

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

В.С. Федоров, О.Н. Иванова, И.Л. Карпенко, А.В. Иванов

Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины,
Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, Российская Федерация

Настоящий краткий обзор посвящен анализу литературы о гуморальном и Т-клеточном иммунитете к новой коронавирусной инфекции. Представлены современные данные о белках вируса, на которые вырабатываются антитела, о типах иммуноглобулинов и их роли в защите от инфекции, о длительности гуморального иммунного ответа. Кроме того, сделан краткий анализ статуса Т-клеточного иммунитета при COVID-19 и оценен его вклад в нейтрализацию вируса. Обобщенные данные, демонстрирующие сохранение как гуморального, так и Т-клеточного иммунитета после болезни в течение полугода и более, крайне востребованы профессиональным сообществом для обоснованного принятия решений о мониторинге популяционного иммунитета, выбора времени для (ре)вакцинации и отбора параметров выбора наиболее оптимальной вакцины. Тем не менее выявлен ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коронавирус; SARS-CoV-2; иммунитет; антитела; Т-клеточный иммунитет.

Для цитирования: Федоров В.С., Иванова О.Н., Карпенко И.Л., Иванов А.В. Иммунный ответ на новую коронавирусную инфекцию. *Клиническая практика*. 2021;12(1):33–40. doi: 10.17816/clinpract64677

Поступила 15.01.2021

Принята 19.02.2021

Опубликована 01.04.2021

THE IMMUNE RESPONSE TO THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

V.S. Fedorov, O.N. Ivanova, I.L. Karpenko, A.V. Ivanov

Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine,
Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current knowledge on the humoral and T-cell immunity to the novel coronavirus infection. A special attention is paid to the viral proteins that induce production of antibodies, different types of immunoglobulins and their role in the protection against the virus as well as to the duration of the humoral immune response. In addition, a concise analysis of the T-cell immunity status during COVID-19 and its input into the antiviral defense is presented. The collected data demonstrating preservation of both the humoral and T-cell immunity are urgently needed in the medical professionals' community for evidence-based decisions on the immunity monitoring, estimation of (re)vaccination time, as well as for knowing the factors that should be considered while choosing the most effective vaccine. Finally, several directions for the future research are pointed out.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; immunity; antibodies; T-cell response.

For citation: Fedorov VS, Ivanova ON, Karpenko IL, Ivanov AV. The Immune Response to the Novel Coronavirus Infection. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):33–40. doi: 10.17816/clinpract64677

Submitted 15.01.2021

Revised 19.02.2021

Published 01.04.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусы являются оболочечными вирусами, геном которых представлен (+)-цепью РНК [1, 2]. Это самые большие вирусы среди всех РНК-содержащих вирусов. Семейство Coronaviridae состоит из двух подсемейств, основное из которых — Orthocoronaviridae — подразделяется на четыре рода: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы.

Относящиеся к ним патогены могут заражать человека и других млекопитающих, птиц и амфибий. К альфа-коронавирусам относятся давно известный 229Е и открытый к 2003 г. NL63, которые заражают человека и вызывают острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) [2]. Среди бета-коронавирусов можно выделить классический OC43 и обнаруженный в начале 2000-х годов HCoV1, так

же вызывающие ОРВИ. Кроме того, именно к этому роду относят появившиеся в 2002 и 2012 гг. вирусы, вызывающие острый респираторный синдром (SARS-CoV) и обнаруженный в 2012 г. их ближневосточный аналог (MERS-CoV) [1]. Эти инфекции очень похожи на коронавирусы летучих мышей и пришли в человеческую популяцию через промежуточные виды — цивет, панголин и верблюдов соответственно [3]. Все эти три вируса являются высокоопасными для людей: смертность при инфицировании ими составляет от 0,5–2% в случае SARS-CoV-2 до 30% при MERS-CoV [1]. Вызванные SARS-CoV и MERS-CoV вспышки закончились в течение нескольких месяцев, тогда как возникший в конце 2019 г. новый коронавирус очень быстро распространился в мире, вызвав пандемию: по оценкам, на конец марта 2021 г. количество инфицированных составляет почти 129 млн человек, более 2,8 млн из них погибло [4].

Несмотря на крайне интенсивные поиски противовирусных препаратов прямого действия, т.е. блокирующих репликацию самого патогена, в клинической практике есть лишь несколько веществ для терапии (ремдесивир [5–7], фавипиравир [8, 9] и др. [5]), причем их эффективность до сих пор неоднозначна. Именно поэтому наиболее перспективным направлением борьбы с новой коронавирусной инфекцией является создание профилактических вакцин. На данный момент в России для клинического использования одобрены три вакцины: основанная на аденовирусных векторах Гам-КОВИД-Вак, представляющий собой инактивированные вирионы КовиВак и ЭпиВакКорона, имеющая три пептида-фрагмента белка Spike совместно с белком нуклеокапсида в качестве носителя. За пределами России используются как аналоги данных вакцин, так и мРНК вакцины, созданные компаниями Pfizer-Biontech и Moderna.

Геномная РНК нового коронавируса (SARS-CoV-2) и родственных ему вирусов состоит примерно из 30 тыс. нуклеотидов и содержит как минимум 14 отдельных и частично пересекающихся рамок считывания [10], кодирующих по крайней мере 15 белков [11]. Среди них можно выделить белки оболочки: Spike (отвечает за взаимодействие с рецептором на поверхности клеток), N (образует нуклеокапсид), мембранный (M) и поверхностный (E) белки. Многие как структурные, так и неструктурные белки вируса являются сильными иммуногенами [12], однако в диагностике концентрируются исключительно на антителах к белкам нуклеокапсида и Spike. В случае последнего часто определяют антитела к его

индивидуальным фрагментам S1 и S2, которые образуются в процессе протеолиза Spike, а также домену фрагмента S1, отвечающего за взаимодействие с рецептором (receptor binding domain, RBD). Считается, что большая часть антител к RBD и фрагменту S1 является защитной (нейтрализующей), так как они блокируют связывание вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и проникновение вируса в клетки, тогда как антитела к белку нуклеокапсида не обладают такой функцией и потому имеют исключительно диагностическое значение (как было четко показано ранее для SARS-CoV [13]).

Настоящий краткий обзор суммирует современные представления о проценте и времени сероконверсии пациентов после болезни и иммунизации и длительности иммунного ответа на вирус и его антигены. Эта информация крайне важна для принятия решений о мониторинге иммунитета у пациентов, определения времени (ре)вакцинации и выявления групп риска.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ К SARS-COV И MERS-COV: НА ЧТО МЫ МОГЛИ НАДЕЯТЬСЯ

Когда SARS-COV-2 начал активно распространяться и появились первые переболевшие пациенты, тут же возник вопрос о длительности иммунитета к этой инфекции. Для ответа на него были заново систематизированы данные по исследованию иммунного ответа для родственных SARS-CoV и MERS-CoV, показавшие, что уровни антител остаются высокими по крайней мере в течение 1–2 лет [14, 15]. К концу третьего года антитела могут исчезать, по разным данным, в 44% [14, 16] и почти в 100% [17] случаев. Отсюда был сделан вывод о вероятном сохранении иммунитета людей по крайней мере в течение 2–3 лет после болезни. Однако нельзя не заметить, что большинство таких работ не включало определение титров нейтрализующих, т.е. защитных, антител.

СЕРОКОНВЕРСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Считается, что гуморальный иммунный ответ на белки SARS-CoV-2 вносит основной вклад в защиту от инфекции и выздоровление пациента. Именно поэтому в короткий срок наиболее продвинутыми направлениями в исследованиях стали создание различных тест-систем на разные типы иммуноглобулинов, изучение кинетики их появления и исчезновения, а также вклада в нейтрализацию вируса и поиск детерминант легкого/тяжелого течения.

У пациентов с COVID-19 появляются антитела к различным белкам вируса: белку Spike, его доменам S1 и S2, а также рецепторсвязывающему домену (RBD) [18], белку нуклеокапсида, Nsp8 [19], а также рамкам считывания ORF6-10 [20]. Однако большинство исследователей концентрируется на белках N и S и фрагментах последнего.

Данные о времени появления антител различных классов достаточно противоречивы. Так, сероконверсия у многих пациентов часто происходит к концу первой недели от появления симптомов [21], и в среднем к 10–12-му дню детектируются иммуноглобулины (Ig) классов M и G [22]. Другие группы оценивают время появления антител иначе: например, L. Guo и соавт. [23] наблюдали, что медианное время сероконверсии по IgG составляет 18 дней, по иммуноглобулинам других классов — всего пять. Различия в результатах могут быть связаны с разной чувствительностью использованных тест-систем и с тяжестью протекания самой инфекции. Так, имеются данные как о заметно более раннем [24], так и позднем [25] появлении IgG к антигенам вируса у пациентов в тяжелом и критическом состоянии по сравнению с пациентами с более мягким течением болезни. Кроме того, продемонстрировано, что использование высокочувствительных тест-систем позволяет детектировать антитела различных классов у части пациентов уже на 2–4-е сутки от появления симптомов болезни [26]. Считается, что оптимальной является детекция IgG к RBD (чувствительность 89–96%) [27–29] или белку нуклеокапсида (чувствительность 99%) [27], тогда как, по сообщениям ряда групп авторов, чувствительность IgM к этим антигенам может быть существенно ниже, составляя 61 и 15,6%, соответственно (напр., [27]). С одной стороны, эти данные ставят под сомнение целесообразность измерения уровней IgM и IgA при исследовании иммунитета к новой коронавирусной инфекции. С другой стороны, известно, что у единичных пациентов может появляться лишь один тип антител [29].

Диагностика многих острых вирусных инфекций основана на определении IgM и/или IgA, которые образуются заметно раньше, чем IgG, и исчезают почти сразу после выздоровления пациента. Однако в случае COVID-19 они могут появляться практически одновременно с IgG [22, 26]. Хотя их титры через месяц после проявления заболевания начинают заметно снижаться [30], антитела могут сохраняться у заметного числа пациентов в течение продолжительного времени. Например, у паци-

ентов через 30 недель после заболевания IgM исчезали, то у 25% из них сохранялись детектируемые уровни IgA [31]. Детальный анализ A. Iyer и соавт. [32] показал, что среднее время обнаружения IgA к RBD составляет 71 день, а IgM — 49 дней. Иммуноглобулины класса A также достоверно определяются в слюне по крайней мере в течение 2,5 мес [33]. Из этого следует вывод, что человек, у которого обнаружены IgA и/или IgM, не может автоматически считаться больным и тем более заразным.

РОЛЬ АНТИТЕЛ В ПРОТЕКАНИИ COVID-19 И ЗАЩИТЕ ОТ ИНФЕКЦИИ

За последний год накоплено много данных о корреляции уровней определенных иммуноглобулинов к антигенам вируса с течением COVID-19 у пациента. Ряд авторов выявил повышенные уровни IgG к RBD у людей с тяжелым течением болезни по сравнению с болезнью средней/слабой тяжести [34, 35], хотя в других исследованиях таких различий не отмечали [36]. Сходное повышение было опубликовано и для IgA [18]. У пациентов с бессимптомной или мягкой формой COVID-19 также часто наблюдаются более высокие уровни IgG к Spike, чем к белку нуклеокапсида, и наоборот [37]. Кроме того, неблагоприятный прогноз может быть связан не только с нарушенной продукцией антител в целом, но с измененным спектром узнаваемых ими эпитопов. Например, S. Ravichandran и соавт [18] установили, что у погибших пациентов значительная часть антител к белку Spike узнавала C- и N-концевые фрагменты доменов S1 и S2, тогда как к RBD антитела не образовывались. Наконец, процесс выздоровления пациента сопровождается усилением аффинности антител к белку Spike [18, 38], из-за чего изменения титра нейтрализующих антител могут не совпадать с изменениями титра тотальных антител анализируемого класса [37].

Отдельная задача состояла в определении антител, которые являются нейтрализующими. Уже четко понятно, что защитными являются антитела, узнающие RBD, что подтверждается корреляцией титров нейтрализующих и анти-RBD иммуноглобулинов [39]. При этом остается не совсем понятным, какой из типов антител (IgG, IgM, IgA) вносит наибольший вклад в защиту от инфекции и выздоровление пациента. С одной стороны, защита пациента после болезни или вакцинации имеет место в течение долгого времени, т.е. после исчезновения IgA и IgM. С другой стороны, у реконвалесцентов, у которых обнаруживаются лишь IgG, нейтрализу-

ющие свойства сыворотки ниже [40]. Корреляция титра нейтрализующей активности плазмы крови не только с IgG, но и с IgM/IgA позволяет сделать вывод о положительном эффекте диверсификации антител на потенциально защитные свойства организма [41, 42]. Показано также, что падение титров IgM сопровождается снижением уровня нейтрализации [43]. В элегантной работе группы Wang и соавт. [44] установлено, что наиболее высокой нейтрализующей активностью обладают димеры IgA, тогда как активность IgG составляет в 7,5 раз ниже. Наконец, ряд исследователей считают сравнимыми активность IgM и IgA [45].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Новая коронавирусная инфекция распространилась в Китае в январе-марте 2020 г., а в Европе и в Северной Америке — лишь с середины весны прошлого года. Соответственно, современные оценки длительности гуморального иммунного ответа ограничены сравнительно небольшим периодом наблюдения пациентов. Однако и данные за эти месяцы достаточно противоречивы: так, показано сохранение антител к белку Spike и его фрагментам в течение 6–8–10 мес с момента заболевания [31, 46–48]. В то же время титры антител к белку нуклеокапсида являются менее стойкими: они часто падают уже за несколько месяцев [49, 50].

Данные о кинетике изменения уровней защитных антител в крови достаточно противоречивы. С одной стороны, группа из Китая показала сохранение нейтрализующей активности в крови в течение 10 мес [51], а авторы из Великобритании наблюдали очень быстрое падение уровня нейтрализующих антител в плазме крови переболевших пациентов [29]. Объяснений этим различиям пока нет.

Наконец, необходимо отметить, что даже при падении уровней самих антител в крови переболевших и привитых пациентов, у них могут сохраняться В-клетки памяти, которые способны быстро вырабатывать защитные иммуноглобулины при новом контакте с патогеном. Такие клетки образуются достаточно быстро после выздоровления [52] и обнаруживаются через 6–8 мес [30].

Т-КЛЕТОЧНЫЙ ОТВЕТ

Т-клеточный иммунитет также является объектом исследования различных групп. К настоящему моменту четко показано, что у переболевших но-

вой коронавирусной инфекцией появляются CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты [53], активируемые структурными (Spike, M, S, ORF3a) и неструктурными (ORF7/8, Nsp7, Nsp13) белками [54, 55]. По современным данным, наиболее сильный ответ возникает к мембранному (M) белку вируса [56]. Среди вирусспецифических клеток можно выделить Oх40+ CD137+ CD4+, CD69+ CD137+ CD8+ и цитокинпродуцирующие CD4+ Т-лимфоциты [57, 58]. Группа М. Погорелого на примере двух пациентов с легкой формой инфекции показала, что специфичные D4+ и CD8+ клоны появляются быстро после инфицирования, и после их кратковременной пролиферации у многих клонов появляется фенотип клеток памяти [53]. Примечательно, что некоторые из них были впоследствии обнаружены и у не болевших. Сходные данные были получены группой Г. Ефимова, исследовавшей репертуар рецепторов Т-клеток и показавшей наличие CD4+ и CD8+ Т-клеток, узнающих белок Spike, у пациентов, не сталкивавшихся с вирусом [59]. Возможным объяснением этому может быть узнавание данными клонами мотивов белков других, сезонных, коронавирусов. Это подтверждается данными об узнавании Т-клетками у 5,4% пациентов, переболевших SARS-CoV-2, антигенов HKU1, 229E, NL63 и OC43 вирусов [60].

До сих пор не полностью понятен вклад Т-клеточного иммунитета в защиту от инфекции. Так, имеются наблюдения, что появление Т-клеток, секретирующих IFN- γ , у больных коррелирует с более мягким течением COVID-19 и более быстрым исчезновением вируса у пациентов [54, 58, 61]. Показано также, что у пациентов с симптомами COVID-19 уровни CD4+ клеток, специфичных к белкам вируса, выше, чем у пациентов с асимптоматичным течением болезни [62]. Кроме того, на когорте медицинских работников продемонстрировано, что коронавирусная инфекция может протекать без сероконверсии, но с выраженным Т-клеточным ответом [61]. В пользу значительного вклада данного типа иммунитета в защиту от инфекции говорит и случай длительной (более 87 дней) виремии у пациента с иммунодефицитом, у которого был нарушен CD8+ ответ при сохранении нормального гуморального и CD4+ ответа [63]. Нарушенный CD8+ ответ характерен также для пациентов в критическом состоянии [64]. На мышинной модели коронавирусной инфекции подтверждено, что CD4+ и CD8+ ответ защищает животных от тяжелого течения инфекции, причем лимфоциты действительно

способны лизировать инфицированные клетки [65, 66]. Еще одним косвенным подтверждением вклада Т-клеточного иммунитета в защиту от инфекции является нарушение CD8+ ответа у пожилых (старше 80 лет) пациентов [67]. В то же время имеются и противоположные данные. Так, С. Thieme и соавт. [56] не нашли корреляции между кинетикой появления вирусспецифичных Т-клеток и их уровнями, с одной стороны, и временем исчезновения инфекции и тяжестью ее протекания — с другой.

Хотя с момента появления инфекции прошло сравнительно мало времени, уже понятно, что Т-клеточный ответ сохраняется в течение по крайней мере 8 мес [57, 58]. Однако, учитывая сходство новой коронавирусной инфекции с SARS-CoV-2, можно надеяться и на сохранение иммунитета минимум до 6 лет — периода, когда могут исчезать В-клетки памяти и антитела [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показано в настоящем обзоре, за последний год получено много данных о механизмах гуморального и Т-клеточного иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию, созданы эффективные клинические и лабораторные тест-системы для его мониторинга и внедрены в широкую практику различные типы профилактических вакцин. На примере стран с широким охватом вакцинации (таких как Израиль) уже четко видно, что появление популяционного иммунитета существенно снижает количество новых случаев инфекции и гибели пациентов от нее. В то же время многие важные аспекты остаются невыясненными. Во-первых, нет четкого понимания того, какие уровни антител различных классов к белку Spike и его фрагментам защищают от инфицирования (причем при контакте с различными дозами вируса) и от дальнейшей передачи инфекции. Уже понятно, что само наличие антител класса G не является 100% защитой от инфекции, что ясно видно из динамики инфицирования людей, вакцинированных Спутником V [69]. Имеются и примеры повторного заражения пациентов с нормальным гуморальным иммунным ответом [70].

Возможно, ответ на этот вопрос будет получен из сравнения данных о заболеваемости привитых данной вакциной и вакциной Ковивак, основанной на инактивированных вирионах, которая, скорее всего, будет вызывать меньшие уровни антител. Во-вторых, непонятной остается и длительность иммунного ответа на коронавирус, учитывая при-

веденные выше противоречивые данные различных групп. Таким образом, необходимо продолжать исследования динамики падения уровней антител различных классов к белку Spike у переболевших пациентов и привитых людей, а также оценить вклад в защиту В-клеток памяти, которые могут продуцировать специфические иммуноглобулины при новом контакте с инфекцией. В-третьих, актуальными остаются оценка роли Т-клеточного иммунитета в защите от инфекции и ее тяжелого течения, а также вопросы целесообразности внедрения тест-систем для ее оценки в практику мониторинга пациентов и вакцинированных лиц. В-четвертых, появление новых вариантов вируса ставит вопрос о возможном его ускользании от некоторых компонентов иммунного ответа и о соответствующем изменении принципов дизайна вакцин.

Очень быстрый прогресс в области исследования новой коронавирусной инфекции дает основание надеяться на получение в ближайшее время ответов на все поставленные вопросы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. 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).

Author contribution. The 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.

Источник финансирования. Работа была поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2019-1660).

Funding source. This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2019-1660).

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abdelrahman Z, Li MWang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza a respiratory viruses. *Front Immunol.* 2020;11:552909. doi: 10.3389/fimmu.2020.552909
2. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6
3. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
4. Worldometers [Internet]. COVID-19 Coronavirus Pandemic Cited [31.03.2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus>
5. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
6. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048–1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
8. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62–71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
9. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol.* 2021;166(3):949–954. doi: 10.1007/s00705-021-04956-9
10. Nelson CW, Ardern Z, Goldberg TL, et al. Dynamically evolving novel overlapping gene as a factor in the SARS-CoV-2 pandemic. *Elife.* 2020;9:e59633. doi: 10.7554/eLife.59633
11. Arya R, Kumari S, Pandey B, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol.* 2021;433(2):166725. doi: 10.1016/j.jmb.2020.11.024
12. Ogando NS, Dalebout TJ, Zevenhoven-Dobbe JC, et al. SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *J Gen Virol.* 2020;101(9):925–940. doi: 10.1099/jgv.0.001453
13. Qiu M, Shi Y, Guo Z, et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect.* 2005;7(5-6):882–889. doi: 10.1016/j.micinf.2005.02.006
14. Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(10):1562–1564. doi: 10.3201/eid1310.070576
15. Choe PG, Perera R, Park WB, et al. MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1079–1084. doi: 10.3201/eid2307.170310
16. Fan X, Zhou J, Bi X, et al. L-theanine suppresses the metastasis of prostate cancer by downregulating MMP9 and Snail. *J Nutr Biochem.* 2021;89:108556. doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108556
17. Cao WC, Liu W, Zhang PH, et al. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1162–1163. doi: 10.1056/NEJMc070348
18. Ravichandran S, Lee Y, Grubbs G, et al. Longitudinal antibody repertoire in “mild” versus “severe” COVID-19 patients reveals immune markers associated with disease severity and resolution. *Sci Adv.* 2021;7(10):eabf2467. doi: 10.1126/sciadv.abf2467
19. Wang X, Lam JY, Wong WM, et al. Accurate diagnosis of COVID-19 by a novel immunogenic secreted SARS-CoV-2 orf8 protein. *MBio.* 2020;11(5):e02431-20. doi: 10.1128/mBio.02431-20
20. Secchi M, Bazzigaluppi E, Brigatti C, et al. COVID-19 survival associates with the immunoglobulin response to the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6366–6378. doi: 10.1172/JCI142804
21. Sun J, Tang X, Bai R, et al. The kinetics of viral load and antibodies to SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1690 e1–1690 e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.043
22. Maine GN, Lao KM, Krishnan SM, et al. Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. *J Clin Virol.* 2020;133:104663 doi: 10.1016/j.jcv.2020.104663
23. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778–785. doi: 10.1093/cid/ciaa310
24. Munitz A, Edry-Botzer L, Itan M, et al. Rapid seroconversion and persistent functional IgG antibodies in severe COVID-19 patients correlates with an IL-12p70 and IL-33 signature. *Sci Rep.* 2021;11(1):3461. doi: 10.1038/s41598-021-83019-0
25. Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):6044. doi: 10.1038/s41467-020-19943-y
26. Semmler G, Traugott MT, Graninger M, et al. Assessment of S1, S2 and NCP-specific IgM, IgA, and IgG antibody kinetics in acute SARS-CoV-2 infection by a microarray and twelve other immunoassays. *J Clin Microbiol.* 2021;JCM.02890-20. doi: 10.1128/JCM.02890-20
27. Hansen CB, Jarlhelt I, Perez-Alos L, et al. SARS-CoV-2 antibody responses are correlated to disease severity in COVID-19 convalescent individuals. *J Immunol.* 2021;206(1):109–117. doi: 10.4049/jimmunol.2000898
28. Peterhoff D, Gluck V, Vogel M, et al. A highly specific and sensitive serological assay detects SARS-CoV-2 antibody levels in COVID-19 patients that correlate with neutralization. *Infection.* 2021;49(1):75–82. doi: 10.1007/s15010-020-01503-7
29. Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol.* 2020;5(12):1598–1607. doi: 10.1038/s41564-020-00813-8
30. Sherina N, Piralla A, Du L, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. *Med (N Y).* 2021;2(3):281–295 e284. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.001
31. Gluck V, Grobecker S, Tydykov L, et al. SARS-CoV-2-directed antibodies persist for more than six months in a cohort with mild to moderate COVID-19. *Infection.* 2021;1–8. doi: 10.1007/s15010-021-01598-6
32. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eabe0367. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367
33. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med.* 2021;13(577):eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223
34. Carsetti R, Zaffina S, Piano Mortari E, et al. Different innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection of asymptomatic, mild, and severe cases. *Front Immunol.* 2020;11(610300). doi: 10.3389/fimmu.2020.610300
35. Goh YS, Chavatte JM, Lim Jieling A, et al. Sensitive detection of total anti-Spike antibodies and isotype switching in asymptomatic and symptomatic individuals with COVID-19. *Cell Rep Med.* 2021;2(2):100193. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100193
36. Xiao T, Wang Y, Yuan J, et al. Early Viral Clearance and Antibody Kinetics of COVID-19 Among Asymptomatic Carriers. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:595773. doi: 10.3389/fmed.2021.595773

37. Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, 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
38. 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
39. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(12):2548–2558. doi: 10.1007/s00125-020-05284-4
40. Noval MG, Kaczmarek ME, Koide A, et al. Antibody isotype diversity against SARS-CoV-2 is associated with differential serum neutralization capacities. *Sci Rep*. 2021;11(1):5538. doi: 10.1038/s41598-021-84913-3
41. Rowntree LC, Chua BY, Nicholson S, et al. Robust correlations across six SARS-CoV-2 serology assays detecting distinct antibody features. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(3):e1258. doi: 10.1002/cti2.1258
42. Klingler J, Weiss S, Itri V, et al. Role of immunoglobulin M and A antibodies in the neutralization of severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Infect Dis*. 2021;223(6):957–970. doi: 10.1093/infdis/jiaa784
43. Gasser R, Cloutier M, Prevost J, et al. Major role of IgM in the neutralizing activity of convalescent plasma against SARS-CoV-2. *Cell Rep*. 2021;34(9):108790. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108790
44. Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, et al. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci Transl Med*. 2021;13(577):eabf1555. doi: 10.1126/scitranslmed.abf1555
45. Zohar T, Loos C, Fischinger S, et al. Compromised humoral functional evolution tracks SARS-CoV-2 mortality. *Cell*. 2020;183(6):1508–1519 e1512. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.052
46. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab004. doi: 10.1093/cid/ciab004
47. den Hartog G, Vos ER, van den Hoogen LL, et al. Persistence of antibodies to SARS-CoV-2 in relation to symptoms in a nationwide prospective study. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab172. doi: 10.1093/cid/ciab172
48. Figueiredo-Campos P, Blankenhaus B, Mota C, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset. *Eur J Immunol*. 2020;50(12):2025–2040. doi: 10.1002/eji.202048970
49. Wang Y, Li J, Li H, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107271. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107271
50. Kumar N, Bhartiya SSingh T. Duration of anti-SARS-CoV-2 antibodies much shorter in India. *Vaccine*. 2021;39(6):886–888. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.094
51. He Z, Ren L, Yang J, et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *Lancet*. 2021;397(10279):1075–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00238-5
52. Byazrova M, Yusubaliev G, Spiridonova A, et al. Pattern of circulating SARS-CoV-2-specific antibody-secreting and memory B-cell generation in patients with acute COVID-19. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(2):e1245. doi: 10.1002/cti2.1245
53. Minervina AA, Komech EA, Titov A, et al. Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T-cell memory formation after mild COVID-19 infection. *Elife*. 2021;10:e63502. doi: 10.7554/eLife.63502
54. Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. 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;34(6):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728
55. Kared H, Redd AD, Bloch EM, et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e145476. doi: 10.1172/JCI145476
56. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, et al. Robust T cell response toward spike, membrane, and nucleocapsid SARS-CoV-2 proteins is not associated with recovery in critical COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020;1(6):100092. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100092
57. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
58. Kang CK, Kim M, Lee S, et al. Longitudinal analysis of human memory T-Cell Response according to the severity of illness up to 8 months after SARS-CoV-2 infection. *J Infect Dis*. 2021;jiab159. doi: 10.1093/infdis/jiab159
59. Shomuradova AS, Vagida MS, Sheetikov SA, et al. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors. *Immunity*. 2020;53(6):1245–1257 e1245. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.004
60. Lee CH, Pinho MP, Buckley PR, et al. Potential CD8+ T Cell cross-reactivity against SARS-CoV-2 conferred by other Coronavirus strains. *Front Immunol*. 2020;11:579480. doi: 10.3389/fimmu.2020.579480
61. Then C, Bak A, Morisset A, et al. The N-terminus of the cauliflower mosaic virus aphid transmission protein P2 is involved in transmission body formation and microtubule interaction. *Virus Res*. 2021;198356. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198356
62. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol*. 2021. doi: 10.1038/s41590-021-00902-8
63. Turner JS, Day A, Alsoussi WB, et al. SARS-CoV-2 Viral RNA shedding for more than 87 days in an individual with an impaired CD8+ T Cell response. *Front Immunol*. 2020;11(618402). doi: 10.3389/fimmu.2020.618402
64. Kusnadi A, Ramirez-Suastegui C, Fajardo V, et al. Severely ill COVID-19 patients display impaired exhaustion features in SARS-CoV-2-reactive CD8(+) T cells. *Sci Immunol*. 2021;6(55):eabe4782. doi: 10.1126/sciimmunol.abe4782
65. Zhuang Z, Lai X, Sun J, et al. Mapping and role of T cell response in SARS-CoV-2-infected mice. *J Exp Med*. 2021;218(4):e20202187. doi: 10.1084/jem.20202187
66. Channappanavar R, Fett C, Zhao J, et al. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*. 2014;88(19):11034–11044. doi: 10.1128/JVI.01505-14
67. Westmeier J, Paniskaki K, Karakose Z, et al. Impaired cytotoxic CD8(+) T Cell response in elderly COVID-19 patients. *MBio*. 2020;11(5):e02243-20. doi: 10.1128/mBio.02243-20
68. Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol*. 2011;186(12):7264–7268. doi: 10.4049/jimmunol.0903490
69. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchepochalov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
70. Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1850. doi: 10.1093/cid/ciaa1850

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Иванов Александр Владимирович, в.н.с.;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 32; e-mail: aivanov@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 5776-5496;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5659-9679>

Соавторы:

Федоров Вячеслав Сергеевич, лаборант-
исследователь; e-mail: fedorovvyach@gmail.com

Иванова Ольга Николаевна, к.б.н., н.с.;
e-mail: olgaum@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3673-4714>

Карпенко Инна Леонидовна, к.х.н., с.н.с.;
e-mail: ilkzkil@gmail.com,
eLibrary SPIN: 1699-6450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9849-0447>

AUTHORS INFO

Alexander V. Ivanov, Head of the lab;
address: 32, Vavilov street, Moscow, 119991, Russia;
e-mail: aivanov@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 5776-5496;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5659-9679>

Vyacheslav S. Fedorov, Laboratory Research Assistant;
e-mail: fedorovvyach@gmail.com

Olga N. Ivanova, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate;
e-mail: olgaum@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3673-4714>

Inna L. Karpenko, Cand. Sci. (Chemical), Senior Research
Associate; e-mail: ilkzkil@gmail.com,
eLibrary SPIN: 1699-6450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9849-0447>