

ОПРЕДЕЛЕНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К КОРОНАВИРУСУ SARS-CoV-2, ОСНОВАННОГО НА ИНДУКЦИИ ВЫРАБОТКИ γ -ИНТЕРФЕРОНА СПЕЦИФИЧЕСКИМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ИХ СТИМУЛЯЦИИ ВИРУСНЫМ АНТИГЕНОМ

Черепович Б.С.¹, Кудряшова А.М.¹, Панкратьева Л.Л.²,
Боголюбова А.В.³, Мануйлов В.А.⁴, Гушчин В.А.⁴, Почтовый А.А.⁴,
Борисова О.В.¹, Свитич О.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Целью данной работы было исследование способности Т-клеток, иммунных к SARS-CoV-2 людей, продуцировать IFN γ , являющийся одним из маркеров Т-клеточного иммунитета, в ответ на стимуляцию пептидным пулом в цельной крови.

Исследовали образцы цельной крови 80 добровольцев с известным анамнезом, полученные в 2021 году и 258 добровольцев, полученные в сентябре – октябре 2022 года. В данном исследовании использовали 2 метода – 1) твердофазный иммуноферментный анализ для определения антител класса G к RBD SARS-CoV-2; 2) IGRA-тест, для определения IFN γ , вырабатываемого антиген-специфическими лимфоцитами в ответ на их стимуляцию вирусным антигеном.

Адрес для переписки:

Черепович Богдан Сергеевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
115088, Россия, Москва, ул. 1-я Дубровская, 15.
Тел.: 8 (495) 674-54-97.
E-mail: bogdancherepovich@mail.ru

Address for correspondence:

Bogdan S. Cherepovich
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera
15 1st Dubrovskaya St
Moscow
115088 Russian Federation
Phone: +7 (495) 674-54-97.
E-mail: bogdancherepovich@mail.ru

Образец цитирования:

Б.С. Черепович, А.М. Кудряшова, Л.Л. Панкратьева,
А.В. Боголюбова, В.А. Мануйлов, В.А. Гушчин,
А.А. Почтовый, О.В. Борисова, О.А. Свитич
«Определение Т-клеточного иммунного ответа
к коронавирусу SARS-CoV-2, основанного на
индукции выработки γ -интерферона специфическими
Т-лимфоцитами периферической крови при их
стимуляции вирусным антигеном» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 1. С. 45-56.
doi: 10.15789/1563-0625-DOT-3007

© Черепович Б.С. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

B.S. Cherepovich, A.M. Kudryashova, L.L. Pankratieva,
A.V. Bogoliybova, V.A. Manuilov, V.A. Gushchin,
A.A. Pochtovyi, O.V. Borisova, O.A. Svitich “Determination of
T cell immune response to SARS-CoV-2 coronavirus based on
induced γ -interferon production by specific T cells upon their
stimulation by viral antigen”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 1, pp. 45-56.
doi: 10.15789/1563-0625-DOT-3007

© Cherepovich B.S. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-DOT-3007

Параметры IGRA-теста были оптимизированы на выборке из 80 образцов добровольцев. Было определено пороговое значение уровня IFN γ (4,85 пг/мл), диагностическая специфичность – 100% (80,6-100%); диагностическая чувствительность – 92,19% (83-96,62%), ДИ 95%.

Затем было проведено исследование выборки из 258 добровольцев, у 28,7% которых по результатам IGRA-теста превышения порогового уровня IFN γ после стимуляции выявлено не было, при этом у всех добровольцев были обнаружены антитела класса G к RBB SARS-CoV-2. Корреляции между уровнем антител и уровнем интерферонового ответа во всей группе выявлено не было. При сравнении уровней антител IgG и амплитуды превышения уровня IFN γ над базовым уровнем у групп выборки, отличающихся временем последней вакцинации медианные значения параметров были незначительно выше для части выборки, прошедшей ревакцинацию за 1-2 месяца до проведения исследования, при этом достоверная разницы между двумя выборками была выявлена только при оценке IFN γ , пг/мл (критерий Манна–Уитни, $p = 0,0321$).

По результатам исследования можно предположить, что все пациенты выборки, прошедшие вакцинацию и перенесшие инфекцию COVID-19, имели гуморальный иммунитет, но примерно у трети из них отсутствовал клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. Корреляции между уровнем антител и уровнем интерферонового ответа выявлено не было (критерий Спирмена). Показано, что ревакцинация в предшествующие 1-2 месяца способствовала увеличению амплитуды интерферонового ответа.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, твердофазный ИФА, IFN γ , IGRA-тест, Т-клеточный иммунитет

DETERMINATION OF T CELL IMMUNE RESPONSE TO SARS-CoV-2 CORONAVIRUS BASED ON INDUCED γ -INTERFERON PRODUCTION BY SPECIFIC T CELLS UPON THEIR STIMULATION BY VIRAL ANTIGEN

Cherepovich B.S.^a, Kudryashova A.M.^a, Pankratieva L.L.^b,
Bogoliybova A.V.^c, Manuilov V.A.^d, Gushchin V.A.^d, Pochtovyi A.A.^d,
Borisova O.V.^a, Svitich O.A.^a

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b L. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

^c National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation

^d N. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of this work was to study the capacity of human T cells immune for SARS-CoV-2, to produce IFN γ , a marker of T cell immunity, in response to stimulation by a peptide pool in whole blood. Eighty samples of whole blood were received from the volunteers with known medical history in 2021, and 258 volunteers were examined in September-October 2022. In this study, 2 detection techniques were used, i.e.: (1) solid-phase enzyme immunoassay to determine antibodies of class G to RBD SARS-CoV-2; (2) IGRA test to determine IFN γ produced by antigen-specific lymphocytes in response to their stimulation by viral antigen. The parameters of the IGRA test were optimized with a sample of 80 specimens from the volunteers. The threshold value of the IFN γ level was determined (4.85 pg/mL), at the diagnostic specificity of 100% (80.6-100), and diagnostic sensitivity of 92.19% (83-96.6%), 95% CI. The study was further continued with a sample of 258 volunteers. Of them, 28.7%, did not exceed the threshold level of IFN γ after stimulation, according to results of the IGRA test. Meanwhile, all volunteers exhibited class G antibodies to RBB SARS-CoV-2. There was no correlation between the levels of antibodies and the level of interferon response in the entire group. When comparing IgG antibody levels and the amplitude of IFN γ (if exceeding the baseline level) in the groups differing in the time of the last vaccination, the median values of the parameters were slightly higher for the subgroup which was revaccinated 1-2 months before the study, while a significant difference between these subgroups was revealed only when evaluating IFN γ , pg/mL (Mann–Whitney criterion, $p = 0.0321$).

According to the results of the study, it can be assumed that all the patients in the sample who were vaccinated and had COVID-19 infection, showed a humoral immune response. However, about a third of them lacked

cellular immunity to SARS-CoV-2. There was no correlation between the levels of antibodies and the level of interferon response (Spearman's criterion). Revaccination within previous 1-2 months has been shown to promote the increased amplitude of interferon response.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ELISA test, IFN γ , IGRA-test, T cell immunity

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-15-00395.

Введение

Для контроля за эпидемическим процессом COVID-19 важно понимать, какую роль адаптивный иммунитет играет в обеспечении защиты против реинфекции. Показано, что титры антител IgG коррелируют с защитой организма от вируса SARS-CoV-2 [8, 11, 14] и обеспечивают ее даже в отсутствие антиген-специфических Т-лимфоцитов, что было подтверждено как на моделях животных [6, 29], так и при исследовании иммунитета у людей [14, 29]. Специфические Т-клетки присутствуют у большинства инфицированных SARS-CoV-2 лиц, которые перенесли инфекцию без серьезных осложнений [9, 20, 21, 23, 26], а устойчивый ответ CD8⁺Т-клеток связан с легким течением COVID-19 у онкологических пациентов с дефектами системы антительного ответа [1]. Важно отметить, что клеточный иммунитет выполняет важную роль в контексте несформировавшегося гуморального ответа [13, 14, 29] или на ранних стадиях после вакцинации до сероконверсии [7, 16]. Так, выраженный клеточный ответ уже через 14 дней после введения векторной вакцины, содержащей экспрессируемый ген Spike белка SARS-CoV-2, показан в работе Sheetikov S.A. и соавт. [24].

Уровень антител к SARS-CoV-2 со временем снижается, и они могут не обнаруживаться уже через 6 месяцев после заражения [25, 31] или после вакцинации [2], в то время как Т-клетки сохраняются долгое время [3, 4, 31]. Информация, полученная в результате изучения иммунитета к родственным SARS-CoV-2 вирусам, таким как SARS-CoV-1 и Ближневосточному респираторному синдрому (MERS) [18], показала, что клеточные иммунные реакции против этих вирусов сохраняются в течение более длительных периодов времени по сравнению с антителами, что можно экстраполировать и на SARS-CoV-2. Так, в работе Le Bert N. и соавт. [10] было показано, что у людей, инфицированных SARS-CoV-1, Т-клеточные реакции наблюдались в течение 17 лет. В работе Zornikova K.V. и соавт. [30] продемонстрировано, что спустя месяц после перенесенного заболевания 88% людей имели детектируемый уровень IgG к SARS-CoV-2, однако через 8 месяцев их доля снизилась до 58%. Т-клеточный

же ответ обнаруживался у 94% и 80% пациентов спустя 1 и 8 месяцев после инфекции соответственно.

Кроме того, защитные свойства гуморального иммунитета сильно варьируют в зависимости от доминирующего в данный момент штамма SARS-CoV-2, поскольку IgG чрезвычайно специфичны к эпитопам RBD, обуславливающим их протективное, вируснейтрализующее действие. В работе Tarke A. и соавт. [27] показано, напротив, что Т-лимфоциты людей, иммунизированных Spike-белком варианта Ухань, оставались антиген-специфичными по отношению к вариантам B.1.1.7, B.1.351, P.1, и CAL.20C, а доля иммунодоминантных Т-клеточных эпитопов, изменяемых характерными для этих вариантов мутациями, составляет всего 3-7%.

Таким образом, для понимания механизмов защиты от вируса SARS-CoV-2 важно изучать в равной степени как гуморальное, так и клеточное звенья иммунитета. Однако если тесты для определения антител широко доступны, то в случае с Т-клеточным иммунитетом к SARS-CoV-2 возникают сложности. Это связано с тем, что Т-клетки, специфичные для определенного патогена, составляют незначительную долю от общего количества лимфоцитов (часто менее 1-3%), присутствующих в крови, и для их изучения необходимо применять сложные функциональные анализы, которые, помимо прочего, требуют сохранения жизнеспособности Т-клеток во время анализа. Альтернативой этим сложным исследованиям, таким как ELISpot или проточная цитометрия, является метод, известный как interferon-gamma release assay (IGRA), в котором стимулирующие антигены (рекомбинантные белки или синтетические пептиды, соответствующие известным эпитопам) напрямую добавляют в цельную кровь. Распознавание антигенов специфичными Т-лимфоцитами индуцирует секрецию цитокинов, значительную долю которых составляет γ -интерферон (IFN). Последний по завершении стимуляции определяют в плазме крови количественно при помощи иммуноферментного анализа. IGRA-анализ обычно применяется для диагностики туберкулезной инфекции [5], однако было показано, что он позволяет измерять наличие специфичных к SARS-CoV-2 Т-клеток у бессимптомных [9] и симптоматич-

ных SARS-CoV-2-инфицированных [15, 17] пациентов.

Целью данной работы было исследование способности Т-клеток иммунных к SARS-CoV-2 людей продуцировать IFN γ , который является одним из маркеров Т-клеточного иммунитета, в ответ на стимуляцию пептидным пулом в цельной крови (IGRA-тест). Результаты обоснования выбора пептидного пула представлены в работе [28]. В ней были идентифицированы 73 иммуногенных эпитопа различных белков SARS-CoV-2, которые показали высокую диагностическую специфичность в части определения антиген-специфичных лимфоцитов без потери чувствительности по сравнению с полноразмерными антигенами в ELISpot-тесте. Представленный в работе [28], диагностический тест продемонстрировал 95% специфичность в клиническом исследовании на 119 иммунизированных (вакцинированных или выздоравливающих) и 101 наивном пациентах.

В данной работе на основе данного пула пептидов был сконструирован IGRA-тест, при помощи которого была исследована выборка образцов крови людей, которые были вакцинированы препаратом «Гам-Ковид-Вак», и/или инфицированы SARS-CoV-2 естественным путем, полученная в сентябре – октябре 2022 года.

Материалы и методы

Образцы

Исследовали образцы цельной гепаринизированной крови 80 добровольцев, полученные в 2021 году и 258 добровольцев, полученные в сентябре – октябре 2022 года. Для всех пациентов известны даты вакцинации и/или постановки диагноза «COVID-19» на основе первого положительного ПЦР-теста. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ.

Использованные реагенты

Рекомбинантные антигены RBD Spike SARS-CoV-2 (ООО «Хайтест», Россия, кат. № 8COV), МоАТ к IFN γ , МоАТ к IFN γ биотинилированные (ООО «Хайтест», Россия), антитела мышинные моноклональные (МоАТ) к IgG человека, конъюгированные с пероксидазой (ООО «Сорбент-Сервис», Россия), пул пептидов (Peptide 2.0 Inc., США), стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (Calbiochem, США), Human Recombinant Interferon Gamma (Thermo Fisher Scientific, США, Cat. No. PHC4031), First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) (NIBSC code: 20/136, Dated 17/12/2020), Interferon Gamma (Human, Leukocyte derived), Non-WHO Reference Material (NIBSC code: 82/587).

Определение антител IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 производили методом иммуноферментного анализа, как описано в работе [12]. Количественное определение антител проводили с использованием калибраторов, представляющих собой последовательные разведения стандартного образца BO3 (NIBSC code: 20/136). Образец считали содержащим антитела к RBD Spike SARS-CoV-2 при индексе позитивности образца (ИП, т. е. отношении оптической плотности образца в ИФА к средней оптической плотности отрицательного контрольного образца плюс 0,2 о. е., см. [12]) ≥ 1 и содержании антител ≥ 10 BAU/мл.

Проведение IGRA-теста. При проведении IGRA-теста по 1 мл гепаринизированной крови, полученной от одного и того же пациента, вносили в 3 пробирки: 1) содержащую пул пептидов, соответствующих иммунодоминантным Т-клеточным (CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$) эпитопам антигенов SARS-CoV-2 [28]; 2) контрольную, не содержащую никаких стимуляторов; 3) содержащую неспецифический митоген (фитогемагглютинин). Образцы помещали в термостат с температурой $+37 \pm 2$ °C на 24 часа. По завершении инкубации пробирки центрифугировали при 2800 об/мин в течение 10 минут для отделения плазмы крови.

Количественное определение γ -интерферона. Моноклональные антитела к IFN γ в 20 мМ фосфатном буфере pH 7,2 вносили по 100 мкл в концентрации 5 мкг/мл в лунки планшет и выдерживали в течение 18 часов при температуре $+4-8$ °C. Затем удаляли раствор из лунок планшет, планшеты промывали 1 раз дистиллированной водой, вносили по 150 мкл блокирующего раствора, представляющего собой 0,02М фосфатный буферный раствор, содержащий 5% сахарозы, 0,09% казеината натрия, 0,05% Tween 20.

При проведении анализа в лунки планшета (иммуносорбента) вносили по 50 мкл образцов сывороток или плазмы крови, калибровочные образцы, содержащие рекомбинантный IFN γ известной концентрации, аттестованные относительно стандарта Interferon Gamma (Human, Leukocyte derived), Non WHO Reference Material (NIBSC code: 82/587), и 50 мкл конъюгата моноклональных антител к γ -интерферону с пероксидазой хрена в концентрации 3 мкг/мл в 0,02 М фосфатном буферном растворе pH 7,2, содержащем 0,2% бычьего сывороточного альбумина, 0,05% Tween 20, инкубировали 90 минут при температуре $+37 \pm 2$ °C. После отмывки вносили по 100 мкл 33 мМ цитратного буферного раствора pH 4,0, содержащего 0,01% перекиси водорода и 0,5 мМ 3,3',5,5'-тетраметилбензидина. Через 25 минут реакцию останавливали добавлением 100 мкл 2N серной кислоты, измеряли оптиче-

скую плотность (ОП) в двухволновом режиме при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения 680 нм.

Строили график зависимости средних значений ОП разведений контрольных образцов от концентрации калибровочного образца в пг/мл в логарифмических координатах. Диапазон определения находится в интервале от 3,125 пг/мл до 200 пг/мл. По калибровочному графику определяли содержание IFN γ в исследуемых образцах, используя значение ОП для каждого образца. Для них вычисляли разницу Δ IFN γ (пг/мл) между концентрацией в плазме крови после антигенной стимуляции и без нее.

Статистическая обработка результатов. Образцы анализировали в двух временных точках, и для расчетов использовались средние арифметические значения. Данные анализировали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и программного обеспечения Microsoft Office Excel. Для сравнения групп пациентов использовали Критерий Манна–Уитни. Величина $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимая.

Пороговое значение Δ IFN γ определяли путем построения ROC-зависимости (Receiver Operator Characteristic) для результатов анализа крови выборки пациентов, иммунных и неиммунных

в отношении SARS-CoV-2 и выбора значения Δ IFN γ , для которого сумма чувствительности и специфичности была максимальной.

Результаты

Первый этап работы был посвящен определению такого уровня интерфероновый ответа на антигенную стимуляцию лимфоцитов крови (Δ IFN γ), который мог быть ассоциирован с наличием или отсутствием предшествующей иммунизации пациента против SARS-CoV-2. С этой целью исследовали образцы от 80 участников с известным медицинским анамнезом (наличие или отсутствие вакцинации, заболевание COVID-19), собранные в период 2021 года, когда еще сохранялась неиммунная прослойка населения. Всего для 16 участников данной группы предполагался «неиммунный» статус (они заявили об отсутствии вакцинации или перенесенного заболевания), а для 64 — «иммунный» (были предоставлены документы, подтверждающие вакцинацию препаратом «Спутник V» или перенесенный COVID-19). Для всех них определяли антитела класса G к RBD SARS-CoV-2, а также изменение уровня IFN γ в плазме крови после стимуляции лимфоцитов (Δ IFN γ).

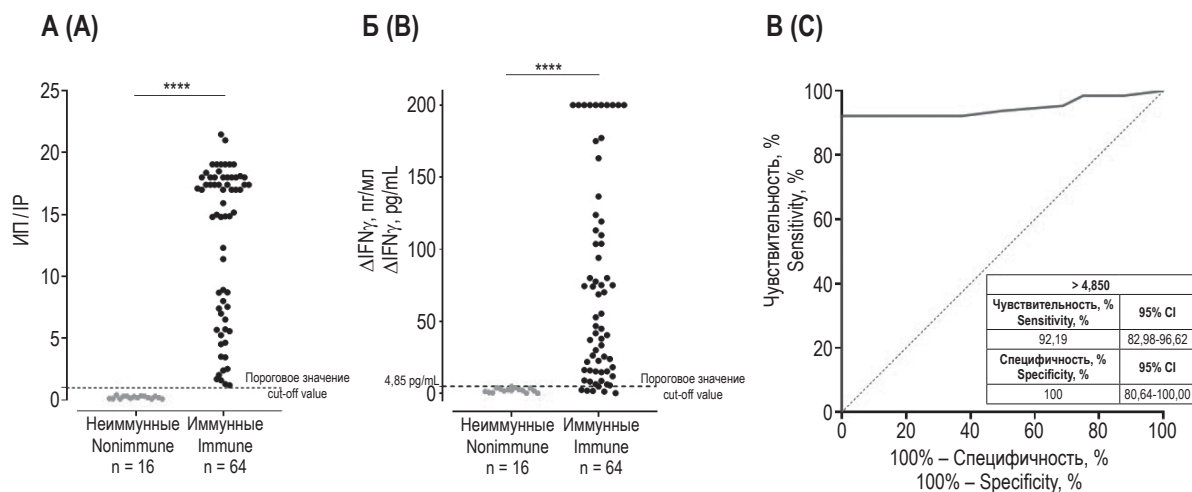


Рисунок 1. А – уровень антител IgG (в относительных единицах ИП, см. раздел «Материалы и методы») в сыворотке крови пациентов с наличием (n = 64) или отсутствием (n = 16) иммунизации в анамнезе. Пунктирной линией отмечено пороговое значение «положительного результата» ИП = 1 [12]. Б – превышение уровня IFN γ над базовым у тех же пациентов. Пунктирной линией отмечено пороговое значение Δ IFN γ 4,85 пг/мл (см. пояснения в тексте). **** – достоверная разница в медианных значениях между подгруппами «иммунных» и «неиммунных» (непараметрический критерий Манна–Уитни, $p < 0,0001$). В – кривая ROC результатов IGRA-теста для «иммунных» в сравнении с «неиммунными» донорами

Figure 1. A, the level of IgG antibodies (in relative units of IP, see “Materials and methods”) in the blood serum of patients with a history of immunization (n = 64) or absence (n = 16). The dotted line marks the cut-off value of the “positive result” of the IP = 1 [12]. B, excess of the level of IFN γ above the in the same patients. The dotted line marks the cut-off value of the Δ IFN γ of 4.85 pg/mL (see explanations in the text). ****, significant difference in median values between the subgroups of “immune” and “nonimmune” (nonparametric Mann–Whitney criterion, $p < 0.0001$). C, the ROC curve of the IGRA test results for “immune” versus “nonimmune” donors

Результаты определения антител класса G к RBD SARS-CoV-2 и изменение уровня IFN γ в плазме крови после стимуляции по сравнению с исходным уровнем (в отрицательном контрольном образце крови без стимуляции) представлены на рисунках 1А и 1Б соответственно. Следует отметить, что на момент анализа первой группы 80 участников (2021 год) в РФ еще не был доступен международный стандарт IgG к Spike SARS-CoV-2 (NIBSC code: 20/136, Dated 17/12/2020), поэтому результаты определения IgG на рисунке 1А представлены в единицах индекса позитивности (ИП) [12].

На основании полученных данных для выборки пациентов, иммунных и не иммунных в отношении SARS-CoV-2, была построена кривая ROC-зависимости (см. рис. 1В).

Пороговое значение, определяющее достоверно значимое превышение уровня IFN γ после стимуляции над исходным уровнем, определяли как Δ IFN γ , для которого сумма чувствительности и специфичности (т. е. процентной согласованно-

сти выраженности интерферонового ответа к иммунному статусу в анамнезе) была максимальной. Эта величина составила 4,85 пг/мл, диагностические характеристики разработанного IGRA-теста в части определения иммунитета к SARS-CoV-2 составили:

– диагностическая специфичность – 100% (80,6-100%; ДИ 95%)

– диагностическая чувствительность – 92,19% (82,3-96,6%; ДИ 95%).

На втором этапе работы было проведено исследование выборки из 258 добровольцев, образцы цельной крови которых были получены в сентябре – октябре 2022 года. Характеристика выборки пациентов представлена в таблице 1.

Для всех пациентов второй группы также определяли антитела класса G к RBD SARS-CoV-2, и уровень интерферонового ответа на стимуляцию лимфоцитов пептидным пулом. Результаты представлены на рисунке 2.

Во всех образцах были выявлены антитела класса G к RBD SARS-CoV-2. По результатам

ТАБЛИЦА 1. ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ 258 ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF 258 PATIENTS

Характеристика Characteristics	Фактор Factor	Общее General	Вакцинация «Спутник V» Vaccination "Sputnik V"	COVID-19 в анамнезе COVID-19 in the anamnesis
Доноры Donors	Количество Quantity	258	258 (100%)	198 (76,7%)
Возраст Age	Медиана возраста Диапазон (мин-макс) Median age Range (min-max)	43 19-73	43 19-73	43 19-73
Пол Sex	Муж. Жен. Male Female	70 (27,1%) 188 (72,9%)	70 (27,1%) 188 (72,9%)	48 (68%) 150 (80%)

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИТЕЛ КЛАССА G К RBD SARS-CoV-2 И АМПЛИТУДОЙ ПРЕВЫШЕНИЯ УРОВНЯ IFN γ НАД БАЗОВЫМ УРОВНЕМ ДЛЯ ВЫБОРКИ ИЗ 258 ОБРАЗЦОВ, КРИТЕРИЙ СПИРМЕНА

TABLE 2. CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF ANTIBODIES OF CLASS G TO RBD SARS-CoV-2 AND THE AMPLITUDE OF THE EXCESS OF THE LEVEL OF IFN γ ABOVE THE BASELINE LEVEL FOR A SAMPLE OF 258 SAMPLES, SPEARMAN'S CRITERION

	BAU/mL v. Δ IFN γ
Коэффициент корреляции (Spearman r) Correlation coefficient (Spearman r)	-0,03021
95% доверительный интервал/ 95% confidence interval	-0,2957-0,2396
p (two-tailed)	0,8235

IGRA-теста у 28,7% пациентов с гибридным (вакцина плюс перенесенное заболевание) или поствакцинальным иммунитетом значимого (более 4,85 пг/мл) превышения уровня $IFN\gamma$ после стимуляции выявлено не было.

По результатам проведенного статистического анализа (критерий Спирмена) не выявлено корреляции между уровнем антител и уровнем интерфероновой ответа во всей группе из 258 пациентов (табл. 2).

Сравнение уровня антител IgG и интерфероновой ответа ($\Delta IFN\gamma$) в группах выборки, отличающихся временем, прошедшим от последней вакцинации, представлены на рисунке 3. В зависимости от времени последней вакцинации все образцы были разделены на две группы: образцы пациентов, прошедших ревакцинацию за 1-2 месяца до взятия крови, и остальные.

Медианные значения обоих параметров незначительно выше для части выборки, прошед-

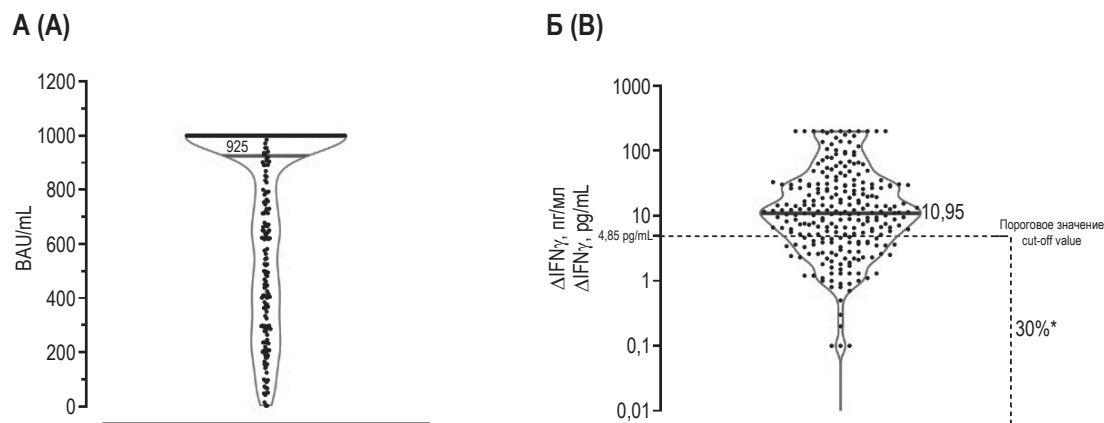


Рисунок 2. Характеристика 258 образцов по двум параметрам: А – уровень антител IgG в сыворотке крови (BAU/мл); Б – превышение уровня $IFN\gamma$ над базовым уровнем 4,85 пг/мл в IGRA-тесте (по оси Y шкала логарифмическая)

Figure 2. Characteristics of 258 samples according to two parameters: A, the level of IgG antibodies in blood serum (BAU/mL); B, the excess of the level of $IFN\gamma$ above the baseline level of 4.85 pg/mL in the IGRA-test (logarithmic scale along the Y axis)

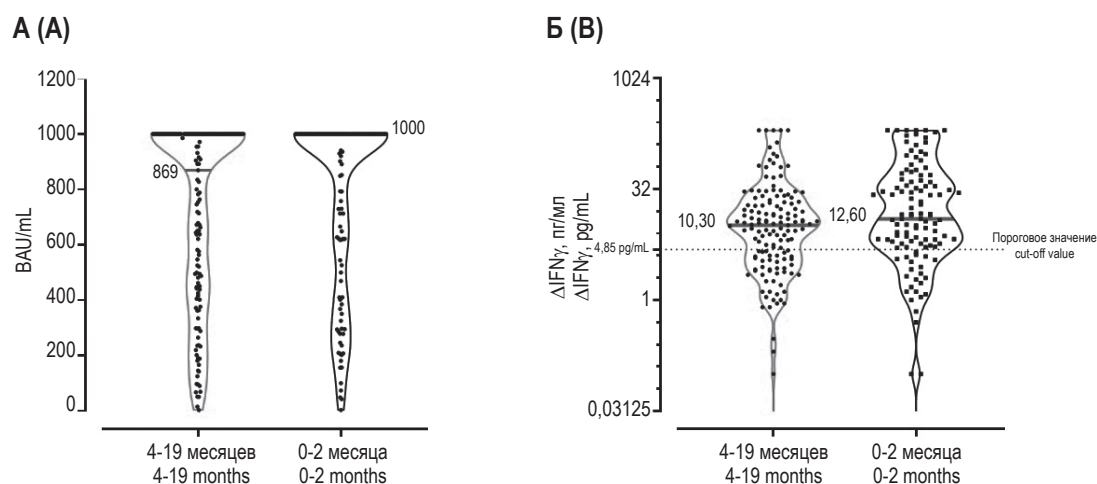


Рисунок 3. Характеристика 258 образцов по двум параметрам в зависимости от времени, прошедшего после последней вакцинации до взятия крови. А – уровень антител IgG и их медианное значение. Б – превышение уровня $IFN\gamma$ над базовым уровнем и их медианное значение (по оси Y шкала логарифмическая)

Figure 3. Characteristics of 258 samples according to two parameters, depending on the time elapsed after the last vaccination before blood collection. A, IgG antibody levels and their median value. B, the excess of the level of $IFN\gamma$ above the baseline level and their median value (logarithmic scale along the Y axis)

шей ревакцинацию за 1-2 месяца до проведения исследования, при этом достоверная разницы между двумя выборками была выявлена только при оценке $\Delta IFN\gamma$, пг/мл (критерий Манна–Уитни, $p = 0,0321$).

Обсуждение

Следует отметить, что пороговое значение, определяющее достоверно значимое превышение уровня $IFN\gamma$ после стимуляции над исходным уровнем, было проведено на ограниченной выборке, включающей всего шестнадцать не иммунных образцов. Здесь, однако, дальнейшие исследования столкнулось с объективными сложностями. За время оптимизации метода определения Т-клеточного иммунитета, в связи с широкими программами вакцинации населения и вспышкой заболеваемости вариантом «Омикрон» SARS-CoV-2 в декабре – феврале 2022 года, доля людей с наивным иммунным статусом в отношении SARS-CoV-2 резко сократилась.

Как было показано (рис. 1В и комментарии к нему), диагностические характеристики разработанного IGRA-теста в части определения иммунитета к SARS-CoV-2 составили (ДИ 95%): диагностическая специфичность – 100% (80,6–100%); диагностическая чувствительность – 92,19% (83–96,6%). Иными словами, в нашем исследовании люди, демонстрирующие в разработанном IGRA-тесте интерфероновый ответ на уровне 4,85 пг/мл и более, с вероятностью 92,19% (ДИ 95%: 83–96,6%) попадали в когорту «иммунных»; люди с интерфероновым ответом менее 4,85 пг/мл в 100% случаев (ДИ 95%: 80,6–100%) попадали в когорту «неиммунных». В рамках и терминологии следующего этапа исследования первых классифицировали как имеющих клеточный иммунный ответ к SARS-CoV-2, вторых, соответственно, – как не имеющих такового.

Ориентируясь на определенное пороговое значение $\Delta IFN\gamma$, на целевой выборке из 258 пациентов, вакцинированных «Спутник V» (75,2% получили 3–4 дозы вакцины), было оценено количество пациентов с достоверным превышением уровня $IFN\gamma$ после стимуляции над исходным уровнем, т. е. наличием Т-клеточного ответа. Это количество составило 71,3%, и у этих пациентов можно предполагать наличие специфического Т-клеточного иммунитета. При этом в части выборки с гибридным иммунитетом (наличие в анамнезе заболевания COVID-19 и вакцинации) количество пациентов с достоверным превы-

шением уровня $IFN\gamma$ составило 73,7%, что соответствует литературным данным, в которых говорится, что специфические Т-клетки, продуцирующие $IFN\gamma$, присутствовали у двух третей пациентов через год после COVID-19 [19]. У доноров с поствакцинальным иммунитетом этот процент составил 63,3%, однако достоверной разницы между двумя выборками нет (критерий Манна–Уитни, $p = 0,0782$).

Во всех образцах были выявлены антитела класса G к RBD SARS-CoV-2. Таким образом, можно предположить, что все пациенты выборки имели гуморальный иммунитет, но примерно у трети из них отсутствовал клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. По результатам проведенного статистического анализа (критерий Спирмена) не выявлено корреляции между уровнем антител и уровнем интерфероновый ответ во всей выборке из 258 пациентов (табл. 2).

При сравнении уровней антител IgG и амплитуды превышения уровня $IFN\gamma$ над базовым уровнем у групп выборки, отличающихся временем последней вакцинации (рис. 3), показано что, ревакцинация в предшествующие 1-2 месяца способствовала увеличению амплитуды интерфероновый ответ, однако вопрос о влиянии этого уровня на протективность остается открытым, и обсуждается в ограниченном количестве публикаций [22].

Следует отметить, что поиски корреляций между параметрами ветвей иммунитета и установление протективного уровня сильно осложняются и имеют ограниченное значение из-за гетерогенности популяционного иммунитета, на который оказывают влияние такие факторы, как тип вакцины, число доз вакцины, время иммунизации и тип циркулирующего варианта SARS-CoV-2.

Заключение

По результатам исследования можно предположить, что все пациенты выборки, прошедшие вакцинацию и перенесшие инфекцию COVID-19, имели гуморальный иммунитет, но примерно у трети из них отсутствовал клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. Корреляции между уровнем антител и уровнем интерфероновый ответ выявлено не было (критерий Спирмена). Показано, что ревакцинация в предшествующие 1-2 месяца способствовала увеличению амплитуды интерфероновый ответ.

Список литературы / References

1. Bange E.M., Han N.A., Wileyto P., Kim J.Y., Gouma S., Robinson J., Greenplate A.R., Hwee M.A., Porterfield F., Owoyemi O., Naik K., Zheng C., Galantino M., Weisman A.R., Ittner C.A.G., Kugler E.M., Baxter A.E., Oniyide O., Agyekum R.S., Dunn T.G., Jones T.K., Giannini H.M., Weirick M.E., McAllister C.M., Babady N.E., Kumar A.,

- Widman A.J., DeWolf S., Boutemine S.R., Roberts C., Budzik K.R., Tollett S., Wright C., Perloff T., Sun L., Mathew D., Giles J.R., Oldridge D.A., Wu J.E., Alanio C., Adamski S., Garfall A.L., Vella L.A., Kerr S.J., Cohen J.V., Oyer R.A., Massa R., Maillard I.P., Maxwell K.N., Reilly J.P., Maslak P.G., Vonderheide R.H., Wolchok J.D., Hensley S.E., Wherry E.J., Meyer N.J., DeMichele A.M., Vardhana S.A., Mamtani R., Huang A.C. CD8⁺ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat. Med.*, 2021, Vol. 27 no. 7, pp. 1280-1289.
2. Bayart J.L., Douxfils J., Gillot C., David C., Mullier F., Elsen M., Eucher C., Van Eeckhoudt S., Roy T., Gerin V., Wieers G., Laurent C., Closset M., Dogné J.M., Favresse J. Waning of IgG, total and neutralizing antibodies 6 months post-vaccination with BNT162b2 in healthcare workers. *Vaccines*, 2021, Vol. 9, 1092. doi: 10.3390/vaccines9101092.
3. Bilich T., Nelde A., Heitmann J.S., Maringer Y., Roerden M., Bauer J., Rieth, J., Wacker M., Peter A., Hörber S., Rachfalski D., Märklin M., Stevanović S., Rammensee H.G., Salih H.R., Walz J.S. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci. Transl. Med.*, 2021, Vol. 13, Iss. 590, eabf7517. doi: 10.1126/scitranslmed.abf7517.
4. 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.
5. Goletti D., Vincenti D., Carrara S., Butera O., Bizzoni F., Bernardini G., Amicosante M., Girardi E. Selected RD1 peptides for active tuberculosis diagnosis: comparison of a gamma interferon whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay and an enzyme-linked immunospot assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005, Vol. 12, no. 11, pp. 1311-1316.
6. Hasenkrug K.J., Feldmann F., Myers L., Santiago M.L., Guo K., Barrett B.S., Mickens K.L., Carmody A., Okumura A., Rao D., Collins M.M., Messer R.J., Lovaglio J., Shaia C., Rosenke R., van Doremalen N., Clancy C., Saturday G., Hanley P., Smith B.J., Meade-White K., Shupert W.L., Hawman D.W., Feldmann H. Recovery from acute SARS-CoV-2 Infection and development of anamnestic immune responses in T cell-depleted rhesus macaques. *mBio*, 2021, Vol. 12, no. 4, e0150321. doi: 10.1128/mBio.01503-21.
7. Kalimuddin S., Tham C.Y.L., Qui M., de Alwis R., Sim J.X.Y., Lim J.M.E., Tan H.C., Syenina A., Zhang S.L., le Bert N., Tan A.T., Leong Y.S., Yee J.X., Ong E.Z., Ooi E.E., Bertoletti A., Low J.G. Early T cell and binding antibody responses are associated with COVID-19 RNA vaccine efficacy onset. *Med*, 2021, Vol. 2, no. 6, pp. 682-688.e4.
8. Khoury D.S., Cromer D., Reynaldi A., Schlub T.E., Wheatley A.K., Juno J.A., Subbarao K., Kent S.J., Triccas J.A., Davenport M.P. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.*, 2021, Vol. 27, no. 7, pp. 1205-1211.
9. Le Bert L.N., Clapham H.E., Tan A.T., Chia W.N., Tham C.Y.L., Lim J.M., Kunasegaran K., Tan L.W.L., Dutertre C.A., Shankar N., Lim J.M.E., Sun L.J., Zahari M., Tun Z.M., Kumar V., Lim B.L., Lim S.H., Chia A., Tan Y.J., Tambyah P.A., Kalimuddin S., Lye D., Low J.G.H., Wang L.F., Wan W.Y., Hsu L.Y., Bertoletti A., Tam C.C. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.*, 2021, Vol. 218, no. 5, e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617.
10. Le Bert L.N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y.L., Hafezi M., Chia A., Chng M.H.Y., Lin M., Tan N., Linster M., Chia W.N., Chen M.I., Wang L.F., Ooi E.E., Kalimuddin S., Tambyah P.A., Low J.G., Tan Y.J., Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 2020, Vol. 584, no. 57821, pp. 457-462.
11. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E., Matthews P.C., Howarth A., Hatch S.B., Marsden B.D., Cox S., James T., Warren F., Peck L.J., Ritter T.G., de Toledo Z., Warren L., Axten D., Cornall R.J., Jones E.Y., Stuart D.I., Screaton G., Ebner D., Hoosdally S., Chand M., Crook D.W., O'Donnell A.M., Conlon C.P., Pouwels K.B., Walker A.S., Peto T.E.A., Hopkins S., Walker T.M., Jeffery K., Eyre D.W. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 384, no. 6, pp. 533-540.
12. Manuylov V., Burgasova O., Borisova O., Smetanina S., Vasina D., Grigoriev I., Kudryashova A., Semashko M., Cherepovich B., Kharchenko O., Kleymentov D., Mazunina E., Tkachuk A., Gushchin V. Avidity of IgG to SARS-CoV-2 RBD as a Prognostic Factor for the Severity of COVID-19 Reinfection. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 3, 617. doi: 10.3390/v14030617.
13. 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.
14. Molodtsov I.A., Kegeles E., Mitin A.N., Mityaeva O., Musatova O.E., Panova A.E., Pashenkov M.V., Peshkova I.O., Alsalloum A., Asaad W., Budikhina A.S., Deryabin A.S., Dolzhikova I.V., Filimonova I.N., Gracheva A.N., Ivanova O.I., Kizilova A., Komogorova V.V., Komova A., Kompantseva N.I., Kucheryavikh E., Lagutkin D.A., Lomakin Y.A., Maleeva A.V., Maryukhnich E.V., Mohammad A., Murugin V.V., Murugina N.E., Navoikova A., Nikonova M.F., Ovchinnikova L.A., Panarina Y., Pinegina N.V., Potashnikova D.M., Romanova E.V., Saidova A.A., Sakr N., Samoilova A.G., Serdyuk Y., Shakirova N.T., Sharova N.I., Sheetikov S.A., Shemetova A.F., Shevkova L.V., Shpektor A.V., Trufanova A., Tvorogova A.V., Ukrainskaya V.M., Vinokurov A.S., Vorobyeva D.A., Zornikova K.V., Efimov G.A., Khaitov M.R., Kofiadi I.A., Komissarov A.A., Logunov D.Y., Naigovzina N.B.,

Rubtsov Y.P., Vasilyeva I.A., Volchkov P., Vasilieva E. SARS-CoV-2 specific T cells and antibodies in COVID-19 protection: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, 2022, Vol. 75, no. 1, pp. e1-e9.

15. Murugesan K., Jagannathan P., Pham T.D., Pandey S., Bonilla H.F., Jacobson K., Parsonnet J., Andrews J.R., Weiskopf D., Sette A., Pinsky B.A., Singh U., Banaei N. Interferon- γ release assay for accurate detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 T-cell response. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 73, no. 9, pp. e3130-e3132.

16. Painter M.M., Mathew D., Goel R.R., Apostolidis S.A., Pattekar A., Kuthuru O., Baxter A.E., Herati R.S., Oldridge D.A., Gouma S., Hicks P., Dysinger S., Lundgreen K.A., Kuri-Cervantes L., Adamski S., Hicks A., Korte S., Giles J.R., Weirick M.E., McAllister C.M., Dougherty J., Long S., D'Andrea K., Hamilton J.T., Betts M.R., Bates P., Hensley S.E., Grifoni A., Weiskopf D., Sette A., Greenplate A.R., Wherry E.J. Rapid induction of antigen-specific CD4⁺ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 9, pp. 2133-2142.e3.

17. Petrone L., Petruccioli E., Vanini V., Cuzzi G., Najafi Fard S., Alonzi T., Castilletti C., Palmieri F., Gualano G., Vittozzi P., Nicastrì E., Lepore L., Antinori A., Vergori A., Caccamo N., Cantini F., Girardi E., Ippolito G., Grifoni A., Goletti D. A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, Vol. 27, no. 2, pp. 286.e7-286.e13.

18. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yattoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.*, 2020, Vol. 28, no. 2, pp. 174-184.

19. Rank A., Tzortzini A., Kling E., Schmid C., Claus R., Löll E., Burger R., Römmele C., Dhillon C., Müller K., Grl P., Hoffmann R., Grütznier S., Dennehy K.M. One Year after Mild COVID-19: The Majority of Patients Maintain Specific Immunity, But One in Four Still Suffer from Long-Term Symptoms. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 15, 3305. doi: 10.3390/jcm10153305.

20. Rodda L.B., Netland J., Shehata L., Pruner K.B., Morawski P.A., Thouvenel C.D., Takehara K.K., Eggenberger J., Hemann E.A., Waterman H.R., Fahning M.L., Chen Y., Hale M., Rathe J., Stokes C., Wrenn S., Fiala B., Carter L., Hamerman J.A., King N.P., Gale M.Jr., Campbell D.J., Rawlings D.J., Pepper M. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*, 2021, Vol. 184, no. 1, pp. 169-183.e17.

21. Rydzynski M.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., Ollmann S.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.e19.

22. Scurr M.J., Lippiatt G., Capitani L., Bentley K., Lauder S.N., Smart K., Somerville M.S., Rees T., Stanton R.J., Gallimore A., Hindley J.P., Godkin A. Magnitude of venous or capillary blood-derived SARS-CoV-2-specific T cell response determines COVID-19 immunity. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 5422. doi: 10.1038/s41467-022-32985-8.

23. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.B., Olsson A., Llewellyn-Lacey S., Kamal H., Bogdanovic G., Muschiol S., Wullimann D.J., Kammann T., Emgård J., Parrot T., Folkesson E., Karolinska COVID-19 Study Group, Rooyackers O., Eriksson L.I., Henter J.I., Sönnernborg A., Allander T., Albert J., Nielsen M., Klingström J., Gredmark-Russ S., Björkström N.K., Sandberg J.K., Price D.A., Ljunggren H.G., Aleman S., Buggert M. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 2020, Vol. 183, no. 1, pp.158-168.e14.

24. Sheetikov S.A., Khmelevskaya A.A., Zornikova K.V., Zvyagin I.V., Shomuradova A.S., Serdyuk Y.V., Shakirova N.T., Peshkova I.O., Titov A., Romaniuk D.S., Shagina I.A., Chudakov D.M., Kiryukhin D.O., Shcherbakova O.V., Khamaganova E.G., Dzutseva V., Afanasiev A., Bogolyubova A.V., Efimov G.A. Clonal structure and the specificity of vaccine-induced T cell response to SARS-CoV-2 Spike protein. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1369436. doi: 10.3389/fimmu.2024.1369436.

25. Sherina N., Piralla A., Du L., Wan H., Kumagai-Braesch M., Andréll J., Braesch-Andersen S., Cassaniti I., Percivalle E., Sarasini A., Bergami F., Di Martino R., Colaneri M., Vecchia M., Sambo M., Zuccaro V., Bruno R., Sachs M., Oggionni T., Meloni F., Abolhassani H., Bertoglio F., Schubert M., Byrne-Steele M., Han J., Hust M., Xue Y., Hammarström L., Baldanti F., Marcotte H., Pan-Hammarström Q. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. *Med*, 2021, Vol. 2, no. 3, pp. 281-295.e4.

26. Tan A.T., Linster M., Tan C.W., Le Bert N., Chia W.N., Kunasegaran K., Zhuang Y., Tham C.Y.L., Chia A., Smith G.J.D., Young B., Kalimuddin S., Low J.G.H., Lye D., Wang L.F., Bertoletti A. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.*, 2021, Vol. 34, no. 6, 108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728.

27. Tarke A., Sidney J., Methot N., Yu E.D., Zhang Y., Dan J.M., Goodwin B., Rubiro P., Sutherland A., Wang E., Frazier A., Ramirez S.I., Rawlings S.A., Smith D.M., da Silva Antunes R., Peters B., Scheuermann R.H., Weiskopf D., Crotty S., Grifoni A., Sette A. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4⁺ and CD8⁺ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep. Med.*, 2021, Vol. 2, no. 7, 100355. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100355.

28. Titov A., Shaykhutdinova R., Shcherbakova O.V., Serdyuk Y.V., Sheetikov S.A., Zornikova K.V., Maleeva A.V., Khmelevskaya A., Dianov D.V., Shakirova N.T., Malko D.B., Shkurnikov M., Nersisyan S., Tonevitsky A., Khamaganova E., Ershov A.V., Osipova E.Y., Nikolaev R.V., Pershin D.E., Vedmedskia V.A., Maschan M.,

Ginanova V.R., Efimov G.A. Immunogenic epitope panel for accurate detection of non-cross-reactive T cell response to SARS-CoV-2. *JCI Insight*, 2022, Vol. 7, no. 9, e157699. doi: 10.1172/jci.insight.157699.

29. Wyllie D., Jones H.E., Mulchandani R., Trickey A., Taylor-Phillips S., Brooks T., Charlett A., Ades A., Anthony M., Andrew O., Moore P., Boyes J., Hormis A., Todd N., Reckless I. SARS-CoV-2 responsive T cell numbers and anti-Spike IgG levels are both associated with protection from COVID-19: A prospective cohort study in keyworkers. *medRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2020.11.02.20222778.

30. Zornikova K.V., Khmelevskaya A., Sheetikov S.A., Kiryukhin D.O., Shcherbakova O.V., Titov A., Zvyagin I.V., Efimov G.A. Clonal diversity predicts persistence of SARS-CoV-2 epitope-specific T-cell response. *Commun. Biol.*, 2022, Vol. 5, no. 1, 1351. doi: 10.1038/s42003-022-04250-7.

31. Zuo J., Dowell A.C., Pearce H., Verma K., Long H.M., Begum J., Aiano F., Amin-Chowdhury Z., Hoschler K., Brooks T., Taylor S., Hewson J., Hallis B., Stapley L., Borrow R., Linley E., Ahmad S., Parker B., Horsley A., Amirthalingam G., Brown K., Ramsay M.E., Ladhani S., Moss P. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat. Immunol.*, 2021, Vol. 22, no. 5, pp. 620-626.

Авторы:

Черепович Б.С. — младший научный сотрудник лаборатории генетики РНК-содержащих вирусов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Кудряшова А.М. — научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Панкратьева Л.Л. — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Боголюбова А.В. — к.б.н., заведующая лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Cherepovich B.S., Junior Research Associate, Laboratory of Genetics of RNA-containing Viruses, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Kudryashova A.M., Research Associate, Laboratory of Medical Biotechnology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Pankratieva L.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Clinical Research Center, L. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

Bogolyubova A.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation

Мануйлов В.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Гущин В.А. — д.б.н., заведующий лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов и референс-центром по коронавирусной инфекции ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Почтовый А.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Борисова О.В. — к.х.н., заведующая лабораторией медицинской биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Свитич О.А. — д.м.н., член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Manuilov V.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Translational Medicine, N. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Gushchin V.A., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Mechanisms of Population Variability of Pathogenic Microorganisms and Reference Center for Coronavirus Infection, N. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Pochtovyi A.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Mechanisms of Population Variability of Pathogenic Microorganisms, N. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Borisova O.V., PhD (Chemistry), Head, Laboratory of Medical Biotechnology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Поступила 23.05.2024
Принята к печати 14.09.2024

Received 23.05.2024
Accepted 14.09.2024