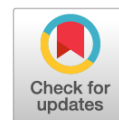


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16463>

Изменение avidности IgG антител к S-белку SARS-CoV-2 после перенесённой коронавирусной инфекции у медицинских работников временного инфекционного госпиталя

И.Д. Решетникова^{1, 2}, Ю.А. Тюрин^{1, 3}, Е.В. Агафонова^{1, 3}, Р.С. Фассахов²¹ Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия;² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эффекторные возможности гуморального иммунитета определяются не только количеством вырабатываемых в ответ на антигенное воздействие специфических антител, но и их качественными характеристиками, к которым относится avidность — суммарная сила связывания с антигеном, определяющая продолжительность и эффективность постинфекционного иммунитета к SARS-CoV-2.

Цель — выборочное изучение количества и avidности IgG антител к SARS-CoV-2 в динамике у медицинских работников временного инфекционного госпиталя Казани — реконвалесцентов COVID-19 в период с июля 2020 по июль 2021 года.

Материалы и методы. Определение IgG антител к S-антигену SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили с использованием тест-системы «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) и выражали в единицах связывающих антител (BAU/ml). Avidность антител определяли с использованием раствора 4,0 М мочевины и выражали в индексах avidности через 1, 4 и 7 месяцев после перенесённой бессимптомно ($n=34$), в лёгкой ($n=42$) или средней степени тяжести ($n=29$) коронавирусной инфекции COVID-19 и у реинфицированных ($n=34$). При статистической обработке данных использовали методы описательной статистики, тест Уилкоксона сопряжённых данных. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Avidность IgG антител к SARS-CoV-2 зависела от тяжести COVID-19. Наиболее высокие показатели индекса avidности выявлены в группе перенёсших среднетяжёлую форму. Если при лёгкой и бессимптомной формах наблюдалось параллельное снижение индекса avidности и титра IgG антител, то при среднетяжёлой форме рост титра антител сопровождался снижением их avidности через 4 месяца после перенесённой инфекции. Через 7 месяцев после сероконверсии уровень IgG антител снижался практически двукратно как при лёгкой, бессимптомной, так и среднетяжёлой форме. В группе медицинских работников, перенёсших COVID-19 повторно, исходно низкие показатели индекса avidности и титров антител нарастали параллельно, при этом индекс avidности через 7 месяцев не снижался, а сохранялся высоким. Различия в индексах avidности обуславливали формирование в последующем разных трендов гуморального иммунного ответа, которые в основном характеризовались неравномерным снижением IgG антител и сохранением IgM в течение более чем 1 месяца.

Заключение. Результаты исследований расширяют представление о механизмах формирования гуморального иммунного ответа и avidности IgG антител к SARS-CoV-2 в группе риска — у медицинских работников. Уровень гуморального иммунитета снижается в первые полгода и различается в зависимости от степени тяжести перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19. Полученные данные могут быть использованы для выявления категорий повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 среди медицинских работников, принятия решения об иммунореабилитации и ревакцинации против COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; avidность антител; медицинские работники.

Как цитировать:

Решетникова И.Д., Тюрин Ю.А., Агафонова Е.В., Фассахов Р.С. Изменение avidности IgG антител к S-белку SARS-CoV-2 после перенесённой коронавирусной инфекции у медицинских работников временного инфекционного госпиталя // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16463>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16463>

Changes in the avids of IgG antibodies to the S protein of SARS-CoV-2 after coronavirus infection in medical workers of a temporary infections hospital

Irina D. Reshetnikova^{1,2}, Yuriy A. Tyurin^{1,3}, Elena V. Agafonova^{1,3}, Rustem S. Fassakhov²

¹ Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

² Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The effector capabilities of humoral immunity are determined not only by the amount of specific antibodies produced in response to an antigenic effect, but also by their qualitative characteristics, which include avidity — the total strength of binding to the antigen, which determines the duration and effectiveness of post-infectious immunity to SARS-CoV-2.

AIM: Is a selective study of the quantity and avidity of IgG antibodies to SARS-CoV-2 over time among medical workers of a temporary infectious diseases hospital in Kazan — convalescents of COVID-19, during the period from July 2020 to July 2021.

MATERIALS AND METHODS: Determination of IgG to the S antigen of SARS-CoV-2 by ELISA was carried out using the test system SARS-CoV-2-IgG quantitative-ELISA-BEST (Vector-Best, Russia) and expressed in BAU/ml (binding antibody units). Antibody avidity was determined using a 4.0 M urea solution and expressed as avidity indices. 1, 4 and 7 months after COVID-19 asymptomatic ($n=34$); mild severity ($n=42$); moderate severity ($n=29$); reinfected ($n=34$). When statistically processing the data, descriptive statistics methods and the Wilcoxon matched data test were used. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS: IgG avidity to SARS-CoV-2 depended on the severity of COVID-19. The highest rates of avidity indices were found in the group of those who had a moderate form of COVID-19. If in mild and asymptomatic forms there was a parallel decrease in avidity indices and IgG titer, then in moderate forms an increase in antibody titer was accompanied by a decrease in their avidity 4 months after the infection. 7 months after seroconversion, the IgG level decreased almost twofold, both in mild, asymptomatic and moderate forms. In the group of medical workers who had COVID-19 repeatedly, the initially low levels of avidity indices and antibody titers increased in parallel, while avidity indices after 7 months did not decrease, but remained high. Differences in avidity indices determined the subsequent formation of different trends in the development of the humoral immune response, which were mainly characterized by an uneven decrease in IgG and persistence of IgM antibodies for more than 1 month.

CONCLUSIONS: The research results expand the understanding of the mechanisms of formation of the humoral immune response and the avidity of IgG antibodies against SARS-CoV-2 in the risk group — medical workers. The level of humoral immunity decreases in the first six months and varies depending on the severity of COVID-19. The data obtained can be used to identify categories of increased risk of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, make decisions about immunorehabilitation and revaccination against COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; antibody avidity; healthcare workers.

To cite this article:

Reshetnikova ID, Tyurin YuA, Agafonova EV, Fassakhov RS. Changes in the avids of IgG antibodies to the S protein of SARS-CoV-2 after coronavirus infection in medical workers of a temporary infections hospital. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):43–54. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16463>

ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является острой инфекционной патологией человека, которая способна вызывать серьёзные респираторные осложнения, включая пневмонию и лёгочную недостаточность, что может привести к грозным последствиям, в том числе летальному исходу (смертность до 5%) [1]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, пандемия COVID-19 вступает в свою эндемическую фазу, наблюдается значительное снижение показателей смертности от этой инфекции. Тем не менее предсказать развитие пандемии достаточно сложно, так как коронавирус постоянно мутирует. Несмотря на множество исследований, факторы риска повторного заражения COVID-19, способные повлиять на течение данного заболевания, представляют собой недостаточно изученную тему.

Устойчивость к инфекции COVID-19 связана с участием реакции как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа, основным эффекторным механизмом которого является выработка специфических антител, нацеленных на антигенные детерминанты вируса [2], а недостаточная иммунная защита является одним из рисков повторного заражения SARS-CoV-2. Это связано, в частности, с тем, что адаптивный иммунитет к SARS-CoV-2 и подобным ему бета-коронавирусам не является пожизненным, а его защитные свойства сохраняются относительно непродолжительное время — в среднем от 6 до 30 месяцев [3]. Вопрос о продолжительности и эффективности постинфекционного иммунитета к SARS-CoV-2 и сопоставление его с поствакцинальным остаётся в фокусе внимания многих исследователей. Кроме этого, эффективность гуморального иммунитета обеспечивается не только количеством специфических антител, но и их качественными характеристиками, включающими avidность. Avidность антител — суммарная сила связывания с антигеном — играет важную роль в формировании ответной реакции организма на внедрение вирусных частиц SARS-CoV-2. Суммарная сила связывания значительно превышает аффинность единичной связи между антигеном и антителом (сила, с которой один антигенсвязывающий участок антитела связывается с одним эпитопом антигена). Чем выше avidность вируснейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain, RBD), тем более эффективно они будут конкурировать с антигеном за связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) и препятствовать инфицированию клеток [4]. Сродство антител определяется как сила связывания одного антитела при помощи эпитопа антигена. С этой целью были разработаны методы определения avidности антител, включающие использование хаотропных агентов, таких как мочевины или тиоцианат аммония [5].

Степень avidности определяется при помощи индекса avidности (ИА). Для этого сравниваются два

количественных иммунологических анализа, выполняемых параллельно, один из которых выполняется в стандартных условиях, а параллельный анализ включает дополнительную обработку хаотропными агентами (мочевина, гидрохлорид гуанидина, тиоцианат аммония или др.) после связывания антител с антигенами. По литературным данным, низкие показатели ИА соответствуют острой инфекции (ИА <30,0%), за которой в течение следующих недель следует промежуточная фаза (ИА между 30,0–60,0%), и через несколько месяцев ИА достигает высоких значений (ИА >60,0%) [6].

В клинической практике avidность антител класса G (IgG) к антигенам различных возбудителей используется для дифференциации первичных и повторных случаев заражения [7]. В отличие от первичного, при вторичном и, вероятно, последующих контактах людей с возбудителями острых инфекций преобладают высокоavidные антитела. В качестве меры avidности оценивали ИА, пропорциональный доле IgG, сохраняющих способность связываться с антигеном даже при воздействии денатурирующего агента *in vitro* ввиду высокой аффинности к мишени. Показано, что avidность (процент высокоаффинных антител в крови) к SARS-CoV-2 коррелирует со временем, прошедшим от момента заболевания, и ростом титра вируснейтрализующих антител [8]. По данным некоторых авторов, благоприятные клинические исходы у пациентов с COVID-19 не зависели от их титров антител, но были ассоциированы с высокой avidностью [9].

В данной работе изучено изменение avidности IgG антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 у относящихся к группе повышенного риска инфицирования медицинских работников временного инфекционного госпиталя, перенёвших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 разной степени тяжести.

Цель исследования — определение уровня и avidности IgG антител к SARS-CoV-2 в динамике после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 в группе медицинских работников временного инфекционного госпиталя города Казани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное многоцентровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование.

Исследование состояло из четырёх этапов: I этап — формирование исследуемых групп медицинских работников; II этап — подбор оптимальных условий проведения иммуноферментного анализа (ИФА) на avidность антител; III этап — исследование уровня и avidности антител класса IgG к SARS-CoV-2; IV этап — анализ полученных результатов.

Критерии соответствия

Критерии включения: медицинские работники временного инфекционного госпиталя многопрофильной клинической больницы и амбулаторного звена города Казани, перенёсшие COVID-19 или получившие антитела к SARS-CoV-2 бессимптомно, невакцинированные.

Диагноз и степень тяжести COVID-19 установлены в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [10].

Условия проведения

Исследование проходило на базе временного инфекционного госпиталя многопрофильной клинической больницы и амбулаторного звена города Казани Минздрава Республики Татарстан в период с июля 2020 по июль 2021 года.

Продолжительность исследования

Анализ крови для определения IgG антител к S-антигену SARS-CoV-2 проводили ежемесячно, определение avidности антител — трижды: через 30 дней, 4 месяца и 7 месяцев после сероконверсии. Общий период наблюдения составил один год.

Описание медицинского вмешательства

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Кровь забирали из локтевой вены утром натощак с соблюдением правил асептики и антисептики.

Основной исход исследования

Уровень и avidность IgG к SARS-CoV-2 в динамике после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 в группе медицинских работников временного инфекционного госпиталя города Казани.

Анализ в подгруппах

В зависимости от тяжести перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 медицинские работники, включённые в исследование, были рандомизированы на группы: группа 1 — лица, получившие антитела к SARS-CoV-2 бессимптомно ($n=34$); группа 2 — лица, перенёсшие COVID-19 в лёгкой форме ($n=42$); группа 3 — лица, перенёсшие COVID-19 в среднетяжёлой форме ($n=29$). Группа 4 была выделена отдельно как группа медицинских работников, включённых в исследование и перенёсших повторно COVID-19 в течение 7 месяцев от первичного инфицирования ($n=34$).

Методы регистрации исходов

После получения сыворотки её центрифугировали при 3000 об./мин, разливали на аликвоты по 200 мкл и замораживали при 70°C.

Определение уровня антител класса IgG к S-антигену SARS-CoV-2 проводили методом ИФА

(тест-система «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест», Россия) согласно инструкции производителя. Количество антител выражали в международных единицах (BAU/ml).

Определение avidности антител. Поскольку метод определения avidности антител не стандартизован, и исследователи используют различные хаотропные агенты, их разные концентрации и время инкубации, оптимальные условия проведения анализа подобраны нами в предварительных экспериментах. В качестве хаотропного агента была выбрана мочевины и установлены следующие условия проведения анализа на avidность антител: концентрация мочевины — 4,0 М, время инкубации — 35 мин.

Технология определения. Avidность антител определяли с использованием раствора 4,0 М мочевины. Для этого каждую исследуемую сыворотку вносили в 4 лунки иммуноферментного планшета (тест-системы «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест», Россия) и инкубировали в течение 30 мин при $37\pm 2^\circ\text{C}$ в шейкере в режиме 700 об./мин. После пятикратной промывки две лунки исследуемого образца заполняли 4,0 М раствором (200,0 мкл на лунку), а две другие — фосфатно-буферным физиологическим раствором и инкубировали 35 мин. После этого проводили ИФА согласно протоколу исследования.

ИА рассчитывали по формуле: $\text{ИА} = (\text{BAU/ml в лунке с мочевиной} / \text{BAU/ml в лунке без мочевины}) \times 100\%$.

В системе, где в качестве денатурирующего агента используют 4,0 М раствор мочевины, за «высокую» avidность принято считать ИА более 50%.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 17.06.2020). Все медицинские работники, включённые в данное исследование, подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

При статистической обработке данных использовали методы описательной и сравнительной статистики. Статистическую обработку данных осуществляли с применением программы TIBO Statistica Software Inc., version 13.5.0.17 (США). Описание признаков, имеющих небольшую выборку, представлено в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили соответственно. Сравнение подгрупп проводили с использованием теста Уилкоксона для сопряжённых данных. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 105 медицинских работников временного инфекционного госпиталя многопрофильной клинической больницы и амбулаторного звена города Казани, перенёсших COVID-19 или получивших антитела к SARS-CoV-2 бессимптомно, невакцинированных.

Основные результаты исследования

Изменение avidности IgG антител к SARS-CoV-2 после перенесённого COVID-19. Нами установлено, что показатели ИА специфических антител зависят от степени тяжести перенесённого заболевания. Так, при среднетяжёлой форме COVID-19 у медицинских работников ИА IgG сыворотки крови был выше на 20,0–45,0%, чем при бессимптомном течении и лёгкой степени тяжести перенесённой инфекции (табл. 1, рис. 1). Сопоставимые результаты были получены в других исследованиях, где показано, что количество IgG антител к S-белку и RBD было выше в сыворотках госпитализированных в стационар пациентов в сравнении с больными, перенёсшими COVID-19 в лёгкой или бессимптомной форме [11].

Нами установлено, что при бессимптомном течении инфекции у медицинских работников через 4 месяца после впервые установленного положительного результата к SARS-CoV-2 ИА возрастал от 23,0 до 33,0%, снижаясь в последующие 3 месяца до 19,0%, при этом титр специфических IgG антител к SARS-CoV-2 в этой группе медицинских работников снижался от 800,0 [250–1500] до 380,0 BAU/ml [150–550] (см. табл. 1). Значимые различия ИА в этой группе между первым (1) и третьим (3) отбором крови отсутствовали (тест Уилкоксона для сопряжённых

данных: $Z=0,42$; $p=0,68$) в отличие от достоверно различавшегося ИА между вторым (2) и третьим (3) отбором крови (тест Уилкоксона для сопряжённых данных: $Z=4,7$; $p=0,0006$).

При лёгкой степени тяжести COVID-19 формирование ИА IgG антител у медицинских работников характеризовалось следующей динамикой: через 4 месяца после перенесённого заболевания ИА составлял от 42,0% [37,0–58,0] до 44,0% [39,0–47,0], снижаясь через 3 месяца после второго исследования или через 7 месяцев после перенесённого заболевания до 28,0% [21,0–29,0] (см. табл. 1). При этом в данной группе медицинских работников наблюдалось параллельное нарастание ИА и титра специфических IgG антител к SARS-CoV-2 через 4 месяца после перенесённой инфекции, а ещё через 3 месяца установлено параллельное снижение ИА и титра специфических IgG антител к SARS-CoV-2 до 500 BAU/ml [150–680].

При среднетяжёлом течении COVID-19 через 1 месяц после перенесённой инфекции установлены высокие показатели ИА — 62,5% [53,0–72,0], затем ИА снижался до 46,5% через 4 месяца после перенесённой инфекции, а ещё через 3 месяца — до 38,5% [29,0–48,0] (см. табл. 1). Титр специфических антител при среднетяжёлой инфекции характеризовался разнонаправленной динамикой, при снижении ИА антител установлено нарастание титра специфических антител, который через 7 месяцев после перенесённой инфекции снизился до 250 BAU/ml [150–400]. Подобная закономерность отмечена в исследовании А.П. Топтыгиной с соавт. [12]: avidность нарастала с 29,7% в 3 месяца до 50% в 12 месяцев, оставаясь на этом уровне в следующие полгода и не коррелируя с уровнем антител против вируса SARS-CoV-2.

В группе медицинских работников, перенёсших COVID-19 повторно в течение 7 месяцев наблюдения,

Таблица 1. Уровень антител IgG к SARS-CoV-2 и изменение показателей индекса avidности в зависимости от степени тяжести и повторно перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 в динамике наблюдения

Table 1. The level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 and changes in the avidity index depending on the severity and repeated exposure to the new coronavirus infection COVID-19 in the dynamics of observation

Группы медицинских работников	Число обследованных, абс. (%)	ИА IgG к SARS-CoV-2, Me (Q1–Q3)			IgG к SARS-CoV-2, BAU/ml, Me (Q1–Q3)		
		Последовательность анализов крови					
		1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Группа 1 (бессимптомный COVID-19)	34 (32,4)	23,0 [21,0–25,0]	32,0 [29,0–38,0]	19,0 [17,5–24,5]	800 [250–1500]	650 [450–850]	380 [150–550]
Группа 2 (лёгкая форма COVID-19)	42 (40,0)	42,0 [37,0–58,0]	44,0 [39,0–47,0]	28,0 [21,0–29,0]	850 [250–1950]	650 [350–750]	500 [350–680]
Группа 3 (среднетяжёлая форма COVID-19)	29 (27,6)	62,5 [53,0–72,0]	46,5 [38,0–50,0]	38,5 [29,0–48,0]	750 [250,0–1200]	1567 [450–1850]	250 [150–400]
Группа 4 (повторный COVID-19)	23 (21,9)	21,0 [12,0–28,0]	33,0 [15,0–57,0]	58,0 [38,0–87,0]	550 [80–450]	750 [250–850]	650 [350–1200]

Примечание. ИА — индекс avidности.

Note. ИА — avidity index.

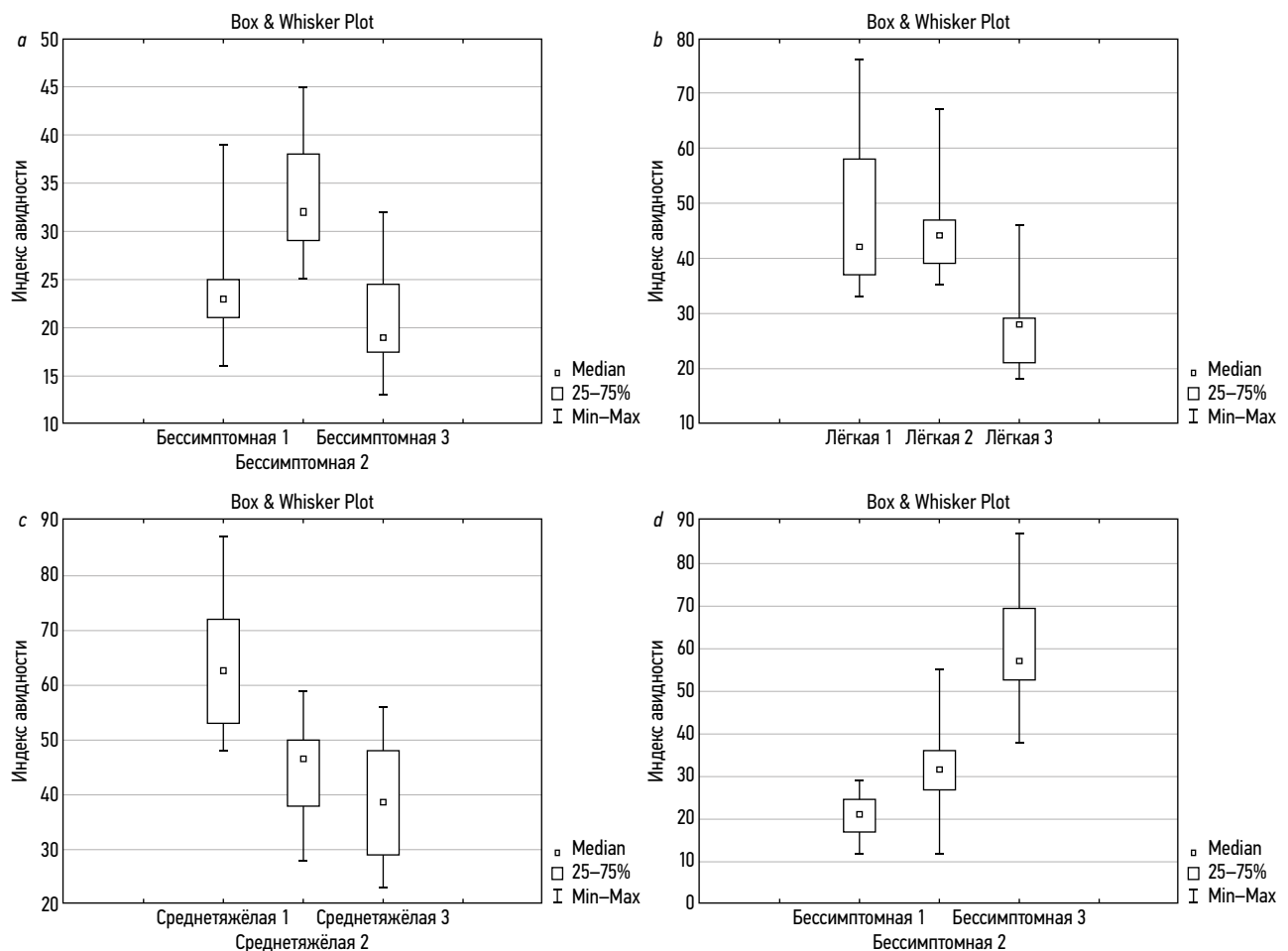


Рис. 1. Динамика показателя среднего значения индекса avidности IgG к SARS-CoV-2, изученная в трёх точках исследования крови (1, 2, 3), в зависимости от степени тяжести перенесённого COVID-19 у разных групп медицинских работников: *a* (группа 1) — с бессимптомным течением COVID-19; *b* (группа 2) — с лёгкой формой тяжести COVID-19; *c* (группа 3) — со среднетяжёлой формой COVID-19; *d* (группа 4) — перенёвшие повторно новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в течение 7 месяцев от первичного инфицирования. По оси абсцисс — точки исследования; по оси ординат — индекс avidности (%).

Fig. 1. Dynamics of the average avidity index IgG to SARS-CoV-2 (avidity index dynamics of the blood test — 1, 2, 3), depending on the severity of COVID-19 in different groups of medical workers: *a* — Group I with asymptomatic COVID-19; *b* — group II with mild severity of COVID-19; *c* — Group III with a moderately severe form of COVID-19; *d* — Group IV, who had a repeated history of the new coronavirus infection COVID-19 within 7 months of the initial infection. The abscissa axis is the research point; Y-axis — avidity index (%).

установлено нарастание ИА в динамике исследования (см. табл. 1). В этой группе нами были выделены тренды гуморального иммунного ответа по динамике IgM антител: (1) M0 — IgM антитела в сыворотке крови отсутствовали; (2) M1 — IgM антитела сохранялись в течение 1–2 месяцев с последующим быстрым снижением титра; (3) M2 — IgM антитела сохранялись в сыворотке крови на протяжении 3 и более месяцев; (4) M3 — IgM антитела сохранялись в течение 1 месяца; по динамике IgG антител: (1) G0 — медленный тренд снижения титра IgG антител, нет превышения 95% верхней доверительной границы индивидуального тренда ни в одной из взятых проб; (2) G1 — быстрый тренд снижения титра IgG антител, нет превышения 95% верхней доверительной границы индивидуального тренда начиная с 3-го месяца от начала наблюдения; (3) G2 — неравномерный тренд снижения IgG антител, есть превышение 95% верхней доверительной

границы индивидуального тренда начиная с 3-го месяца от начала наблюдения; (4) G3 — тренд увеличения титра IgG антител [13].

Динамика avidности пула IgG антител к SARS-CoV-2 в группе медицинских работников в первые 7 месяцев наблюдения от сероконверсии к SARS-CoV-2 в зависимости от типа гуморального иммунного ответа у медицинских работников, закономерности развития которого были нами выражены в виде трендов изменения титров специфических IgG антител и IgM антител в течение года наблюдения, представлены на рис. 2.

Динамика изменения ИА IgG антител к SARS-CoV-2 у медицинских работников с бессимптомным течением COVID-19 характеризовалась следующими особенностями: через 1 месяц после инфицирования ИА был невысокий — от 20,0 до 30,0% в зависимости от типа гуморального иммунного ответа, через 4 месяца

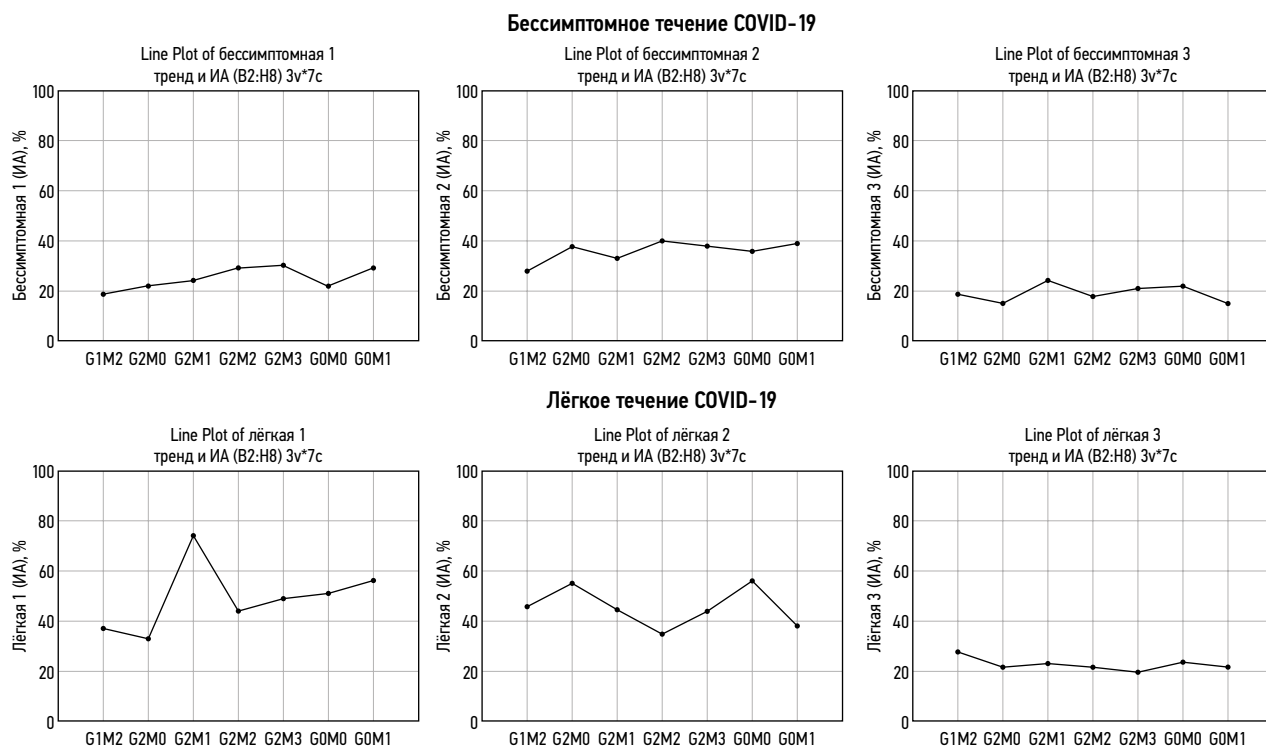


Рис. 2. Динамика индекса avidности IgG к SARS-CoV-2 у медицинских работников, перенёсших бессимптомную и лёгкую форму COVID-19, в зависимости от типа гуморального иммунного ответа, выраженного в трендах. По оси абсцисс: тренд иммунного ответа: G1M1 — быстрый тренд снижения IgG с сохранением IgM в течение 1–2 месяцев с последующим быстрым снижением; G2M0 — неравномерный тренд снижения IgG, при этом IgM в сыворотке крови не выявлялись; G2M1 — неравномерный тренд снижения IgG с сохранением IgM в течение 1–2 месяцев; G2M2 — неравномерный тренд снижения IgG с сохранением IgM в сыворотке крови на протяжении 3 и более месяцев; G2M3 — неравномерный тренд снижения IgG с сохранением IgM до 1 месяца; G0M0 — медленный тренд снижения титра IgG, при котором IgM в сыворотке крови не выявлялись; G0M1 — медленный тренд снижения титра IgG с сохранением IgM в течение 1–2 месяцев. По оси ординат: индекс avidности (%).

Fig. 2. Line plot. Dynamics of the IgG avidity index to SARS-CoV-2 in medical workers who suffered from an asymptomatic and mild form of COVID 19, depending on the type of humoral immune response, expressed in trends. On the X-axis: trend of the immune response: G1M1 — rapid trend of decrease in IgG, retention of IgM for 1–2 months, followed by a rapid decline; G2M0 — an uneven trend of decreasing IgG, while IgM was not detected in the blood serum; G2M1 — uneven trend of decrease in IgG, persistence of IgM for 1–2 months; G2M2 — uneven trend of decrease in IgG with persistence of IgM in the blood serum for three or more months; G2M3 — uneven trend of decrease in IgG, with persistence of IgM for up to 1 month; G0M0 — slow trend of decreasing IgG titer in which IgM was not detected in the blood serum; G0M1 — a slow trend of decreasing IgG titer with persistence of IgM for 1–2 months. Y-axis: avidity index (%).

после сероконверсии наблюдалось увеличение ИА от 30,0 до 45,0%, и через 7 месяцев avidность антител сохранялась невысокой — от 25,0 до 15,0%, что, возможно, связано с быстрым уходом из циркуляции пула эффективных высокоавидных антител, связывающих вирус, и его последующей элиминацией с отсутствием формирования развёрнутой клинической картины заболевания (см. рис. 2). Максимальное увеличение ИА до 40,0–45,0% через 4 месяца после сероконверсии отмечено при следующих типах гуморального иммунного ответа: (1) G2M0 — неравномерный тренд снижения IgG антител и отсутствие IgM антител; (2) G2M2 — неравномерный тренд снижения IgG антител и персистенция IgM антител на протяжении 3 и более месяцев. Таким образом, выявленные закономерности динамики ИА обуславливали формирование неравномерного тренда снижения IgG антител при дальнейшем наблюдении этой группы в течение года. Возможно, в группе с неравномерным трендом снижения IgG антител происходила

повторная экспозиция вируса SARS-CoV-2, что стимулировало более высокие титры антител и быструю элиминацию высокоавидных антител, приводило к снижению ИА через 7 месяцев после сероконверсии и способствовало повторному инфицированию SARS-CoV-2.

Динамика ИА IgG антител к SARS-CoV-2 у медицинских работников с лёгким течением COVID-19 имела следующие особенности: через 1 месяц после сероконверсии ИА был значительно выше, чем при бессимптомном течении, — от 35,0 до 80,0% в зависимости от типа гуморального иммунного ответа, через 4 месяца он снижался на 38,0–59,0% и через 7 месяцев составлял уже от 20,0 до 30,0% (см. рис. 2). Выявленные закономерности обуславливали формирование неравномерного и/или медленного тренда снижения IgG антител и сохранения IgM в течение 1–2 месяцев после перенесённой COVID-19 (см. рис. 2).

У перенёсших COVID-19 в среднетяжёлой форме через месяц после заболевания ИА был высоким у большей части обследованных медицинских работников — от 48,0

до 85,0% в зависимости от типа гуморального иммунного ответа, через 4 месяца после перенесённого заболевания он также снижался — на 38,0–56,0%, а через 7 месяцев после перенесённой COVID-19 у части обследуемых лиц постепенно снижался и составлял от 20,0 до 40,0%, т.е. был невысоким, а у другой части медицинских работников оставался высоким и сохранялся в диапазоне 55,0–59,0% (рис. 3). Нами выявлены следующие особенности изменения ИА у медицинских работников со среднетяжёлой формой COVID-19, которые в последующем оказывали влияние на формирование неравномерного тренда снижения IgG антител на фоне персистенции IgM (от 1 месяца и более), а в ряде случаев с отсутствием IgM антител (тренд G2M1, G2M2, G0M0); через 7 месяцев после перенесённой COVID-19 у ряда лиц сохранялись высокие значения ИА пула IgG антител (от 50,0 до 58,0%) в отличие от лёгкого и бессимптомного течения COVID-19, а у части медицинских работников было выявлено значительное снижение

ИА IgG антител через 7 месяцев после перенесённого заболевания (ИА от 20,0 до 34,0%), что приводило в последующем к формированию либо быстрого тренда снижения IgG антител (G1M2), либо медленного тренда снижения IgG антител (G0M1) на фоне персистенции IgM антител от 1 месяца и более (см. рис. 3).

В группе медицинских работников, перенёвших COVID-19 повторно в течение 7 месяцев наблюдения, через 1 месяц после перенесённой COVID-19 формировался пул антител с низким ИА в группах с различным типом иммунного ответа, который повышался через 4 месяца (после перенесённой инфекции между первой и второй точкой исследования) и сохранялся через 7 месяцев на высоких значениях — от 43,0 до 65,0%.

Нежелательные явления

Отсутствовали.

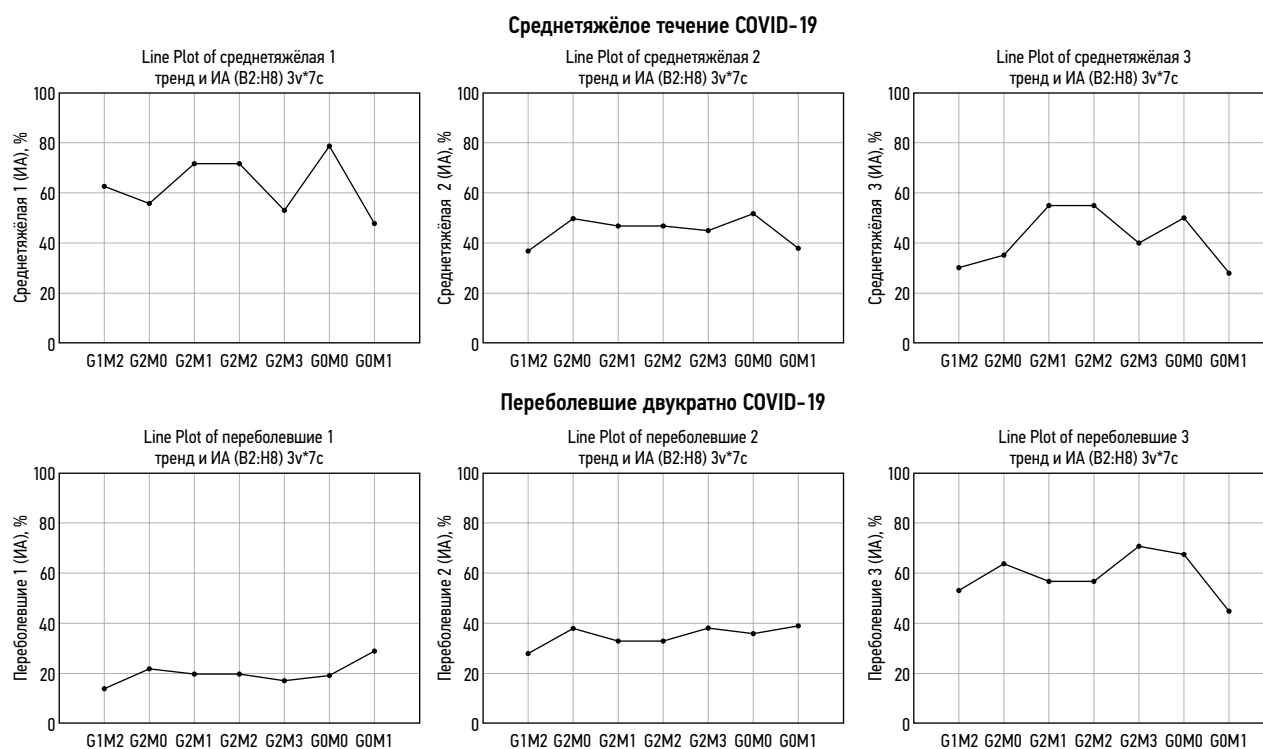


Рис. 3. Динамика индекса avidности IgG к SARS-CoV-2 у медицинских работников со среднетяжёлым течением и у переболевших COVID-19 повторно в зависимости от типа гуморального иммунного ответа, выраженного в трендах. По оси абсцисс: тренд иммунного ответа: G1M1 — быстрый тренд снижения IgG с сохранением IgM в течение 1–2 месяцев с последующим быстрым снижением; G2M0 — неравномерный тренд снижения IgG, при этом IgM в сыворотке крови не выявлялись; G2M1 — неравномерный тренд снижения IgG с сохранением IgM в течение 1–2 месяцев; G2M2 — неравномерный тренд снижения IgG с сохранением IgM в сыворотке крови на протяжении 3 и более месяцев; G2M3 — неравномерный тренд снижения IgG с сохранением IgM до 1 месяца; G0M0 — медленный тренд снижения титра IgG, при котором IgM в сыворотке крови не выявлялись; G0M1 — медленный тренд снижения титра IgG с сохранением IgM в течение 1–2 месяцев. По оси ординат: индекс avidности (%).

Fig. 3. Line plot. Dynamics of the avidity index of IgG to SARS-CoV-2 in medical workers with moderate disease and in those who have recovered from COVID-19 again, depending on the type of humoral immune response expressed in trends. On the X-axis: trend of the immune response: G1M1 — rapid trend of decrease in IgG, retention of IgM for 1–2 months. Followed by a rapid decline; G2M0 — an uneven trend of decreasing IgG, while IgM was not detected in the blood serum; G2M1 — uneven trend of decrease in IgG, persistence of IgM for 1–2 months; G2M2 — uneven trend of decrease in IgG with persistence of IgM in the blood serum for three or more months; G2M3 — uneven trend of decrease in IgG, with persistence of IgM for up to 1 month; G0M0 — slow trend of decreasing IgG titer in which IgM was not detected in the blood serum; G0M1 — a slow trend of decreasing IgG titer with persistence of IgM for 1–2 months. Y-axis: avidity index (%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Представленные в нашей работе данные показали, что avidность IgG антител к SARS-CoV-2 у медицинских работников зависит от тяжести перенесённого заболевания. Наиболее высокие показатели ИА выявлены в группе лиц, перенёвших среднетяжёлую форму COVID-19. У медицинских работников, перенёвших COVID-19 в бессимптомной и лёгкой форме, отмечены более низкие значения ИА.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, где было показано, что уровень специфического гуморального ответа на SARS-CoV-2 различается у разных пациентов в зависимости от тяжести перенесённого заболевания. В период реконвалесценции уровень специфического иммунитета постепенно снижается [14, 15].

Исследование также выявило, что через 7 месяцев после сероконверсии уровень IgG антител к SARS-CoV-2 снижался практически вдвое как при лёгкой, бессимптомной, так и при среднетяжёлой форме инфекции. Если при лёгкой и бессимптомной формах наблюдалось параллельное снижение ИА и титра IgG антител, то при среднетяжёлой форме рост титра антител сопровождался снижением их avidности через 4 месяца после перенесённой инфекции. Возможно, это связано с элиминацией высокоавидных антител, нейтрализующих вирус при высокой вирусной нагрузке, которая обусловлена поражением нижних дыхательных путей и других тропных органов [16, 17].

Подобные данные были получены и в других исследованиях, которые показали, что уровень IgG антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 постепенно снижается, причём более интенсивно в группе лиц, сформировавших высокий уровень антител, чем в группе с низким уровнем гуморального ответа. Через 9 месяцев от перенесённой COVID-19 снижение замедляется, и уровень антител выходит на плато, а не исчезает совсем [18–20]. Интересно, что после таких хорошо изученных вирусных инфекций, как корь или краснуха, avidность антител через 6–12 месяцев после заболевания достигает 90% и даже выше, а после COVID-19 на тех же сроках — всего 49,9% с максимальным значением 68,1% [21].

В группе медицинских работников, перенёвших COVID-19 повторно, исходно низкие показатели ИА и титров антител нарастали параллельно, при этом ИА через 7 месяцев не снижался, а сохранялся высоким. Возможно, в условиях продолжающейся пандемии резкое повышение уровня антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 при повторном инфицировании и формировании прорывного иммунитета означает, что количества антител не хватило для отражения атаки мутировавшего вируса

SARS-CoV-2, и свидетельствует о дополнительном включении механизмов формирования высокоавидных антител. Повышение avidности антител также свидетельствует о дополнительных перестройках в антигенраспознающих участках антител [12].

Полученные результаты согласуются с данными исследования у переболевших и реинфицированных SARS-CoV-2 [22], где было показано, что ИА коррелирует с тяжестью повторного заболевания. В группе больных с лёгким течением и реинфицированных медиана ИА была достоверно выше, чем у лиц с первичным инфицированием (82,3 против 37,1%; $p < 0,0001$). В то же время у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и реинфицированных по-прежнему наблюдались низкоавидные антитела (медиана ИА 28,4 против 25% у первично инфицированных, разница недостоверна, $p > 0,05$) [22]. Эти данные позволяют сделать предположение, что наличие низкоавидных IgG антител к RBD при реинфекции является негативным прогностическим фактором, существенно повышающим риск развития тяжёлой формы COVID-19.

Повышенный риск инфицирования для людей, продуцирующих антитела с более низкой avidностью, был показан в ранее проведённых исследованиях для других заболеваний — цитомегаловирусной инфекции, лихорадки денге, респираторно-синцитиального вируса, кори [2].

Уровень гуморального иммунитета у обследуемых медицинских работников в нашем исследовании различается, что может быть обусловлено активной циркуляцией вируса SARS-CoV-2 и высоким риском инфицирования во временном инфекционном госпитале в условиях продолжающейся пандемии. Дополнительное стимулирующее влияние на иммунную систему оказывают активная мутация вируса и смена штаммов, что в дальнейшем может приводить к повторному инфицированию [13]. Изменение avidности имеет определённый молекулярно-генетический паттерн, связанный с регуляцией генов иммунного ответа, которому присущи свои индивидуальные особенности. С этим, вероятно, и связано формирование в последующем разных трендов развития гуморального иммунного ответа, которые в нашем исследовании характеризовались неравномерным снижением IgG антител и сохранением IgM антител в течение более чем 1 месяца.

Ограничения исследования

Исследование лимитировано тремя временными точками определения avidности антител, которые проведены в ранний период реконвалесценции COVID-19. Целесообразно продолжение изучения дальнейшей динамики гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Кроме того, при планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать

полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований расширяют представление о механизмах формирования гуморального иммунного ответа и изменения avidности IgG антител против SARS-CoV-2 в группе риска. Формирование различных типов гуморального иммунного ответа обусловлено активной циркуляцией вируса SARS-CoV-2 в условиях продолжающейся пандемии, высоким риском инфицирования во временном инфекционном госпитале в связи с дополнительной антигенной стимуляцией, а также динамикой продукции антител с разной степенью avidности. После перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 уровень гуморального иммунитета может снижаться в первые полгода и различаться в зависимости от степени тяжести инфекции. Полученные данные могут быть полезны в оценке иммунной защиты против SARS-CoV-2 и принятии решения об иммунореабилитации и ревакцинации против COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 2. С. 4–12. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
2. Кудряшова А.М., Мануйлов В.А., Мурзина А.А., и др. Динамика матурации avidности IgG-антител к RBD SARS-CoV-2 в зависимости от срока и типа иммунизации // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1. С. 67–74. doi: 10.15789/2220-7619-DIM-2049
3. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Популяционный иммунитет к SARS-COV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19 // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 5. С. 62–71. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
4. Bauer G. The potential significance of high avidity immunoglobulin G (IgG) for protective immunity towards SARS-CoV-2 // Int J Infect Dis. 2021. Vol. 106. P. 61–64. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.061
5. Underwood P.A. Problems and pitfalls with measurement of antibody affinity using solid phase binding in the ELISA // J Immunol Methods. 1993. Vol. 164, N 1. P. 119–130. doi: 10.1016/0022-1759(93)90282-c
6. Dauner J., Pan Y., Hildesheim A., et al. Development and application of a GuHCl-modified ELISA to measure the avidity of anti-HPV L1 VLP antibodies in vaccinated individuals // Mol Cell Probes. 2012. Vol. 26, N 2. P. 73–80. doi: 10.1016/j.mcp.2012.01.002
7. Dimitrov J., Lacroix-Desmazes S., Kaveri V. Important parameters for evaluation of antibody avidity by immunosorbent assay // Anal Biochem. 2011. Vol. 418, N 1. P. 149–151. doi: 10.1016/j.ab.2011.07.007
8. Benner S.E., Patel E.U., Laeyendecker O., et al. SARS-CoV-2 antibody avidity responses in COVID-19 patients and convalescent plasma donors // J Infect Dis. 2020. Vol. 222, N 12. P. 1974–1984. doi: 10.1093/infdis/jiaa581
9. Tang J., Grubbs G., Lee Y., et al. Impact of convalescent plasma therapy on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antibody profile in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients // Clin Infect Dis. 2022. Vol. 74, N 2. P. 327–334. doi: 10.1093/cid/ciab317
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 6 (28.04.2020). 2020. 165 с.
11. Piccoli L., Park Y., Tortorici M, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology // Cell. 2020. Vol. 183, N 4. P. 1024–1042.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037
12. Топтыгина А.П., Афридонова З.Э., Закиров Р.Ш., Семикина Е.Л. Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1. С. 55–66. doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009
13. Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Хакимов Н.М., и др. Особенности гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023. Т. 22, № 1. С. 13–21. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-13-21

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.Д. Решетникова — дизайн исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, анализ данных, написание текста и редактирование статьи; Ю.А. Турин — выполнение лабораторных исследований, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Агафонова — выполнение лабораторных исследований; Р.С. Фассахов — курирование работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.D. Reshetnikova — designed the study, analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; Yu.A. Turin — performed experiments; E.V. Agafonova — performed experiments; R.S. Fassakhov — oversaw the project.

14. Lynch K.L., Whitman J.D., Laccianenta N.P., et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity // *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 72, N 2. P. 301–308. doi: 10.1093/cid/ciaa979
15. Stephens D.S., McElrath M.J. COVID-19 and the path to immunity // *JAMA*. 2020. Vol. 324, N 13. P. 1279–1281. doi: 10.1001/jama.2020.16656
16. Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection // *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 2251. doi: 10.1038/s41467-020-16256-y
17. Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, N 6. P. 845–848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
18. Андреев И.В., Нечай К.О., Андреев А.И., и др. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 // *Иммунология*. 2022. Т. 43, № 1. С. 18–32. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32
19. Nordström P., Ballin M., Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: A retrospective, total population cohort study in Sweden // *Lancet Infect Dis*. 2022. Vol. 22, N 6. P. 781–790. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00143-8
20. Turner J.S., Kim W., Kalaidina E., et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7867. P. 421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
21. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори // *Инфекция и иммунитет*. 2013. Т. 3, № 3. С. 243–250. doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-243-250
22. Manuylov V., Burgasova O., Borisova O., et al. Avidity of IgG to SARS-CoV-2 RBD as a prognostic factor for the severity of COVID-19 reinfection // *Viruses*. 2022. Vol. 14, N 3. P. 617. doi: 10.3390/v14030617

REFERENCES

1. Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, et al. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
2. Kudryashova AM, Manuylov VA, Murzina AA, et al. Dynamics in maturation of SARS-CoV-2 RBD-specific IgG antibody avidity depending on immunization timeframe and type. *Russ J Infection Immunity*. 2023;13(1):67–74. doi: 10.15789/2220-7619-DIM-2049
3. Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, et al. Herd immunity of SARS-CoV-2 among the population of Kalinigrad region amid the COVID-19 epidemic. *J Infectology*. 2020;12(5):62–71. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
4. Bauer G. The potential significance of high avidity immunoglobulin G (IgG) for protective immunity towards SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2021;106:61–64. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.061
5. Underwood PA. Problems and pitfalls with measurement of antibody affinity using solid phase binding in the ELISA. *J Immunol Methods*. 1993;164(1):119–130. doi: 10.1016/0022-1759(93)90282-c
6. Dauner J, Pan Y, Hildesheim A, et al. Development and application of a GuHCl-modified ELISA to measure the avidity of anti-HPV L1 VLP antibodies in vaccinated individuals. *Mol Cell Probes*. 2012;26(2):73–80. doi: 10.1016/j.mcp.2012.01.002
7. Dimitrov J, Lacroix-Desmazes S, Kaveri V. Important parameters for evaluation of antibody avidity by immunosorbent assay. *Anal Biochem*. 2011;418(1):149–151. doi: 10.1016/j.ab.2011.07.007
8. Benner SE, Patel EU, Laeyendecker O, et al. SARS-CoV-2 antibody avidity responses in COVID-19 patients and convalescent plasma donors. *J Infect Dis*. 2020;222(12):1974–1984. doi: 10.1093/infdis/jiaa581
9. Tang J, Grubbs G, Lee Y, et al. Impact of convalescent plasma therapy on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antibody profile in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):327–334. doi: 10.1093/cid/ciab317
10. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6. (28.04.2020). 2020. 165 p. (In Russ).
11. Piccoli L, Park Y, Tortorici M, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *Cell*. 2020;183(4):1024–1042.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037
12. Топтыгина А.П., Афронова З.Е., Закиров Р.Ш., Семкина Е.Л. Maintaining immunological memory to the SARS-CoV-2 virus during COVID-19 pandemic. *Russ J Infection Immunity*. 2023;13(1):55–66. doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009
13. Reshetnikova ID, Agafonova EV, Khakimov NM, et al. Features of the formation of seroprevalence to SARS-CoV2 in the population of the republic of tatarstan during the spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(1):13–21. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-13-21
14. Lynch KL, Whitman JD, Laccianenta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis*. 2020;72(2):301–308. doi: 10.1093/cid/ciaa979
15. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the path to immunity. *JAMA*. 2020;324(13):1279–1281. doi: 10.1001/jama.2020.16656
16. Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):2251. doi: 10.1038/s41467-020-16256-y
17. Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845–848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
18. Андреев И.В., Нечай К.О., Андреев А.И., и др. Post-vaccination and post-infection humoral immune response to the SARS-CoV-2 infection. *Immunologiya*. 2022;43(1):18–32. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32
19. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: A retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(6):781–790. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00143-8
20. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021;595(7867):421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
21. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алишкин В.А. Peculiarities of specific humoral measles immune response. *Russ J Infection Immunity*. 2013;3(3):243–250. doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-243-250
22. Manuylov V, Burgasova O, Borisova O, et al. Avidity of IgG to SARS-CoV-2 RBD as a prognostic factor for the severity of COVID-19 reinfection. *Viruses*. 2022;14(3):617. doi: 10.3390/v14030617

ОБ АВТОРАХ

* **Решетникова Ирина Дмитриевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 420015, Республика Татарстан, Казань,
ул. Большая Красная, д. 67;
ORCID: 0000-0002-3584-6861;
eLibrary SPIN: 3255-0088;
e-mail: reshira@mail.ru

Тюрин Юрий Александрович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2536-3604;
eLibrary SPIN: 5089-5565;
e-mail: tyurin.yurii@yandex.ru

Агафонова Елена Валентиновна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4411-8786;
eLibrary SPIN: 4897-1326;
e-mail: agafono@mail.ru

Фассахов Рустэм Салахович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9322-2689;
eLibrary SPIN: 1748-7760;
e-mail: farrus@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Irina D. Reshetnikova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 67 Bolshaya Krasnaya street, 420015 Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-3584-6861;
eLibrary SPIN: 3255-0088;
e-mail: reshira@mail.ru

Yuri A. Tyurin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-2536-3604;
eLibrary SPIN: 5089-5565;
e-mail: tyurin.yurii@yandex.ru

Elena V. Agafonova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-4411-8786;
eLibrary SPIN: 4897-1326;
e-mail: agafono@mail.ru

Rustem S. Fassakhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-9322-2689;
eLibrary SPIN: 1748-7760;
e-mail: farrus@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author