

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Иванова И.А., Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Омельченко Н.Д.,
Чемисова О.С., Носков А.К.**

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

Резюме. Изучение гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших COVID-19 и вакцинированных противокоронавирусными вакцинами, позволяет оценить формирование «гибридного» иммунитета, что способствует пониманию механизмов его формирования от эффекторной фазы до фазы иммунологической памяти. Мы оценили относительное и абсолютное содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов, формирование гуморального иммунитета у перенесших COVID-19 разной степени тяжести и впоследствии вакцинированных «КовиВак» и «Спутник V».

В эксперименте принимали участие волонтеры (возраст $47,3 \pm 14,5$ года), переболевшие COVID-19 бессимптомно ($n = 32$), в средней степени тяжести ($n = 21$) и в тяжелой форме ($n = 12$), которые через 6-9 месяцев после выздоровления были привиты «КовиВак» и «Спутник V». Группы вакцинированных состояли из болевших: тяжело, привитых «КовиВак» ($n = 6$) и «Спутник V» ($n = 6$); в средней степени тяжести, привитых «КовиВак» ($n = 10$) и «Спутник V» ($n = 11$); бессимптомно, привитых «КовиВак» ($n = 10$) и «Спутник V» ($n = 22$).

У волонтеров определяли относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+$), В1-лимфоцитов ($CD45^+CD5^+CD19^+CD27^-$), В2-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD5^+CD27^-$), общей популяции В-клеток памяти ($CD45^+CD19^+CD5^+CD27^+$), непереключенных ($CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$) и переключенных ($CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$) В-клеток памяти, зрелых наивных В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD27^-IgD^+$), плазмобластов ($CD45^+CD19^+CD38^{+++}IgD^+CD27^+$), а также наличие иммуноглобулинов класса G к S(RBD)-белку SARS-CoV-2.

Выявлено, что у перенесших COVID-19 разной степени тяжести гуморальный иммунитет сохраняется до девяти месяцев. Наибольшее количество волонтеров, имеющих антитела к S-белку SARS-CoV-2, было зарегистрировано в группе тяжелопереболевших, а через месяц после вакцинации «Спутник V» и до конца эксперимента все обследованные этой группы стали серопозитивны. Через 4-5 месяцев после введения этой вакцины у всех болевших бессимптомно и в средней форме присутствовали специфические иммуноглобулины. Все волонтеры, получившие «КовиВак», имели

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

*И.А. Иванова, А.В. Филиппенко, А.А. Труфанова,
Н.Д. Омельченко, О.С. Чемисова, А.К. Носков
«Особенности формирования поствакцинального
гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших
COVID-19 разной степени тяжести» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 181-192.
doi: 10.15789/1563-0625-FOP-2585*

© Иванова И.А. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

*I.A. Ivanova, A.V. Filippenko, A.A. Trufanova,
N.D. Omelchenko, O.S. Chemisova, A.K. Noskov
“Features of post-vaccination humoral immune response in the persons
who underwent COVID-19 of various severity”, Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2023,
Vol. 25, no. 1, pp. 181-192.
doi: 10.15789/1563-0625-FOP-2585*

© Ivanova I.A. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-FOP-2585

антитела к S-белку возбудителя COVID-19 от начала и до конца исследования. Вакцинация, особенно «КовиВак», способствовала наибольшему увеличению относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов памяти у болевших бессимптомно. Менее выраженные изменения в содержании В-лимфоцитов у перенесших COVID-19 тяжело и в средней форме, возможно, связаны с более высоким уровнем этих клеток до введения вакцин. Обнаружена положительная корреляция между количеством В-клеток памяти и наличием иммуноглобулинов к S-белку SARS-CoV-2 у всех обследованных.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, SARS-CoV-2, вакцины, популяции В-лимфоцитов, В-лимфоциты памяти, иммуноглобулины

FEATURES OF POST-VACCINATION HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN THE PERSONS WHO UNDERWENT COVID-19 OF VARIOUS SEVERITY

Ivanova I.A., Filippenko A.V., Trufanova A.A., Omelchenko N.D., Chemisova O.S., Noskov A.K.

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The studies on humoral immune response in the individuals who have undergone COVID-19 and vaccinated with anti-COVID vaccines allows us to assess the development of “hybrid” immunity, which contributes to understanding the mechanisms of its formation from the effector phase to the step of immunological memory. We assessed the relative and absolute contents of B cell populations and subpopulations, development of humoral immunity in the patients who suffered with COVID-19 of varying severity being thereafter vaccinated with “KoviVak” and “Sputnik V”. The study involved volunteers (age 47.3 ± 14.5 years) who bore COVID-19 asymptotically ($n = 32$), at moderate severity ($n = 21$), or had severe form of the disease ($n = 12$), then being vaccinated with “KoviVak” and “Sputnik V” 6-9 months after their recovery. The groups of vaccinated persons consisted of those who bore severe disease being vaccinated with “KoviVak” ($n = 6$) or “Sputnik V” ($n = 6$); moderate cases, vaccinated with “KoviVak” ($n = 10$) and “Sputnik V” ($n = 11$); asymptomatic cases vaccinated with “KoviVak” ($n = 10$) and “Sputnik V” ($n = 22$). We have determined relative and absolute numbers of B lymphocytes ($CD45^+CD19^+$), B1 lymphocytes ($CD45^+CD5^+CD19^-CD27^-$), B2 lymphocytes ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^-$), total population of memory B cells ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^+$), non-switched ($CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$), and switched ($CD45^+CD19^+IgD^-CD27^+$) memory B cells; mature naive B lymphocytes ($CD45^+CD19^+CD27^-IgD^+$), plasmoblasts ($CD45^+CD19^+CD38^{+++}IgD^-CD27^+$), as well as presence of IgG to S(RBD)-SARS-CoV-2 protein.

We have found that the humoral immunity among survivors of COVID-19 of varying severity is expressed for up to nine months. The largest number of volunteers who raised antibodies to SARS-CoV-2 S-protein was registered in the group of seriously ill patients. As soon as 1 month after “Sputnik V” vaccination and until the end of the observation, all the examined subjects in this group became seropositive. 4-5 months after injection of this vaccine, specific immunoglobulins were present in all patients who had asymptomatic or average-severity infection. All volunteers who received “KoviVak” had antibodies to the COVID-19 viral S protein from the beginning to the end of the study. Vaccination, especially with “KoviVak”, contributed to the highest increase, both in relative and absolute numbers of memory B lymphocytes in asymptomatic patients. Less pronounced changes in the content of B lymphocytes in COVID-19 patients who had severe and moderate clinical course may be associated with higher levels of these cells prior to injection of the vaccines. A positive correlation was found between the number of memory B cells and presence of immunoglobulins to the S protein SARS-CoV-2 in all examined patients.

Keywords: humoral immunity, SARS-CoV-2, vaccines, B lymphocytes populations, memory B lymphocytes, immunoglobulins

Введение

Динамика и напряженность иммунного ответа у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в настоящее время активно изучаются. У пациентов с COVID-19 достаточно быстро происходит индукция В- и Т-клеточных реакций

при заражении, а через несколько недель после выздоровления регистрируется формирование антиген-специфических В- и Т-клеток памяти [7, 8].

Популяция В-клеток играет главную роль в обеспечении гуморального иммунного ответа, основная функция которого — заставить плазма-

тические клетки вырабатывать нейтрализующие антитела. Хотя гуморальный иммунитет не является основным эффекторным механизмом при вирусных инфекциях, он играет важную роль в устранении возбудителя COVID-19 [13], а наличие и количество специфических иммуноглобулинов может быть использовано в качестве маркеров напряженности как постинфекционного, так и поствакцинального противоковидного иммунитета [14].

Показано, что SARS-CoV-2 вызывает устойчивый В-клеточный ответ, о чем свидетельствует быстрая продукция специфических иммуноглобулинов (Ig) в течение нескольких дней после заражения. При острой инфекции появляются IgM, обеспечивающие первую линию обороны от вируса, затем продуцируются высокоаффинные IgG, опосредующие долговременную противовирусную защиту. Продукция IgM начинается уже через 3 дня после заражения, достигая своего пика к третьей неделе, а IgG были выявлены в сыворотке заболевших уже через 4 дня после заражения, максимальное их количество было зарегистрировано через три недели после инфицирования [1]. Однако, по результатам проведенных исследований, примерно у 10-15% выздоравливающих IgG к SARS-CoV-2 не синтезировались, что может быть связано либо с ложноположительными результатами ПЦР, либо наличием у некоторых пациентов иммунных барьеров, которые препятствуют захвату антигена и формированию гуморального иммунного ответа [6, 9].

В то же время титры антител могут быть не единственным определяющим фактором для оценки успеха формирования гуморального иммунитета против COVID-19. В-клетки памяти, образовавшиеся во время первичной инфекции, способны быстро реагировать на повторное заражение, образуя плазматические клетки, которые синтезируют иммуноглобулины, обеспечивая долгосрочную защиту [2, 10]. Причем при вторичном иммунном ответе реакция В-клеток памяти более быстрая и эффективная, чем при первичном, обеспечивающаяся особой транскрипционной программой, позволяющей им длительно циркулировать в организме без Т-клеточной помощи и антигена, вызвавшего их образование, и быстро отвечать на его повторное введение [3].

По наличию того или иного набора клеточных маркеров на мембране можно судить о происхождении и функциональном состоянии В-лимфоцита. Для В-клеток памяти человека характерно наличие маркера CD27. Помимо различий в происхождении, эти клетки также отличаются уровнями экспрессии CD38, CD21, CD24, CD19, CD25 и CD45 [3].

Мембранный антиген CD19 является основным маркером для типирования периферических В-лимфоцитов человека. По степени экспрессии других поверхностных молекул различают несколько субпопуляций В-клеток. Одна из используемых в настоящее время классификаций В-клеток основана на определении уровней экспрессии IgD и CD27⁺ [11]. Согласно этой классификации В-клетки памяти (CD19⁺CD27⁺) делятся на непереключенные (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) и переключенные (CD19⁺IgD⁻CD27⁺) клетки. У наивных В-клеток отсутствует антиген CD27⁺(CD19⁺IgD⁺CD27⁻). В-клетки на разных этапах также отличаются экспрессией CD38⁺ в сочетании с IgD и CD10/CD24. Незрелые и транзиторные В-клетки (CD19⁺IgD⁺CD10⁺CD24⁺⁺CD38⁺⁺CD27⁻) характеризуются средней степенью экспрессии CD38⁺. Высокая экспрессия этого маркера проявляется у плазмочитов и плазмобластов (CD38⁺⁺⁺IgD⁻CD27⁺CD20⁻) [5].

При COVID-19 величина и продолжительность иммунного ответа, в том числе и гуморального, напрямую зависит от антигенной нагрузки и гетерогенности между отдельными лицами во всех иммунных реакциях на SARS-CoV-2. Показано, что количество S- и RBD-специфичных В-клеток памяти увеличивается в тяжелых случаях инфекции, по сравнению с легким ее течением, что подчеркивает важность антигенной нагрузки в силе гуморальных реакций [16].

Детальное изучение гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, может дать ответы об этапах его формирования от эффекторной фазы до фазы иммунологической памяти [7]. Исследование гуморального звена иммунитета у таких пациентов, вакцинированных противоковидными вакцинами, позволит оценить формирование и напряженность «гибридного» иммунитета.

Целью работы явилась оценка популяций и субпопуляций В-лимфоцитов, формирования гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших COVID-19 разной степени тяжести и впоследствии вакцинированных «КовиВак» и «Спутник V».

Материалы и методы

Обследовано 65 переболевших новой коронавирусной инфекцией, средний возраст обследуемых составил 47,3±14,5 года. Волонтеров распределили на три группы по степени тяжести перенесенной инфекции: бессимптомно – 32 человека (9 мужчин, 23 женщины); средней степени тяжести – 21 человек (7 мужчин, 14 женщин); в тяжелой форме – 12 человек (3 мужчины, 9 женщин). Бессимптомное течение заболевания подтверждалось положительным тестом ПЦР при

отсутствии клинических симптомов. У волонтеров со средней степенью тяжести инфекции, при положительном тесте ПЦР, присутствовали симптомы ОРВИ без поражения легких. В группу с тяжелым течением заболевания относили пациентов с положительным тестом ПЦР и поражением легких 30 и более %. Группу контроля составили 8 здоровых человек (женщины) (ПЦР-тест отрицательный, специфические антитела отсутствовали, без признаков ОРВИ) в возрасте $35,5 \pm 3,46$ лет. По прошествии 6-9 месяцев после выздоровления волонтеры были привиты противокоронавирусными вакцинами: «КовиВак» (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия) и «Спутник V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Россия). Группы вакцинированных распределились следующим образом: тяжелопереболевшие – привитые «КовиВак» (6 человек, из них 5 женщин, 1 мужчина), «Спутник V» (6 человек, из них 4 женщины, 2 мужчины); средней степени тяжести – привитые «КовиВак» (10 человек, из них 7 женщин, 3 мужчины) и «Спутник V» (11 человек, из них 7 женщин, 4 мужчины); бессимптомно – привитые «КовиВак» (10 человек, из них 7 женщин, 3 мужчины) и «Спутник V» (22 человека, из них 16 женщин, 6 мужчин).

От всех участвующих в исследовании получено добровольное информированное согласие на участие в эксперименте. Взятие крови осуществляли путем пункции локтевой вены в утренние часы натощак. Для иммунофенотипирования кровь забирали в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую динатриевую соль ЭДТА.

Определяли относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+$), В1-лимфоцитов ($CD45^+CD5^+CD19^-CD27^-$), В2-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^-$), общей популяции В-клеток памяти ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^+$), непереключенных ($CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$) и переключенных ($CD45^+CD19^+IgD^-CD27^+$) В-клеток памяти, зрелых наивных В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD27^-IgD^+$), плазмобластов ($CD45^+CD19^+CD38^{+++}IgD^-CD27^+$).

Для подсчета процентного содержания клеток цельную кровь лизировали раствором OPTILYSE С (Beckman Coulter, США) и окрашивали моноклональными антителами $CD45^+$ -K α O/ $CD19^+$ -A-AF750/ $CD27^+$ -PC7/ $CD5^+$ ECD/ $CD38^+$ -APC-A700 и IgD-FITC (Beckman Coulter, США). Цитофлюорометрию осуществляли на проточном цитофлюориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оценивали не менее 10 тыс. событий.

Определяли общее число лейкоцитов (WBC) по формуле:

$$WBC = a \times 50 \times 10^6 / л,$$

где а – число подсчитанных в камере Горяева лейкоцитов.

Расчет абсолютного количества В-лимфоцитов проводили по формуле: $WBC \times (\%) / 100$.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Определяли среднее арифметическое значение \pm стандартное квадратичное отклонение. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Проводили сравнение совокупностей по качественным признакам с помощью критерия Фишера, корреляционный анализ – с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). При интерпретации для оценки силы связи использовали шкалу Чеддока, согласно которой: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Гуморальный иммунный ответ регистрировали, выявляя антитела класса IgG с помощью тест-системы «SARS-CoV-2RBD-ИФА-Гамалеи» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

Результаты

Проведена оценка количественного и качественного состава В-лимфоцитов у перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести. При определении относительного и абсолютного количества В-клеток ($CD45^+CD19^+$) и В2-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^-$) у волонтеров из опытных групп через 6-9 месяцев после выздоровления не выявлено достоверного отличия от этих показателей в контроле (табл. 1).

Достоверное увеличение, по сравнению с контрольной группой и с группой болевших бессимптомно обнаружено при анализе относительного и абсолютного числа В1-клеток ($CD45^+CD19^+CD5^+CD27^-$) и относительного количества зрелых наивных В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD27^-IgD^+$) у волонтеров, перенесших COVID-19 тяжело или в средней форме. Также у всех переболевших регистрировалось повышенное, по сравнению с контрольной группой, процентное и абсолютное содержание плазмобластов ($CD45^+CD19^+CD38^{+++}IgD^-CD27^+$). Следует отметить, что эти показатели статистически не отличались у волонтеров из опытных групп.

При иммунофенотипировании В-клеток памяти установлено, что относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов памяти ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^+$) у всех обследованных их опытных групп значительно превосходит таковые у здоровых лиц. Особенно увеличено относительное число этих клеток у волонтеров, пере-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ ВОЛОНТЕРОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ЧЕРЕЗ 6-9 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

TABLE 1. CONTENT OF B LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN THE BLOOD OF VOLUNTEERS WHO UNDERWENT COVID-19 OF VARYING SEVERITY, 6-9 MONTHS AFTER RECOVERY

Популяции Populations	Контрольная группа Control group		Переболевшие / Sick					
			бессимптомно asymptomatic (n = 32)		средней степени medium (n = 21)		тяжело severe (n = 12)	
	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L
В-лимфоциты B lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺)	9,0±1,7	0,19±0,09	10,50±0,71	0,154±0,160	11,8±2,5	0,22±0,15	10,5±1,9	0,18±0,12
В1-клетки B1 cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻)	2,1±0,3	0,040±0,004	2,5±0,7	0,049±0,005	3,63±0,20	0,070±0,005	3,17±0,10	0,054±0,003
В2-клетки B2 cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻)	6,6±1,4	0,11±0,04	8,0±1,4	0,113±0,030	7,30±2,96	0,13±0,06	7,7±1,7	0,13±0,01
В-клетки памяти B memory cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺)	15,3±1,2	0,32±0,10	25,5±2,8	0,63±0,10	33,9±2,3	0,61±0,10	37,2±5,2	0,64±0,11
В-клетки памяти неперключенные B memory cells unswitched (CD45 ⁺ CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺)	5,4±1,7	0,010±0,005	10,5±0,7	0,15±0,05	12,0±1,2	0,21±0,01	20,8±2,5	0,370±0,045
В-клетки памяти перключенные B memory cells switched (CD45 ⁺ CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁻)	10,8±1,5	0,02±0,01	14,5±1,1	0,21±0,09	22,5±1,0	0,50±0,07	17,8±1,2	0,30±0,02
Зрелые naive B-лимфоциты Mature naive B lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺)	18,0±1,2	0,38±0,04	16,0±2,0	0,23±0,02	29,4±3,3	0,53±0,08	34,5±1,9	0,6±0,1
Плазмобласты Plasmoblasts (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺)	0,1±0,05	0,001±0,002	2,5±0,7	0,040±0,013	2,3±0,4	0,04±0,02	2,5±0,8	0,020±0,004

Примечание. * – достоверное отличие от нормы (p < 0,05), ** – достоверное отличие от показателя в других группах (p < 0,05).

Note. *, significant difference from the norm (p < 0.05); **, significant difference from the indicator in other groups (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ ВОЛОНТЕРОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЧЕРЕЗ МЕСЯЦ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ

TABLE 2. CONTENT OF B LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN THE BLOOD OF VOLUNTEERS WHO UNDERWENT COVID-19 OF VARYING SEVERITY A MONTH AFTER VACCINATION

Популяции Populations	Спутник V / Sputnik V						КовиВак / KoviVak					
	бессимптомно asymptomatic (n = 22)		средней степени medium (n = 11)		тяжело severe (n = 6)		бессимптомно asymptomatic (n = 10)		средней степени medium (n = 10)		тяжело severe (n = 6)	
	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L
В-лимфоциты B lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺)	8,0±1,2	0,14±0,05	10,4±4,7	0,18±0,08	8,7±2,1	0,13±0,07	9,5±3,5	0,210±0,065	11,4±2,8	0,21±0,12	8,5±0,7	0,1±0,07
В1-клетки B1 cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻)	3,0±1,2	0,05±0,03	3,9±2,4	0,07±0,05	2,9±1,3	0,05±0,03	2,5±0,7	0,040±0,003	4,1±1,7	0,08±0,05	2,5±0,7	0,04±0,007
В2-клетки B2 cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻)	5,5±1,3	0,10±0,04	6,5±2,9	0,11±0,05	5,8±1,1	0,15±0,1	7,5±3,5	0,160±0,007	7,1±3,5	0,12±0,06	5,0±1,4	0,14±0,04
В-клетки памяти B memory cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺)	35,0±2,9	0,62±0,1	32,8±1,9	0,55±0,02	33,9±1,4	0,59±0,06	48,5±3,6	1,06±0,16	28,6±2,4	0,58±0,03	34,5±0,07	0,63±0,04
В-клетки памяти непереключенные B memory cells unswitched (CD45 ⁺ CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺)	17,3±1,7	0,29±0,01	11,7±1,4	0,19±0,01	12,2±1,5	0,26±0,01	20,5±2,0	0,47±0,03	10,9±1,3	0,25±0,01	15,5±0,7	0,29±0,02
В-клетки памяти переключенные B memory cells switched (CD45 ⁺ CD19 ⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺)	17,0±1,5	0,43±0,11	20,6±1,5	0,33±0,14	21,4±1,0	0,30±0,18	28,0±1,4	0,65±0,01	17,0±2,4	0,32±0,15	19,5±0,7	0,31±0,07
Зрелые наивные В-лимфоциты Mature naive B lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺)	27,3±2,3	0,54±0,06	30,5±2,2	0,53±0,03	29,2±4,4	0,52±0,02	32,5±1,2	0,68±0,03	31,9±2,7	0,56±0,02	39,5±0,8	0,87±0,01
Плазмобласты Plasmoblasts (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺)	3,0±1,4	0,05±0,04	2,3±0,9	0,04±0,02	1,9±0,6	0,030±0,008	1,5±0,7	0,034±0,02	1,9±1,1	0,04±0,02	2,5±0,4	0,030±0,007

Примечание. * – достоверное отличие от нормы (p < 0,05), ** – достоверное отличие от показателя до вакцинации (p < 0,05), *** – достоверное отличие от показателя внутри каждой группы вакцинированных (p < 0,05).

Note. *, significant difference from the norm (p < 0.05); **, significant difference from the indicator before vaccination (p < 0.05); ***, significant difference from the indicator within each group of vaccinated (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ ВОЛОНТЕРОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЧЕРЕЗ 4-5 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ

TABLE 3. CONTENT OF B LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN THE BLOOD OF VOLUNTEERS WHO UNDERWENT COVID-19 OF VARYING SEVERITY 4-5 MONTHS AFTER VACCINATION

Популяции Populations	Спутник V / Sputnik V						КовиВак / KoviVak					
	бессимптомно asymptomatic (n = 22)		средней степени medium (n = 11)		тяжело severe (n = 6)		бессимптомно asymptomatic (n = 10)		средней степени medium (n = 10)		тяжело severe (n = 6)	
	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$)/L
В-лимфоциты B lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺)	10,2±3,7	0,17±0,08	11,8±4,7	0,23±0,11	8,9±3,0	0,16±0,07	9,5±6,4	0,12±0,05	12,5±5,6	0,23±0,10	16,5±3,5	0,35±0,16
В1-клетки B1 cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻)	3,3±1,7	0,05±0,03	3,4±1,8	0,07±0,04	2,8±1,6	0,05±0,04	1,5±0,7	0,030±0,004	4,0±1,8	0,07±0,03	6,5±1,5	0,15±0,01
В2-клетки B2 cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺)	7,1±2,7	0,17±0,06	8,6±3,2	0,19±0,08	6,5±2,4	0,12±0,05	8,0±5,7	0,10±0,05	8,6±4,0	0,16±0,07	10,0±0,7	0,28±0,04
В-клетки памяти B memory cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺)	32,2±1,3	0,57±0,15	34,5±1,7	0,73±0,04	33,4±1,2	0,61±0,20	49,0±3,3	0,94±0,12	35,0±6,2	0,65±0,13	18,0±2,7	0,38±0,03
В-клетки памяти непереключенные B memory cells unswitched (CD45 ⁺ CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺)	14,7±2,7	0,23±0,15	14,9±2,9	0,30±0,15	13,7±2,0	0,25±0,03	22,5±2,0	0,40±0,08	16,9±1,4	0,32±0,02	10,0±1,4	0,20±0,03
В-клетки памяти переключенные B memory cells switched (CD45 ⁺ CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁻)	17,9±3,2	0,29±0,16	19,6±3,7	0,39±0,13	20,4±1,2	0,37±0,15	26,5±0,7	0,42±0,11	18,6±2,6	0,33±0,13	7,5±2,0	0,15±0,07
Зрелые наивные В-лимфоциты Mature naive B lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺)	29,2±1,3	0,46±0,19	33,8±2,9	0,60±0,06	29,5±5,1	0,54±0,16	28,0±2,1	0,39±0,20	29,3±9,0	0,53±0,15	32,5±1,8	0,72±0,03
Плазмобласты Plasmoblasts (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺)	1,4±0,5	0,020±0,001	1,6±0,7	0,03±0,002	2,2±1,7	0,04±0,04	2,5±0,7	0,033±0,001	1,7±0,8	0,030±0,013	1,5±0,7	0,002±0,001

Примечание. * – достоверное отличие от показателя через месяц после вакцинации (p < 0,05), ** – достоверное отличие от показателя внутри каждой группы вакцинированных (p < 0,05).

Note. * , significant difference from the indicator a month after vaccination (p < 0.05); ** , significant difference from the indicator within each group of vaccinated (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 4. НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ КЛАССА IgG У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

TABLE 4. PRESENCE OF IgG ANTIBODIES IN PATIENTS WITH COVID-19 OF VARYING SEVERITY

Форма перенесенного заболевания Form of the transferred disease	Волонтеры (%), имеющие IgG-антитела к S-белку SARS-CoV-2 через: Volunteers (%) having IgG antibodies to S protein SARS-CoV-2 via:				
	6-9 месяцев после болезни 6-9 months after the illness	вакцинация «Спутник V» vaccination "Sputnik V" (n = 39)		вакцинация «КовиВак» vaccination "KoviVak" (n = 26)	
		месяц month	4-5 месяцев 4-5 months	месяц month	4-5 месяцев 4-5 months
Тяжелая Severe	91,7* ** (n = 11)	100* (n = 6)	100 (n = 6)	100 (n = 6)	100 (n = 6)
Средняя Medium	76,2 (n = 16)	90,9** (n = 10)	100** (n = 11)	100 (n = 10)	100 (n = 10)
Бессимптомная Asymptomatic	78,1 (n = 25)	81,8 (n = 18)	100** (n = 22)	100 (n = 10)	100 (n = 10)

Примечание. * – достоверное отличие от показателя в эти сроки в других группах ($p < 0,05$), ** – достоверное отличие показателя в разные сроки в рамках одной группы переболевших ($p < 0,05$).

Note. *, significant difference from the indicator in these terms in other groups ($p < 0.05$); **, significant difference in the indicator in different terms within the same group of patients ($p < 0.05$).

болевших тяжело или в средней степени тяжести, в отличие от болевших бессимптомно. У всех перенесших COVID-19 выявлено увеличение, относительно здоровых лиц, процентного содержания и абсолютного количества непереключенных ($CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$) и переключенных ($CD45^+CD19^+IgD^-CD27^+$) В-клеток памяти. Причем у переболевших тяжело зарегистрировано достоверное увеличение, относительно волонтеров из других опытных групп, В-клеток памяти с фенотипом $CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$ (непереключенных), а у болевших в средней форме – с фенотипом $CD45^+CD19^+IgD^-CD27^+$ (переключенных).

Через месяц после последней дозы у волонтеров опытных групп, вакцинированных «Спутник V» и «КовиВак», общее количество В-лимфоцитов, а также число В1- и В2-клеток не изменилось по сравнению с показателями до вакцинации (табл. 2) и не отличалось от таковых у группы здоровых лиц.

У всех переболевших и получивших противокоронавирусные вакцины было зарегистрировано увеличение, по сравнению с контролем, относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов памяти, переключенных и непереключенных В-клеток памяти, зрелых наивных В-лимфоцитов и плазмобластов.

Наибольшее число В-клеток памяти было выявлено нами у болевших бессимптомно, особенно после вакцинации «КовиВак». У вакцинированных «Спутник V» волонтеров этой группы увеличение В-клеток памяти было обусловлено повы-

шением числа непереключенных В-лимфоцитов памяти, в то время как у получивших «КовиВак» наблюдалось увеличение относительного и абсолютного числа как переключенных, так и непереключенных В-клеток памяти. У волонтеров всех опытных групп на фоне вакцинации наблюдалось увеличение количества зрелых наивных В-лимфоцитов, но особенно значительно этот показатель повышался у переболевших тяжело и впоследствии вакцинированных «КовиВак».

Через 4-5 месяцев после проведенной вакцинации было зарегистрировано достоверное по сравнению с предыдущими сроками исследования увеличение общего количества В-лимфоцитов, а также В1- и В2-клеток у волонтеров, перенесших COVID-19 в тяжелой форме и вакцинированных «КовиВак» (табл. 3). У этой группы обследованных выявлено достоверное снижение, по сравнению с показателями, полученными через месяц после вакцинации, относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов памяти, переключенных и непереключенных В-клеток памяти и зрелых наивных В-лимфоцитов.

У волонтеров, переболевших в средней форме, после вакцинации «КовиВак» зарегистрировано незначительное, по сравнению с предыдущим исследованием, увеличение В-клеток памяти с фенотипом $CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$ (непереключенных). Остальные показатели достоверно не отличались от полученных через месяц после вакцинации обеими вакцинами.

При изучении формирования и длительности сохранения специфических иммуноглобулинов у обследованных выявлено, что наибольшее количество волонтеров, имеющих антитела к S-белку SARS-CoV-2 сохраняется в группе тяжело переболевших (табл. 4). Через месяц после введения второй дозы «Спутник V» все обследованные из этой группы были серопозитивны, такая же тенденция сохранялась до конца исследования. Достоверное увеличение количества волонтеров с гуморальным иммунитетом к возбудителю новой коронавирусной инфекции было зарегистрировано нами среди болевших в средней форме уже через месяц после вакцинации «Спутник V», через 4-5 месяцев их количество увеличилось до 100%. В группе перенесших COVID-19 бессимптомно статистически достоверное увеличение числа лиц с IgG достигалось только к концу срока наблюдения. Следует отметить, что все волонтеры, привитые «КовиВак», имели антитела к S-белку SARS-CoV-2 от начала и до конца эксперимента.

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о наличии положительной корреляции между количеством В-клеток памяти и наличием IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 у всех групп обследованных. Ранговая корреляция Спирмена (r) составила 0,566 и выявила заметную прямую связь для этих признаков ($p < 0,05$).

Обсуждение

Основа защитного иммунитета после инфекций включает выработку антиген-специфического ответа антител и генерацию адаптивного иммунного ответа памяти, опосредуемого В- и Т-клетками [16]. Многочисленные исследования, посвященные развитию и оценке напряженности гуморального иммунитета и формирования В-клеток памяти после заражения COVID-19, проводятся во всем мире. Однако оценка так называемого «гибридного» (постинфекционного и поствакцинального) иммунитета требует дальнейшего изучения. Особенно интересны и важны исследования по продолжительности гуморального поствакцинального иммунного ответа у перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести, так как от антигенной нагрузки, наряду с индивидуальными особенностями, зависит интенсивность и продолжительность гуморального иммунного ответа к возбудителю новой коронавирусной инфекции [16]. Выявлена статистически значимая корреляция между тяжестью COVID-19 и концентрациями IgG-антител (как в целом, так и по подклассам). Показано, что уровни антител выше у пациентов с тяжелой клинической картиной [15]. Согласно другим данным, наличие анти-N и анти-RBD/S1

иммуноглобулинов не зависит от возраста, пола, групп крови, клинической симптоматики и тяжести перенесенного заболевания [17]. В то же время опубликованы результаты исследований, согласно которым у выздоравливающих пациентов с бессимптомным COVID-19 уровни IgG-антител к SARS-CoV-2 были такими же, как у пациентов с симптомами, и их снижение с течением времени было одинаковым в обеих группах [6].

Результаты наших исследований показали, что у волонтеров, перенесших COVID-19, даже через 6-9 месяцев после выздоровления статистически достоверно выше, по сравнению с контролем, количество В-клеток памяти ($CD45^+CD19^+CD5^-CD27^+$), переключенных ($CD45^+CD19^+IgD^-CD27^+$) и непереключенных ($CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$) В-лимфоцитов памяти, зрелых наивных лимфоцитов ($CD45^+CD19^+CD27^-IgD^+$), плазмобластов ($CD45^+CD19^+CD38^{+++}IgD^-CD27^+$). Особенно увеличено число этих клеток, за исключением плазмобластов, у волонтеров, переболевших тяжело или в средней степени. Также у волонтеров этих групп выше относительное и абсолютное количество В1-клеток ($CD45^+CD19^+CD5^+CD27^-$).

Через месяц после вакцинации статистически достоверное увеличение В-клеток памяти зарегистрировано нами у болевших бессимптомно, особенно после вакцинации «КовиВак», обусловленное в этой группе увеличением относительного и абсолютного числа как переключенных, так и непереключенных В-клеток памяти. У вакцинированных «Спутник V» волонтеров, болевших бессимптомно, увеличение В-клеток памяти было связано с повышением числа непереключенных В-лимфоцитов памяти. Также на фоне вакцинации у всех обследованных наблюдалось увеличение зрелых наивных В-лимфоцитов, но особенно у переболевших тяжело и вакцинированных «КовиВак».

В конце наблюдения у волонтеров, перенесших COVID-19 в тяжелой форме и вакцинированных «КовиВак», общее количество В-лимфоцитов, а также В1- и В2-клеток достоверно увеличилось, по сравнению с предыдущими сроками исследования, а относительное и абсолютное число В-лимфоцитов памяти, переключенных и непереключенных В-клеток памяти и зрелых наивных В-лимфоцитов – достоверно снизилось. Следует отметить, что снижение популяций В-лимфоцитов памяти не приводило к уменьшению числа волонтеров, имеющих антитела к возбудителю COVID-19. Увеличение В-клеток памяти с фенотипом $CD45^+CD19^+IgD^+CD27^+$ (непереключенных) у переболевших в средней форме и вакцинированных «КовиВак» было незначительным, хотя и достоверным ($p < 0,05$).

Также в группе тяжелопереболевших зарегистрирован наибольший процент волонтеров, имеющих антитела к S-белку SARS-CoV-2 во все сроки исследования. Среди болевших в средней форме достоверное увеличение количества лиц с гуморальным иммунитетом к возбудителю новой коронавирусной инфекции наблюдалось через месяц после вакцинации «Спутник V», в группе перенесших COVID-19 бессимптомно – к концу срока наблюдения. Следует отметить, что все обследованные, привитые «КовиВак», имели антитела к S-белку SARS-CoV-2 от начала и до конца эксперимента.

Заключение

Таким образом, у перенесших COVID-19 разной степени тяжести, но особенно у болевших тяжело, формируется достаточно напряженный гуморальный иммунный ответ, сохраняющийся до девяти месяцев. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [4, 12, 16]. Введение вакцин, особенно «КовиВак», приво-

дит к увеличению числа волонтеров, имеющих специфические антитела к S-белку возбудителя новой коронавирусной инфекции. Вакцинация, в наибольшей степени «КовиВак», способствует повышению относительного и абсолютного содержания популяций В-лимфоцитов памяти у болевших бессимптомно. Менее выраженные изменения в содержании популяций В-лимфоцитов после вакцинации у волонтеров, перенесших COVID-19 тяжело и в средней форме, возможно, связаны с более высоким уровнем этих клеток у переболевших до введения вакцин. В отличие от других авторов [6], нами обнаружена положительная корреляция между количеством В-клеток памяти и наличием IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 у всех групп обследованных.

Полученные в результате проведенного исследования данные могут быть полезны для понимания механизмов формирования поствакцинального гуморального иммунного ответа у переболевших COVID-19, а также для определения сроков вакцинации у этих лиц, с учетом тяжести перенесенной инфекции.

Список литературы / References

1. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 // Гены и Клетки, 2020. Т. 15, № 3. С. 14-21. [Abakushina E.V. Immunological aspects of coronavirus disease caused by SARS-CoV-2. *Geny i Kletki = Genes and Cells*, 2020, Vol. 15, no. 3, pp. 14-21. (In Russ.)]
2. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // Русский медицинский журнал, 2021. № 5. С. 237-244. [Belichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (research review). *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2021, no. 5, pp. 237-244. (In Russ.)]
3. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры // Иммунология, 2019. Т. 40, № 6. С. 63-76. [Lushova A.A., Eremyan E.A., Astakhova E.A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. B-lymphocyte subpopulations: functions and molecular markers. *Immunologiya = Immunologiya*, 2019, Vol. 40, no. 6, pp. 63-76. (In Russ.)]
4. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Карбовнича Е.А., Смирнова С.С. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2021. Т. 20, № 1. С. 20-25. [Platonova T.A., Golubkova A.A., Karbovnichaya E.A., Smirnova S.S. Features of the formation of humoral immunity in individuals with various clinical manifestations of COVID-19. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2021, Vol. 20, no. 1, pp. 20-25. (In Russ.)]
5. Супоницкая Е.В., Алексанкин А.П., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панафидина Т.А., Верижников Ж.Г., Насонов Е.Л. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. № 6. С. 30-33. [Suponitskaya E.V., Aleksankin A.P., Alexandrova E.N., Avdeeva A.S., Panafidina T.A., Verizhnikova Zh.G., Nasonov E.L. Determination of peripheral blood B-lymphocyte subpopulations by flow cytometry in healthy individuals and patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, no. 6, pp. 30-33. (In Russ.)]
6. Achiron A., Gurevich M., Falb R., Dreyer-Alster S., Sonis P., Mandel M. SARS-CoV-2 antibody dynamics and B-cell memory response over time in COVID-19 convalescent subjects. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, Vol. 27, no. 9, pp 1349.e1-1349. e6.
7. Ahluwalia P., Vaibhav K., Ahluwalia M., Mondal A.K., Sahajpal N., Rojiani A.M., Kolhe R. Infection and immune memory: variables in robust protection by Vaccines Against SARS-CoV-2. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 660019. doi: 10.3389/fimmu.2021.660019.
8. Anand S.P., Prévost J., Nayrac M., Beaudoin-Bussièrès G., Benlarbi M., Gasser R., Brassard N., Laumaëa A., Gong S.Y., Bourassa C., Brunet-Ratnasingham E., Medjahed H., Gendron-Lepage G., Goyette G., Gokool L., Morrisseau C., Bégin P., Martel-Laferrrière V., Tremblay C., Richard J., Bazin R., Duerr R., Kaufmann D.E., Finzi A.

Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to 8 months post-symptom onset. *Cell Rep. Med.*, 2021, Vol. 5, 100290. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100290.

9. Byazrova M.G., Kulemzin S.V., Astakhova E.A., Belovezhets T.N., Efimov G.A., Chikaev A.N., Kolotygin I.O., Gorchakov A.A., Taranin A.V., Filatov A.V. Memory B cells induced by Sputnik V vaccination produce SARS-CoV-2 neutralizing antibodies upon *ex vivo* restimulation. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 840707. doi: 10.3389/fimmu.2022.840707.

10. Çölkesen F., Kurt E.K., Vatansev H., Korkmaz C., Çölkesen F., Yücel F., Yıldız E., Evcen R., Aykan F.S., Kılınç M., Aytekin G., Feyzioglu B., Doğan M., Arslan Ş., Teke T., Keleş S., Reisli İ. Memory B cells and serum immunoglobulins are associated with disease severity and mortality in patients with COVID-19. *Postgrad. Med. J.*, 2022, *postgradmedj-2021-140540*. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140540.

11. Duchamp M., Sterlin D., Diabate A., Uring-Lambert B., Guérin-El Khourouj V., Le Mauff B., Monnier D., Malcus C., Labalette M., Picard C. B-cell subpopulations in children: national reference values. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2014, Vol. 2, no. 3, pp 131-140.

12. Gerhards C., Thiaucourt M., Kittel M., Becker C., Ast V., Hetjens M., Neumaier M., Haselmann V. Longitudinal assessment of anti-SARS-CoV-2 antibody dynamics and clinical features following convalescence from a COVID-19 infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 107, pp. 221-227.

13. He B., Liu S., Wang Y., Xu M., Cai W., Liu J., Bai W., Ye S., Ma Y., Hu H., Meng H., Sun T., Li Y., Luo H., Shi M., Du X., Zhao W., Chen S., Yang J., Zhu H., Jie Y., Yang Y., Guo D., Wang Q., Liu Y., Yan H., Wang M., Chen Y.-Q. Rapid isolation and immune profiling of SARS-CoV-2 specific memory B cell in convalescent COVID-19 patients via LIBRA. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, Vol. 6, no. 1, 195. doi: 10.1038/s41392-021-00610-7.

14. Isho B., Abe K.T., Zuo M., Jamal A.J., Rathod B., Wang J.H., Li Z., Chao G., Rojas O.L., Bang Y.M., Pu A., Christie-Holmes N., Gervais C., Ceccarelli D., Samavarchi-Tehrani P., Guvenc F., Budyłowski P., Li A., Paterson A., Yun Yue F., Marin L.M., Caldwell L., Wrana J.L., Colwill K., Sicheri F., Mubareka S., Gray-Owen S.D., Drews S.J., Siqueira W.L., Barrios-Rodiles M., Ostrowski M., Rini J.M., Durocher Y., McGeer A.J., Gommerman J.L., Gingras A.-C. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 52, eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511.

15. Korobova Z.R., Zueva E.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Liubimova N.E., Khamitova I.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Savin T.V., Stanevich O.V., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Changes in anti-SARS-CoV-2 IgG subclasses over time and in association with disease severity. *Viruses*, 2022, Vol. 14, 941. doi: 10.3390/v14050941.

16. Siggins M.K., Thwaites R.S., Openshaw P.J. Durability of immunity to SARS-CoV-2 and other respiratory viruses. *Trends Microbiol.*, 2021, Vol. 29, no. 7, pp. 648-662.

17. Zhang F., Gan R., Zhen Z., Hu X., Li X., Zhou F., Liu Y., Chen C., Xie S., Zhang B., Wu X., Huang Z. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, Vol. 5, no. 1, 156. doi: 10.1038/s41392-020-00263-y.

Авторы:

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

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

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

Authors:

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

Filippenko A.V., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Trufanova A.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

Чемисова О.С. — и.о. заведующей лабораторией «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

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

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

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

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

Поступила 29.09.2022

Отправлена на доработку 02.10.2022

Принята к печати 08.11.2022

Дата онлайн-публикации 14.11.2022

Received 29.09.2022

Revision received 02.10.2022

Accepted 08.11.2022

Date of publication online 14.11.2022