

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА SARS-CoV-2 ПРИ ИНФЕКЦИИ И ВАКЦИНАЦИИ

Клюева С.Н., Бугоркова С.А., Кравцов А.Л., Каштанова Т.Н.,  
Кожевников В.А.

ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора», г. Саратов, Россия

**Резюме.** Важной областью исследований является мониторинг параметров иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 и их анализ в сравнении с характеристиками вакцинно-опосредованной иммунной защиты с целью определения детерминант клеточного ответа. Цель работы – сравнить по ряду характеристик состояние клеточного иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19, и у лиц, привитых препаратом пептидной вакцины. В исследовании приняли участие добровольцы, перенесшие COVID-19 различной степени тяжести (30 человек), а также лица, прошедшие полный курс вакцинации препаратом пептидной вакцины (27 человек). Для сравнения использовали кровь добровольцев, взятую перед вакцинацией. Иммунофенотипирование лейкоцитов проводили с помощью процедуры Lyse/No-Wash (BD Bioscience, США) и реагентов моноклональных антител Cyto-Stat (CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5), CD45RA-PC7, CD45RO-PE (Beckman Coulter, США) и анализировали на проточном цитометре DakoCytomation (Дания). Определение внутриклеточного  $IFN\gamma$  ( $CD4^+IFN\gamma^+$ ) проводили согласно стандартной методике. Продукцию цитокинов определяли с помощью наборов для выявления  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , IL-4, IL-8, IL-10 (АО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе LAZURIT (Dyplex Technologies, США). По результатам исследования показано, что после вакцинации и перенесенной инфекции COVID-19 формируется клеточный иммунитет. Однако наиболее выраженный иммунный ответ регистрировали у переболевших COVID-19, при котором в более 60% случаев наблюдали увеличение количества  $CD4^+$ Т-хелперов памяти (8,7 (0,5-12,1) % против 0,3 (0,1-0,5) % в группе сравнения,  $p < 0,05$ ) и доли  $CD4^+IFN\gamma^+$ Т-лимфоцитов (4,2 (1,8-4,3) % против 0,4 (0-0,8) % в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), а также повышался функциональный резерв клеток по продукции цитокинов  $TNF\alpha$ , IL-8, IL-10. У привитых пептидной вакциной добровольцев через месяц после вакцинации в общем пуле Т-лимфоцитов памяти преобладали, по-видимому,  $CD8^+$ Т-клетки памяти ( $CD45^+CD8^+CD45RA^-CD45RO^+$ ). Общим для переболевших и вакцинированных лиц являлось значимое повышение (в среднем в 8,2 раза)  $CD4^+IFN\gamma^+$  активированных клеток, а также значений Кона-индуцированной продукции IL-4 (3,3 (1,1-4,5) пг/мл и 2,8 (1,7-3,9) пг/мл соответственно против 1,3 (0,1-2,4) пг/мл в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Получен-

### Адрес для переписки:

Клюева Светлана Николаевна  
ФКУН «Российский противочумный институт  
«Микроб» Роспотребнадзора»  
410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46.  
Тел.: 8 (987) 830-50-75.  
E-mail: klyueva.cvetlana@mail.ru

### Address for correspondence:

Svetlana N. Klyueva  
Russian Anti-Plague Institute "Microbe"  
46 Universitetskaya St  
Saratov  
410005 Russian Federation  
Phone: +7 (987) 830-50-75.  
E-mail: klyueva.cvetlana@mail.ru

### Образец цитирования:

С.Н. Клюева, С.А. Бугоркова, А.Л. Кравцов,  
Т.Н. Каштанова, В.А. Кожевников «Сравнительная  
характеристика клеточного иммунного ответа  
на SARS-CoV-2 при инфекции и вакцинации»  
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2.  
С. 345-354. doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2690

© Клюева С.Н. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

S.N. Klyueva, S.A. Bugorkova, A.L. Kravtsov,  
T.N. Kashanova, V.A. Kozhevnikov "Comparative  
characteristics of the cellular immune response to SARS-CoV-2  
during infection and post-vaccination", Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2,  
pp. 345-354. doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2690

© Klyueva S.N. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CCO-2690

ные данные дополняют имеющиеся в литературе сведения относительно формирования реакций клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2, формирующегося в результате перенесенного заболевания или проведения мероприятий по специфической профилактике COVID-19. Дальнейший поиск клеточных коррелятов защиты от новой коронавирусной инфекции позволит пересмотреть текущую стратегию вакцинации и выработать оптимальный подход к профилактике COVID-19.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, S белок SARS-CoV-2, пептидная вакцина, T-клетки памяти, цитокины

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE TO SARS-CoV-2 DURING INFECTION AND POST-VACCINATION

Klyueva S.N., Bugorkova S.A., Kravtsov A.L., Kashtanova T.N., Kozhevnikov V.A.

*Russian Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation*

**Abstract.** An important area of research concerns monitoring of immune response features in patients with SARS-CoV-2 infection as well as their analysis, as compared with characteristics of vaccine-mediated protection, in order to specify the determinants of cellular immune response. The aim of our work was to compare the state of cellular immune response in patients who underwent COVID-19, and in persons vaccinated with a peptide vaccine preparation. The study involved volunteers who suffered with COVID-19 of varying severity ( $n = 30$ ), as well as persons who completed the full course of vaccination with the peptide vaccine ( $n = 27$ ). For comparison, we took blood specimens from the volunteers before vaccination. Immunophenotyping of leukocytes was performed by the Lyse/No-Wash procedure (BD Bioscience, USA), and Cyto-Stat monoclonal antibodies (CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5), CD45RA-PC7, CD45RO-PE (Beckman Coulter, USA), and analyzed with a DakoCytomation flow cytometer (Denmark). Determination of intracellular IFN $\gamma$  (CD4 $^{+}$ IFN $\gamma^{+}$ ) was performed with the standard technique. Cytokine production was determined using reagent kits for detection of IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-4, IL-8, IL-10 (Vector-Best JSC, Russia) with automatic enzyme immunoassay analyzer LAZURIT (Dynex Technologies, USA). As based on the results obtained, we have shown that cellular immunity was developed after vaccination and infection with COVID-19. However, the most pronounced immune response was recorded in the COVID-19 reconvalescents, i.e., more than 60% of these patients showed an increased number of CD4 $^{+}$ T-memory helper cells (8.7 (0.5-12.1) % *versus* 0.3 (0.1-0.5) % in the comparison group,  $p < 0.05$ ) as well as proportion of CD4 $^{+}$ IFN $\gamma^{+}$ T lymphocytes (4.2 (1.8-4.3) % *versus* 0.4 (0-0.8) % in the comparison group,  $p < 0.05$ ). Moreover, we revealed an increased functional reserve of cells in terms of TNF $\alpha$ , IL-8, IL-10 production. One month after vaccination of volunteers with the peptide-based preparation, the total pool of memory T lymphocytes was apparently dominated by CD8 $^{+}$ T memory cells (CD45 $^{+}$ CD8 $^{+}$ CD45RA $^{-}$ CD45RO $^{+}$ ). A significant increase was found in the average levels of CD4 $^{+}$ IFN $\gamma^{+}$  activated cells (8.2-fold), as well as in values of ConA-induced IL-4 production (3.3 (1.1-4.5) pg/mL, and 2.8 (1.7-3.9) pg/mL, respectively *versus* 1.3 (0.1-2.4) pg/mL in the control group,  $p < 0.05$ ). The data obtained are in accordance with information available in the literature concerning development of cellular immune responses to SARS-CoV-2, which results from a past illness, or measures for the specific prevention of COVID-19. Further search for cellular correlates of protection against a new coronavirus infection will allow us to revise the current vaccination strategy and develop an optimal approach to COVID-19 prevention.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, S protein, peptide vaccine, memory T cells, cytokines

### Введение

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, сохраняет статус чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [21]. Только за первые 2 месяца текущего года в мире зарегистрирова-

но более 6,7 миллионов новых случаев заражения SARS-CoV-2 и более 64 000 смертей от COVID-19 [24]. Одной из эффективных мер противодействия этой инфекции стала вакцинация, но остается открытым вопрос относительно продолжительности защиты после прививки. Зная

особенности формирования иммунного ответа на инфекцию, можно предположить насколько эффективной будет реакция на вакцину. С одной стороны, многочисленные исследования свидетельствуют, что титры специфических антител коррелируют с защитой от COVID-19 на популяционном уровне, но в то же время защитные титры на индивидуальном уровне так и не установлены. Тем не менее снижение риска последующей симптоматической инфекции SARS-CoV-2 прямо связано с более высокими титрами антител [8, 9].

Известно, что для предотвращения заражения SARS-CoV-2 и ограничения риска развития тяжелого течения COVID-19 важны и другие иммунные механизмы, хотя прямая их корреляция с защитой от новой коронавирусной инфекции до конца не установлена. Так, на модели макаков адаптивный перенос плазмы с высокими титрами нейтрализующих антител обеспечивал защиту после заражения SARS-CoV-2 только в условиях адекватного функционирования CD8<sup>+</sup>T-клеток [14]. Дальнейший анализ гуморального ответа и реакции В- и Т-клеток у остро инфицированных и выздоравливающих людей показал, что защита зависит от координации всех трех компонентов иммунного ответа [20].

Специфические для SARS-CoV-2 В- и Т-клетки памяти регистрируют уже в течение первого месяца после перенесенного заболевания [7] на фоне практически 90%-ной сероконверсии, а Т-клетки с фенотипом CD8<sup>+</sup> (IFN $\gamma$ <sup>+</sup>) и CD4<sup>+</sup> (IL-2<sup>+</sup> IFN $\gamma$  или IL-2<sup>+</sup> IFN $\gamma$ <sup>-</sup>) выявляют в течение 12 месяцев после выздоровления [15]. При вакцинации защитный эффект иммунитета поддерживается более долгосрочными компонентами гуморального ответа — В-клетками памяти и CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-клетками, которые остаются на относительно стабильном уровне до 6-8 месяцев после прививки [6]. Исследования реакции В- и Т-клеточного ответа макроорганизма в основном касались изучения реакции на мРНК и векторные вакцины [11, 16, 19], в то время как в проспективных исследованиях по оценке эффективности пептидной вакцины, применяемой для специфической профилактики COVID-19 в Российской Федерации, оценивался преимущественно специфический гуморальный иммунный ответ [4], а также роль В-клеток в формировании иммунологической памяти в ответ на пептидную вакцину «ЭпиВакКорона» лицам, ранее перенесшим COVID-19 [5], а вот состояние Т-лимфоцитов памяти и изменение уровня секреции ими цитокинов в ответ на этот препарат ранее не оценивали.

**Цель представленной работы** — сравнить по ряду характеристик состояние клеточного иммунного

ответа у пациентов, перенесших COVID-19, и у лиц, привитых препаратом пептидной вакцины.

## Материалы и методы

Анализ проведен по результатам наблюдательного исследования, проводимого на базе отдела иммунологии ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора» (протокол № 9 от 21.10.2020). В исследовании приняли участие 57 добровольцев (39 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 25 до 65 лет, согласившиеся на участие в исследовании на основании подписанного добровольного информированного согласия. В исследовании приняли участие добровольцы, перенесшие COVID-19 различной степени тяжести, а также лица, прошедшие полный курс вакцинации препаратом пептидной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции (препарат «ЭпиВакКорона», производства ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор” Роспотребнадзора», серия № КО7-11.20). Факт перенесенного COVID-19 у добровольцев (I группа, 30 человек) был подтвержден медицинской документацией и выделением РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале из носоглотки методом ПЦР при поступлении в стационар и обращении в медицинскую организацию. Тяжесть перенесенной инфекции оценивалась на основании критериев тяжести и терапии, согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [1]. Добровольцы II группы (27 человек) получили полный курс вакцинации препаратом пептидной вакцины. Для сравнения использовали кровь добровольцев, взятую перед прививкой (III группа). Биологический материал (кровь) забирали из локтевой вены в утренние часы через 1 месяц после окончания полного курса вакцинации или выздоровления в пробирки с гепарином.

Иммунофенотипирование лейкоцитов проводили в микрообъемах цельной крови с помощью процедуры Lyse/No-Wash (BD Bioscience, США) [3] и реагентов меченых моноклональных антител Cyto-Stat (CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5), CD45RA-PC7, CD45RO-PE (Beckman Coulter, США).

Выделение мононуклеаров периферической крови (МПК) проводили в стерильных условиях на градиенте плотности ( $\rho = 1,077$ ; ООО «ПанЭко», РФ). Определение внутриклеточного IFN $\gamma$  (CD4<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup>) выполняли по методике

Yang L.-T. [25]: МПК стимулировали рекомбинантным SARS-CoV-2 белком S1 (2019-nCoV) (AtaGenix Laboratories, Китай) в концентрации 1 мкг/мл в присутствии моноклональных антител CD28 и CD49d (BD FastImmune, США). Клетки инкубировали в течение 1 часа при 37 °C в 5% CO<sub>2</sub>, затем вносили брефелдин А (BD Biosciences, США) и продолжали инкубацию еще в течение 5 часов. После этого клетки промывали, фиксировали, пермеабелизовали, окрашивали антителами CD4-FITC, анти-IFN $\gamma$  PE (Beckman Coulter, США) и анализировали на проточном цитометре DakoCytomation (Дания) с программным обеспечением Summit v.4.3 Built 2445.

Для определения продукции цитокинов венозную кровь с гепарином развели в соотношении 1:5 средой RPMI 1640 («ПанЭко», Россия), содержащей 100 мкг/мл гентамицина (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко). Функциональный потенциал клеток оценивали по изменению уровня спонтанной, индуцированной продукции цитокинов и коэффициенту стимуляции (КС) по формуле:

$$КС = (И - С) / С \times 100\%,$$

где И — значение концентрации цитокина в КонА-индуцированной пробе, С — значение концентрации цитокина в спонтанной пробе [2]. В качестве индуктора использовали стандартный Т-клеточный митоген конканавалин А (КонА) («ПанЭко», Россия) в концентрации 15 мкг. Продукцию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов для выявления IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-4, IL-8, IL-10 (АО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе LAZURIT (Dyplex Technologies, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2016, Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 2010). Полученные данные представляли в виде медианы (Me) и квартильных отклонений (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Для расчета межгрупповых ассоциаций использовали U-критерий Манна-Уитни. Ранговый корреляционный анализ по Пирсону применяли для оценки степени корреляции между исследуемыми параметрами.

## Результаты

По экспрессии на клеточной поверхности различных изоформ молекулы CD45 выделяли три субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>: наивные CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>-</sup>, активированные CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и Т-хелперы памяти CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup> (рис. 1). В результате цитометрического анали-

за установлено (табл. 1), что через 1 месяц после перенесенной инфекции COVID-19 значительно повышался уровень содержания Т-хелперов памяти (CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup>) относительно показателей у вакцинированных лиц и лиц группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что на долю Т-хелперов памяти у перенесших COVID-19 приходилось значительное большинство в общем пуле лимфоцитов с фенотипом CD45RA<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup> (рис. 1С, Е; табл. 1). Наоборот, у вакцинированных лиц доля Т-хелперов памяти составляла меньшую часть от общего пула лимфоцитов с фенотипом CD45RA<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup> (табл. 1). Выявлено увеличение относительного содержания цитотоксических Т-клеток (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) у вакцинированных лиц относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

С помощью метода внутриклеточного окрашивания цитокинов и проточной цитометрии оценивали процент стимулированных S-белком IFN $\gamma$ -продуцирующих CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов. Анализ показал наличие CD4<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup> активированных клеток в 55,5% случаев у вакцинированных и в 63,2% случаев у переболевших COVID-19, в среднем в 8,2 раза превышающих диапазон в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При этом количество S-активированных CD4<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup> лимфоцитов у переболевших в 2 раза было выше, чем у вакцинированных ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Далее методом ИФА оценивали продукцию цитокинов МПК в ответ на специфическую стимуляцию S-белком (табл. 2). В группах вакцинированных (44,4%) и переболевших COVID-19 (65,1%) лиц выявлено существенное повышение S1-индуцированной продукции IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Также значительно повышался ( $p < 0,05$ ) уровень IL-4 в S1-индуцированных пробах переболевших COVID-19 относительно группы сравнения.

Результаты анализа IFN $\gamma$  методом ИФА подтверждают данные проточной цитометрии, о чем свидетельствует наличие прямой высокой корреляционной связи между количеством клеток с внутриклеточной формой IFN $\gamma$  (CD4<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup>) и S1-индуцированной продукцией IFN $\gamma$  МПК в группах вакцинированных ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,04$ ) и переболевших COVID-19 лиц ( $r = 0,86$ ;  $p = 0,04$ ).

При сравнительном анализе иммуноферментного определения цитокинов в супернатантах крови (табл. 3) установлено повышение уровня КонА-индуцированной продукции IL-8 и IL-10 у переболевших COVID-19 пг/мл относительно вакцинированных лиц и лиц группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у переболевших COVID-19 зарегистрировано существенное повышение уровня КонА-индуцированной продукции TNF $\alpha$  по сравнению с привитыми добро-



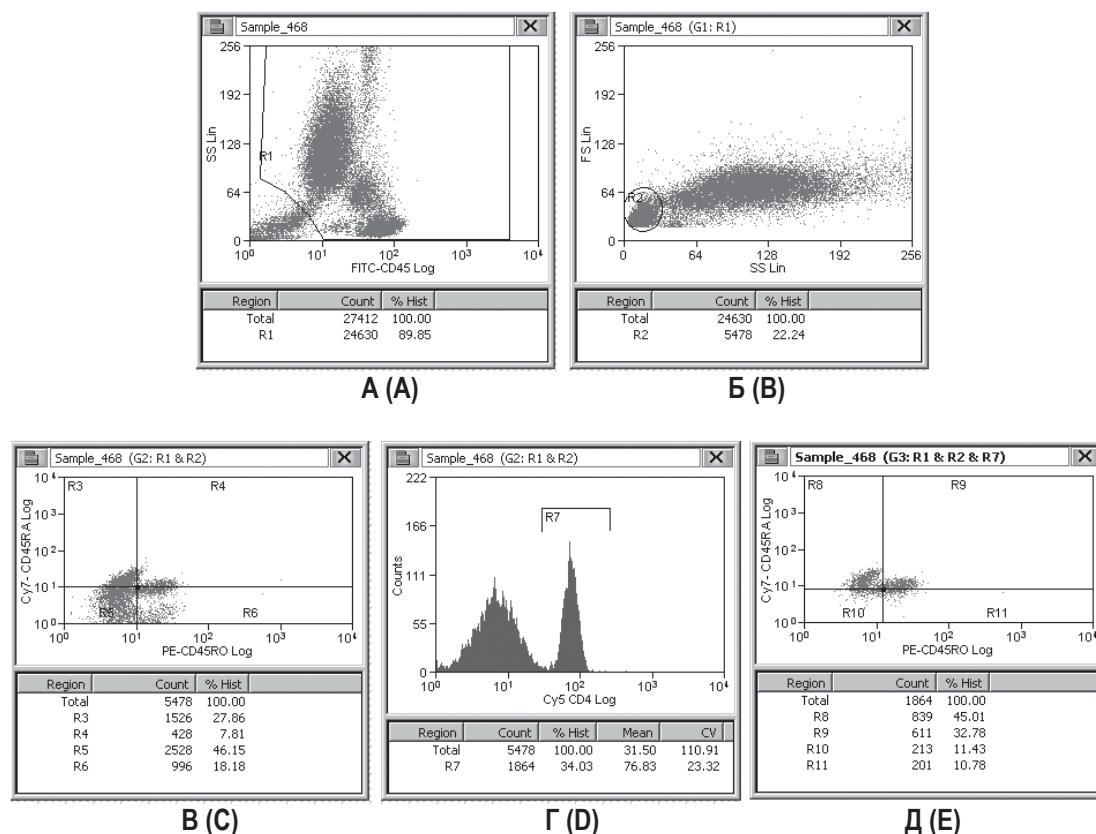


Рисунок 1. Протокол поэтапного гейтирования, применявшийся для выявления Т-клеток памяти в крови переболевшего COVID-19 добровольца

Примечание. На цитограмме А: по оси абсцисс – плотность экспрессии на поверхности клеток общего лейкоцитарного антигена CD45; по оси ординат – степень клеточной гранулярности (интенсивность бокового светорассеяния – SS), по которой лимфоциты крови отделялись от моноцитов и гранулоцитов. R1 – область цитограммы А, за пределами которой учитывались сигналы от разрушенных лейкоцитов (клеточный дебрис). Путем гейтирования по R1 (G1:R1) из анализа исключался дебрис для выделения на цитограмме Б, соответствующей лимфоцитам области R2. Во фракции лимфоцитов (в гейте G2:R1&R2) идентифицировали по интенсивности флуоресценции CD4<sup>+</sup>Т-хелперы (в регионе R7 на гистограмме Г), а также определяли Т-хелперы памяти CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> (10,78% клеток в регионе R11 на цитограмме Д) после гейтирования G3:R1&R2&R7. Общее число лимфоцитов с фенотипом Т-клеток памяти (18,18% клеток в регионе R6 на гистограмме В) определяли в гейте G2, без гейтирования по R7.

Figure 1. Stepwise gating protocol used to detect memory T cells in the blood of a volunteer who has recovered from COVID-19  
Note. On the cytogram A: along the abscissa, the density of expression on the cell surface of the common leukocyte antigen CD45; along the y-axis, the degree of cellular granularity (side scatter intensity – SS), along which blood lymphocytes were separated from monocytes and granulocytes. R1 is the area of cytogram A, beyond which signals from destroyed leukocytes (cell debris) were taken into account. Debris was excluded from the analysis by gating at R1 (G1:R1) for isolation on the cytogram B of the R2 region corresponding to lymphocytes. In the lymphocyte fraction (in gate G2:R1&R2), CD4<sup>+</sup>T helpers were identified by fluorescence intensity (in the R7 region on histogram D), and memory T helpers CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> (10.78% of cells in region R11 in cytogram E) after gated G3:R1&R2&R7. The total number of lymphocytes with the memory T cell phenotype (18.18% of cells in the R6 region in histogram C) was determined in the G2 gate, without gated in R7.

вольцами ( $p < 0,05$ ). В группах переболевших и вакцинированных лиц значения КонА-индуцированной продукции IL-4 значительно превосходили аналогичный показатель в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Для характеристики функциональной активности клеток, продуцирующих исследуемые цитокины, рассчитывали КС. Зарегистрировано достоверное повышение КС для IL-10, как для привитых, так и переболевших COVID-19

добровольцев (80,1 (76,4-86,3 и 92,5 (90,2-94,7) соответственно) относительно группы сравнения (67,9 (66,7-69,1),  $p < 0,05$ ). Однако в группе вакцинированных лиц существенно снижался КС для IL-4 (57,1 (50,3-63,6) по сравнению с аналогичным показателем для лиц, перенесших COVID-19 (94,9 (90,6-97,2),  $p < 0,05$ ), что, косвенно свидетельствует о более выраженной реакции со стороны клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2, заключающейся в активации ре-

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ПЕРИОД COVID-19, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1. INDICATORS OF CELLULAR IMMUNITY IN THE POST-VACCINATION AND POST-INFECTION PERIOD OF COVID-19, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

| Группы<br>Groups   |                   |                  |
|--|-------------------|------------------|
| I<br>n = 30  | II<br>n = 27      | III<br>n = 27    |
| <b>Т-хелперы (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), %</b><br>T helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %  |                   |                  |
| 47,8 (41,5-50,0)   | 45 (34,2-49,7)    | 43,9 (40,0-54,5) |
| <b>Цитотоксические Т-клетки (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), %</b><br>Cytotoxic T cells (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %   |                   |                  |
| 22 (17,3-24,0)   | 23,7 (18,2-26,2)* | 19,2 (15,1-21,0) |
| <b>Общее количество лимфоцитов памяти с фенотипом CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, %</b><br>Total number of memory lymphocytes with CD45RA <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> phenotype, %  |                   |                  |
| 14,8 (5,0-22,3)*   | 4,6 (2,0-6,3)     | 3,8 (2,1-4,2)    |
| <b>Т-хелперы памяти CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, %</b><br>Memory T helpers CD45 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> , %  |                   |                  |
| 8,7 (0,5-12,1)**   | 0,5 (0,1-0,8)     | 0,3 (0,1-0,5)    |
| <b>CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты, синтезирующие IFN<math>\gamma</math> (CD4<sup>+</sup>IFN<math>\gamma</math><sup>+</sup>) после стимуляции S-белком, %</b><br>CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes synthesizing IFN $\gamma$ (CD4 <sup>+</sup> IFN $\gamma$ <sup>+</sup> ) after stimulation with S protein, % |                   |                  |
| 4,2 (1,8-4,3)**  | 1,9 (0,8-3,7)*    | 0,4 (0,0-0,8)    |

Примечание.\* –  $p < 0,05$  различия с группой III; \*\* –  $p < 0,05$  различия с группой II.

Note.\*,  $p < 0.05$  differences with group III; \*\*,  $p < 0.05$  differences with group II.

**ТАБЛИЦА 2. ИНДУЦИРОВАННАЯ S-БЕЛКОМ SARS-CoV-2 ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ В ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ПЕРИОД COVID-19, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 2. CYTOKINE PRODUCTION INDUCED BY SARS-CoV-2 S PROTEIN IN THE POST-VACCINATION AND POST-INFECTION PERIOD OF COVID-19, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

| Цитокин<br>Cytokine  | Группы<br>Groups        |                        |                       |
|--|-------------------------|------------------------|-----------------------|
|  | I                       | II                     | III                   |
| <b>IFN<math>\gamma</math>, пг/мл</b><br>IFN $\gamma$ , pg/mL | 5,4<br>(3,5-7,5)*       | 6,7<br>(4,3-8,0)*      | 2,4<br>(1,3-4,0)      |
| <b>TNF<math>\alpha</math>, пг/мл</b><br>TNF $\alpha$ , pg/mL | 259,1<br>(157,8-382,6)* | 176,4<br>(68,8-250,1)* | 114,5<br>(96,7-132,3) |
| <b>IL-4, пг/мл</b><br>IL-4, pg/mL                            | 3,8<br>(3,1-4,4)*       | 2,5<br>(2,1-2,9)       | 2,1<br>(1,9-2,4)      |

Примечание.\* –  $p < 0,05$  различия с группой III.

Note.\*,  $p < 0.05$  differences with group III.

**ТАБЛИЦА 3. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ В ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ПЕРИОД COVID-19, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

**TABLE 3. PRODUCTION OF CYTOKINES IN THE POST-VACCINATION AND POST-INFECTION PERIOD OF COVID-19, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

| Цитокин<br>Cytokine  | Продукция<br>спонтанная /<br>индуцированная<br>Products<br>spontaneous / induced | Группы<br>Groups             |                           |                         |
|--|--|------------------------------|---------------------------|-------------------------|
|  |  | I                            | II                        | III                     |
| <b>IFN<math>\gamma</math>, пг/мл</b><br>IFN $\gamma$ , pg/mL | <b>спонтанная</b><br>spontaneous   | 1,3<br>(0,7-6,1)*            | 1,2<br>(0,3-3,5)*         | 3,6<br>(0,8-14,7)       |
|  | <b>индуцированная</b><br>induced   | 480,2<br>(311,5-1102,3)      | 364,1<br>(208,9-630,4)    | 345,8<br>(174,2-1045,2) |
| <b>TNF<math>\alpha</math>, пг/мл</b><br>TNF $\alpha$ , pg/mL | <b>спонтанная</b><br>spontaneous   | 0,3<br>(0,0-2,0)**           | 2,6<br>(1,9-3,9)*         | 0<br>(0-0)              |
|  | <b>индуцированная</b><br>induced   | 291,4<br>(253,0-374,5)**     | 171,3<br>(67,53-273,20)   | 382,6<br>(369,0-413,2)  |
| <b>IL-4, пг/мл</b><br>IL-4, pg/mL                            | <b>спонтанная</b><br>spontaneous   | 0,2<br>(0,01-0,60)           | 1,2<br>(0,8-1,5)          | 0<br>(0,00-0,14)        |
|  | <b>индуцированная</b><br>induced   | 3,3<br>(1,1-4,5)*            | 2,8<br>(1,7-3,9)*         | 1,3<br>(0,1-2,4)        |
| <b>IL-8, пг/мл</b><br>IL-8, pg/mL                            | <b>спонтанная</b><br>spontaneous   | 796,9<br>(374,2-1203,0)      | 77,8<br>(56,8-201,8)      | 598,6<br>(112,0-947,8)  |
|  | <b>индуцированная</b><br>induced   | 9296,4<br>(5474,6-11015,0)** | 5829,4<br>(3625,4-7105,4) | 4863<br>(3001-8367)     |
| <b>IL-10, пг/мл</b><br>IL-10, pg/mL                          | <b>спонтанная</b><br>spontaneous   | 8,5<br>(3,7-29,1)            | 1,9<br>(0,94-6,40)        | 17,9<br>(2,1-22,6)      |
|  | <b>индуцированная</b><br>induced   | 38,8<br>(22,7-87,8)**        | 19,1<br>(12,7-34,8)       | 55,8<br>(40,9-94,5)     |

Примечание.\* –  $p < 0,05$  различия с группой III; \*\* –  $p < 0,05$  различия с группой II.

Note. \*,  $p < 0.05$  differences with group III; \*\*,  $p < 0.05$  differences with group II.

зервных функциональных возможностей клеток иммунной системы.

## Обсуждение

Подобно инфекции, вакцины приводят к ранней выработке сывороточных IgA, IgM и IgG антител, а также индуцируют долговременные ответы В- и Т-клеток памяти [13, 23]. Установлено, что выявление более высоких титров антител коррелирует со снижением риска развития последующей симптоматической инфекции SARS-CoV-2. Другие иммунные механизмы также важны для предотвращения заражения SARS-CoV-2 и ограничения тяжести заболевания COVID-19, хотя их прямая корреляция с защитой в настоящее время менее определена. Как и в случае с инфекцией, защитный эффект иммунитета, вызванного вакциной, также поддерживается более

долгосрочными компонентами гуморального ответа, включая В-клетки памяти [22], индуцированные вакциной CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетки остаются относительно стабильными до 6-8 месяцев после вакцинации [6]. Наши данные свидетельствуют о формировании пула вирус-специфических Th1-клеток памяти на повторный контакт с антигеном (S белок) у переболевших и вакцинированных COVID-19, что согласуется с литературными данными [10, 17].

Несмотря на то, что инфекция, как и вакцинация, вызывают устойчивые врожденные и адаптивные иммунные реакции, в результате проведенного исследования установлен ряд качественных различий в изменении оцениваемых показателей. Наиболее выраженный клеточный иммунный ответ выявлен у лиц, перенесших в анамнезе COVID-19, так через месяц после перенесенного заболевания в более чем 60% случаев

регистрировали увеличение количества CD4<sup>+</sup>T-хелперов памяти и CD4<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup>T-лимфоцитов, а также повышение функционального резерва клеток по продукции TNF $\alpha$ , IL-8, IL-10. Повышение уровня IL-4 может являться косвенным показателем активации гуморального ответа, и, следовательно, нарастания титров антител к SARS-CoV-2, так как известно, что у большинства реконвалесцентов с тяжелым течением COVID-19 титры специфических антител, включая вируснейтрализующие антитела остаются высокими в течение длительного времени (до 1 года) [13]. Кроме того, полученные данные согласуются с ранее установленным фактом выраженного усиления интерферонового ответа у пациентов с COVID-19, который в значительной степени ниже у привитых мРНК-вакциной [18]. Следовательно, повышенная передача сигналов интерферона, вероятно, способствует резкой активации цитотоксических генов в периферических Т-клетках и врожденных лимфоцитах у больных, перенесших COVID-19, но не у иммунизированных лиц. Хотя в нашем случае у привитых пептидной вакциной добровольцев через месяц после вакцинации в общем пуле Т-лимфоцитов памяти преобладали, по-видимому, CD8<sup>+</sup>T-

клетки памяти (CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup>). В пользу данного предположения свидетельствует увеличение относительного содержания цитотоксических Т-клеток (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) у вакцинированных лиц. Накопленный опыт анализа репертуара рецепторов В- и Т-клеток свидетельствует, что, хотя большинство клональных В- и Т-клеток у пациентов с COVID-19 является эффекторными клетками, у вакцинированных лиц клональный репертуар клеток представлен в значительной степени циркулирующими клетками памяти [12].

## Заключение

Полученные данные дополняют имеющиеся в литературе сведения относительно формирования реакций клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2, формирующегося в результате перенесенного заболевания или проведения мероприятий по специфической профилактике COVID-19. Дальнейший поиск клеточных коррелятов защиты от новой коронавирусной инфекции позволит пересмотреть текущую стратегию вакцинации и выработать оптимальный подход к профилактике COVID-19.

## Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021). 224 с. [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 11 (05/07/2021). 224 p. (In Russ.)]
2. Клюева С.Н., Бугоркова С.А., Гончарова А.Ю., Кравцов А.Л., Кудрявцева О.М., Санджиев Д.Н., Коношова С.В., Савченко С.П., Хасыкова Б.А., Агапов Б.Л., Щербаклова С.А. Комплексный анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гуморального и клеточного иммунитета у лиц, вакцинированных против чумы // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 1. С. 135-146. [Klyueva S.N., Bugorkova S.A., Goncharova A.Yu., Kravtsov A.L., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Khasykova B.A., Agapov B.L., Shcherbakova S.A. Complex analysis of correlation interrelations between indicators of humoral and cellular immunity in persons vaccinated against plague. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 135-146. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-135-146.
3. Кравцов А.Л., Бугоркова С.А., Клюева С.Н., Гончарова А.Ю., Кожевников В.А., Чумачкова Е.А., Портенко С.А., Щербаклова С.А. Оценка интенсивности дегрануляции и изменений фенотипа нейтрофилов по уровню экспрессии FC $\gamma$ RIIIb в крови больных COVID-19 и реконвалесцентов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2022. Т. 99, № 2. С. 172-184. [Kravtsov A.L., Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A., Chumachkova E.A., Portenko S.A., Shcherbakova S.A. Assessment of neutrophil degranulation intensity and changes in neutrophil phenotype by FC $\gamma$ RIIIb expression level in blood of patients with COVID-19 and convalescents. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2022, Vol. 99, no. 2, pp. 172-184. (In Russ.)]
4. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Шахтахтинская Ф.Ч., Калюжная Т.А., Солошенко М.А., Толстова С.В., Сельвян А.М., Привалова Т.Е., Тимошкова С.Д., Мельникова А.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Мустафина И.З., Мелехина Е.В., Усенко Д.В., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г. Эффективность и безопасность иммунизации пептидной вакциной для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное исследование среди медицинских работников // Вопросы современной педиатрии, 2022. Т. 21, № 2. С. 83-94. [Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Shakhtakhtinskaya F.C., Kaliuzhnaia T.A., Soloshenko M.A., Tolstova S.V., Selvyan A.M., Privalova T.E., Timoshkova S.D., Melnikova A.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Mustafina I.Z., Melekhina E.V., Usenko D.V., Ponezheva Z.B., Omarova K.G. Efficacy and Safety of Peptide Vaccine in Prevention of SARS-CoV-2 Infection: Prospective Study among Healthcare Professionals. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2022, Vol. 21, no. 2, pp. 83-94. (In Russ.)]



5. Сизязкина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В., Зайцева Н.С., Любимов Д.С., Закурская В.Я., Тотолян Арег А. Механизмы формирования гибридного иммунитета у лиц, переболевших COVID-19 и вакцинированных пептидными антигенами SARS-CoV-2 // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 3. С. 629-640. [Sizyagina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V., Zaitseva N.S., Lyubimov D.S., Zakurskaya V.Ya., Totolian Areg A. Mechanisms of formation of hybrid immunity in people who recovered from COVID-19 and were vaccinated with SARS-CoV-2 peptide antigens. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 3, pp. 629-640. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MOF-2490.
6. Barouch D.H., Stephenson K.E., Sadoff J., Yu J., Chang A., Gebre M., McMahan K., Liu J., Chandrashekar A., Patel S., Gars M.L., de Groot A.M., Heerwegh D., Struyf F., Douoguih M., van Hoof J., Schuitemaker H. Durable humoral and cellular immune responses 8 months after Ad26.COV2.S Vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 385, no. 10, pp. 951-953.
7. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., Hastie K.M., Yu E.D., Faliti C.E., Grifoni A., Ramirez S.I., Haupt S., Frazier A., Nakao C., Rayaprolu V., Rawlings S.A., Peters B., Krammer F., Simon V., Saphire E.O., Smith D.M., Weiskopf D., Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021, Vol. 371, no. 6529, eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
8. Frenck R.W., Klein N.P., Kitchin N., Gurtman A., Absalon J., Lockhart S., Perez J.L., Walter E.B., Senders S., Bailey R., Swanson K.A., Ma H., Xu X., Koury K., Kalina W.V., Cooper D., Jennings T., Brandon D.M., Thomas S.J., Türeci Ö., Tresnan D.B., Mather S., Dormitzer P.R., Şahin U., Jansen K.U., Grube W.C. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 385, no. 3, pp. 239-250.
9. Gilbert P.B., Montefiori D.C., McDermott A., Fong Y., Benkeser D., Deng W., Zhou H., Houchens C.R., Martins K., Jayashankar L., Castellino F., Flach B., Lin B.C., O'Connell S., McDanal C., Eaton A., Sarzotti-Kelsoe M., Lu Y., Yu C., Borate B., van der Laan L.W.P., Hejazi N., Huynh C., Miller J., Sahly H.M.E., Baden L.R., Baron M., De la Cruz L., Gay C., Kalams S., Kelley C.F., Kutner M., Andrasik M.P., Kublin J.G., Corey L., Neuzil K.M., Carpp L.N., Pajon R., Follmann D., Donis R.O., Koup R.A. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial. *Science*, 2022, Vol. 375, no. 6576, pp. 43-50.
10. Guerrero G., Picozza M., D'Orso S., Placido R., Pirronello M., Verdiani A., Termine A., Fabrizio C., Giannessi F., Sambucci M., Balice M.P., Caltagirone C., Salvia A., Rossini A., Battistini L., Borsellino G. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2-specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci. Immunol.*, 2021, Vol. 6, no. 66, eabl5344. doi: 10.1126/sciimmunol.abl5344.
11. Heitmann J.S., Bilich T., Tandler C., Nelde A., Maringer Y., Marconato M., Reusch J., Jäger S., Denk M., Richter M., Anton L., Weber L.M., Roerden M., Bauer J., Rieth J., Wacker M., Hörber S., Peter A., Meisner C., Fischer I., Löffler M.W., Karbach J., Jäger E., Klein R., Rammensee H.-G., Salih H.R., Walz J.S. A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity. *Nature*, 2022, Vol. 601, pp. 617-622.
12. Ivanova E.N., Devlin J.C., Buus T.B., Koide A., Cornelius A., Samanovic M.I., Herrera A., Mimitou E.P., Zhang C., Desvignes L., Odum N., Smibert P., Ulrich R., Mulligan M.J., Koide S., Ruggles K.V., Herati R.S., Koralov S.B. Discrete Immune Response Signature to SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Versus Infection. *medRxiv*, 2021. doi:10.1101/2021.04.20.21255677.
13. Kamińska D., Deborska-Materkowska D., Kościńska-Kasprzak K., Mazanowska O., Remiorz A., Poznański P., Durlík M., Krajewska M. Immunity after COVID-19 recovery and vaccination: similarities and differences. *Vaccines*, 2022, Vol. 10, 1068. doi: 10.3390/vaccines10071068.
14. McMahan K., Yu J., Mercado N.B., Loos C., Tostanoski L.H., Chandrashekar A., Liu J., Peter L., Atyeo C., Zhu A., Bondzie E.A., Dagotto G., Gebre M.S., Jacob-Dolan C., Li Z., Nampanya F., Patel S., Pessaint L., van Ry A., Blade K., Yalley-Ogunro J., Cabus M., Brown R., Cook A., Teow E., Andersen H., Lewis M.G., Lauffenburger D.A., Alter G., Barouch D.H. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 2021, Vol. 590, no. 7847, pp. 630-634.
15. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat. Immunol.*, 2022. Vol. 23, pp. 186-193.
16. Mudd P.A., Minervina A.A., Pogorelyy M.V., Turner J.S., Kim W., Kalaidina E., Petersen J., Schmitz A.J., Lei T., Haile A., Kirk A.M., Mettelman R.C., Crawford J.C., Nguyen T.H.O., Rowntree L.C., Rosati E., Richards K.A., Sant A.J., Klebert M.K., Suessen T., Middleton W.D., Wolf J., Teefey S.A., O'Halloran J.A., Presti R.M., Kedzierska K., Rossjohn J., Thomas P.G., Ellebedy A.H. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. *Cell*, 2022, Vol. 185, no. 4, pp. 603-613.e15.
17. Neidleman J., Luo X., Frouard J., Xie G., Gill G., Stein E.S., McGregor M., Ma T., George A.F., Kusters A., Greene W.C., Vasquez J., Ghosn E., Lee S., Roan N.R. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit phenotypic features of helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferation potential. *Cell Rep. Med.*, 2020, Vol. 1, no. 6, 100081. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100081.
18. Qi F., Cao Y., Zhang S., Zhang Z. Single-cell analysis of the adaptive immune response to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 964976. doi: 10.3389/fimmu.2022.964976.
19. Reinscheid M., Luxenburger H., Karl V., Graeser A., Giese S., Ciminski K., Reeg D.B., Oberhardt V., Roehlen N., Lang-Meli J., Heim K., Gross N., Baum C., Rieg S., Speer C., Emmerich F., Breisinger S., Steinmann D., Bengsch B., Boettler T., Kochs G., Schwemmler M., Thimme R., Neumann-Haefelin C., Hofmann M. COVID-19 mRNA booster vaccine induces transient CD8<sup>+</sup> T effector cell responses while conserving the memory pool for subsequent reactivation. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, 4631. doi: 10.1038/s41467-022-32324-x.

20. Rydyznski Moderbacher C., 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., Saphire E.O., 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. e19.

21. Statement on the fourteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Electronic resource]: WHO. Available at: <http://www.who.int> (Date of the application February 21, 2023).

22. Thomas S.J., Moreira E.D. Jr, Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez M.G., Polack F.P., Zerbini C., Bailey R., Swanson K.A., Xu X., Roychoudhury S., Koury K., Bouguermouh S., Kalina W.V., Cooper D., Frenck R.W. Jr, Hammitt L.L., Türeci Ö., Nell H., Schaefer A., Ünal S., Yang Q., Liberator P., Tresnan D.B., Mather S., Dormitzer P.R., Şahin U., Gruber W.C., Jansen K.U.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 385, no. 19, pp. 1761-1773.

23. Wang Z., Schmidt F., Weisblum Y., Muecksch F., Barnes C.O., Finklin S., Schaefer-Babajew D., Cipolla M., Gaebler C., Lieberman J.A., Oliveira T.Y., Yang Z., Abernathy M.E., Huey-Tubman K.E., Hurley A., Turroja M., West K.A., Gordon K., Millard K.G., Ramos V., Da Silva J., Xu J., Colbert R.A., Patel R., Dizon J., Unson-O'Brien C., Shimeliovich I., Gazumyan A., Caskey M., Bjorkman P.J., Casellas R., Hatziioannou T., Bieniasz P.D., Nussenzweig M.C. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*, 2021, Vol. 592, no. 7855, pp. 616-622.

24. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 15 February 2023 [Electronic resource]: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-1> (Date of the application February 21, 2023).

25. Yang L.-T., Peng H., Zhua Z.-L., Li G., Huang Z.-T., Zhao Z.-X., Kou P. R.A., Bailer R.T., Wu C.-Y. Long-lived effector/central memory T-cell responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S antigen in recovered SARS patients. *Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 120, pp. 171-178.

---

**Авторы:**

**Клюева С.Н.** — к.б.н., научный сотрудник отдела иммунологии ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора», г. Саратов, Россия

**Бугоркова С.А.** — д.м.н., и. о. заведующего отделом иммунологии ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора», г. Саратов, Россия

**Кравцов А.Л.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора», г. Саратов, Россия

**Кашианова Т.Н.** — младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора», г. Саратов, Россия

**Кожеевников В.А.** — младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУН «Российский противочумный институт “Микроб” Роспотребнадзора», г. Саратов, Россия

---

**Authors:**

**Klyueva S.N.**, PhD (Biology), Research Associate, Department of Immunology, Russian Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

**Bugorkova S.A.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Immunology, Russian Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

**Kravtsov A.L.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Department of Immunology, Russian Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

**Kashtanova T.N.**, Junior Research Associate, Department of Immunology, Russian Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

**Kozhevnikov V.A.**, Junior Research Associate, Department of Immunology, Russian Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

---

Поступила 03.04.2023  
Принята к печати 07.05.2023

---

Received 03.04.2023  
Accepted 07.05.2023