

## **МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГИБРИДНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 И ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПЕПТИДНЫМИ АНТИГЕНАМИ SARS-CoV-2**

**Сизякина Л.П.<sup>1</sup>, Андреева И.И.<sup>1</sup>, Харитонов 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.** Актуальность текущей эпидемической ситуации новой коронавирусной инфекции определяется новыми штаммами вируса и регистрацией фактов повторного инфицирования у перенесших COVID-19 ранее. В этой связи вопросы о целесообразности и характере вакцинации переболевших обращают на себя пристальное внимание, что, в том числе, отразилось на формировании понятия «гибридный иммунитет». Целью настоящего исследования стал анализ изменений параметров иммунной системы, отражающих их регуляторный и функциональный потенциал, в ответ на введение пептидной вакцины «ЭпиВакКорона» лицам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию. Для изучения особенностей формирования гибридного иммунитета проведен ретроспективный анализ наблюдения за 43 участниками исследования. Критериями включения служили данные, подтверждающие COVID-19 в легком и среднетяжелом вариантах течения в периоде от полугода до года назад, низкий уровень либо отсутствие антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, отрицательный результат ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2, отсутствие коморбидной патологии. Методом проточной цитофлюориметрии с использованием соответствующего набора моноклональных антител определяли субпопуляционный состав, регуляторный и функциональный потенциал иммунной системы. Через 21 день после введения первой дозы «ЭпиВакКороны» у всех участников исследования регистрировались антитела к пептидным антигенам вакцины в максимально высоких для используемой тест-системы SARS-CoV-2-IgG-Вектор значениях коэффициента позитивности. Помимо этого, отмечен четырехкратный рост количества специфических IgG к N-белку. Специфический иммунный ответ на рекомбинантные антигены SARS-CoV-2 сопровождался снижением в циркуляции количества моноцитов, экспрессирующих TLR4, Т-хелперов, экспрессирующих корецептор взаимо-

### **Адрес для переписки:**

Андреева Ирина Ивановна  
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:**

Andreeva Irina I.  
Rostov State Medical University  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don,  
Nakhichevan lane, 29.  
Phone: 7 (863) 263-44-41.  
E-mail: iai3012@rambler.ru

### **Образец цитирования:**

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитонов, Н.С. Зайцева, Д.С. Любимов, В.Я. Закурская, Арег А. Тотолян «Механизмы формирования гибридного иммунитета у лиц, переболевших COVID-19 и вакцинированных пептидными антигенами SARS-CoV-2» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 3. С. 629-640. doi: 10.15789/1563-0625-MOF-2490  
© 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 "Mechanisms of formation of hybrid immunity in people who recovered from COVID-19 and were vaccinated with SARS-CoV-2 peptide antigens", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 3, pp. 629-640. doi: 10.15789/1563-0625-MOF-2490  
DOI: 10.15789/1563-0625-MOF-2490

действия с антигенпредставляющими клетками, непереключенных В-памяти при увеличении числа В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу Т-В корецепторного взаимодействия CD40. Остальные отличия функционирования иммунной системы, выявленные у переболевших COVID-19 до вакцинации в сравнении с контрольными данными, не претерпели изменений и состоят в снижении доли моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, повышении экспрессии на Т- и В-лимфоцитах молекул межклеточной кооперации, увеличении количества Treg, B1-клеток, активированных В-лимфоцитов при снижении доли супрессорных В-reg и В-памяти. Совокупность представленных данных демонстрирует, что предшествовавшая вакцинации инфекция COVID-19 при легком и среднетяжелом вариантах клинического течения способствует формированию иммунологической памяти и обеспечивает возможность формирования вторичного иммунного ответа даже на однократное введение пептидных антигенов вируса SARS-CoV-2.

*Ключевые слова:* COVID-19, поствакцинальный иммунитет, постинфекционный иммунитет, ЭпиВак Корона

## MECHANISMS OF FORMATION OF HYBRID IMMUNITY IN PEOPLE WHO RECOVERED FROM COVID-19 AND WERE VACCINATED WITH SARS-CoV-2 PEPTIDE ANTIGENS

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 relevance of the current epidemic situation of a new coronavirus infection is determined by new strains of the virus and the registration of cases of re-infection in COVID-19 survivors earlier. In this regard, the questions about the expediency and nature of vaccination of those who have been ill attract close attention, moreover it has affected the formation of the concept of “hybrid immunity”. The aim of this study was to analyze changes in the parameters of the immune system, reflecting their regulatory and functional potential, in response to the introduction of the peptide vaccine EpiVacCorona to persons who have suffered from the new coronavirus infection. To study the features of the formation of hybrid immunity, a retrospective analysis of the observation of 43 study participants was carried out. The inclusion criteria were data confirming COVID-19 in mild and moderate forms of the course in the period from six months to a year ago, a low level or absence of antibodies to the nucleocapsid protein SARS-CoV-2, a negative PCR result for the presence of the SARS-CoV-2 virus, the absence of comorbid pathology. The subpopulation composition, regulatory and functional potential of the immune system were determined by flow cytometry using a set of monoclonal antibodies corresponding to the goals. 21 days after the administration of a single dose of EpiVacCorona, antibodies to the vaccine peptide antigens were registered in all study participants at the highest coefficient of positivity values for the SARS-CoV-2-IgG-Vector test system used. In addition, there was a fourfold increase in the number of specific IgG to the N protein. A specific immune response to recombinant SARS-CoV-2 antigens was accompanied by a decrease in the circulation of the number of monocytes expressing TLR4, T helper cells expressing the interaction coreceptor with antigen-presenting cells, unconnected B memory with an increase in the number of B lymphocytes expressing the CD40 T-B coreceptor interaction molecule. The remaining differences in the functioning of the immune system identified in patients with COVID-19 before the vaccination in comparison with the control data have not changed. The differences consist in a decrease in the proportion of monocytes expressing HLA-DR, an increase in the expression of interaction molecules on T and B lymphocytes, an increase in the number of Treg, B1 cells, activated B lymphocytes with a decrease in the proportion of suppressor Breg and B memory. The totality of the presented data demonstrates that the COVID-19 infection that preceded vaccination in mild and moderate clinical course contributes to the formation of immunological memory, which made it possible to form a secondary immune response even to a single injection of peptide antigens of the virus.

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

## Введение

Развивающаяся пандемия COVID-19 полагает необходимость формирования и поддержания коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 [1, 2, 4, 7, 8, 9, 14]. Эпидемическая ситуация сегодняшнего дня, определяемая новыми штаммами вируса, все более частая регистрация фактов повторного инфицирования у лиц, перенесших COVID-19 ранее, актуализирует проблему вакцинации переболевших. В силу этого механизмы формирования «гибридного иммунитета», сочетающего постинфекционный и поствакцинальный иммунный ответ, становится объектом пристального внимания исследователей [3, 10, 13, 18]. Опубликованные работы демонстрируют выраженные иммунные реакции на S-белок, индуцированные mRNA или аденовекторными вакцинами у переболевших COVID-19, что объяснимо для вакцин такого рода [11, 16, 20]. В то же время изучение иммуногенных эффектов пептидных фрагментов структурных белков вируса в условиях сформированного постинфекционного иммунитета представляет несомненный интерес [5, 6].

**Цель** – изучить динамику параметров иммунной системы на введение вакцины «ЭпиВакКорона» у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

## Материалы и методы

### Участники исследования

Представлены данные ретроспективного анализа наблюдения за 43 переболевшими новой коронавирусной инфекцией, получившими первую дозу (V1) «ЭпиВакКорона». Критериями включения в группу служила медицинская документация, подтверждающая COVID-19 в анамнезе, отсутствие либо низкий уровень антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, отрицательный результат ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2, отсутствие коморбидной патологии. Участники исследования перенесли COVID-19 в легком (33 чел) и среднетяжелом (10 чел) вариантах течения в интервале от 6 до 12 мес. Средний возраст составил 42 года (35-52), мужчин – 11, женщин – 32. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол 10/21 от 20.05.2021).

При проведении исследования использована пептидная вакцина против COVID-19 «ЭпиВакКорона», состоящая из консервативных эпитопов S-белка, конъюгированных с носителем, представленным фрагментом N-белка SARS-

CoV-2, адсорбированных на гидроксиде алюминия (регистрационный номер ЛП-006504). Вакцину вводили в соответствии с инструкцией внутримышечно в дозе 0,5 мл однократно.

### Лабораторные исследования

Для характеристики специфического иммунного ответа к SARS-CoV-2 использовали ИФА тест-системы производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера с определением количества IgG антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 (N-CoV-2-IgG PS, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14085 от 14.04.2021 г.), ИФА тест-системы производства ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора с полуколичественной оценкой (КП) антител к компонентам «ЭпиВакКорона» (SARS-CoV-2-IgG-Вектор, регистрационное удостоверение РЗН 2020/12952 от 10.12.2020). Непосредственно перед вакцинацией и на 21-й день после проводили исследование биологического материала 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. Метод проточной цитофлуориметрии (с использованием прибора Cytoomics FC 500, США) применяли для оценки количественных и функциональных показателей лимфоцитов и моноцитов периферического кровотока. В работе были использованы диагностические моноклональные антитела с различным набором цветных меток: CD19-PE/CD5-FITC; CD19-FITC/CD25-PE; CD19-PE/CD23-FITC; CD19-PE/CD27-FITC; CD19-PC/CD27-PE/IgD-FITC; CD19-FITC/CD40-PE; CD19-FITC/CD86-PE; CD19-PE/CD38-FITC/CD24-PC; CD3-PE/CD45R0-FITC; CD3-PE/HLADR-FITC; CD4-PE/CD25-FITC; CD4-PE/CD25-PC/FoxP3-FITC; CD4-PE/CD28-FITC; CD4-FITC/CD154-PE; CD8-FITC/GrB-PE; CD8-PE/CD28-FITC; CD16-FITC/GrPE; CD14-PE/HLADR-FITC; CD14-PE/CD284-FITC (Beckman Coulter, США). Общий уровень сывороточных иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Периферическую кровь для оценки параметров иммунного статуса забирали в день вакцинации до инокуляции первой дозы и через 21 день после. В качестве контрольной группы обследовано 20 доноров крови, не имевших клинических, анамнестических и лабораторных данных о перенесенной SARS-CoV-2-инфекции.

### Статистический анализ

Использовалась программа Statistica SPSS 26.0 (IBM Statistic, США). Количественные данные оценивались на предмет соответствия нормальному закону распределения (НЗР) с помощью критерия Шапиро–Уилка. Ввиду того, что вы-

борки не подчиняются НЗР, использовали непараметрический критерий сравнительного анализа Манна–Уитни, количественные представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Различия между данными в разные периоды исследования считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Анализ параметров специфического гуморального ответа на SARS-CoV-2 до вакцинации

у всех участников исследования документировал наличие постинфекционных антител к N-белку в диапазоне 97,05 (45,78-145,95) у.е./мл. Эти результаты, наряду с анамнестическими данными и медицинской документацией, стали подтверждением перенесенной инфекции и основанием для детального анализа показателей врожденного и адаптивного иммунитета у переболевших новой коронавирусной инфекцией перед проведением вакцинации в сравнении с контрольными данными доноров крови (табл. 1, 2).

**ТАБЛИЦА 1. ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ДО ВВЕДЕНИЯ «ЭпиВакКорона»**

TABLE 1. PARAMETERS OF THE CELLULAR IMMUNITY IN PERSONS WHO HAVE SUFFERED FROM THE NEW CORONAVIRUS INFECTION BEFORE THE INTRODUCTION OF THE EpiVacCorona VACCINE

Показатель Indicator	Доноры Donors	До вакцинации Before vaccination	p
CD16 <sup>+</sup> , %	11,0 (10,0-15,0)	13 (9,8-18,3)	0,138
CD16 <sup>+</sup> , abs.	0,21 (0,19-0,29)	0,21 (0,16-0,39)	0,976
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	72,0 (62,0-80,0)	50,0 (39,7-57,5)	0,001*
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , abs.	0,26 (0,22-0,29)	0,18 (0,12-0,21)	0,04*
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> , %	30,0 (23,0-40,0)	39,5 (30,0-50,7)	0,001*
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> , abs.	0,11 (0,08-0,14)	0,14 (0,09-0,25)	0,039*
CD3 <sup>+</sup> , %	75,0 (72,0-77,0)	79,0 (74,20-80,75)	0,344
CD3 <sup>+</sup> , abs.	1,44 (1,38-1,48)	1,26 (1,00-1,63)	0,382
CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> , %	25,0 (19,0-32,0)	28,2 (23,2-34,2)	0,128
CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> , abs.	0,48 (0,36-0,61)	0,43 (0,32-0,61)	1
CD3 <sup>+</sup> CD45R0 <sup>+</sup> , %	17,3 (13-21)	19,0 (13,0-23,9)	0,459
CD3 <sup>+</sup> CD45R0 <sup>+</sup> , abs.	0,33 (0,25-0,40)	0,32 (0,15-0,45)	0,641
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	1,25 (0,92-1,80)	1,45 (0,92-1,95)	0,014*
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , abs.	0,037 (0,033-0,040)	0,032 (0,02-0,03)	0,06
CD4 <sup>+</sup> , %	45,0 (38,0-47,0)	48 (42,5-54,7)	0,243
CD4 <sup>+</sup> , abs.	0,73 (0,65-0,94)	0,82 (0,64-1,00)	0,1
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> , %	1,8 (1,3-2,5)	2,42 (2,00-2,89)	0,003*
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> , abs.	0,03 (0,02-0,05)	0,05 (0,04-0,06)	0,002*
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	28,0 (21,0-30,0)	30,0 (18,2-36,0)	0,451
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , abs.	0,53 (0,40-0,57)	0,52 (0,25-0,70)	0,81
CD4 <sup>+</sup> CD40L <sup>+</sup> , %	0,5 (0,3-0,9)	0,85 (0,47-1,27)	0,003*
CD4 <sup>+</sup> CD40L <sup>+</sup> , abs.	0,01 (0,003-0,015)	0,02 (0,010-0,024)	0,04*
CD8 <sup>+</sup> , %	24,0 (20,0-28,0)	29,0 (23,0-35,0)	0,001*
CD8 <sup>+</sup> , abs.	0,50 (0,46-0,54)	0,50 (0,34-0,65)	0,252
CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> , %	13,5 (11,5-15,2)	14,5 (10,5-20,8)	0,325
CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> , abs.	0,26 (0,22-0,29)	0,22 (0,14-0,40)	0,576
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	14,0 (10,0-17,0)	23,0 (17,7-27,0)	0,001*
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , abs.	0,27 (0,19-0,32)	0,38 (0,21-0,53)	0,001*

Примечание. \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$  согласно U-критерию Манна–Уитни.

Note. \*, the differences are statistically significant at  $p < 0.05$  according to the Mann–Whitney U test.

Выявлено, что в исследуемых параметрах врожденного ответа не соответствовали контрольным значениям данные моноцитарного ряда. Отмечено снижение числа HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов, способных к презентации антигена и повышение количества ответственных за первичное распознавание TLR4<sup>+</sup> клеток (табл. 1). В Т-клеточном звене адаптивного иммунитета отличия затронули циркулирующие Т-хелперы, несущие молекулу корецепторного взаимодействия

CD40L, число которых превышает контрольные цифры. Также увеличено количество периферических CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg. Отличным от контрольных значений оказался и параметр, характеризующий CD8<sup>+</sup> субпопуляцию в виде увеличения общего числа и доли дифференцированных Т-эффекторов. Следует отметить и рост количества Т-клеток, экспрессирующих маркер поздней активации (табл. 1).

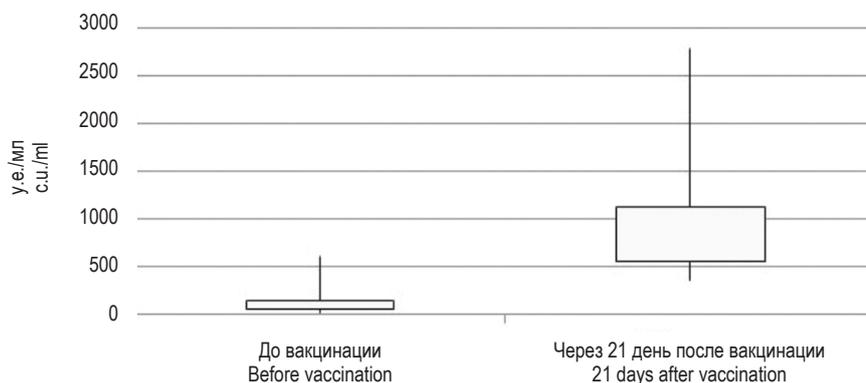
**ТАБЛИЦА 2. ПАРАМЕТРЫ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ДО ВВЕДЕНИЯ «ЭпиВакКороны»**

TABLE 2. PARAMETERS OF THE HUMORAL IMMUNITY IN PERSONS WHO HAVE SUFFERED FROM THE NEW CORONAVIRUS INFECTION BEFORE THE INTRODUCTION OF THE EpiVacCorona VACCINE

Показатель Indicator	Доноры Donors	До вакцинации Before vaccination	p
CD19 <sup>+</sup> , %	8,0 (5,0-10,0)	7 (6-10)	0,129
CD19 <sup>+</sup> , abs.	0,15 (0,10-0,19)	0,13 (0,09-0,18)	0,217
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> , %	7,7 (4,5-9,5)	6,6 (5,2-9,6)	0,107
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> , abs.	0,15 (0,09-0,19)	0,13 (0,08-0,17)	0,073
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> , %	0,2 (0,1-0,3)	0,6 (0,4-0,8)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> , abs.	0,004 (0,002-0,006)	0,01 (0,006-0,017)	0,001*
B1:B2	38 (45-32)	11 (7-23)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	0,91 (0,7-1,1)	1,5 (0,7-2,7)	0,008*
CD19 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , abs.	0,017 (0,013-0,021)	0,024 (0,01-0,04)	0,022*
CD19 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	0,05 (0,04-0,06)	0,35 (0,2-0,6)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , abs.	0,001 (0,0008-0,0010)	0,0057 (0,002-0,010)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> , %	0,82 (0,60-1,04)	0,40 (0,16-0,52)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> , abs.	0,015 (0,011-0,020)	0,007 (0,003-0,009)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , %	5,7 (5,1-6,1)	5,7 (4,5-7,4)	0,723
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , abs.	0,10 (0,098-0,117)	0,1 (0,067-0,131)	0,598
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , %	2,27 (1,91-2,61)	1,55 (1,30-2,92)	0,012*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , abs.	0,027(0,017-0,050)	0,025 (0,019-0,040)	0,598
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , %	1,15 (1,04-1,31)	0,48 (0,25-0,92)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , abs.	0,023 (0,020-0,025)	0,01 (0,004-0,016)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup> , %	1,07 (0,86-1,29)	1,07 (0,65-1,70)	0,994
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup> , abs.	0,020 (0,016-0,025)	0,019 (0,009-0,030)	0,358
CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup> , %	7,02 (6,61-7,45)	6,0 (4,1-9,0)	0,11
CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup> , abs.	0,13 (0,12-0,14)	0,1 (0,06-0,15)	0,11
CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> , %	0,13 (0,11-0,15)	0,6 (0,4-0,8)	0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> , abs.	0,0025 (0,002-0,003)	0,008 (0,005-0,016)	0,001*
IgA г/л IgA g/l	1,7 (1,3-1,9)	1,9 (1,48-2,15)	0,033*
IgM г/л IgM g/l	1,1 (0,9-1,3)	1,18 (1,05-1,32)	0,06
IgG г/л IgG g/l	11 (10-12)	12 (11,5-12,6)	0,001*

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.



**Рисунок 1. Уровень IgG-антител к N-белку в сыворотке крови переболевших COVID-19 до и через три недели после вакцинации**

Figure 1. Anti-N protein IgG serum level in recovered COVID-19 patients before and three weeks after vaccination

В показателях гуморального адаптивного иммунитета показано увеличение в кровотоке числа В1-лимфоцитов и, соответственно, изменение соотношения В1:В2, рост количества В-клеток, экспрессирующих активационные рецепторы CD25 и CD23, снижение общего числа В-памяти за счет фенотипического варианта непереключенных клеток, значительное усиление экспрессии молекулы корецепторного взаимодействия CD86 при выраженном снижении числа супрессорных CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>В-лимфоцитов. Также следует отметить повышение, в сравнении с контрольными показателями, уровня сывороточных IgA и IgG (табл. 2).

Через 21 день после введения одной дозы «ЭпиВакКороны» у всех участников исследования регистрировались специфические антитела к пептидным антигенам вакцины при средних значениях КП 17,2 (16,69-17,42) в ИФА-тест системе SARS-CoV-2-IgG-Вектор. Ввиду того, что крите-

рием отбора в исследуемую группу было отсутствие либо низкие значения постинфекционного уровня антител к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, учитывая присутствие N-белка в составе вакцины наряду с общей характеристикой поствакцинального ответа нами был проведен анализ уровня N-IgG. Установлено, что медиана этого показателя составила 664,7 (556,78-1122,25) у.е./мл. Динамика вторичного ответа на соответствующий компонент «ЭпиВакКороны» представлен на рисунке 1.

Факт регистрации выраженного специфического гуморального ответа на вакцину у переболевших COVID-19 послужил поводом детального анализа динамики показателей иммунной системы. Сопоставление полученных результатов позволило выявить статистически значимые различия показателей после вакцинации в сравнении с исходом (табл. 3).

**ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДО И ЧЕРЕЗ ТРИ НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИНЫ «ЭпиВакКорона» У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ**

TABLE 3. DYNAMICS OF THE IMMUNE SYSTEM PARAMETERS BEFORE AND THREE WEEKS AFTER THE INTRODUCTION OF THE EpiVacCorona VACCINE IN PERSONS WHO HAVE SUFFERED FROM THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

Показатель Indicator	До вакцинации Before vaccination	Через 3 недели Three weeks after vaccination	p
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> , %	39,5 (30,0-50,7)	28 (23,0-44,8)	0,028*
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> , abs.	0,14 (0,09-0,25)	0,11 (0,07-0,14)	0,032*
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	30,0 (18,2-36,0)	23,0 (16,0-28,0)	0,016*
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , abs.	0,52 (0,25-0,70)	0,38 (0,24-0,55)	0,097*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , %	0,48 (0,25-0,92)	0,31 (0,11-0,61)	0,019*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , abs.	0,01 (0,004-0,016)	0,005 (0,002-0,011)	0,0001*
CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup> , %	6,0 (4,1-9,0)	7,5 (5,3-9,8)	0,028*
CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup> , abs.	0,1 (0,06-0,15)	0,13 (0,04-0,20)	0,0001*

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

**ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, ОТЛИЧНЫХ ОТ КОНТРОЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ, ДО И ЧЕРЕЗ ТРИ НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ «ЭпиВакКороны», У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ**

TABLE 4. DYNAMICS OF THE IMMUNE SYSTEM PARAMETERS OTHER THAN CONTROL VALUES BEFORE AND THREE WEEKS AFTER THE INTRODUCTION OF THE EpiVacCorona VACCINE IN PERSONS WHO HAVE SUFFERED FROM THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

Показатель Indicator	Доноры Donors	До вакцинации Before vaccination	Через 3 недели Three weeks after vaccination	p
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	72,0 (62,0-80,0)	50,0 (39,7-57,5)	41,5 (35-55)	p <sub>1</sub> = 0,001* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , abs.	0,26 (0,22-0,29)	0,18 (0,12-0,21)	0,16 (0,11-0,22)	p <sub>1</sub> = 0,041* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> , %	1,8 (1,3-2,5)	2,42 (2,00-2,89)	2 (1,54-2,65)	p <sub>1</sub> = 0,003* p <sub>2</sub> = 0,006*
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> , abs.	0,03 (0,02-0,05)	0,05 (0,04-0,06)	0,04 (0,02-0,06)	p <sub>1</sub> = 0,002* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD4 <sup>+</sup> CD40L <sup>+</sup> , %	0,5 (0,3-0,9)	0,85 (0,47-1,27)	0,7 (0,31-1,25)	p <sub>1</sub> = 0,003* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD4 <sup>+</sup> CD40L <sup>+</sup> , abs.	0,01 (0,003-0,015)	0,02 (0,010-0,024)	0,02 (0,010-0,026)	p <sub>1</sub> = 0,04* p <sub>2</sub> = 0,03*
B1:B2	38 (45-32)	11 (7-23)	11 (7-19)	p <sub>1</sub> = 0,001* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> , %	0,82 (0,60-1,04)	0,40 (0,16-0,52)	0,4 (0,25-0,64)	p <sub>1</sub> = 0,001* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> , abs.	0,015 (0,011-0,020)	0,007 (0,003-0,009)	0,007 (0,004-0,012)	p <sub>1</sub> = 0,001* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , %	2,27 (1,91-2,61)	1,55 (1,30-2,92)	1,7 (1,2-2,2)	p <sub>1</sub> = 0,012* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , abs.	0,027 (0,017-0,050)	0,025 (0,019-0,040)	0,022 (0,012-0,040)	p <sub>1</sub> = 0,517 p <sub>2</sub> = 0,498
CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> , %	0,13 (0,11-0,15)	0,6 (0,4-0,8)	0,7 (0,3-0,9)	p <sub>1</sub> = 0,001* p <sub>2</sub> = 0,001*
CD19 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> , abs.	0,0025 (0,002-0,003)	0,008 (0,005-0,016)	0,009 (0,004-0,016)	p <sub>1</sub> = 0,001* p <sub>2</sub> = 0,001*

Примечание. \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$  согласно U-критерию Манна–Уитни. p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении исследуемых исходных значений параметра и контрольных значений параметра, p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении исследуемых значений параметра (через 3 недели) и контрольных значений параметра.

Note. \*, the differences are statistically significant at  $p < 0.05$  according to the Mann–Whitney U test. p<sub>1</sub>, the level of significance when comparing the initial and control values of the parameter; p<sub>2</sub>, the level of significance when comparing the studied (after 3 weeks) and control values of the parameter.

Через три недели после введения «ЭпиВак-Короны» статически значимо снизилось количество циркулирующих TLR-4<sup>+</sup> клеток моноцитарного ряда, CD4<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T-хелперов, экспрессирующих корецептор взаимодействия с АПК, CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> непереклоченных В-памяти при увеличении количества В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу T-B корецепторного взаимодействия CD40 (табл. 3).

В силу того, что уже при первичной оценке параметров иммунной системы, до вакцинации, в группе наблюдения были зарегистрированы отличия от физиологически значимых контрольных значений, представляет интерес сопоставление динамики и значимости этих отличий в процессе формирования гибридного иммунитета (табл. 4).

Обращает внимание стабильность изменений, описанных до вакцинации, по-прежнему фиксируется снижение антигенпредставляющей способности моноцитов, увеличение количества Treg и снижение супрессивных В-лимфоцитов, перераспределение соотношения В1 и В2, уменьшение в циркуляции В-памяти на фоне усиления экспрессии рецепторов межклеточной кооперации (табл. 4)

## Обсуждение

Полученные данные убедительно демонстрируют, что предшествовавшая вакцинации инфекция COVID-19 способствовала перестройке иммунной системы, обеспечившей возможность сформировать вторичный иммунный ответ на пептидные антигены SARS-CoV-2. Этот факт нашел свое подтверждение выраженным специфическим иммунным ответом не только на все компоненты «ЭпиВакКороны», но и отдельно на один из составляющих – N-белок вируса. В нашем исследовании этот постулат доказан регистрацией через 21 день после вакцинации IgG-антител при значениях КП в диапазоне 16-18 у.е. в тест-системе SARS-CoV-2-IgG-Вектор и семикратным количественным ростом IgG к N-белку (ИФА тест-система N-CoV-2-IgG PS). Включение механизмов иммунологической памяти нашло свое отражение в динамике показателей, статистически значимо изменившихся за три недели развития вторичного иммунного ответа. Так, снижение количества CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T-клеток, участвующих в восприятии антигенного стимула от АПК сопряжено с повышением в периферической циркуляции CD40<sup>+</sup>В-клеток, обеспечивающих процессы Т-В межклеточной кооперации при уменьшении числа циркулирующих В-памяти с непереключенным изотипом CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>. Перечисленные факты отражают вовлеченность во вторичный иммунный ответ обоих звеньев адаптивных реакций, достаточно четкую их сопряженность, согласованность с имеющимися данными о механизмах развития иммунного ответа на SARS-CoV-2 [12, 15, 17, 19]. Наши результаты позволяют предполагать, что в интервале от полугода до одного года продолжительность иммунологической памяти после заражения SARS-CoV-2 сохранена, и даже однократная вакцинация пептидными фрагментами вируса выступает значимым стимулом специфического иммунитета.

Помимо подтверждения, что предшествовавшая инфекция приводит к созданию условий для вторичного иммунного ответа, полученные данные демонстрируют влияние COVID-19 на функционал иммунной системы в целом, что

нами показано при сопоставлении параметров иммунного статуса испытуемых с контрольными цифрами до проведения вакцинации. Более того, отсутствие динамики изменений, зафиксированное через три недели после введения вакцины, свидетельствует о стабильности условий функционирования иммунной системы, возникших после инфекции. Эти изменения затрагивают регуляторный потенциал Т-звена адаптивного иммунитета в виде увеличения Т-лимфоцитов, наделенных супрессорными свойствами, и не только за счет CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg, но и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> дифференцированных цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, отмечается усиление экспрессии CD154, лиганда контакта с В-клетками. При этом спектр оставленных после COVID-19 изменений В-звена еще более разнообразен и имеет, скорее, обратную, по отношению к Т-системе, направленность. Так, нами показано снижение количества CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup> незрелых переходных В-клеток, которым свойственны супрессорные эффекты, повышение доли активированных CD25<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>В-лимфоцитов при весьма значимом усилении экспрессии молекулы корцепторного взаимодействия CD86 и уменьшении количества CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> клеток с фенотипическим вариантом В-памяти. Более того, у перенесших COVID-19 отмечен существенный рост доли минорной субпопуляции В1, и, соответственно, значимое перераспределение соотношения В1- и В2-лимфоцитов. Изменения отразились и на параметрах врожденного иммунитета в виде снижения антигенпредставляющей активности моноцитов.

## Заключение

Новая коронавирусная инфекция при легком и среднетяжелом вариантах клинического течения приводит к изменениям параметров функционирования иммунной системы, регистрируемых через год после инфицирования. Максимальный спектр изменений затрагивает В-звено адаптивного иммунитета. Перестройка иммунного реагирования после COVID-19 обеспечивает высокую иммуногенность даже одной дозы вакцины на основе пептидных антигенов SARS-CoV-2 – «ЭпиВакКорона». Процесс формирования вторичного ответа сопровождается снижением числа циркулирующих CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, взаимодействующих с антигенпредставляющими клетками при увеличении количества CD40<sup>+</sup>В-лимфоцитов, ответственных за Т-В-кооперацию, и уменьшении доли циркулирующих непереключенных В-клеток памяти.

## Список литературы / References

1. Закурская В.Я., Сизякина Л.П., Харитонов М.В., Шлык С.В. Динамика специфического гуморального ответа у пациентов, перенесших COVID-19 // Иммунология, 2022, Т. 43, № 1. С. 71-77. [Zakurskaya V.Ya., Siziakina L.P., Kharitonova M.V., Shlyk S.V. Dynamics of specific humoral response in COVID-19 patients. *Immunologiya = Immunologiya*, 2022, Vol. 43, no. 1, pp. 71-77. (In Russ.)]
2. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В., Валеуллина 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., Пяташина 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., Samoilo L.V., Smirnov V.S., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolian 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., Тарасенко А.А., Смоленский В.Ю., Егорова С.А., Смирнов В.С., Дашкевич А.М., Светогор Т.Н., Глинская И.Н., Скуранович А.Л., Миличкина А.М., Дронина А.М., Самойлович Э.О., Хамитова И.В., Семейко Г.В., Амвросьева Т.В., Шмелева Н.П., Рубаник Л.В., Есманчик О.П., Карабан И.А., Дробышевская В.Г., Садовникова Г.В., Шилович М.В., Подушкина Е.А., Кирейчук В.В., Петрова О.А., Бондаренко С.В., Салажкова И.Ф., Ткач Л.М., Шепелевич Л.П., Автухова Н.Л., Иванов В.М., Бабило А.С., Навышная М.В., Беляев Н.Н., Зуева Е.В., Волосарь Л.А., Вербов В.Н., Лихачев И.В., Загорская Т.О., Морозова Н.Ф., Коробова З.Р., Губанова А.В., Тотолян Арег А. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Республики Беларусь в условиях пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 5. С. 887-904. [Popova A.Yu., Tarasenko A.A., Smolenskiy V.Yu., Egorova S.A., Smirnov V.S., Dashkevich A.M., Svetogor T.N., Glinskaya I.N., Skuranovich A.L., Milichkina A.M., Dronina A.M., Samoilovich E.O., Khamitova I.V., Semeiko G.V., Amvrosyeva T.V., Shmeleva N.P., Rubanik L.V., Esmanchik O.P., Karaban I.A., Drobyshevskaya V.G., Sadovnikova G.V., Shilovich M.V., Podushkina E.A., Kireichuk V.V., Petrova O.A., Bondarenko S.V., Salazhkova I.F., Tkach L.M., Shepelevich L.P., Avtukhova N.L., Ivanov V.M., Babilo A.S., Navyshnaya M.V., Belyaev N.N., Zueva E.V., Volosar L.A., Verbov V.N., Likhachev I.V., Zagorskaya T.O., Morozova N.F., Korobova Z.R., Gubanova A.V., Totolian Areg A. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Republic of Belarus amid the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 5, pp. 887-904. doi: 10.15789/2220-7619-NIT-1798.
4. 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.Y., 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.
5. 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., Рыднюк Н.Н., Гинько З.И., Петров В.Н., Моисеева А.А., Торжкова П.Ю., Пьянков С.А., Трегубчак Т.В., Антонец Д.В., Гаврилова Е.В., Максютов 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. doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699.

6. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В., Зайцева Н.С., Любимов Д.С., Закурская В.Я., Тотолян А.А. Фенотипы поствакцинального иммунитета при использовании вакцины «ЭпиВакКорона» у лиц, перенесших COVID-19 // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 367-378. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V., Zaitseva N.S., Lyubimov D.S., Zakurskaya V.Y., Totolian A.A. Post-vaccination immunity phenotypes upon usage of EpiVacCorona vaccine in the persons who suffered COVID-19. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 367-378. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PVI-2457.

7. 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.

8. Buss L.F., Prete C.A. Jr., Abraham C.M.M., Mendrone A. Jr., Salomon T., Almeida-Neto C., França R.F.O., Belotti M.C., Carvalho M.P., Costa A.G., Ferreira S.C., Fraiji N.A., Gurzenda S., Whittaker C., Kamaura L.T., Takecian P.L., Peixoto P., Oikawa M.K., Nishiya A.S., Rocha V., Salles N.A., Santos A.A.S., Silva M.A., Custer B., Parag K.V., Barral-Netto M., Kraemer M.U., Pereira R., Pybus O.G., Busch M.P., Castro M.C., Dye C., Nascimento V.H., Faria N.R., Sabino E.C. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*, 2021, Vol. 371, no. 6526, pp. 288-292.

9. Cromer D., Juno J.A., Khoury 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.

10. Crotty S. Hybrid immunity. *Science*, 2021, Vol. 372, no. 6549, pp. 1392-1393.

11. 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. 785, pp. 1639-1644.

12. Kudryavtsev I.V., Isakov D.V., Batsunov O.K., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Khamitova I.V. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Current Issues in Molecular Biology*, 2022, Vol. 44, no. 1, pp. 194-205.

13. Pillai S. Suboptimal humoral immunity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection and viral variant generation. *Clin. Lab. Med.*, 2022, Vol. 42, no. 1, pp. 75-84.

14. Popova A.Y., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Smirnov V.S., Vetrov V.V., Lyalina L.V., Totolian A.A., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bugorkova S.A., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Goryaev D.V., Detkovskaya T.N., 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., Samoilo L.V., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolian Areg A. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2021, Vol. 13, no. 8, 1648. doi: 10.3390/v13081648.

15. Quast I., Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity*, 2021, Vol. 9, no. 54 (2), pp. 205-210.

16. Reynolds C.J., Pade C., Gibbons J.M., Butler D.K., Otter A.D., Menacho K., Fontana M., Smit A., Sackville-West J.E., Cutino-Moguel T., Maini M.K., Chain B., Noursadeghi M., Brooks T., Semper A., Manisty C., Treibel T.A., Moon J.C., Valdes A.M., McKnight Á., Altmann D.M., Boyton R. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*, 2021, Vol. 372, no. 6549, pp. 1418-1423.

17. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 2021, Vol. 184, no. 4, pp. 861-880.
18. Sridhar D., Gurdasani D. Herd immunity by infection is not an option. *Science*, 2021, Vol. 371, no. 6526, pp. 230-231.
19. 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, no. 7867, pp. 421-425.
20. Wolszczak-Biedrzycka B., Bieńkowska A., Dorf J. Assessment of post-vaccination antibody response eight months after the administration of BNT1622b2 vaccine to healthcare workers with particular emphasis on the impact of previous COVID-19 infection. *Vaccines*, 2021, Vol. 9, no. 12, pp. 1508-1811.

---

**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

**Харитонов 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

**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

**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, Director, Research Institute of Clinical Immunology, 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

**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 26.03.2022  
Принята к печати 20.04.2022

---

Received 26.03.2022  
Accepted 20.04.2022