

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Семенова Е.В.¹, Павлюк В.В.², Уварова М.А.³, Иванов А.В.^{2,3}

¹ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучение гуморального звена иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию, формирующего защитный пул специфических антител, определение выраженности и длительности такой иммунной защиты после перенесенного COVID-19 и при оценке эффективности противокоронавирусных вакцин – важнейшие задачи современности, без решения которых невозможна победа над пандемией коронавируса SARS-CoV-2. Несмотря на огромный интерес научного сообщества к этой проблеме, результатов длительного (более полугода) анализа иммунологического статуса перенесших COVID-19 пациентов в литературе очень мало. Целью данного исследования является долгосрочный (9-14 месяцев) мониторинг развития и угасания иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 с количественной оценкой уровней IgA и IgG в крови у перенесших COVID-19 пациентов. Анализ уровней анти-SARS-CoV-2 антител в динамике продемонстрировал значительную индивидуальную вариативность и позволил разделить участников проекта по характерным чертам гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 три группы. В исследовании описываются характерные особенности гуморального иммунного ответа для каждой из этих групп.

Первая группа (30% добровольцев) соответствует классическим представлением о поведении антительного ответа на вирусную инфекцию. Отличительной особенностью второй группы (40% добровольцев) являются необычно высокие уровни плазменного IgA и их значительное превосходство (примерно в 2 раза) над уровнями IgG на протяжении всего периода наблюдений. Третью группу (30% добровольцев), по-видимому, составляют люди с повышенной активностью гуморального звена иммунитета на инфекцию SARS-CoV-2. Уровень плазменных антител у них сохраняется на высоких уровнях, как минимум, в течение 9-10 месяцев с начала инфекции.

Полученные данные подтверждают не вполне характерное для вирусных инфекций поведение плазменного IgA в динамике по прошествии достаточно большого отрезка времени после перенесенного заболевания у большинства участников проекта (члены 2-й и 3-й групп; 70% всех переболевших COVID-19 добровольцев) и свидетельствуют о важной роли этого иммуноглобулина в противоборстве с SARS-CoV-2. Специфические ответы анти-SARS-CoV-2 IgG очень похожи на поведение этих антител при других вирусных инфекциях, в том числе при контактах с коронавирусами предыдущих поколений.

Адрес для переписки:

Иванов Андрей Владимирович
Клиника высоких медицинских технологий имени
Н.И. Пирогова
198103, Россия, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, 154.
Тел.: 8 (931) 360-58-52.
Факс: 8 (812) 625-25-25.
E-mail: gostyatin@gmail.com

Address for correspondence:

Ivanov Andrei V.
N. Pirogov Clinic of High Medical Technologies
198103, Russian Federation, St. Petersburg,
Fontanka emb., 154.
Phone: 7 (931) 360-58-52.
Fax: 7 (812) 625-25-25.
E-mail: gostyatin@gmail.com

Образец цитирования:

Е.В. Семенова, В.В. Павлюк, М.А. Уварова,
А.В. Иванов «Особенности гуморального иммунитета
после перенесенного COVID-19» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 337-350.
doi: 10.15789/1563-0625-FOH-2452
© Семенова Е.В. и соавт., 2022

For citation:

E.V. Semenova, V.V. Pavliuk, M.A. Uvarova, A.V. Ivanov
“Features of humoral immunity after COVID-19”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022,
Vol. 24, no. 2, pp. 337-350.
doi: 10.15789/1563-0625-FOH-2452
DOI: 10.15789/1563-0625-FOH-2452

Гуморальный иммунитет против SARS-CoV-2 сохраняется более 6 месяцев, подтверждая предположение, что естественно инфицированные пациенты обладают способностью бороться с повторным заражением в течение достаточно длительного времени.

Ключевые слова: анти-SARS-CoV-2 антитела, гуморальный иммунитет, долгосрочный мониторинг, иммуноглобулин IgA, иммуноглобулин IgG, коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19

FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY AFTER COVID-19

Semenova E.V.^a, Pavliuk V.V.^b, Uvarova M.A.^c, Ivanov A.V.^{b, c}

^a B. Konstantinov St. Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Center “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^c North-West Centre for Evidence-Based Medicine JSC, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. At the present time, studying humoral immunity to the new coronavirus infection is among the most important tasks. The COVID-19 infection induces a protective pool of specific antibodies determining severity and duration of such immune protection after convalescence. The antibody testing is also necessary for assessing efficiency of anti-COVID vaccines in order to defeat the SARS-CoV-2 pandemic.

Despite enormous interest of scientific community in this problem seen in the literature, there is still a lack for longitudinal observations of immunological status (more than 6 months) in the patients who have undergone COVID-19. The aim of this study is a long-term monitoring (9-14 months) of development and extinction of immune response to SARS-CoV-2 infection using quantitative assessment of IgA and IgG levels in peripheral blood of the patients who had COVID-19 in anamnesis. Monitoring of anti-SARS-CoV-2 levels over time has demonstrated significant individual variability, and made it possible to divide the study participants into three groups, according to characteristic features of humoral immunity after documented COVID-19. The study describes characteristic features of humoral immune response for each of these groups.

The first group (30% of the study group) exhibited classical pattern of antibody response to viral infection. The second group (40% of study participants) presented with high plasma IgA levels, and their significant excess (about 2 times) over IgG levels throughout the observation period. The third group (30% of study participants), apparently comprised the subjects with increased humoral immunity to SARS-CoV-2 infection. Their plasma antibodies remain at high levels for at least 9-10 months after the onset of infection.

The data obtained confirm the pattern of plasma IgA which is not quite typical to viral infections in dynamics after a sufficiently long time period after the disease in most study participants (2nd and 3rd groups; 70% of all volunteers who have recovered from COVID-19) and suggests an important role of this immunoglobulin against SARS-CoV-2 infection. The specific responses of anti-SARS-CoV-2 IgG are very similar to behavior of such antibodies in other viral infections including contacts with coronaviruses from earlier generations.

Humoral immunity against SARS-CoV-2 may persist for more than 6 months, thus supporting an assumption that the naturally infected patients are able to resist re-infection for a long time.

Keywords: anti-SARS-CoV-2 antibody, humoral immunity, long-term monitoring, immunoglobulin IgA, immunoglobulin IgG, SARS-CoV-2, COVID-19

Введение

Беспрецедентный размах пандемии SARS-CoV-2 2020-2021 годов во всем мире обоснованно привлек к новому коронавирусу внимание всего научного сообщества. РНК-вирус SARS-CoV-2 является членом семейства бета-коронавирусов, он более контагиозен по сравнению с SARS-CoV (эпидемия 2003 года) и коронавирусом, связанным с ближневосточным респираторным синдромом MERS-CoV (эпидемия 2012 года), и вызываемое им вирусное заболевание COVID-19 обладает особенностями возникновения, течения и дальнейшего влияния на функционирова-

ние организма (так называемый постковидный синдром) [1].

Несмотря на многочисленные публикации последнего года, посвященные описанию этой коронавирусной инфекции, ряд аспектов развития COVID-19 и его последствий остается невыясненным и требующим дальнейших усилий различных исследовательских групп. Одним из важнейших направлений борьбы с вирусной пандемией является всесторонний анализ особенностей иммунного ответа организма после контакта с коронавирусом SARS-CoV-2. Изучение гуморального звена иммунологии COVID-19, формирующего защитный пул специфических анти-

тел, определение выраженности и длительности такой иммунной защиты после перенесенного COVID-19 и при оценке эффективности противокоронавирусных вакцин, эпидемиологический мониторинг и отслеживание этапов формирования популяционного иммунитета – более частные задачи, без решения которых, однако, не возможна победа над пандемией. Кроме того, сегодня нет ясного ответа на вопрос, формируется ли гуморальный иммунный ответ у людей, длительное время вынужденных существовать в окружении SARS-CoV-2-инфицированных и/или больных COVID-19.

Для большинства острых вирусных инфекций в период выздоровления и после вакцинации присутствие нейтрализующих АТ является функциональным показателем иммунитета и обеспечивает, по крайней мере, частичную устойчивость к последующим инфекциям [2, 3, 4]. Сероконверсия почти всегда возникает после подтвержденных инфекций, даже если болезнь протекает в легкой форме [5, 6, 7].

Пока неизвестно, как долго сохраняется иммунитет против SARS-CoV-2 у пациентов, выздоровевших от COVID-19. Предыдущие исследования показали, что респираторные коронавирусы, вызывающие простуду, обычно индуцируют недостаточно сильные иммунные ответы, которые быстро ослабевают [8]. Тем не менее заражение добровольцев штаммом коронавируса 229E приводило к полной устойчивости к повторному заражению и отсутствию выделения вируса в течение как минимум 1 года [9, 10]. Иммунитет против коронавирусов SARS-CoV-1 и MERS, более близких к SARS-CoV-2, также оказался сильнее [11]. Почти в 90% случаев у выздоровевших от инфекции SARS пациентов специфические и нейтрализующие IgG были обнаружены через 2 года после заражения SARS [12, 13, 14]. Однако во время более длительного наблюдения после заражения SARS (более 5 лет) IgG зафиксированы только у выздоровевших от естественной инфекции, но не у вакцинированных людей [3, 15].

В целом, сохранение более года защитного гуморального иммунитета, вызванного коронавирусами предыдущих поколений и другими острыми вирусными инфекциями, является нормой. Иммунитет к SARS-CoV-2, за некоторыми исключениями, по-видимому, будет развиваться и затухать по той же схеме [4].

Сероконверсия и выработка нейтрализующих антител, которые являются лучшим показателем защиты от инфекций и эффективности вакцин, наблюдались практически у всех пациентов с подтвержденным COVID-19 [4, 16, 17, 18, 19]. Кроме того, были опубликованы результаты использования плазмы выздоравливающих паци-

ентов для лечения тяжелых форм COVID-19 [20, 21, 22, 23]. Вирусная нагрузка у тяжелых больных была резко снижена, и состояние пациентов улучшилось вскоре после введения плазмы.

Еще одно свидетельство получено по результатам экспериментального заражения макаков. Через две недели после выздоровления от первичной инфекции макаки стали полностью устойчивыми к повторному заражению высокими дозами SARS-CoV-2 [24].

Сегодня не вызывает сомнения факт, что SARS-CoV-2 вызывает устойчивые гуморальные иммунные ответы, включая выработку вирусспецифических антител IgM, IgG и IgA. К сожалению, несмотря на то, что анализ уровней плазменных антивирусных иммуноглобулинов в динамике – очень важный аспект для оценки выраженности и длительности гуморального иммунитета после естественной инфекции и при разработке вакцин, литература о долгосрочном мониторинге защитного ответа организма практически отсутствует. При этом большинство иммунологических исследований посвящено госпитализированным тяжелым случаям COVID-19. Но динамика и продолжительность гуморальных иммунных ответов могут значительно отличаться после бессимптомных форм заболевания [18, 25, 26].

Период наблюдения для большинства исследований специфичных к SARS-CoV-2 антител составляет 12-15 недель и остается неясным, как титры антител могут измениться в последующие периоды [27]. В последнее время появилось несколько публикаций, анализирующих 6-7-месячный мониторинг гуморального иммунитета после инфицирования SARS-CoV-2 [28, 29, 30]. Однако данных на эту тему явно недостаточно, и они зачастую носят противоречивый характер. Кроме того, до сих пор неясно, какой тип антител (IgG, IgA или IgM) лучше всего подходит для эпидемиологической идентификации выздоравливающих от COVID-19 пациентов и для оценки длительности устойчивого гуморального иммунитета.

По результатам многочисленных публикаций можно сделать вывод, что сероконверсия IgM происходит примерно через 2-3 недели после начала заболевания, пик уровней IgM варьирует в диапазоне от 2 до 5 недель, но уровни IgM падают значительно раньше, чем IgG и IgA (по разным оценкам в пределах 2-3 месяцев) [17, 18, 19, 26, 30]. Кроме того, не обнаружено какой-либо четкой корреляции между ответами IgM и способностью плазмы нейтрализовать вирус в культуре клеток [18]. По-видимому, ответы IgM не формируют устойчивый иммунитет против SARS-CoV-2.

Для длительного мониторинга анти-SARS-CoV-2 гуморального иммунитета могут использоваться тесты на IgA и IgG, причем, основываясь на существующих данных о других острых респираторных инфекциях, можно ожидать более быстрого снижения IgA-ответов на SARS-CoV-2, тогда как титры IgG должны уменьшаться медленнее и оставаться на достаточно высоких уровнях в течение продолжительных периодов времени [31]. Характер вирусоспецифического ответа IgA против инфекции SARS-CoV-2 у людей остается малоизученным, но все больше исследовательских групп указывают на IgA, как на важное звено иммунного ответа против SARS-CoV-2 [16, 32, 33, 34, 35]. Кроме того, появляются новые данные, свидетельствующие о нетипичном для коронавирусных инфекций поведении анти-SARS-CoV-2 IgA у значительной части перенесших COVID-19 пациентов и у живущих в условиях пандемии коронавируса здоровых людей [37].

Поэтому мы сосредоточили свое внимание на долгосрочном мониторинге (от 9 месяцев до года) уровней специфических к SARS-CoV-2 антител IgA и IgG у людей, перенесших диагностированный с помощью РТ-ПЦР-теста COVID-19. Мы зафиксировали сохранение длительного защитного иммунитета у большинства обследованных людей в течение как минимум 6-8 месяцев после начала болезни. Анализ динамики развития и затухания иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 с количественной оценкой уровней IgA и IgG продемонстрировал значительную индивидуальную вариабельность и позволил разделить участников проекта по характерным чертам гуморального иммунитета после взаимодействия с новым коронавирусом на три группы. **Целью исследования** является описание особенностей поведения антительного ответа на SARS-CoV-2 в динамике для каждой из этих групп.

Материалы и методы

Участники проекта

В масштабном проекте по изучению особенностей гуморального иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 участвовало 180 добровольцев: 84 мужчины и 96 женщин [37].

Для данного исследования из числа участников проекта было отобрано 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) – все, у кого в период с конца мая по декабрь 2020 г. был диагностирован COVID-19. Это относительно молодые люди, работающие в проектной организации (Санкт-Петербург, Россия) и ведущие в условиях пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 активный образ жизни.

Возраст участников исследования: женщины от 27 до 45 лет (средний возраст $33,85 \pm 5,98$), мужчины от 23 до 44 лет (средний возраст $35,08 \pm 5,66$).

Исследования проводились в клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия). Фиксировались данные теста на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР и уровни анти-SARS-CoV-2-специфических IgA и IgG с помощью ИФА (иммуноферментный анализ). Периодичность тестирования составляла 10-14 дней. Мониторинг осуществлялся 14 месяцев: с 27 мая 2020 г. по 31 июля 2021 г.

Заявление о соблюдении этических норм и стандартов работы с человеческим биоматериалом

Авторы заявляют, что использование человеческого биологического материала (кровь и смывы со слизистых оболочек носа и горла) было одобрено Комитетом по биомедицинской этике клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета 16.07.2020 №07/20. Все измерения проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 1975 года. Все участники исследования заполнили и подписали информированное согласие на участие в этом исследовательском проекте и на публикацию результатов. Все данные обезличены.

Генетический анализ

Анализ наличия РНК вируса SARS-CoV-2 проводился из смывов со слизистых оболочек носа и зева методом ПЦР в реальном времени. Использовалась полностью автоматическая платформа Cobas 6800 и реагенты производства Roche (Швейцария). Все реакции проводились в соответствии с инструкцией изготовителя.

Имуноферментный анализ

Имуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) с использованием рекомбинантного S1-домена гликопротеина шипа SARS-CoV-2 в качестве антигена для количественного определения анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG проводился с помощью наборов реагентов Euroimmun (Германия). Венозная кровь забиралась натощак с использованием вакуумных пробирок с активатором свертывания и гелем Lind-Vac (Эстония). Применялись автоматический микропланшетный вошер HydroFlex, ридер Infinite F50 и программное обеспечение Magelan (Tecan, Швейцария).

Euroimmun рекомендует интерпретировать результаты следующим образом: ratio менее 0,8 – отрицательно как для IgA, так и для IgG. Ratio рассчитывается по следующей формуле:

экстинкция контрольной пробы или образца пациента/экстинкция калибратора.

Результаты количественного содержания анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов в плазме можно адаптировать к международному стандарту ВОЗ и представить в единицах ВАУ/мл (binding antibody units/ml) в соответствии с уравнением преобразования производителя «ratio * 3,2 = ВАУ/мл».

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных статистических функций электронных таблиц Microsoft Excel 2007 (Статистический пакет Microsoft Office 97 для Windows, Редмонд, США) и онлайн-калькулятора для расчета статистических критериев «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>).

Результаты

Время инфицирования SARS-CoV-2 у участников проекта

Мониторинг на наличие инфекции SARS-CoV-2 методом ПЦР и количественная оценка уровней IgG и IgA с помощью ИФА осуществлялся в течение 14 месяцев (с конца мая 2020 г. до августа 2021 г.). У трех участников проекта (2 женщины и 1 мужчина) COVID-19 диагностирован в конце мая-июне 2020 г. Т. е. продолжительность постинфекционных наблюдений для этих людей более 12 месяцев. За период наблюдения максимальное число тестирований (ПЦР + ИФА) на одного человека, заболевшего в конце мая 2020 г., составило более 50.

У остальных 17 участников проекта COVID-19 был диагностирован в октябре-декабре 2020 г. Т. е. в абсолютном большинстве случаев статус специфического к SARS-CoV-2 гуморального иммунного ответа начинал анализироваться задолго до постановки диагноза COVID-19, что позволило относительно точно зафиксировать начало заболевания. В октябре заболело 8 человек (5 мужчин и 3 женщины); в ноябре 4 человека (2 мужчин и 2 женщины); в декабре 5 человек (2 мужчины и 3 женщины). У заболевших в октябре проведено от 17 до 23 тестирований с помощью ИФА с момента постановки диагноза COVID-19, у заболевших в ноябре – 18-22 таких тестирований, у заболевших в декабре – 15-21 таких тестирований.

В наши задачи не входило выявление ассоциации иммунного ответа с клиническими показателями и тяжестью заболевания. На начальном этапе COVID-19 диагностировался при наличии положительного ПЦР теста. В дальнейшем, степень тяжести заболевания оценивалась на основании показаний участников проекта с помощью стандартных анкет. У всех 20 пациентов с COVID-19 болезнь протекала бессимптомно или в относительно легкой форме. Тяжелых или критических состояний не зафиксировано. Никто не был госпитализирован. Как правило, наблюдались симптомы легкого респираторного заболевания: недомогание, сопровождающееся незначительным повышением температуры в течение нескольких дней, головной болью, насморком и кашлем.

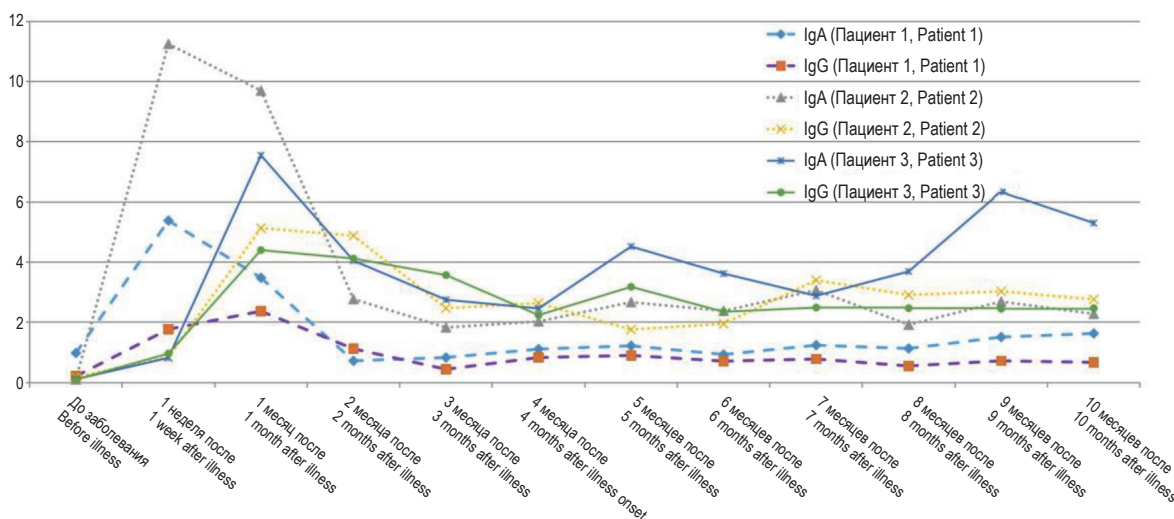


Рисунок 1. Долгосрочный мониторинг уровней анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG в плазме крови трех участников проекта с диагностированным COVID-19

Примечание. По оси абсцисс – периодичность проведенных анализов; по оси ординат – ratio иммуноглобулинов.

Figure 1. Long-term monitoring of anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG plasma levels of three project participants with COVID-19 diagnosed

Note. The abscissa is testing's frequency; the ordinate is the immunoglobulins ratio.

Долгосрочный мониторинг иммунологического статуса (уровни IgA и IgG) переболевших COVID-19 добровольцев

Долгосрочный мониторинг уровней IgA и IgG после инфицирования SARS-CoV-2 показал противоречивые результаты (рис. 1).

В 2 случаях из 3 по прошествии 3-4 месяцев с начала заболевания показатели уровней обоих классов антител стабилизировались вблизи определенных значений и в дальнейшем практически не менялись. Однако в 3-м случае на фоне аналогичного поведения IgG, уровни IgA после постепенного снижения в течение 3-4 месяцев до значений 2,5 демонстрировали на протяжении 8-9 месяцев повышенные значения (от 3 до 6), сопровождающиеся резкими значительными колебаниями. ПЦР-тестирования не зафиксировали в этот период инфекции вирусом SARS-CoV-2.

Описание характерных особенностей гуморального иммунитета для различных групп. Возрастные и гендерные характеристики

В целом, долгосрочный анализ уровней IgA и IgG у переболевших COVID-19 добровольцев выявил как значительную индивидуальную вариативность, так и определенные тенденции в изменении антительного ответа против SARS-CoV-2 с течением времени. По результатам исследования в зависимости от динамики развития и затухания специфического гуморального иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 все участники проекта были разделены на 3 группы.

Участники проекта распределились по этим группам примерно поровну – по 6 человек в 1-й и 3-й группах и 8 человек во 2-й группе.

1-я группа (6 человек): 4 мужчины и 2 женщины.

2-я группа (8 человек): 4 мужчины и 4 женщины.

3-я группа (5 человек): 2 мужчины и 4 женщины.

1-ю группу составили люди с характерной для вирусных инфекций динамикой гуморального иммунного ответа [38]. У вошедших в эту группу участников исследования наблюдался относительно быстрый рост уровня IgA в течение 1 месяца, затем постепенное его снижение в течение примерно 3 месяцев до нормы. Уровни IgG характеризовались более медленным ростом (~ от 1 до 2 месяцев), затем в течение 5-9 месяцев фиксировалось постепенное снижение до показателей предшествующих инфекции или до приближенных к ним значений. Уровни IgG > IgA длительный период после острой фазы COVID-19. При этом пиковые значения уровней специфических к SARS-CoV-2 антител фиксировались в 3 разных вариантах: уровни IgG > IgA, уровни IgG < IgA и уровни IgA = IgG.

Во вторую группу вошли участники проекта с отличными от классических динамическими параметрами уровней специфических к SARS-CoV-2 антител обоих типов А и G. В этой группе уровень IgA значительно превышал уровень IgG на пиковых значениях при развитии гуморального иммунного ответа. В дальнейшем в процессе его затухания уровни IgA >> IgG или уровни IgA = IgG на протяжении 5-9 месяцев после инфицирования новым коронавирусом.

К третьей группе мы отнесли людей с относительно медленным снижением уровня IgG, сопровождающимся повышенными уровнями IgA. По прошествии 5-9 месяцев с момента постановки диагноза COVID-19 уровень IgG у них оставался на высоком уровне, демонстрируя падение на 20-30% от максимальных значений.

По возрасту и гендерному составу участники проекта распределились следующим образом:

1-я группа: женщины от 27 до 45 лет (средний возраст $36,0 \pm 12,7$), мужчины от 23 до 43 лет (средний возраст $34,25 \pm 9,8$).

2-я группа: женщины от 27 до 39 лет (средний возраст $34,0 \pm 5,3$), мужчины от 27 до 37 лет (средний возраст $34,25 \pm 4,9$).

3-я группа: женщины от 29 до 31 года (средний возраст $30,0 \pm 1,0$), мужчины от 33 до 44 лет (средний возраст $38,5 \pm 7,8$).

Несмотря на то, что выборки по группам очень небольшие, не наблюдается влияния ни возраста, ни пола на вероятность попадания в ту или иную группу.

Изменение во времени при длительном мониторинге уровней анти-SARS-CoV-2 антител в каждой из 3 групп

Для лучшего понимания характера поведения специфического гуморального иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 в каждой из трех групп, мы усреднили значения уровней IgA и IgG всех членов группы с периодичностью в 1 месяц после подтвержденного с помощью ПЦР-теста COVID-19. Период наблюдения после заболевания составил 9 месяцев для каждой группы. Результаты такого анализа представлены на рисунке 2 (усредненные значения изменения уровней IgA в каждой из 3 групп) и рисунке 3 (усредненные значения изменения уровней IgG в каждой из 3 групп).

Обсуждение

Нами представлены результаты долгосрочного мониторинга (9-13 месяцев) изменения уровней плазменных анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов А и G после постановки диагноза COVID-19. В абсолютном большинстве случаев систематические измерения начали проводиться задолго до начала болезни, что позволило достаточно точно

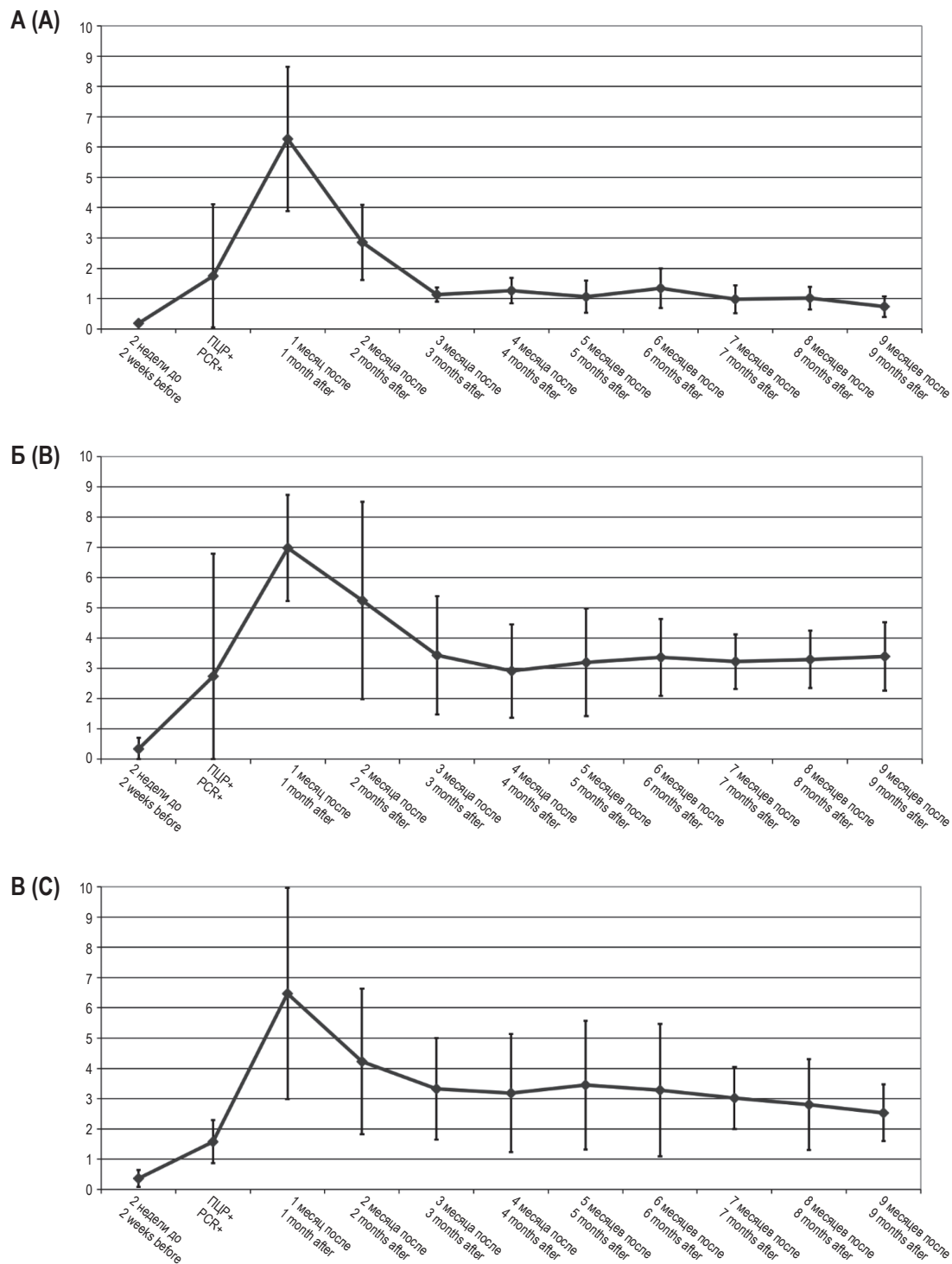


Рисунок 2. Динамика усредненных уровней анти-SARS-CoV-2 IgA на протяжении 9 месяцев наблюдения для трех групп участников проекта после постановки диагноза COVID-19

Примечание. А – усредненный уровень анти-SARS-CoV-2 IgA для 1-й группы. Б – усредненный уровень анти-SARS-CoV-2 IgA для 2-й группы. В – усредненный уровень анти-SARS-CoV-2 IgA для 3-й группы. По оси абсцисс – периодичность проведенных анализов; по оси ординат – ratio иммуноглобулинов.

Figure 2. Dynamics of anti-SARS-CoV-2 IgA average levels during 9 months of observation for three groups of project participants after the COVID-19 diagnosis

Note. A, average level of anti-SARS-CoV-2 IgA for the 1st group. B, average level of anti-SARS-CoV-2 IgA for the 2nd group. C, average level of anti-SARS-CoV-2 IgA for the 3rd group. The abscissa is testing's frequency; the ordinate is the immunoglobulins ratio.

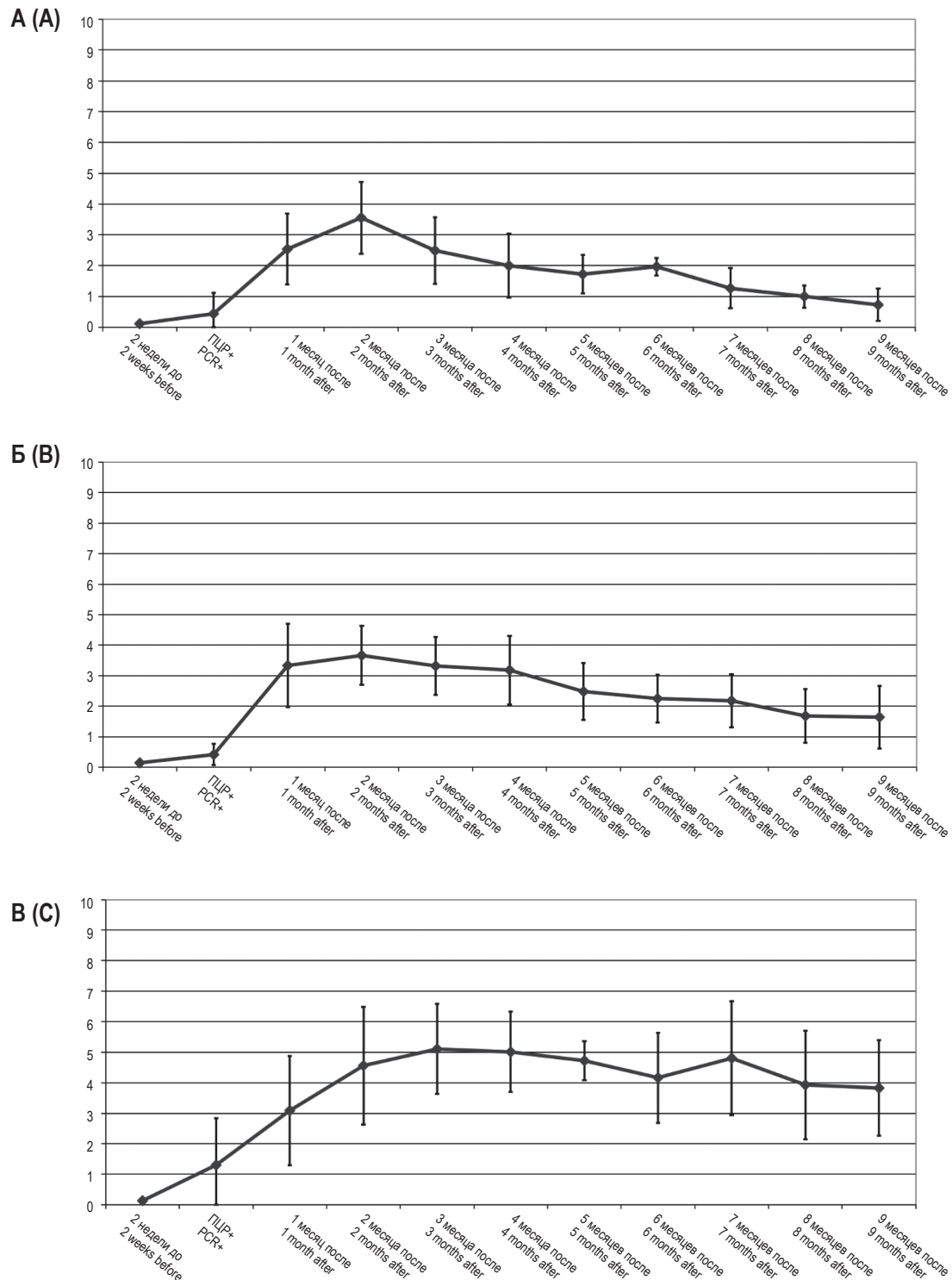


Рисунок 3. Динамика усредненных уровней анти-SARS-CoV-2 IgG на протяжении 9 месяцев наблюдения для трех групп участников проекта после постановки диагноза COVID-19

Примечание. А – усредненный уровень анти-SARS-CoV-2 IgG для 1-й группы. Б – усредненный уровень анти-SARS-CoV-2 IgG для 2-й группы. В – усредненный уровень анти-SARS-CoV-2 IgG для 3-й группы. По оси абсцисс – периодичность проведенных анализов; по оси ординат – ratio иммуноглобулинов.

Figure 3. Dynamics of anti-SARS-CoV-2 IgG average levels during 9 months of observation for three groups of project participants after the COVID-19 diagnosis

Note. A, average level of anti-SARS-CoV-2 IgG for the 1st group. B, average level of anti-SARS-CoV-2 IgG for the 2nd group. C, average level of anti-SARS-CoV-2 IgG for the 3rd group. The abscissa is testing's frequency; the ordinate is the immunoglobulins ratio.

отследить начальный момент развития гуморального иммунитета на инфекцию SARS-CoV-2. Как и в ранее опубликованных исследованиях [30, 39, 40, 41], наши данные свидетельствуют о значительной индивидуальной вариабельности антигенового ответа на новый коронавирус и указывают на устойчивый гуморальный иммунитет у выздоровевших от COVID-19 пациентов, подтверждая тезис о том, что длительная защита гуморального звена иммунитета после острых вирусных инфекций является нормой [4, 8, 30].

До сих пор не достигнуто единого мнения о том, насколько демографические параметры и тяжесть COVID-19 влияют на иммунные ответы против SARS-CoV-2. Однако многие исследователи указывают на прямую корреляцию уровней анти-SARS-CoV-2 антител с тяжестью заболевания [26, 36, 42] и с более преклонным возрастом [17, 26, 43]. Нам не удалось установить значимой связи возраста с уровнями антител класса А и G, однако следует отметить, что в проекте принимали участие относительно молодые люди (самой старшей была 45-летняя женщина). Аналогичные выводы о несущественном влиянии возраста и тяжести заболевания на уровни специфических IgG сделаны и в работе [30]. Хотя эффективность антигеновых ответов на SARS-CoV-2, по-видимому, не значительно различается у людей различных возрастных категорий, эту область знаний еще предстоит изучить более подробно с точки зрения авидности, широты репертуара и функциональных возможностей специфических антител.

Существуют противоречивые мнения о более сильной гуморальной иммунной реакции у инфицированных SARS-CoV-2 женщин [30, 42, 44]. Небольшое количество участников нашего проекта не позволяет сделать однозначного вывода по этой теме, однако в группе более длительного и сильного антигенового ответа (группа 3) преобладали именно женщины.

Анализ результатов исследования позволил нам разделить участников проекта (20 человек) на 3 примерно равные по составу и численности группы, каждая из которых обладает определенными особенностями развития и затухания гуморального иммунитета.

Изменение во времени уровней IgA и IgG в каждой из трех групп происходит следующим образом.

1-я группа:

Быстрый рост до максимальных значений уровня IgA в течение месяца с момента постановки диагноза COVID-19, затем более медленный спад в течение 2 месяцев до нормальных значений (рис. 2А).

Относительно медленный рост до максимальных значений уровня IgG в течение 2 первых месяцев с момента постановки диагноза COVID-19, затем более медленный спад в течение 6 месяцев до нормальных значений (рис. 3А).

2-я группа:

Быстрый рост до максимальных значений уровня IgA в течение месяца с момента постановки диагноза COVID-19, затем более медленный спад в течение 3 месяцев примерно на 50% и сохранение этих достаточно высоких показателей в течение еще 5 месяцев (до окончания периода наблюдений) (рис. 2Б).

Довольно быстрый рост до максимальных значений уровня IgG в течение примерно первого месяца с момента постановки диагноза COVID-19, сохранение этих уровней в течение еще 2 месяцев, затем медленный спад в течение 5 месяцев до приближенных к нормальным показателям значений (рис. 3Б).

Отличительной чертой участников этой группы является значительное превышение (примерно в 2 раза) уровнем IgA по сравнению с уровнем IgG в течение всего периода наблюдений.

3-я группа:

Быстрый рост до максимальных значений уровня IgA в течение месяца с момента постановки диагноза COVID-19, затем очень медленный спад в течение 4 месяцев, примерно на 30% относительно пиковых значений, и последующий период наблюдений незначительного уменьшения величины уровня IgA (рис. 2В).

Очень медленный рост до максимальных значений уровня IgG в течение примерно трех месяцев с момента постановки диагноза COVID-19, и в течение дальнейших 6 месяцев наблюдений такой же очень медленный спад примерно на 20% от пиковых значений (рис. 3В).

Полученные данные подтверждают не вполне характерное для вирусных инфекций поведение плазменного IgA в динамике по прошествии достаточно большого отрезка времени после перенесенного заболевания у большинства участников проекта (члены 2-й и 3-й групп; 70% всех переболевших COVID-19 добровольцев) и свидетельствуют о важной роли этого иммуноглобулина в противоборстве с SARS-CoV-2 инфекцией [35, 37]. Максимальные значения уровней IgA достигаются примерно через месяц после начала болезни и в количественном выражении практически совпадают во всех трех группах ($\text{ratio} \geq 6,0$). Но если в первой группе уже через 2 месяца уровни IgA снижаются до нормы, то в двух других группах по прошествии 2 месяцев они выходят на плато ($\text{ratio} \sim 4,0$) и в дальнейшем сохраняют эти относительно высокие уровни (рис. 2).

Максимальные значения уровней IgG в количественном выражении в первых двух группах практически совпадают (ratio ~ 3,5), а в третьей группе примерно на 30% превосходят эти показатели (ratio ~ 5,0). Со временем эти различия только усугубляются, достигая разницы в 50-70% примерно через полгода (рис. 3).

Таким образом, первая группа (30% добровольцев) соответствует классическим представлением о поведении антительного ответа на вирусную инфекцию [38]. Отличительной особенностью второй группы (40% добровольцев) являются необычно высокие уровни плазменного IgA и их значительное превосходство (примерно в 2 раза) над уровнями IgG на протяжении всего периода наблюдений (9 месяцев). Третью группу (30% добровольцев), по-видимому, составляют люди с повышенной активностью гуморального звена иммунитета на инфекцию SARS-CoV-2. Уровень плазменных антител у них сохраняется на высоких уровнях, как минимум, в течение 9-10 месяцев с начала инфекции.

Мы не выявили существенных различий по возрастному и гендерному составу между группами. Но вполне возможно, что это следствие недостаточной выборки и в дальнейшем будут обнаружены определенные закономерности.

Подводя итог, мы можем констатировать, что полученные нами результаты согласуются с растущей массой доказательств того, что титры нейтрализующих вирусы SARS-CoV-2 иммуноглобулинов класса G остаются относительно стабильными или демонстрируют медленный распад в течение, как минимум, 6 месяцев [30, 44, 45, 46]. SARS-CoV-2-специфические ответы IgG очень похожи на ответы антител против многих других вирусов, в том числе и коронавирусов предыдущих поколений, с максимальной активностью через 6-8 недель после заражения, за которой следует фаза сокращения в течение нескольких недель с последующим длительным сохранением (более 30 недель) достигнутых уровней [8, 18, 27, 28, 29, 30, 47, 48, 49].

Представленные данные о нетипичном поведении анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов класса A на протяжении длительного времени после постановки диагноза COVID-19 (9-10 месяцев) у значительной части обследованных нами людей (около 70%) – новая и интригующая информация, значительно отличающаяся от показателей для SARS-CoV во время эпидемии 2003 года [50]. Во многом наши результаты по динамике уровней IgA на начальной стадии COVID-19 совпадают с многочисленными примерами из литературы: сероконверсия IgA происходит раньше, чем сероконверсия IgG; титры IgA достигают пика на третьей-пятой неделе после инфицирования SARS-CoV-2; это более сильный (до 2 раз)

антительный ответ по сравнению с IgG [16, 27, 34, 35, 51]. Примеров длительного мониторинга уровней плазменных анти-SARS-CoV-2 IgA практически нет. Только в одном исследовании [30] сообщалось, что у 25% участников IgA обнаруживались по прошествии 30 недель после заражения.

Несмотря на явный недостаток знаний по этому вопросу, все больше ученых подчеркивают важную роль IgA при COVID-19 и указывают на необходимость мониторинга уровней IgA, специфичных для SARS-CoV-2 [16, 32, 33, 34, 35, 51].

Антитела IgA присутствуют в периферической крови и на слизистых оболочках, где вырабатываются для подавления бактериальной и вирусной адгезии и инвазии. Как правило, IgA в сыворотке представлен в форме мономера (IgA1), а в слизистой оболочке – в форме димера (иногда тримера или тетрамера) (sIgA) [52]. Циркулирующие плазмобласты предпочтительнее экспрессируют IgA1. Быстрое, но относительно краткосрочное появление плазмобластов в периферической крови – обычная черта острой фазы вирусных инфекций [53]. Возможно, сохранение в дальнейшем относительно высоких уровней циркулирующих антител IgA при COVID-19 отражает массивную инфильтрацию плазмобластов, экспрессирующих IgA, в слизистые оболочки и слюну [16]. Мономерный анти-SARS-CoV-2 IgA1 обладает большей нейтрализующей способностью по сравнению с IgG [51, 54]. По-видимому, повышенная гибкость и более протяженная шарнирная область IgA1 по сравнению с IgG [52] лучше приспособлены для взаимодействий мономера IgA с шипом SARS-CoV-2. Ранее сообщалось о подобных наблюдениях для антител, специфичных к гриппу и ВИЧ [55]. К сожалению, недостаток знаний не позволяет объяснить долгосрочное сохранение относительно высоких уровней плазменных IgA у значительной части (но не у всех) переболевших COVID-19 людей. Очевидно, необходимы дальнейшие более масштабные исследования функций вирусоспецифических анти-SARS-CoV-2 IgA и их защитной эффективности с течением времени.

Заключение

Подводя итог, это исследование показывает, что гуморальный иммунитет против SARS-CoV-2 сохраняется более 6 месяцев у большинства людей, подтверждая ранее высказанные предположения, что естественно инфицированные пациенты обладают способностью бороться с повторным заражением в течение длительного времени [4, 18, 30]. Серологические тесты необходимы для проверки чувствительности или устойчивости к повторному инфицированию.

Однако вопрос о том, в какой степени снижение титров антител после заражения SARS-CoV-2 может привести к возникновению риска повторного заражения, остается открытым и требует дальнейших исследований. При этом следует иметь в виду, что после естественных инфекций патогенами основным фактором потери иммунитета является появление вирусных серотипов и генотипов, которые обходят антительную защиту [4].

Наши результаты интересны не только с точки зрения вероятности повторного заражения. Учитывая значительную вариабельность гуморального иммунитета у участников проекта, эти индивидуальные особенности следует учитывать при схемах вакцинации.

Мы находимся только в начале пути нашего понимания долгосрочных особенностей иммун-

ной защиты при инфекции SARS-CoV-2. Необходимо комплексная оценка, нацеленная как на гуморальные, так и на клеточные измерения, включая анализ сыворотки, слюны и слизистых оболочек, а также циркулирующие и тканевые Т- и В-клетки памяти.

Благодарности

Авторы выражают благодарность лаборантам отдела клинической лабораторной диагностики АО «СЗЦДМ» Елене Максимовой и Никите Золотаренко за помощь в выполнении тестов ИФА, Елене Ковалевой, Павлу Марчуку, Юлии Козуб и Софии Серко за помощь в выполнении тестов ПЦР.

Список литературы / References

1. Amanat F., Stadlbauer D., Strohmeier S., Nguyen T.H.O., Chromikova V., McMahon M., Jiang K., Arunkumar G.A., Jurczyszak D., Polanco J., Bermudez-Gonzalez M., Kleiner G., Aydillo T., Miorin L., Fierer D.S., Lugo L.A., Kojic E.M., Stoeber J., Liu S.T.H., Cunningham-Rundles C., Felgner P.L., Moran T., García-Sastre A., Caplivski D., Cheng A.C., Kedzierska K., Vapalahti O., Hepojoki J.M., Simon V., Krammer F. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 7, pp. 1033-1036.
2. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügggen M.-C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 7, pp. 1564-1581.
3. Baumgarth N., Nikolich-Zugich J., Lee F.E.-H., Bhattacharya D. Antibody responses to SARS-CoV-2: let's stick to known knowns. *J. Immunol.*, 2020, Vol. 205, no. 9, pp. 2342-2350.
4. Bene M.C., de Carvalho M., Eveillard M., Lebrun Y. Good IgA bad IgG in SARS-CoV-2 infection? *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 897-898.
5. Borremans B., Gamble A., Prager K.C., Helman S.K., McClain A.M., Cox C., Savage V., Lloyd-Smith J.O. Quantifying antibody kinetics and RNA detection during early-phase SARS-CoV-2 infection by time since symptom onset. *eLife*, 2020, Vol. 9, e60122. doi: 10.7554/eLife.60122.
6. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol. Infect.*, 1990, Vol. 105, no. 2, pp. 435-446.
7. Cao W.C., Liu W., Zhang P.H., Zhang F., Richardus J.H. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 357, no. 11, pp. 1162-1163.
8. Carnicelli A., Fiori B., Ricci R., Piano A., Bonadia N., Taddei E., Fantoni M., Murri R., Cingolani A., Barillaro C., Cutuli S.L., Marchesini D., Della Polla D.A., Forte E., Fuorlo M., Di Maurizio L., Amorini P., Cattani P., Franceschi F., Sanguinetti M. Characteristic of IgA and IgG antibody response to SARS-CoV-2 infection in an Italian referral COVID-19 Hospital. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, Vol. 10, pp. 1-12.
9. Carrillo J., Izquierdo-Useros N., Avila-Nieto C., Pradenas E., Clotet B., Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, Vol. 538, pp. 187-191.
10. Chandrashekar A., Liu J., Martinot A.J., McMahan K., Mercado N.B., Peter L., Tostanoski L.H., Yu J., Maliga Z., Nekorchuk M., Busman-Sahay K., Terry M., Wrijil L.M., Ducat S., Martinez D.R., Atyeo C., Fischinger S., Burke J.S., Slein M.D., Pessaint L., Van Ry A., Greenhouse J., Taylor T., Blade K., Cook A., Finneyfrock B., Brown R., Teow E., Velasco J., Zahn R., Wegmann F., Abbink P., Bondzie E.A., Dagotto G., Gebre M.S., He X., Jacob-Dolan C., Kordana N., Li Z., Lifton M.A., Mahrokhian S.H., Maxfield L.F., Nityanandam R., Nkolola J.P., Schmidt A.G., Miller A.D., Baric R.S., Alter G., Sorger P.K., Estes J.D., Andersen H., Lewis M.G., Barouch D.H. SARSCoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6505, pp. 812-817.
11. Chen S.Y., Lee Y.L., Lin Y.C., Lee N.Y., Liao C.H., Hung Y.P., Lu M.-C., Wu J.-L., Tseng W.-P., Lin C.H., Chung M.-Y., Kang C.-M., Lee Y.-F., Lee T.-F., Cheng C.-Y., Chen C.-P., Huang C.-H., Liu C.-E., Cheng S.-H., Ko W.C., Hsueh P.-R., Chen S.-C. Multicenter evaluation of two chemiluminescence and three lateral flow immunoassays for the diagnosis of COVID-19 and assessment of antibody dynamic responses to SARS-CoV-2 in Taiwan. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Vol. 9, no. 1, pp. 2157-2168.
12. Choe P.G., Kim K.-H., Kang C.K., Suh H.J., Kang E.K., Lee S.Y., Kim N.J., Yi J., Park W.B., Oh M.-D. Antibody responses 8 months after asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 27, no. 3, pp. 928-931.

13. Crawford K.H.D., Dingens A.S., Eguia R., Wolf C.R., Wilcox N., Logue J.K., Shuey K., Casto A.M., Fiala B., Wrenn S., Pettie D., King N.P., Greninger A.L., Chu H.Y., Bloom J.D. Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 223, no. 2, pp. 197-205.
14. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J., Zhou M., Chen L., Meng S., Hu Y., Peng C., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao X., Wang D., Yu X., Li L., Zhang J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang S., Zhou Z., Zhang L., Wang Y., Zhang Z., Deng K., Xia Z., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Z., Chen S., Chen Z., Zhang X., Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, Vol. 117, no. 17, pp. 9490-9496.
15. Edridge A.W.D., Kaczorowska J., Hoste A.C.R., Bakker M., Klein M., Loens K., Jebbink M.F., Matser A., Kinsella C.M., Rueda P., Ieven M., Goossens H., Prins M., Sastre P., Deijns M., van der Hoek L. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 11, pp. 1691-1693.
16. Ejemel M., Li Q., Hou S., Schiller Z.A., Tree J.A., Wallace A., Amcheslavsky A., Kurt Yilmaz N., Buttigieg K.R., Elmore M.J., Godwin K., Coombes N., Toomey J.R., Schneider R., Ramchetty A.S., Close B.J., Chen D.-Y., Conway H.L., Saeed M., Ganesa C., Carroll M.W., Cavacini L.A., Klempner M.S., Schiffer C.A., Wang Y. A cross-reactive human IgA monoclonal antibody blocks SARS-CoV-2 spike-ACE2 interaction. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 4198. doi: 10.1038/s41467-020-18058-8.
17. Fink K. Origin and function of circulating plasmablasts during acute viral infections. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 78. doi: 10.3389/fimmu.2012.00078.
18. Glück V., Grobecker S., Tydykov L., Salzberger B., Glück T., Weidlich T., Bertok M., Gottwald C., Wenzel J.J., Gessner A., Schmidt B., Peterhoff D. SARS-CoV-2-directed antibodies persist for more than six months in a cohort with mild to moderate COVID-19. *Infection*, 2021, Vol. 49, no. 4, pp. 739-746.
19. Gorse G.J., Donovan M.M., Patel G.B. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J. Med. Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 5, pp. 512-517.
20. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.F., Greenbaum J.A., Peters B., Krammer F., Smith D.M., Crotty S., Sette A. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 2020, Vol. 181, no. 7, pp. 1489-1501.e15.
21. Gudbjartsson D.F., Norddahl G.L., Melsted P., Gunnarsdottir K., Holm H., Eythorsson E., Arnthorsson A.O., Helgason D., Bjarnadottir K., Ingvarsson R.F., Thorsteinsdottir B., Kristjansdottir S., Birgisdottir K., Kristinsdottir A.M., Sigurdsson M.I., Arnadottir G.A., Ivarsdottir E.V., Andresdottir M., Jonsson F., Agustsdottir A.B., Berglund J., Eiriksdottir B., Fridriksdottir R., Gardarsdottir E.E., Gottfredsson M., Gretarsdottir O.S., Gudmundsdottir S., Gudmundsson K.R., Gunnarsdottir T.R., Gylfason A., Helgason A., Jensson B.O., Jonasdottir A., Jonsson H., Kristjansson T., Kristinsson K.G., Magnusdottir D.N., Magnusson O.T., Olafsdottir L.B., Rognvaldsson S., le Roux L., Sigmundsdottir G., Sigurdsson A., Sveinbjornsson G., Sveinsdottir K.E., Sveinsdottir M., Thorarensen E.A., Thorbjornsson B., Thordardottir M., Saemundsdottir J., Kristjansson S.H., Josefsdottir K.S., Masson G., Georgsson G., Kristjansson M., Moller A., Palsson R., Gudnason T., Thorsteinsdottir U., Jonsdottir I., Sulem P., Stefansson K. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 383, no. 18, pp. 1724-1734.
22. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C.S., Wang Y., Wu C., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q.W., Xu S.-Y., Zhu H.-D., Xu Y.-C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 778-785.
23. Hsueh P.R., Huang L.M., Chen P.J., Kao C.L., Yang P.C. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2004, Vol. 10, no. 12, pp. 1062-1066.
24. Huang Z., Chen H., Xue M., Huang H., Zheng P., Luo W., Liang X., Sun B., Zhong N. Characteristics and roles of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in patients with different severities of coronavirus 19. *Clin. Exp. Immunol.*, 2020, Vol. 202, no. 2, pp. 210-219.
25. Infantino M., Manfredi M., Grossi V., Lari B., Fabbri S., Benucci M., Fortini A., Damiani A., Mobilia E.M., Panciroli M., Pancani S., Pesce G. Closing the serological gap in the diagnostic testing for COVID-19: the value of anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies. *J. Med. Virol.* 2021, Vol. 93, no. 3, pp. 1436-1442.
26. 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., Yue F.Y., 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.
27. Ivanov A., Semenova E. Long-term monitoring of the development and extinction of IgA and IgG responses to SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, no. 10, pp. 5953-5960.
28. Li K., Huang B., Wu M., Zhong A., Li L., Cai Y., Wang Z., Wu L., Zhu M., Li J., Wang Z., Wu W., Li W., Bosco B., Gan Z., Qiao Q., Wu J., Wang Q., Wang S., Xia X. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during

SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 6044. doi: 10.1038/s41467-020-19943-y.

29. Li L., Zhang W., Hu Y., Tong X., Zheng S., Yang J., Kong Y., Ren L., Wei Q., Mei H., Hu C., Tao C., Yang R., Wang J., Yu Y., Guo Y., Wu X., Xu Z., Zeng L., Xiong N., Chen L., Wang J., Man N., Liu Y., Xu H., Deng E., Zhang X., Li C., Wang C., Su S., Zhang L., Wang J., Wu Y., Liu Z. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2020, Vol. 324, no. 5, pp. 1-11.

30. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J. Med. Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 9, pp. 1518-1524.

31. Lin D., Liu L., Zhang M., Hu Y., Yang Q., Guo J., Dai Y., Xu Y., Cai Y., Chen X., Huang K., Zhang Z. Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, no. 12, pp. 2271-2277.

32. Liu S.T.H., Lin H.-M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F., Rahman F., Rodriguez D., Tandon P., Bassily-Marcus A., Bander J., Sanky C., Dupper A., Zheng A., Nguyen F.T., Amanat F., Stadlbauer D., Altman D.R., Chen B.K., Mendu D.R., Firpo-Betancourt A., Levin M.A., Bagiella E., Casadevall A., Cordon-Cardo C., Jhang J.S., Arinsburg S.A., Reich D.L., Aberg J.A., Bouvier N.M. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 11, pp. 1708-1713.

33. Liu W., Liu L., Kou G., Zheng Y., Ding Y., Ni W., Wang Q., Tan L., Wu W., Tang S., Xiong Z., Zheng S. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, Vol. 58, no. 6, pp. e00461-e00420.

34. Long Q.-X., Liu B.-Z., Deng H.-J., Wu G.-C., Deng K., Chen Y.-K., Liao P., Qiu J.F., Lin Y., Cai X.-F., Wang D.Q., Hu Y., Ren J.-H., Tang N., Xu Y.-Y., Yu L.-H., Mo Z., Gong F., Zhang X.-L., Tian W.-G., Hu L., Zhang X. X., Xiang J.-L., Du H.-X., Liu H.-W., Lang C.-H., Luo X.-H., Wu S.-B., Cui X.-P., Zhou Z., Zhu M.-M., Wang J., Xue C. J., Li X.-F., Wang L., Li Z.-J., Wang K., Niu C.-C., Yang Q.-J., Tang X.-J., Zhang Y., Liu X.-M., Zhang D.-C., Zhang F., Liu P., Yuan J., Li Q., Hu J.-L., Chen J., Huang A.-L. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 6, pp. 845-848.

35. Mai H.K., Trieu N.B., Long T.H., Thanh H.T., Luong N.D., Huy L.X., Nguyet L.A., Man D.N.H., Anderson D.E., Thanh T.T., Chau N.V.V., Thwaites G., Wang L.-F., Tan L.V., Hung D.T. Long-term humoral immune response in persons with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 27, no. 2, pp. 663-666.

36. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A., Hastie K.M., Weiskopf D., Belanger S., Abbott R.K., Kim C., Choi J., Kato Y., Crotty E.G., Kim C., Rawlings S.A., Mateus J., Tse L.P.V., Frazier A., Baric R., Peters B., Greenbaum J., Ollmann Saphire E., Smith D.M., Sette A., Crotty S. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 2020, Vol. 183, no. 4, pp. 996-1012.

37. Muramatsu M., Yoshida R., Yokoyama A., Miyamoto H., Kajihara M., Maruyama J., Nao N., Manzoor R., Takada A. Comparison of antiviral activity between IgA and IgG specific to influenza virus hemagglutinin: Increased potential of IgA for heterosubtypic immunity. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 1, e85582. doi: 10.1371/journal.pone.0085582.

38. Murchu E.O., Byrne P., Walsh K.A., Carty P.G., Connolly M., de Gascun C., Jordan K., Keogh M., O'Brien K.K., O'Neill M., Smith S.M., Teljeur C., Ryan M., Harrington P. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Rev. Med. Virol.*, 2021, Vol. 31, no. 2, e2162. doi: 10.1002/rmv.2162

39. Ni L., Ye F., Cheng M.L., Feng Y., Deng Y.Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., Li X., Sun L., Cao T., Wang P., Zhou C., Zhang R., Liang P., Guo H., Wang X., Qin C.-F., Chen F., Dong C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*, 2020, Vol. 52, no. 6, pp. 971-977.e3.

40. Padoan A., Sciacovelli L., Basso D., Negrini D., Zuin S., Cosma C., Faggian D., Matricardi P., Plebani M. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clin. Chim. Acta*, 2020, Vol. 507, pp. 164-166.

41. Premkumar L., Segovia-Chumbez B., Jadi R., Martinez D.R., Raut R., Markmann A.J., Cornaby C., Bartelt L., Weiss S., Park Y., Edwards C.E., Weimer E., Scherer E.M., Roupheal N., Edupuganti S., Weiskopf D., Tse L.V., Hou Y.J., Margolis D., Sette A., Collins M.H., Schmitz J., Baric R.S., de Silva A.M. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 48, eabc8413. doi: 10.1126/sciimmunol.abc8413.

42. Reed S.E. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J. Med. Virol.*, 1984, Vol. 13, no. 2, pp. 179-192.

43. Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of Immunoglobulins. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, no. 202, pp. 41-52.

44. Seow J., Graham C., Merrick B., Acors S., Pickering S., Steel K.J.A., Hemmings O., O'Byrne A., Kouphou N., Galao R.P., Betancor G., Wilson H.D., Signell A.W., Winstone H., Kerridge C., Huettner L., Jimenez-Guardeno J.M., Lista M.J., Temperton N., Snell L.B., Bisnauthsing K., Moore A., Green A., Martinez L., Stokes B., Honey J., Izquierdo-

Barras A., Arbane G., Patel A., Tan M.K.I., O'Connell L., O'Hara G., MacMahon E., Douthwaite S., Nebbia G., Batra R., Martinez-Nunez R., Shankar-Hari M., Edgeworth J.D., Neil S.J.D., Malim M.H., Doores K.J. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat. Microbiol.*, 2020, Vol. 5, no. 12, pp. 1598-1607.

45. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Z., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Z., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*, 2020, Vol. 323, no. 16, pp. 1582-1589.

46. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G.F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.*, 2016, Vol. 24, no. 6, pp. 490-502.

47. Sun B., Feng Y., Mo X., Zheng P., Wang Q., Li P., Peng P., Liu X., Chen Z., Huang H., Zhang F., Luo W., Niu X., Hu P., Wang L., Peng H., Huang Z., Feng L., Li F., Zhang F., Li F., Zhong N., Chen L. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Vol. 9, no. 1, pp. 940-948.

48. Sterlin D., Mathian A., Miyara M., Mohr A., Anna F., Claër L., Quentric P., Fadlallah J., Devilliers H., Ghillani P., Gunn C., Hockett R., Mudumba S., Guihot A., Luyt C.-E., Mayaux J., Beurton A., Fourati S., Bruel T., Schwartz O., Lacorte J.-M., Yssel H., Parizot C., Dorgham K., Charneau P., Amoura Z., Gorochov G. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.*, 2021, Vol. 13, no. 577, eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223.

49. Tang F., Quan Y., Xin Z.-T., Wrammert J., Ma M.-J., Lv H., Wang T.-B., Yang H., Richardus J.H., Liu W., Cao W.-C. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 12, pp. 7264-7268.

50. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A., Altman D.R., Bailey M.J., Mansour M., McMahon M., Meade P., Mendu D.R., Muellers K., Stadlbauer D., Stone K., Strohmeier S., Simon V., Aberg J., Reich D.L., Krammer F., Cordon-Cardo C. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 2020, Vol. 370, no. 6521, pp. 1227-1230.

51. Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Wong B.H.L., Tsoi H.-W., Fung A.M.Y., Chan K.-H., Tam V.K.P., Malik Peiris J.S., Yuen K.-Y. Detection of specific antibodies to severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, Vol. 42, no. 5, pp. 2306-2309.

52. Wu J., Liang B., Chen C., Wang H., Fang Y., Shen S., Yang X., Wang B., Chen L., Chen Q., Wu Y., Liu J., Yang X., Li W., Zhu B., Zhou W., Wang H., Li S., Lu S., Liu D., Li H., Krawczyk A., Lu M., Yang D., Deng F., Dittmer U., Trilling M., Zheng X. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, no. 1, 1813. doi: 10.1038/s41467-021-22034-1.

53. Zhao J., Yuan Q., Wang H. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 16, pp. 2027-2034.

54. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, Vol. 579, no. 7798, pp. 270-273.

55. Zinkernagel R.M., Hengartner H. Protective 'immunity' by pre-existent neutralizing antibody titers and preactivated T cells but not by so-called 'immunological memory'. *Immunol. Rev.*, 2006, Vol. 211, pp. 310-319.

Авторы:

Семенова Е.В. — к.б.н., научный сотрудник отделения молекулярной и радиационной биофизики ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

Павлюк В.В. — студент 5 курса (магистратура курса кафедры цитологии и гистологии) биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Уварова М.А. — биолог отдела клинической лабораторной диагностики АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Иванов А.В. — к.б.н., биолог клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель группы генетических исследований АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Semenova E.V., PhD (Biology), Research Associate, Division of Molecular and Radiation Biophysics, B. Konstantinov St. Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

Pavliuk V.V., Student, Department of Cytology and Histology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Uvarova M.A., Biologist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, North-West Centre for Evidence-Based Medicine JSC, St. Petersburg, Russian Federation

Ivanov A.V., PhD (Biology), Biologist, N. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University; Head, Department of Genetics, North-West Centre for Evidence-Based Medicine JSC, St. Petersburg, Russian Federation