

## ФЕНОТИПЫ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАКЦИНЫ «ЭпиВакКорона» У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Сизякина Л.П.<sup>1</sup>, Андреева И.И.<sup>1</sup>, Харитоновна М.В.<sup>1</sup>, Зайцева Н.С.<sup>1</sup>, Любимов Д.С.<sup>1</sup>, Закурская В.Я.<sup>1</sup>, Тотолян Арег А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Создание надежной иммунологической прослойки – основополагающий фактор воздействия на неуклонное развитие пандемии COVID-19, где иммунопрофилактике принадлежат главенствующие позиции. Ввиду отсутствия четких данных о напряженности иммунитета после новой коронавирусной инфекции, для исключения возможности повторного вовлечения в эпидемический процесс переболевших, актуальной становится задача закрепления иммунологической памяти посредством вакцинации. Между тем, многие вопросы, связанные с вакцинацией лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в настоящее время не имеют однозначных ответов. Для изучения особенностей формирования иммунного ответа при использовании у переболевших COVID-19 вакцины на основе пептидных антигенов SARS-CoV-2 («ЭпиВакКорона») проведено наблюдение за 81 участником исследования. Критериями включения служили данные, подтверждающие COVID-19 в анамнезе (медицинская документация), низкий уровень либо отсутствие антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, отрицательный результат ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2. По результатам оценки поствакцинального иммунитета (уровень специфических антител к антигенам пептидной вакцины) на 21-й день после введения первой дозы пациенты разделены на 2 группы: не ответившие и сформировавшие иммунный ответ. С целью выявления причин, лежащих в основе оппозитных фенотипических вариантов гуморального ответа на вакцинацию, проведен сопоставительный анализ изменений показателей В-лимфоцитов в соответствующих группах участников исследования. Методом проточной цитофлуориметрии определяли количество, субпопуляционный состав и активационный потенциал В-лимфоцитов периферической крови, используя соответствующие моноклональные антитела с различным набором цветных меток производства Beckman Coulter. Результаты сопоставления показателей В-лимфоцитов переболевших до введения первой дозы вакцины показали, что у лиц, не ответивших на нее, меньшее число циркулирующих В памяти как в процентом, так и абсолютном исчислении, нежели в группе сравнения, так же как и показатель соотношения субпопуляций В1 и В2. Через 21 день после введения первой дозы, когда был зафиксирован оппозитный вари-

### Адрес для переписки:

Сизякина Людмила Петровна  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Нахичеванский, 29.  
Тел.: 8 (863) 263-44-41.  
E-mail: iai3012@rambler.ru

### Address for correspondence:

Sizyakina Lyudmila P.  
Rostov State Medical University  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don,  
Nakhichevansky lane, 29.  
Phone: 7 (863) 263-44-41.  
E-mail: iai3012@rambler.ru

### Образец цитирования:

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитоновна, Н.С. Зайцева, Д.С. Любимов, В.Я. Закурская, Арег А. Тотолян «Фенотипы поствакцинального иммунитета при использовании вакцины «ЭпиВакКорона» у лиц, перенесших COVID-19» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 367-378. doi: 10.15789/1563-0625-PVI-2457

© Сизякина Л.П. и соавт., 2022

### For citation:

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, M.V. Kharitonova, N.S. Zaitseva, D.S. Lyubimov, V.Ya. Zakurskaya, Areg A. Totolian "Post-vaccination immunity phenotypes upon usage of EpiVacCorona vaccine in the persons who suffered COVID-19", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 367-378. doi: 10.15789/1563-0625-PVI-2457

DOI: 10.15789/1563-0625-PVI-2457

ант антительного ответа на V1, отличия в параметрах В-лимфоцитов состояли в меньшем процентном и абсолютном количестве регуляторных В-лимфоцитов у не ответивших участников. Кроме того, в группе нон-респондеров меньше, чем в группе сравнения, количество В-лимфоцитов минорной субпопуляции, и, соответственно, значение соотношения В1:В2. Совокупность представленных данных демонстрирует, что отсутствие вторичного иммунного ответа на антигены SARS-CoV-2 пептидной вакцины сопряжено с изменениями дифференцировки В1- и В2-субпопуляций, В-регуляторных лимфоцитов, В-клеток памяти.

*Ключевые слова: COVID-19, поствакцинальный иммунитет, постинфекционный иммунитет, В-лимфоциты, ЭпиВакКорона*

## POST-VACCINATION IMMUNITY PHENOTYPES UPON USAGE OF EpiVacCorona VACCINE IN THE PERSONS WHO SUFFERED COVID-19

Sizyakina L.P.<sup>a</sup>, Andreeva I.I.<sup>a</sup>, Kharitonova M.V.<sup>a</sup>, Zaitseva N.S.<sup>a</sup>, Lyubimov D.S.<sup>a</sup>, Zakurskaya V.Ya.<sup>a</sup>, Totolian Areg A.<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The dominance of reliably immunized population is a fundamental factor in prevention of COVID-19 pandemia, with immune prophylaxis taking a dominant position. Due to lack of clear data on the intensity of specific immunity after a new coronavirus infection, consolidation of immunological memory by vaccination becomes the urgent task, in order to exclude the risk of re-involvement of previously ill patients into the epidemic process. Meanwhile, many questions related to vaccination of COVID-19 survivors do not get distinct answers. To study the features of immune response, using a vaccine based on SARS-CoV-2 peptide antigens (EpiVacCorona), we monitored 81 participants. The inclusion criteria were data confirming COVID-19 in the anamnesis (medical documentation), low levels or absence of antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, and negative PCR tests for SARS-CoV-2. When assessing the data of post-vaccinal immunity checked 21 days after 1<sup>st</sup> dose of the vaccine, the patients were divided into 2 groups: those who did not respond, and those who developed the immune response. In order to identify possible reasons for different phenotypic patterns of humoral response to vaccination, a comparative analysis of B lymphocyte indexes was carried out in these groups. Absolute counts, subpopulation composition and activation potential of peripheral blood B lymphocytes were determined by flow cytometry using appropriate labeled monoclonal antibodies purchased from Beckman Coulter. Comparative analysis of B lymphocyte indexes on the day of first vaccination showed that the persons who did not respond to the vaccine had smaller counts of circulating B cells, i.e., both percentage and absolute cell numbers, than in comparison group, as well as changed ratio of B1-to-B2 subpopulations. After administration of the first vaccine dose (by day +21), in alternative variant of the antibody response to V1, the differences in the parameters of B cells were presented as a smaller percentage and absolute numbers of regulatory B lymphocytes in non-responding participants. Moreover, the contents of minor B cell subpopulations were decreased in the non-responding group than in the comparison group, thus affecting the values of the B1:B2 ratio. In general, the presented data demonstrate that the absence of secondary immune response to antigens of the SARS-CoV-2 peptide vaccine could be associated with altered differentiation of B1 and B2 subpopulations, B regulatory lymphocytes, B memory cells.

*Keywords: COVID-19, post-infectious immunity, post-vaccination immunity, B lymphocytes, EpiVacCorona vaccine*

### Введение

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, по-прежнему остается самой актуальной медико-социальной проблемой современности. Основопологающим фактором купирования распространения инфекционного процесса является

формирование иммунной прослойки, что достигается массовой вакцинацией населения [5, 7, 13]. Значимая доля людей, переболевших COVID-19, вносит свой вклад в создание коллективного иммунитета [2, 3, 14]. Однако в настоящее время по-прежнему нет четких представлений о том, обеспечивает ли перенесенная инфекция имму-

нологическую память, если да, то на какой срок, какие условия функционирования иммунной системы необходимы для формирования и поддержания эффективной защиты при повторном контакте с SARS-CoV-2. Тем не менее вакцинация переболевших COVID-19 является повсеместной практикой и, несмотря на имеющиеся рекомендательные позиции о сроках и схемах ее проведения, необходим ответ на ряд вопросов: у всех ли переболевших есть такая необходимость, через какой интервал после болезни вакцинация возможна, достаточно ли одной дозы, каковы прогностические критерии развития эффективного поствакцинального иммунитета на фоне постинфекционного.

Наиболее доступным инструментом оценки самого факта развития иммунного ответа является характеристика количества антител к различным антигенным детерминантам вируса. Несмотря на ведущие позиции клеточных реакций иммунной системы в противовирусном иммунитете, антительный ответ имеет значение в нейтрализации вирусов на внеклеточных этапах распространения, реализации антителозависимых реакций эффекторных клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Наконец, полноценный гуморальный ответ, являясь результатом последовательных этапов взаимодействия вспомогательных и эффекторных клеток, служит интегральным показателем согласованности регуляторных механизмов иммуногенеза [1, 12]. В силу этого детальная характеристика В-лимфоцитов при вакцинации лиц, перенесших COVID-19, представляет несомненный интерес с позиции выявления тех особенностей функциональной палитры В-клеток, которые определяют выраженный повторный гуморальный ответ либо его полное отсутствие.

**Цель** – оценить отличительные особенности функциональных параметров В-лимфоцитов при оппозитном реагировании на введение вакцины «ЭпиВакКорона» [4] у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

## Материалы и методы

### Участники исследования

Под наблюдением находился 81 человек, перенесший COVID-19 бессимптомно (25 чел.), в легком (41 чел.), среднетяжелом (15 чел.) вариантах течения давностью до 6 мес. (20 чел.), от 6 до 12 мес. (56 чел.), более года (5 чел.), средний возраст составил  $44 \pm 13$  лет, мужчин – 25, женщин – 56. Критериями включения служили данные, подтверждающие COVID-19 в анамнезе (медицинская документация), низкий уровень либо отсутствие антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, отрицательный результат ПЦР на

наличие вируса SARS-CoV-2. По результатам оценки поствакцинального иммунитета на 21-й день после введения первой дозы пациенты разделены на 2 группы: не ответившие и сформировавшие иммунный ответ.

Исследование выполнялось с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все пациенты в соответствии с протоколом, одобренным Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (протокол № 10/21 от 20.05.2021) подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Забор венозной крови для исследования производился в день вакцинации, до введения вакцинного препарата и через три недели после. Введение первой дозы вакцины «ЭпиВакКорона» против COVID-19 [4], разработанной ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», проводилось в соответствии с инструкцией к препарату.

### Лабораторные исследования

Исследование постинфекционного иммунитета осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением количества IgG антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, выраженном в условных единицах в мл буферного раствора (у.е./мл) (ИФА тест-система производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера). В соответствии с условиями производителей, низкими признаны значения, не превышающие 700 у.е./мл. Поствакцинальный иммунитет оценивали с применением ИФА тест-систем SARS-CoV-2-IgG-Вектор (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) и определением коэффициента позитивности (КП). Положительным считался результат КП более 1,2. Уровень поствакцинальных антител определяли через 21 день после введения первой дозы вакцины (V1). Непосредственно перед вакцинацией и на 21-й день после осуществлялось исследование биологического материала, полученного из верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа) с использованием набора реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени COVID-2019 Amp.

Методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США) определяли количество, субпопуляционный состав и активационный по-

тенциал В-лимфоцитов периферической крови, использовали соответствующие моноклональные антитела с различным набором цветных меток: CD19-PE/CD5-FITC/CD45-PC; CD19-FITC/CD25-PE/CD45-PC; CD19-PE/CD27-FITC/CD45-PC; CD19-FITC/CD40-PE/CD45-PC; CD19-FITC/CD86-PE/CD45-PC; CD19-PE/CD5-FITC/CD1d-PC/CD45-ECD (Beckman Coulter, США). Общий уровень сывороточных иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 (США). Описание полученных результатов осуществляли с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха значений в виде 25 и 75 перцентилей, что в тексте представлено как Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро–Уилка). Сравнительный анализ групп оценивали по критерию Вилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ иммунологической эффективности вакцинации показал, что не сформировали иммунный ответ на первую дозу «ЭпиВакКороны» 11 человек (13,6%), о чем свидетельствуют значения КП соответствующей тест-системы: 0,08 (0,06-0,12). Средний возраст группы, оцененной как нон-респондеры, составил  $42 \pm 11$  лет, мужчин – 3, женщин – 8; 8 человек перенесли COVID-19 бессимптомно, 2 – в легкой форме, 1 – среднетяжелой, 1 человек перенес инфекцию более года назад, 3 – менее полугода, 7 – в интервале 6-12 месяцев. Полученные результаты отсутствия гуморального ответа на компоненты пептидной вакцины послужили основанием для оценки параметров клеток, обеспечивающих антителогенез, при сопоставлении результатов двух контрольных точек обследования – в день вакцинации, до введения вакцины и через три недели после (табл. 1).

Полученные данные свидетельствует, что значимым отличительным критерием, изменившимся в процессе реализации иммунного ответа на первую дозу пептидной вакцины, является количество циркулирующих клеток В памяти. Число лимфоцитов с фенотипом CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> в сравнении с данными до вакцинации увеличилось вдвое в относительном исчислении и в три раза при пересчете на общее количество клеток, циркулирующих в кровотоке. Кроме того, зарегистрировано увеличение относительного и абсолютного числа В-клеток, экспрессирующих рецептор к IL-2. Ни один из других оцениваемых

показателей в течение трех недель не изменился, в том числе стабильными оказались уровни сывороточных иммуноглобулинов, так же как и экспрессия рецепторов, ответственных за процессы межклеточной кооперации

Безусловный интерес представил анализ динамики аналогичных показателей у тех испытуемых, кто сформировал выраженный ответ уже на первую дозу. Так, на 21-й день после V1 «ЭпиВакКороны» у 70 человек (86,4%) детектирован уровень поствакцинальных специфических антител при медиане значений КП = 17,76 (13,49-18,2) у.е. Изменения в параметрах функционирования В-звена иммунной системы этой группы наблюдения показаны в таблице 2.

Представленные параметры демонстрируют, что у ответивших на введение одной дозы вакцины в сравнении с данными до вакцинации изменились показатели, отражающие процессы иммунорегуляции в виде увеличения количества В-клеток, экспрессирующих рецепторы к IL-2 и снижения доли В-регуляторных лимфоцитов, обеспечивающих иммуносупрессию. При этом нет динамики параметров, характеризующих дифференцировку других фенотипических вариантов В-лимфоцитов. Также нет различий в показателях сывороточного состава иммуноглобулинов трех классов и количестве клеток.

Полученные результаты стали основанием для сравнительной характеристики изучаемых показателей обеих групп, оппозитивных по способности к развитию иммунного ответа на пептидные антигены SARS-CoV-2 (табл. 3).

Данные таблицы 3 показывают, что до введения первой дозы вакцины статистически значимые отличия отразились на соотношении В1- и В2-лимфоцитов периферического кровотока: у лиц, не ответивших, значение показателя ниже, чем в группе сравнения. Еще одним значимым критерием особенностей реагирования В-звена у нон-респондеров, в сравнении с ответившими, стало меньшее число циркулирующих В памяти как в процентом, так и абсолютном исчислении.

Сопоставление результатов тестирования переболевших COVID-19 через 21 день после введения первой дозы, когда был зафиксирован оппозитивный вариант антительного ответа на V1, представлено в таблице 4.

Данные сравнительного анализа таблицы 4 иллюстрируют, что у не ответивших на первую дозу вакцины через три недели после ее инокуляции, в сравнении с ответившими, снижено относительное и абсолютное содержание циркулирующих клеток минорной субпопуляции В1-лимфоцитов. Это обстоятельство нашло свое отражение в статистически значимых отличиях показателя, отражающего соотношение В1- и

**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ В-ЗВЕНА ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 И НЕ ОТВЕТИВШИХ ЧЕРЕЗ 21 ДЕНЬ НА V1 ПЕПТИДНОЙ ВАКЦИНЫ («ЭпиВакКорона»)**

TABLE 1. DYNAMICS OF THE PARAMETERS OF THE B LINK OF THE IMMUNE RESPONSE IN PERSONS WHO HAVE RECOVERED FROM COVID-19 AND DID NOT RESPOND AFTER 21 DAYS TO THE V1 PEPTIDE VACCINE (EpiVacCorona)

Показатель Indicator		До вакцинации Before vaccination	21 день после V1 21 days after V1	p
<b>В1-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup></b> B1 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	%	0,6 (0,35-0,80)	0,4 (0,3-0,5)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,007 (0,004-0,015)	0,007 (0,004-0,009)	p > 0,05
<b>В2-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup></b> B2 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup>	%	7,6 (4,95-8,80)	7,6 (5,80-8,35)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,077 (0,058-0,180)	0,144 (0,108-0,150)	p > 0,05
<b>В1:В2</b>		1:13 (1:10-1:19)	1:19 (1:13-1:26)	p > 0,05
<b>Активированные В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup></b> Activated B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	%	0,3 (0,1-0,4)	0,4 (0,3-0,5)	p < 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,004 (0,002-0,008)	0,007(0,004-0,011)	p < 0,05
<b>Breg CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup></b>	%	0,34 (0,20-0,55)	0,23 (0,16-0,36)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,005 (0,002-0,010)	0,004 (0,002-0,006)	p > 0,05
<b>Зрелые В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup></b> Mature B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup>	%	4,9 (3,7-8,8)	5,6 (5-7)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,08 (0,04-0,17)	0,12 (0,09-0,13)	p > 0,05
<b>В памяти CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup></b> B memory CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	%	0,8 (0,75-1,20)	1,4 (1,35-2,05)	p < 0,01
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,01 (0,013-0,024)	0,028 (0,023-0,035)	p < 0,01
<b>Т-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup></b> T-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>	%	6,5 (4,25-8,15)	5 (4,5-7,0)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,09 (0,05-0,16)	0,119 (0,07-0,13)	p > 0,05
<b>АПК-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup></b> APK-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup>	%	0,5 (0,35-0,65)	0,5 (0,20-0,85)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,009 (0,005-0,011)	0,008 (0,004-0,016)	p > 0,05
<b>IgA, г/л IgA, g/l</b>		2,05 (1,80-2,17)	1,94 (1,74-2,11)	p > 0,05
<b>IgM, г/л IgM, g/l</b>		1,16 (1,11-1,28)	1,27 (1,13-1,41)	p > 0,05
<b>IgG г/л IgG, g/l</b>		12,01 (11,30-12,87)	12,79 (11,36-13,75)	p > 0,05

**ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ В-ЗВЕНА ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 И ОТВЕТИВШИХ ЧЕРЕЗ 21 ДЕНЬ НА V1 ПЕПТИДНОЙ ВАКЦИНЫ («ЭпиВакКорона»)**

TABLE 2. DYNAMICS OF THE PARAMETERS OF THE B LINK OF THE IMMUNE RESPONSE IN PERSONS WHO HAVE RECOVERED FROM COVID-19 AND RESPONDED 21 DAYS LATER TO THE V1 PEPTIDE VACCINE (EpiVacCorona)

Показатель Indicator		До вакцинации Before vaccination	21 день после V1 21 days after V1	p
<b>В1-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup></b> B1 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	%	0,65 (0,6-0,78)	0,8 (0,5-1,8)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,013 (0,01-0,017)	0,015 (0,009-0,032)	p > 0,05
<b>В2-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup></b> B2 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	%	6,3 (5,25-9,32)	6,6 (4,2-9,2)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,115 (0,09-0,13)	0,1(0,08-0,17)	p > 0,05
<b>В1:В2</b>		1:8 (1:6-1:15)	1:5 (1:5-1:11)	p > 0,05
<b>Активированные В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup></b> Activated B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	%	0,4 (0,1-0,6)	0,6 (0,40-0,95)	p < 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,006 (0,002-0,010)	0,011(0,007-0,020)	p < 0,05
<b>Врег CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup></b>	%	0,48 (0,29-0,53)	0,64 (0,40-0,95)	p < 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,008 (0,006-0,010)	0,011 (0,0072-0,0200)	p < 0,05
<b>Зрелые В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup></b> Mature B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup>	%	5,7 (4,6-6,9)	5 (4,0-6,9)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,1 (0,09-0,11)	0,95 (0,07-0,13)	p > 0,05
<b>В памяти CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup></b> B memory CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	%	2,2 (1,6-2,9)	1,7 (1,1-4,0)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,03 (0,03-0,05)	0,03 (0,020-0,075)	p > 0,05
<b>Т-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup></b> T-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>	%	7,5 (5,25-8,90)	8,5 (6,35-9,65)	p > 0,05
	<b>110<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,119 (0,10-0,14)	0,182 (0,12-0,22)	p > 0,05
<b>АПК-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup></b> APK-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup>	%	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,40-0,65)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,009 (0,0056-0,0106)	0,01 (0,007-0,013)	p > 0,05
<b>IgA, г/л IgA, g/l</b>		1,95 (1,06-1,23)	1,69 (1,44-1,81)	p > 0,05
<b>IgM, г/л IgM, g/l</b>		1,16 (1,07-1,23)	1,04 (1,02-1,26)	p > 0,05
<b>IgG г/л IgG, g/l</b>		12,36 (11,73-13,00)	12,94 (11,35-13,5)	p > 0,05

**ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ В-ЗВЕНА ИММУННОГО ОТВЕТА ДО ВАКЦИНАЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19, ОППОЗИТНО ОТВЕТИВШИХ НА V1 ПЕПТИДНОЙ ВАКЦИНЫ («ЭпиВакКорона»)**

TABLE 3. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE PARAMETERS OF THE B LINK OF THE IMMUNE RESPONSE BEFORE VACCINATION IN PERSONS WHO HAVE HAD COVID-19 WHO OPPOSED THE V1 PEPTIDE VACCINE (EpiVacCorona)

Показатель Indicator		Ответили Responders	Не ответили Non-responders	p
<b>В1-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup></b> B1 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	%	0,65 (0,60-0,78)	0,6 (0,35-0,80)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,013 (0,010-0,017)	0,007 (0,004-0,015)	p > 0,05
<b>В2-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup></b> B2 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup>	%	6,3 (5,25-9,32)	7,6 (4,95-8,80)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,115 (0,09-0,13)	0,077 (0,058-0,180)	p > 0,05
<b>В1:В2</b>		1:8 (1:6-1:15)	1:13 (1:10-1:19)	p < 0,05
<b>Активированные В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup></b> Activated B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	%	0,4 (0,1-0,6)	0,3 (0,1-0,4)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,006 (0,002-0,010)	0,004 (0,002-0,008)	p > 0,05
<b>Breg CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup></b>	%	0,48 (0,29-0,53)	0,34 (0,20-0,55)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,008 (0,006-0,010)	0,005 (0,002-0,010)	p > 0,05
<b>Зрелые В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup></b> Mature B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup>	%	5,7 (4,6-6,9)	4,9 (3,7-8,8)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,1 (0,09-0,11)	0,08 (0,04-0,17)	p > 0,05
<b>В памяти CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup></b> B memory CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	%	2,2 (1,6-2,9)	0,8 (0,75-1,20)	p < 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,03 (0,03-0,05)	0,01 (0,013-0,024)	p < 0,05
<b>Т-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup></b> T-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>	%	7,5 (5,25-8,90)	6,5 (4,25-8,15)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,119 (0,10-0,14)	0,09 (0,05-0,16)	p > 0,05
<b>АПК-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup></b> APK-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup>	%	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,35-0,65)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /L	0,009 (0,0056-0,0106)	0,009 (0,005-0,011)	p > 0,05
<b>IgA, г/л</b> IgA, g/l		1,95 (1,06-1,23)	2,05 (1,80-2,17)	p > 0,05
<b>IgM, г/л</b> IgM, g/l		1,16 (1,07-1,23)	1,16 (1,11-1,28)	p > 0,05
<b>IgG г/л</b> IgG, g/l		12,36 (11,73-13,00)	12,01 (11,30-12,87)	p > 0,05

**ТАБЛИЦА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ В-ЗВЕНА ИММУННОГО ОТВЕТА ЧЕРЕЗ 21 ДЕНЬ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19, ОППОЗИТНО ОТВЕТИВШИХ НА V1 ПЕПТИДНОЙ ВАКЦИНЫ («ЭпиВакКорона»)**

TABLE 4. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE PARAMETERS OF THE B LINK OF THE IMMUNE RESPONSE 21 DAYS AFTER VACCINATION IN PERSONS WHO HAVE HAD COVID-19 WHO OPPOSED THE V1 PEPTIDE VACCINE (EpiVacCorona)

Показатель Indicator		Ответили Responders	Не ответили Non-responders	p
<b>В1-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup></b> B1 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	%	0,8 (0,5-1,8)	0,4 (0,3-0,5)	p < 0,01
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,015 (0,009-0,032)	0,007 (0,004-0,009)	p < 0,01
<b>В2-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup></b> B2 lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	%	6,6 (4,2-9,2)	7,6 (5,8-8,4)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,10 (0,08-0,17)	0,14 (0,11-0,15)	p > 0,05
<b>В1:В2</b>		1:5 (1:50-1:11)	1:19 (1:13-1:26)	p < 0,01
<b>Активированные В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup></b> Activated B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	%	0,6 (0,40-0,95)	0,4 (0,3-0,5)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,011 (0,007-0,020)	0,007 (0,004-0,011)	p > 0,05
<b>Врег CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup></b>	%	0,64 (0,40-0,95)	0,23 (0,16-0,36)	p < 0,01
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,011 (0,0072-0,0200)	0,004 (0,002-0,006)	p < 0,01
<b>Зрелые В-лимфоциты CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup></b> Mature B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup>	%	5 (4,0-6,9)	5,6 (5-7)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,95 (0,07-0,13)	0,12 (0,09-0,13)	p > 0,05
<b>В памяти CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup></b> B memory CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	%	1,7 (1,1-4,0)	1,4 (1,35-2,05)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,03 (0,020-0,075)	0,028 (0,023-0,035)	p > 0,05
<b>Т-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup></b> T-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>	%	8,5 (6,35-9,65)	5 (4,5-7,0)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,182 (0,12-0,22)	0,119 (0,07-0,13)	p > 0,05
<b>АПК-В кооперация CD19<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup></b> APK-B cooperation CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup>	%	0,6 (0,40-0,65)	0,5 (0,2-0,85)	p > 0,05
	<b>10<sup>9</sup>/л 10<sup>9</sup>/L</b>	0,01 (0,007-0,013)	0,008 (0,004-0,016)	p > 0,05
<b>IgA, г/л IgA, g/l</b>		1,69 (1,44-1,81)	1,94 (1,74-2,11)	p > 0,05
<b>IgM, г/л IgM, g/l</b>		1,04 (1,02-1,26)	1,27 (1,13-1,41)	p < 0,05
<b>IgG г/л IgG, g/l</b>		12,94 (11,35-13,50)	12,79 (11,36-13,75)	p > 0,05

В2-лимфоцитов: у нон-респондеров его значение существенно ниже аналогичного параметра в группе переболевших, показавших высокий уровень поствакцинальных антител. Помимо этого, у нон-респондеров по отношению к группе сравнения снижено количество Breg, ответственных за процессы негативной иммунорегуляции, статистически значимо выше уровень сывороточных иммуноглобулинов класса М.

## Обсуждение

Создание надежной иммунологической прослойки — основополагающий фактор воздействия на неуклонное развитие пандемии COVID-19, где иммунопрофилактике принадлежат главенствующие позиции [8, 16]. Ввиду отсутствия четких данных о напряженности иммунитета после новой коронавирусной инфекции, для исключения возможности повторного вовлечения в эпидемический процесс переболевших, актуальной становится задача закрепления иммунологической памяти посредством вакцинации [10]. Проведенные нами исследования отчетливо доказали, что в 86,4% случаев введение перенесшим COVID-19 одной дозы рекомбинантной вакцины на основе пептидных антигенов SARS-CoV-2 уже через три недели формирует высокий антительный ответ. Данные результаты подтверждают факт формирования клеток иммунологической памяти после COVID-19, способных отреагировать на фрагменты S и N структурных белков вируса. Между тем, в 13,6% случаев подобной реакции иммунной системы отмечено не было. Это обстоятельство послужило основанием выяснить те отличительные особенности реагирования В-звена иммунной системы, которые могут определять отсутствие эффекта при повторном контакте с антигенами SARS-CoV-2. Так, нами показано, что у нон-респондеров через 21 день в ответ на антигенное воздействие компонентами пептидной вакцины повысился активационный ресурс В-клеток в виде усиления потенции к восприятию IL-2, так же как и число эффекторных В памяти. Перечисленные изменения отражают факт реакции на вакцину, не приведшей к значимому эффекту в виде продукции специфических антител, в отличие от ответивших на V1 участников исследования. Так, динамика ответа В-звена у респондеров состояла в сопряженном увеличении как активационных потенций В-клеток, так и количества Breg. Очевидно предположить, что согласованное воздействие стимулирующих и супрессорных сигналов отражает адекватность регуляции иммуногенеза в данном случае. Важный аргумент, определяющий отсутствие иммунного ответа у нон-респондеров, был выявлен при

сопоставлении параметров В-звена иммунного ответа оппозитно ответивших участников исследования в день вакцинации. У не ответивших на V1 в периферическом кровотоке было зафиксировано практически трехкратное снижение количества В памяти в сравнении с теми участниками исследования, которые сформировали гуморальный ответ на одну вакцинную дозу. В настоящее время нет сомнений, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает канонический Т-клеточно-зависимый В-клеточный ответ с формированием клеток памяти [11, 17]. После повторного воздействия антигена В-клетки памяти дифференцируются в плазмобласты, секретирующие антитела, неотъемлемую часть стратегии защиты, лежащей в основе успеха вакцинации [16], в том числе при новой коронавирусной инфекции [15]. Тот факт, что общее число эффекторных В-клеток памяти в наших исследованиях выше в группе пациентов с высоким уровнем поствакцинального ответа, подтверждает описанные тенденции и может стать основанием для разработки критериев прогноза его эффективности. Еще один отличительный признак реагирования связан с перераспределением В1- и В2-субпопуляций в сравниваемых группах. Так, до вакцинации значение соотношения В1:В2 у нон-респондеров было статистически значимо ниже. Более того, через три недели формирования вторичного иммунного ответа на пептидные антигены SARS-CoV-2 у не ответивших участников исследования не только меньше показатель соотношения В1:В2, но и количество В-лимфоцитов минорной субпопуляции вдвое ниже, чем в группе сравнения. В1 представляют собой уникальную субпопуляцию, отличную от В2 по происхождению, играющую существенную роль в продукции естественных антител, регуляции антителогенеза [6]. Выявленные в наших исследованиях зависимости требуют дальнейшего наблюдения. Отличительная особенность оппозитного ответа переболевших COVID-19 через три недели после вакцинации состоит в разнице количества циркулирующих Breg. В группе нон-респондеров супрессорная функция В-клеток слабее, нежели у ответивших на вакцинацию. Возможно, этот факт является следствием закономерного вовлечения супрессорных механизмов при адекватном вторичном ответе, в то время как отсутствие такового у нон-респондеров не требует подобного механизма регуляции. Следует обратить внимание, что в наших исследованиях все параметры, отражающие возможность межклеточного взаимодействия В-лимфоцитов с Т-клетками либо с антигенпрезентирующими, не имели отличий между сравниваемыми группами.

## Заключение

У переболевших COVID-19 формируется иммунологическая память, что подтверждается эффективным гуморальным иммунным ответом через три недели после введения одной дозы пептидной вакцины у 86,4% участников исследова-

ния. Отсутствие вторичного иммунного ответа на антигены SARS-CoV-2 пептидной вакцины сопряжено с изменениями дифференцировки В1- и В2-субпопуляций, В-регуляторных лимфоцитов, В-клеток памяти, но не связано с процессами межклеточной кооперации.

## Список литературы / References

1. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlai D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. Clinical immunology]. Krasnoyarsk: Polikor, 2020. 386 p.
2. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В., Валеулина Н.Н., Горяев Д.В., Детковская Н.Н., Ежлова Е.Б., Зайцева Н.Н., Историк О.А., Ковальчук И.В., Козловских Д.Н., Комбарова С.В., Курганова О.П., Кутырев В.В., Ломовцев А.Э., Лукичева Л.А., Лялина Л.В., Мельникова А.А., Микаилова О.М., Носков А.К., Носкова Л.Н., Оглезнева Е.Е., Осмоловская Т.П., Патяшина М.А., Пеньковская Н.А., Самойлова Л.В., Смирнов В.С., Степанова Т.Ф., Троценко О.Е., Тотолян А.А. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 2. С. 297-323. [Popova A.Yu., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Goryaev D.V., Detkovskaya N.N., Ezhlova E.B., Zaitseva N.N., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova S.V., Kurganova O.P., Kutyrer V.V., Lomovtsev A.E., Lukicheva L.A., Lyalina L.V., Melnikova A.A., Mikailova O.M., Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osmolovskaya T.P., Patyashina M.A., Penkovskaya N.A., Samoilova L.V., Smirnov V.S., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolyan A.A. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 2, pp. 297-323. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684.
3. Попова А.Ю., Тотолян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 4. С. 609-616. [Popova A.Yu., Totolian A.A. Methodology for assessing herd immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 609-616. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MFA-1770.
4. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Усова С.В., Даниленко Е.Д., Нечаева Е.А., Пьянков О.В., Пьянкова О.Г., Гудымо А.С., Боднев С.А., Онхонова Г.С., Слепцова Е.С., Кузубов В.И., Рынчук Н.Н., Гинько З.И., Петров В.Н., Моисеева А.А., Торжкова П.Ю., Пьянков С.А., Трегубчак Т.В., Антоненко Д.В., Гаврилова Е.В., Максюттов Р.А. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18-60 лет (фаза I-II) // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 2. С. 283-296. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Usova S.V., Danilenko E.D., Nechaeva E.A., Pyankov O.V., Pyankova O.G., Gudymo A.S., Bodnev S.A., Onkhonova G.S., Sleptsova E.S., Kuzubov V.I., Ryndyuk N.N., Ginko Z.I., Petrov V.N., Moiseeva A.A., Torzhkova P.Yu., Pyankov S.A., Tregubchak T.V., Antonec D.V., GavriloVA E.V., Maksyutov R.A. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the "EpiVacCorona" vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18-60 years (phase I-II). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 2, pp. 283-296. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699.
5. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / Под ред. А.Ю. Поповой. Саратов: Амирит, 2021. 608 с. [COVID-19: Scientific and practical aspects of combating the pandemic in the Russian Federation / Ed. A.Yu. Popova]. Saratov: Amirit, 2021. 608 p.
6. Baumgart N.A. Hard(y) look at B-1 cell development and function. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, pp. 3387-3394.
7. Chinazzi M., Davis J.T., Ajelli M., Gioannini C., Litvinova M., Merler S., Pastore Y., Piontti A., Mu K., Rossi L., Sun K., Viboud C., Xiong X., Yu H., Halloran M.E., Longini I.M. Jr, Vespignani A. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*, 2020, Vol. 368, no. 6489, pp. 395-400.
8. Cromer D., Juno J.A., Houry D., Reynaldi A., Wheatley A.K., Kent S.J., Davenport M.P. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 6, pp. 395-404.
9. Ellebedy A.H., Jackson K.J., Kissick H.T., Nakaya H.I., Davis C.W., Roskin K.M., McElroy A.K., Oshansky C.M., Elbein R., Thomas S., Lyon G.M., Spiropoulou C.F., Mehta A.K., Thomas P.G., Boyd S.D., Ahmed R. Defining antigen-specific plasmablast and memory B cell subsets in human blood after viral infection or vaccination. *Nat. Immunol.*, 2016, Vol. 17, no. 10, pp. 1226-1234.

10. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C., Muecksch F., Finkin S., Tokuyama M., Cho A., Jankovic M., Schaefer-Babajew D., Oliveira T.Y., Cipolla M., Viant C., Barnes C.O., Bram Y., Breton G., Hägglöf T., Mendoza P., Hurley A., Turroja M., Gordon K., Millard K.G., Ramos V., Schmidt F., Weisblum Y., Jha D., Tankelevich M., Martinez-Delgado G., Yee J., Patel R., Dizon J., Unson-O'Brien C., Shimeliovich I., Robbiani D.F., Zhao Z., Gazumyan A., Schwartz R.E., Hatzioannou T., Bjorkman P.J., Mehandru S., Bieniasz P.D., Caskey M., Nussenzweig M.C. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, 2021, Vol. 591, no. 7851, pp. 639-644.
11. 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. Patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2022, Vol. 44, pp. 194-205.
12. Lam J.H., Smith F.L., Baumgarth N. B Cell activation and response regulation during viral infections. *Viral Immunol.*, 2020, Vol. 33, no. 4, pp. 294-306.
13. Li Q., Wang J., Tang Y., Lu H. Next-generation COVID-19 vaccines: Opportunities for vaccine development and challenges in tackling COVID-19. *Drug. Discov. Ther.*, 2021, Vol. 15, no. 3, pp.118-123.
14. Popova A.Y., Smirnov V.S., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bugorkova S.A., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Vetrov V.V., Goryaev D.V., Detkovskaya T.N., Ezhlova E.B., Zaitseva N.N., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova S.Y., Kurganova O.P., Lomovtsev A.E., Lukicheva L.A., Lyalina L.V., Melnikova A.A., Mikailova O.M., Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osmolovskaya T.P., Patyashina, M.A., Penkovskaya N.A., Samoiloa L.V., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolian A.A. SARS-CoV-2 seroprevalence structure of the russian population during the COVID-19 pandemic. *Viruses*, 2021, Vol. 13, 1648. doi: 10.3390/v13081648.
15. Quast I., Tarlinton D. B cell memory: understand.ing COVID-19. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 2, pp. 205-210.
16. Sette A., Crotty Sh. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 2021, Vol. 184, no. 4, pp. 861-880.
17. Turner J.S., Kim W., Kalaidina E., Goss C., Rauseo A.M., Schmit A.J., Hansen L., Kleber M.K., Pusic I., O'Halloran J.A., Presti R.M., Ellebedy A.H. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*, 2021, Vol. 595, pp. 421-425.

---

**Авторы:**

**Сизякина Л.П.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, директор НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Андреева И.И.** — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Харитоновна М.В.** — к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Authors:**

**Sizyakina L.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, Director, Research Institute of Clinical Immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Andreeva I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Kharitonova M.V.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Зайцева Н.С.** — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Zaitseva N.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Любимов Д.С.** — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Lyubimov D.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Закурская В.Я.** — ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Zakurskaya V.Ya.**, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Тотolian Арег А.** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Totolian Areg A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 21.12.2021  
Принята к печати 16.02.2022

---

Received 21.12.2021  
Accepted 16.02.2022