1007/s11357-021-00471-6.

29. Dennehy K.M. Comparison of the Development of SARS-Coronavirus-2-Specific Cellular Immunity, and Central Memory CD4+ T-Cell Responses Following Infection versus Vaccination / K.M. Dennehy, E. Löll, C. Dhillon [et al.] // Vaccines (Basel). — 2021. — Vol. 9. — №12. — P. 1439. doi: 10.3390/vaccines9121439.

References

1. Pshenichnaya N.Yu. COVID-19 — Novaya globalnaya ugroza chelovechestvu / N.Yu. Pshenichnaya, E.I. Veselova, D.A. Semenova [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. Topical issue — 2020. — №1. — P. 6–13

2. Shchelkanov M.Yu. History of investigation and current classification of coronaviruses (nidovirales: coronaviridae) / M.Yu. Shchelkanov, A.Yu. Popova, V.G. Dedkov [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2020. — Vol. 10. — №2. — P. 221–246.

3. Kryukov E.V. Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease. / E.V. Kryukov, K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov [et al.] // Journal Infectology. — 2021. — Vol. 13. -№2. — P.5-13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>

4. Salukhov V.V. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents / V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, E.V. Kryukov [et al.] // Meditsinskiy sovet — 2020. — № 21. — P. 96–102

5. Trishkin D.V. Standart diagnostiki i lecheniya novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u voennosluzhashchikh Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii / D.V. Trishkin, A.A. Sergoventsev, E.V. Kryukov [et al.] // Moscow: GVMU, 2020. — 54 p.

6. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. / Z. Ceylan // Sci Total Environ. — 2020. — Vol. 729. — P. 138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817

7. She J. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. / J. She, L. Liu, W. Liu [et al.] // J Med. Virol. — 2020. — Vol. 92. — №7. P. 747- 754 DOI 10.1002/jmv.25807

8. Ni L. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals / L. Ni, F. Ye, M.L Cheng [et al.] // Immunity. 2020. — Vol. 52. — №6. — P. 971-977.

9. Paces J. COVID-19 and the immune system / J. Paces, Z. Strizova, D. Smrz [et al.] // Physiol Res. — 2020. — Vol. 69. — №3. — P. 379-388.

10. Altmann D.M. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity / D.M. Altmann, D.C. Douek, R.J. Boyton // Lancet. 2020. — Vol. 395. — №10236. — P. 1527-1529.

11. Chowdhury M.A. Immune response in COVID-19: A review. / M.A. Chowdhury N. Hossain, M.A. Kashem [et al.] // J Infect Public Health. — 2020. — Vol. 13. — N11. — P. 1619-1629.

12. Ma H. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19 / H. Ma, W. Zeng, H. He [et al.] // Cell Mol Immunol. — 2020. — Vol. 17. — №7. — P. 773-775.

13. Yang L. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu [et al.] // Signal Transduct Target Ther. — 2020. — Vol. 5. — №1. — P.128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.

14. Leslie M. T cells found in coronavirus patients 'bode well' for long-term immunity / M. Leslie // Science. — 2020. — Vol. 6493. — №368. P. 809-810. doi: 10.1126/science.368.6493.809.

15. DiPiazza A.T. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination / A.T. DiPiazza, B.S. Graham, T.J. Ruckwardt // Biochem Biophys Res Commun. -2021. — №538. — P. 211-217. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060

16. Jarjour N.N. T Cell Memory: Understanding COVID-19 / N.N. Jarjour, D. Masopust, S.C. Jameson // Immunity. — 2021. — Vol. 54. — №1. — P. 14-18. doi: 10.1016/j.immuni.2020.12.009.

17. De Candia P. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. / P. De Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli [et al.] // Trends

Immunol. — 2021. — Vol. 42. — №1. P.18-30. doi: 10.1016/j.it.2020.11.002.

18. Sette A. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns / A. Sette, S. Crotty / Nat Rev Immunol. — 2020. — Vol. 20. — №8. — P.457-458. doi: 10.1038/s41577-020-0389-z.

19. Le Bert N. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls / N. Le Bert, A.T. Tan, K. Kunasegaran [et al.] // Nature. — 2020. — Vol. 7821. — №.584. — P. 457-462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z.

20. Shomuradova A.S. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors / A.S. Shomuradova, M.S. Vagida, S.A. Sheetikov [et al.] // Immunity. 2020. — Vol.53. — №6. — P. 1245-1257.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.004.

21. Peng Y. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 / Y. Peng, A.J. Mentzer, G. Liu [et al.] // Nat Immunol. — 2020. — Vol. 21. — №11. — P. 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.

22. Cassaniti I. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay / I. Cassaniti, E. Percivalle, F. Bergami [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2021. — Vol. 27. — №7. P.1029-1034. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.010.

23. Zhang J. One-year sustained cellular and humoral immunities of COVID-19 convalescents / J. Zhang, H. Lin, B. Ye [et al.] // Clin Infect Dis. — 2021. -ciab884. doi: 10.1093/cid/ciab884.

24. Chen G. L. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial / G.L. Chen,

X.F. Li, X.H. Dai [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. Online. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00280-9.

25. Folegatti P.M. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial / P.M. Folegatti, K.J. Ewer, P.K. Aley [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 10249. — №396. — P.467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

26. Logunov D.Y. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D.Y. Logunov, I.V. Dolzhikova, D.V. Shcheblyakov [et al.] // Lancet. 2021. — Vol. 10275. — №397. P. 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

27. Angyal A. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study / A. Angyal, S. Longet, S.C. Moore [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. — Vol. 3. — №1. — P.e21-e31. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00275-5.

28. Vályi-Nagy I. Comparison of antibody and T cell responses elicited by BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccines against SARS-CoV-2 in healthy adult humans / I. Vályi-Nagy, Z. Matula, M. Gönczi [et al.] // Geroscience. — 2021. — Vol. 43. — №5. — P. 2321-2331. doi: 10.1007/s11357-021-00471-6.

29. Dennehy K.M. Comparison of the Development of SARS-Coronavirus-2-Specific Cellular Immunity, and Central Memory CD4+ T-Cell Responses Following Infection versus Vaccination / K.M. Dennehy, E. Löll, C. Dhillon [et al.] // Vaccines (Basel). — 2021. — Vol. 9. — №12. — P. 1439. doi: 10.3390/vaccines9121439.

Авторский коллектив:

Платонова Татьяна Александровна — заведующий эпидемиологическим отделом — врач-эпидемиолог Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье», к.м.н.; тел.: 8(343)344-27-67, доб.1894, +7-982-691-88-30, e-mail: fill.1990@inbox.ru

Скляр Михаил Семенович — генеральный директор Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье», д.м.н.; тел.: 8(343)344-27-67, доб. 1000, e-mail: info@ugmk-clinic.ru,

Голубкова Алла Александровна — ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: +7-912-617-39-85, e-mail: allagolubkova@yandex.ru

Семененко Татьяна Анатольевна — руководитель отдела эпидемиологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАЕН; тел.: 8(499)190-72-56, e-mail: semenenko@gamaleya.org

Карбовнича Елена Александровна — заведующий клинико-диагностической лабораторией Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье»; тел.: 8 (343)344-27-67, доб.1940, +7-909-008-15-50, e-mail: KarbovnichaiEA@ugmk-clinic.ru

Чернышев Михаил Анатольевич — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье»; тел.: 8(343)344-27-67, доб.1944, e-mail: ChernyshevMA@ugmk-clinic.ru

Воробьев Артур Владимирович — директор по стратегическому развитию Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье», к.м.н.; тел.: 8(343)344-27-67, доб.1004, e-mail: VorobievAV@ugmk-clinic.ru

Смирнова Светлана Сергеевна — руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(343) 261-99-47, доб. 106, +7-908-917-59-86, e-mail: smirnova_ss69@mail.ru