

© Коллектив авторов, 2023

Попов О.С.<sup>1,2</sup>, Сушенцева Н.Н.<sup>1</sup>, Полковникова И.А.<sup>1</sup>, Апалько С.В.<sup>1</sup>,  
Рудник А.Ю.<sup>1,3</sup>, Анисенкова А.Ю.<sup>1,2</sup>, Колесник С.В.<sup>4</sup>, Кудлай Д.А.<sup>5,6</sup>,  
Мосенко С.В.<sup>1,2</sup>, Щербак С.Г.<sup>1,2</sup>

## Влияние специфического Т-клеточного и гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 на выживаемость пациентов, впервые болеющих COVID-19

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района» Отдела здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, 197706, г. Сестрорецк, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 190013, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119435, г. Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

### Резюме

**Введение.** Эпидемия COVID-19 – крупнейшая пандемия в современной истории. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день официально зарегистрировано более 670 млн случаев заражения COVID-19, но, по мнению специалистов, реальное количество случаев COVID-19 значительно больше. Всеохватность пандемии вызвала необходимость самой массовой вакцинации в истории, но даже после начала кампании по вакцинации распространение заболевания радикально не уменьшилось. Всеобщая иммунизация популяции была выбрана в качестве одной из стратегий борьбы с пандемией. Одновременно с этим в научной литературе появляются противоречивые данные о влиянии специфического иммунитета на течение и исход заболевания.

**Цель** настоящего исследования – выяснить взаимосвязь между наличием специфического Т-клеточного и/или гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у COVID-наивных пациентов и исходом заболевания.

**Материал и методы.** Используя метод ELISpot, изучали наличие клеточного иммунитета к наиболее важным мишеням (S-, N-, M-белки) SARS-CoV-2 (дельта-вариант) у ранее наивных к вирусу пациентов ( $n = 97$ ). С помощью мультиплексного анализа было проведено качественное определение IgG к различным эпитопам SARS-CoV-2. Выделена подгруппа с более строгими критериями включения, чтобы минимизировать влияние коморбидности и возраста пациента на исход заболевания ( $n = 40$ ).

**Результаты.** На 8-й день заболевания у 100 % пациентов отсутствовал Т-клеточный иммунитет. Его формирование завершалось к 17-му дню заболевания. Выживаемость пациентов не зависела от наличия специфического гуморального и клеточного иммунитета против SARS-CoV-2. Отсутствие коморбидности (ожирение, диабет, нейродегенеративные заболевания, онкология) и молодой возраст пациента значимо не сказывались на результате.

**Заключение.** На основании результатов проведенного исследования нами не обнаружено достоверной зависимости между наличием гуморального или клеточного иммунитета и исходом заболевания у не иммунизированных ранее пациентов, как в общей группе пациентов, так и в группе пациентов с дополнительными критериями включения.

**Ключевые слова:** COVID-19; S-белок; Т-клеточный иммунитет; гуморальный иммунитет; антитела к SARS-CoV-2; ELISpot

### Для корреспонденции

Апалько Светлана Вячеславовна –  
кандидат биологических наук,  
начальник НИЛ трансляционной  
биомедицины СПб ГБУЗ  
«Городская больница № 40»  
администрации Курортного района  
г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк,  
Российская Федерация  
E-mail: svetlana.apalko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

Статья получена 17.11.2022. Принята в печать 16.01.2023.

**Для цитирования:** Попов О.С., Сушенцева Н.Н., Полковникова И.А., Апалько С.В., Рудник А.Ю., Анисенкова А.Ю., Колесник С.В., Кудлай Д.А., Мосенко С.В., Щербак С.Г. Влияние специфического Т-клеточного и гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 на выживаемость пациентов, впервые болеющих COVID-19. Иммунология. 2023; 44 (1): 53–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-53-62>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Щербак С.Г., Апалько С.В., Колесник С.В., Кудлай Д.А.; сбор и обработка материала – Анисенкова А.Ю., Мосенко С.В., Рудник А.Ю., Полковникова И.А., Колесник С.В.; статистическая обработка – Попов О.С., Сушенцева Н.Н.; написание текста – Попов О.С.; редактирование – Кудлай Д.А., Апалько С.В., Сушенцева Н.Н.

**Popov O.S.<sup>1,2</sup>, Sushentseva N.N.<sup>1</sup>, Polkovnikova I.A.<sup>1</sup>, Apalko S.V.<sup>1</sup>,  
Rudnik A.Yu.<sup>1,3</sup>, Anisenkova A.Yu.<sup>1,2</sup>, Kolesnik S.V.<sup>4</sup>, Kudlay D.A.<sup>5,6</sup>,  
Mosenko S.V.<sup>1,2</sup>, Shcherbak S.G.<sup>1,2</sup>**

## Impact of SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity on survival in patients with COVID-19 for the first time

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Health Care Establishment the City Hospital No. 40 of Health Department of the Saint Petersburg Kurortny District Administration, 197706, Sestroretsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Government of the Russian Federation, 199034, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, 190013, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** The COVID-19 epidemic is the largest pandemic in modern history. To date, according to WHO, more than 670 million cases of COVID-19 infection have been officially registered, but, according to experts, the real number of COVID-19 cases is much higher. The prevalence of the pandemic led the most massive vaccination in history, and even after the start of vaccination campaigns, the spread of the disease has not radically decreased. Wide-range immunization of the population was chosen as one of the strategies to combat the pandemic; at the same time, conflicting data appear in the scientific literature on the effect of the presence of specific immunity on the course and outcome of the disease.

**The aim** of this study is the search of correlation between the presence of specific T cell-mediated and humoral immune response in COVID-naive patients and the outcome of the disease.

**Material and methods.** Using the ELISpot it was determined the presence of cellular immunity to the most important targets (S-, N-, M-proteins) of SARS-CoV-2 (delta strain) in previously virus-naive patients ( $n = 97$ ). Qualitative determination of IgG to various epitopes of SARS-CoV-2 was performed using a multiplex assay. A subgroup with more stringent inclusion criteria was identified to minimize the impact of comorbidity and patient age on disease outcome ( $n = 40$ ).

**Results.** On the 8<sup>th</sup> day of illness, 100 % of patients did not have T-cell immunity. Its formation was completed by the 17<sup>th</sup> day of the disease. The highest survival rate of patients was in groups with the presence of both specific humoral and T-cell immunity and in patients without both of the types of specific immunity (statistically not significant). The absence of comorbidity (obesity, diabetes, neurodegenerative diseases, oncology) and the young age of the patient did not significantly affect the result.

**Conclusion.** Based on the results of the study, we did not find a significant correlation between the presence of humoral or cellular immunity and the outcome of the disease in previously unimmunized patients, both in the general patient group and in the group of patients with additional inclusion criteria.

### For correspondence

Svetlana V. Apalko –  
PhD, Head of Translational  
Biomedicine Lab.,  
«City Hospital No. 40»  
Kurortny District Adm.,  
Sestroretsk, Russian Federation  
E-mail: [svetlana.apalko@gmail.com](mailto:svetlana.apalko@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

**Keywords:** COVID-19; Spike protein; T cell immunity; Humoral immunity; IgG SARS-CoV-2; ELISpot

**Received** 17.11.2022. **Accepted** 16.01.2023.

**For citation:** Popov O.V., Sushentseva N.N., Polkovnikova I.A., Apalko S.V., Rudnik A.Yu., Anisenkova A.Yu., Kolesnik S.V., Kudlay D.A., Mosenko S.V., Shcherbak S.G. Impact of SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity on survival in patients with COVID-19 for the first time. *Immunologiya*. 2023; 44 (1): 53–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-53-62> (in Russian)

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Authors' contribution.** The study concept and design – Scherbak S.G., Apalko S.V., Kolesnik S.V., Kudlay D.A. material collection and processing – Anisenkova A.Yu., Mosenko S.V., Rudnik A.Yu., Polkovnikova I.A., Kolesnik S.V.; statistical data processing – Popov O.S., Sushentseva N.N.; text writing – Popov O.S.; editing – Kudlay D.A., Apalko S.V., Sushentseva N.N.

## Введение

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом, ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2). Эпидемия COVID-19 – крупнейшая пандемия в современной истории [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день официально зарегистрировано более 670 млн случаев заражения COVID-19, но, по мнению специалистов, реальное количество случаев COVID-19 значительно больше [3].

Для успешной борьбы с новым инфекционным агентом организму требуется слаженная работа врожденного и адаптивного иммунитета. В качестве меры противодействия эпидемии COVID-19 была развернута широкомасштабная кампания по вакцинации для развития коллективного иммунитета, а в качестве экспериментального лечения использовалась плазма крови реконвалесцентных пациентов, хотя, как показал метаанализ 2022 г., результаты этого метода оказались спорными [4–6]. Существуют свидетельства того, что своевременный ответ адаптивного иммунитета уменьшает шанс более тяжелого течения заболевания и летального исхода [7, 8]. Еще в 2020 г. сообщалось, что мишенями наиболее активного CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клеточного иммунного ответа против SARS-CoV-2 являются S-, N-, M-, ORF3a-белки [9].

Всеохватность пандемии привела к необходимости самой массовой вакцинации в истории, но даже после начала кампаний по вакцинации распространение заболевания радикально не уменьшилось. Со временем размер невакцинированной и наивной к COVID-19 популяции уменьшается.

В нашей прошлой статье мы показали, что представленность специфических к SARS-CoV-2 иммунных клеток различается у переболевших/вакцинированных/предположительно наивных пациентов [10]. В настоящем исследовании мы исследуем связь наличия клеточного и гуморального иммунного ответа с тяжестью и исходом заболевания.

## Материал и методы

**Пациенты.** Набор образцов происходил на базе коллекции биобанка «Городской больницы № 40». Кол-

лекция, состоящая из образцов более 5000 пациентов с диагнозом «COVID-19», позволила сформировать выборку, соответствующую использованным критериям включения. Все пациенты проходили лечение в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» с сентября 2021 г. по декабрь 2021 г.

Для отбора пациентов в исследование использовали следующие критерии включения:

1. Пациент любого пола от 18 до 65 лет.
2. Подписанное информированное согласие на взятие крови и биобанкирование материала.
3. Пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии с основным диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1) или «COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2).
4. Пациент не вакцинировался от COVID-19.
5. Пациент не болел COVID-19 ранее, данные получены на основе анамнеза и прошлых историй болезни пациента.
6. Отсутствие в анамнезе ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса.
7. Материал от пациента поступил не ранее 8-го дня заболевания.
8. Наличие результатов определения специфического Т-клеточного иммунного ответа в день взятия биоматериала.

В исследование был отобран материал от 97 пациентов: 46 пациентов женского пола (средний возраст –  $55,7 \pm 12,9$  года) и 51 пациент мужского пола (средний возраст –  $47,5 \pm 12,7$  года). К моменту выписки из стационара 69 пациентов выжили, 28 пациентов скончались. Далее группа из 97 пациентов обозначается как **основная группа**. Для исключения факторов, которые могут влиять на исходы заболевания, к группе были применены дополнительные *критерии включения*:

1. Возраст пациента не менее 40 лет.
2. Индекс массы тела (ИМТ) в пределах  $18,5–35$  кг/м<sup>2</sup>.
3. Отсутствие в анамнезе онкологических и нейродегенеративных заболеваний, диабета.
4. Степень поражения легких на момент взятия материала КТ-3 или КТ-4.

Здесь и далее группа, к которой были применены дополнительные критерии включения, обозначается

**Таблица 1.** Выживаемость (в % от общего количества) пациентов в зависимости от наличия клеточного иммунного ответа, в скобках указано абсолютное количество выживших пациентов/абсолютное количество умерших пациентов

Группа пациентов	Иммунитет	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая
Основная	К+	100 % (3/0)	72 % (23/9)	0 % (0/9)
	К-	67 % (2/1)	79 % (41/11)	0 % (0/11)
Дополнительная	К+	100 % (1/0)	61 % (11/7)	0 % (0/0)
	К-	0 % (0/1)	82 % (18/4)	0 % (0/0)

**Примечание.** «К+» – наличие клеточного иммунного ответа; «К-» – отсутствие клеточного иммунного ответа.

как **дополнительная группа**. Из основной группы в дополнительную было набрано 40 пациентов: 22 пациента женского пола (средний возраст – 52,1 ± 8,3 года) и 18 пациентов мужского пола (средний возраст – 58,1 ± 8,1 года).

Тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с Временными методическими рекомендациями, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации [11]. Исследование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа у всех пациентов проводили однократно после поступления, до начала лечения.

**Определение IgG к различным эпитопам SARS-CoV-2.** В работе использовались замороженные образцы сыворотки крови, хранившиеся в биобанке при температуре -80 °С. Качественное определение IgG к различным эпитопам SARS-CoV-2 выполняли на приборе MAGPIX (Luminex, США) с использованием наборов реагентов для одновременного определения IgG против антигенов SARS-CoV-2 HC19SERG1-85K (Millipore, США) и xMAP® SARS-CoV-2 Multi-Antigen IgG Assay (Luminex, США) согласно инструкциям производителей. Значение для положительного результата соответствует интерпретации исследования согласно инструкции производителя.

**Выявление специфических Т-лимфоцитов.** Образцы крови для оценки специфического Т-клеточного иммунного ответа брали одновременно с образцами для выделения сыворотки. Выявление Т-лимфоцитов, выделяющих ИФН-γ в ответ на стимуляцию пептидными пулами, перекрывающими основные последовательности белков S, N, M, ORF3a и ORF7a, проводили методом ELISpot.

Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяли в градиенте фиколла-урографина из цельной крови с 3,2 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Подсчет МКПК проводили на гематологическом анализаторе XN-1000 (Sysmex, Япония). Детектирование специфических клеток проводили сразу же после их выделения с помощью набора реагентов «ТиграТест® SARS-CoV-2» (ГЕНЕРИУМ, Россия).

4 аликвоты МКПК ~350 000 клеток в каждой помещали в лунки культурального планшета. Для индукции образования интерферонов в клетках, специфичных к SARS-CoV-2, использовали два индуцирующих пула пептидов. Пул 1 перекрывает последовательность белка шипа (S), пул 2 – последовательности иных структурных (N, M) и неструктурных (ORF3, ORF7) белков.

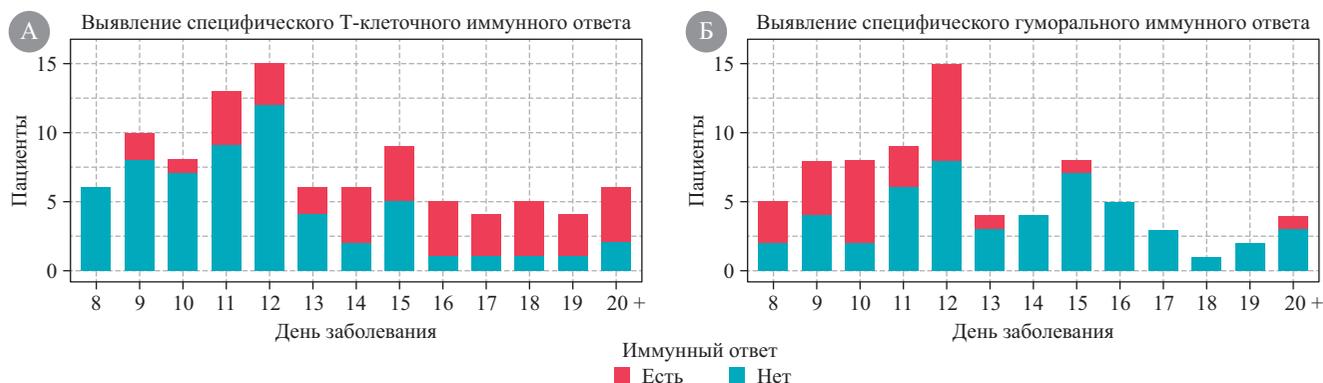
В качестве отрицательного контроля использовали МКПК пациента без добавления индукторов интерферонов. В качестве положительного контроля использовали МКПК пациента с добавлением универсального моноклонального тела ОКТ-3 в качестве индуктора ИФН. Значение для положительного результата считалось при наличии ≥ 10 определяемых пятен (за вычетом количества пятен отрицательного контроля) как минимум в одной из лунок (пул 1 или пул 2).

**Статистическая обработка данных.** Для выявления различия между группами был использован точный критерий Фишера. В дополнение к точному критерию Фишера были построены модели логистических регрессий, для моделей более чем с одной независимой переменной использовался критерий Акаике. Для того чтобы определить взаимосвязь наличия иммунного ответа и количества дней от начала заболевания использовался регрессионный анализ. Выживаемость пациентов

**Таблица 2.** Выживаемость (в % от общего количества) пациентов в зависимости от наличия клеточного иммунитета, в скобках указано абсолютное количество выживших пациентов/абсолютное количество умерших пациентов

Группа пациентов	Иммунитет	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая
Основная	К+, Г+	100 % (3/0)	85% (11/2)	0 % (0/2)
	К+, Г-	н/д	67 % (2/1)	Н/д
	К-, Г+	100 % (1/0)	74 % (20/7)	0 % (0/4)
	К-, Г-	50 % (1/1)	81 % (17/4)	Н/д
Дополнительная	К+, Г+	100 % (1/0)	78 % (7/2)	0 % (0/2)
	К+, Г-	н/д	50 % (1/1)	Н/д
	К-, Г+	н/д	75 % (9/3)	0 % (0/3)
	К-, Г-	0 % (0/1)	89 % (8/1)	Н/д

**Примечание.** «К+» – наличие клеточного иммунитета; «К-» – отсутствие клеточного иммунного ответа; «Г+» – наличие гуморального иммунного ответа; «Г-» – отсутствие гуморального иммунного ответа. Н/д – нет данных, данное обозначение используется, если ни один пациент не входил в данную группу.



**Рис. 1.** Диаграмма наличия/отсутствия Т-клеточного и гуморального иммунного ответа, специфичного к SARS-CoV-2, на день от начала заболевания в основной группе: А – наличие Т-клеточного иммунного ответа; Б – наличие гуморального иммунного ответа

в группе выражена в процентах. Описательная статистика представлена процентом от общего количества пациентов в выборке. При  $p < 0,05$  разница между выборками считается достоверной. Для статистической обработки использовался язык программирования R версии 4.1.3 и язык программирования Python версии 3.10.4.

## Результаты

Между группами, сформированными по тяжести заболевания и наличию/отсутствию клеточного иммунного ответа, не найдено достоверных различий по выживаемости. Несмотря на различие между группами в описательной статистике (табл. 1, 2) мощности метода оказалось недостаточно для достоверного статистического различия, скорее всего из-за малой выборки в группе пациентов средней тяжести заболевания. Для того чтобы уменьшить влияние коморбидности на исход заболевания, были использованы добавочные критерии включения для отбора пациентов в дополнительную группу.

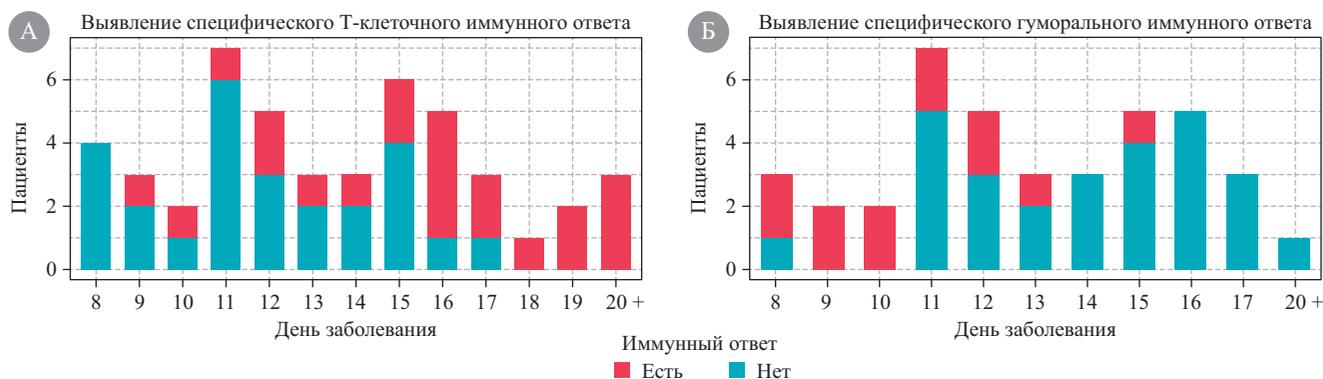
В дополнительной группе также не найдено ни одного достоверного различия между группами выжившие/умершие. Несмотря на отсутствие достоверного различия, в процентном соотношении пациенты в средней группе разошлись еще сильнее: 100 % выживших продемонстрировали наличие специфического клеточ-

ного иммунного ответа к SARS-CoV-2, 100 % умерших не имели Т-клеток, специфических к вирусу. Дополнительные критерии включения повлекли уменьшение выборки, а это не позволило утверждать, что разница между группами статистически достоверна.

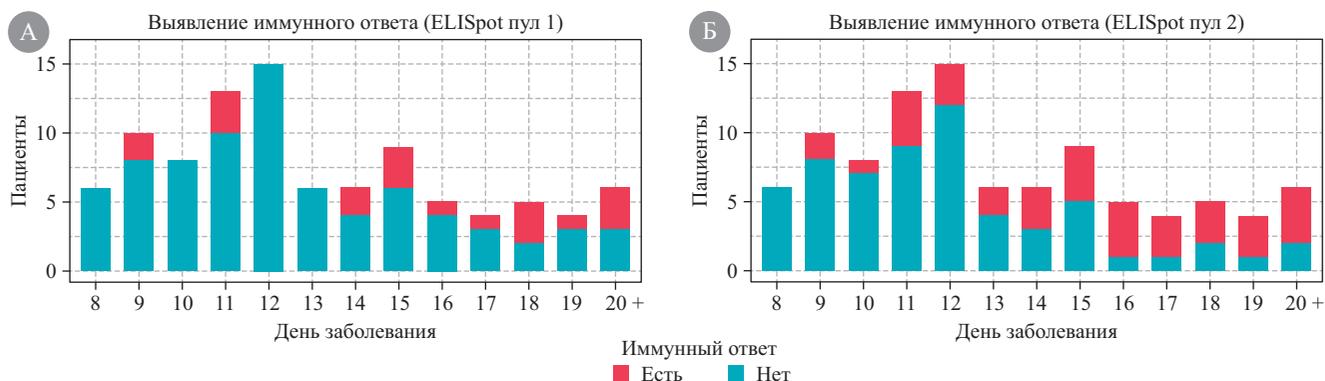
Далее группы разделили на подгруппы в зависимости от наличия в исследуемых образцах IgG, специфичных к SARS-CoV-2. Точный критерий Фишера тоже не показал значимого различия между группами. Ни один вариант моделей логистической регрессии не дал удовлетворительного значения псевдо- $R^2$  и значимых коэффициентов для переменных.

Описательная статистика, однако, показывает наибольшую смертность при наличии только одного вида иммунитета (67 и 74 % в основной группе пациентов). Наибольшая выживаемость наблюдалась в группе с наличием как гуморального, так и клеточного специфического иммунного ответа и в группе пациентов, у которых не определялся ни один вариант иммунного ответа (табл. 2). Вне зависимости от исхода заболевания наличие иммунного ответа также статистически не различалось между группами, сформированными по тяжести течения заболевания.

Нами был проведен анализ зависимости дня от начала заболевания и наличия иммунного ответа.



**Рис. 2.** Диаграмма наличия/отсутствия Т-клеточного и гуморального иммунного ответа, специфичного к SARS-CoV-2, на день от начала заболевания в дополнительной группе: А – наличие Т-клеточного иммунного ответа; Б – наличие гуморального иммунного ответа



**Рис. 3.** Диаграмма наличия/отсутствия Т-клеточного и гуморального иммунного ответа (соответствующего значениям отдельных ELISpot-пулов), специфичного к SARS-CoV-2, на день от начала заболевания в основной группе: А – наличие Т-клеточного иммунного ответа (ELISpot-пул 1); Б – наличие Т-клеточного иммунного ответа (ELISpot-пул 2). Пептидный пул 1 перекрывает последовательность S-белка SARS-CoV-2. Пептидный пул 2 перекрывает последовательности белков N, M, ORF3 и ORF7 SARS-CoV-2

Полученные данные согласуются с данными литературы: к 10-му дню обнаруживается максимум пациентов с наличием гуморального иммунного ответа, 75 и 100 % в основной и дополнительной группах соответственно, с последующим снижением (рис. 1А, Б).

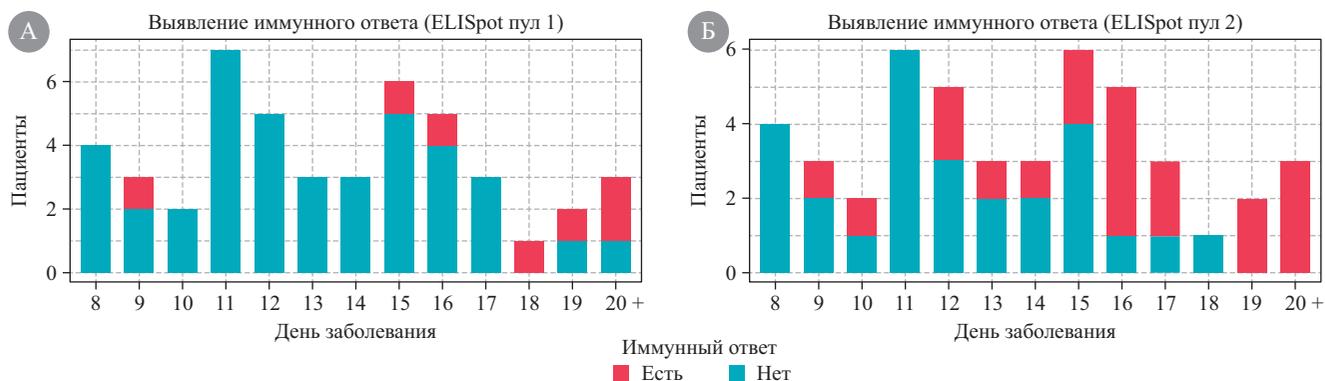
На 8-й день заболевания у 100 % пациентов отсутствует Т-клеточный иммунный ответ, развивающийся у большинства пациентов к 17-му дню заболевания, что также согласуется с известными данными о появлении специфического иммунитета у COVID-19-наивных пациентов (рис. 1, 2).

Линейная регрессия хорошо описывает повышение относительного количества пациентов с клеточным и гуморальным иммунным ответом в основной группе. Скорректированный  $R^2$  равен 0,19 и 0,12 соответственно. Аналогичные результаты получены в дополнительной группе с небольшим увеличением  $R^2$  – 0,24 и 0,25 для клеточного и гуморального иммунного ответа соответственно.

Детализация клеточного иммунного ответа и динамика появления Т-клеток, специфических к S-белку SARS-CoV-2, и Т-клеток, специфических к N-, M-, ORF3-, ORF7-белкам вируса показана на рис. 3, 4. Регрессионная модель показывает увеличение доли пациентов с иммунным ответом при увеличении дня от начала заболевания. Вычисленные значения коэффициентов показывают некоторую разницу между моделями: логистическая функция в модели (пул 2), описывающей появление Т-клеток, специфических к N-, M-, ORF3-, ORF7-белкам, смещена влево относительно модели (пул 1), описывающей появление Т-клеток, специфических к S-белку. Это позволяет предположить, что экспансия Т-клеток, специфических к S-белку SARS-CoV-2, происходит позже.

## Обсуждение

Мы установили наличие клеточного иммунного ответа к наиболее важным антигенам (S-, N-белки) SARS-CoV-2 (дельта-вариант) у пациентов, ранее наивных



**Рис. 4.** Диаграмма наличия/отсутствия Т-клеточного и гуморального иммунного ответа (соответствующего значениям отдельных ELISpot-пулов), специфичного к SARS-CoV-2, на день от начала заболевания в дополнительной группе: А – наличие Т-клеточного иммунного ответа (ELISpot-пул 1); Б – наличие Т-клеточного иммунного ответа (ELISpot-пул 2). Пептидный пул 1 перекрывает последовательность S-белка SARS-CoV-2. Пептидный пул 2 перекрывает последовательности белков N, M, ORF3 и ORF7 SARS-CoV-2

к вирусу. Из-за того что с помощью S-белка SARS-CoV-2 проникает в клетку хозяина, связываясь с ACE2, именно он был первой потенциальной мишенью для разрабатываемых вакцин [12]. Было установлено, что мутации E484K и E484Q, а также L452R и P681R дельта-варианта вируса позволяют SARS-CoV-2 избежать идентификации уже выработанным гуморальным иммунитетом [13–15].

N- и M-белки участвуют в сборке вируса и отвечают за транскрипцию РНК. Высказывается предположение, что специфический иммунный ответ против этих белков может служить защитой хозяина от вируса за счет подавления его размножения [16, 17]. Ранее проведенные исследования показывают, что у пациентов с заболеванием легкой и средней степени тяжести адаптивный иммунный ответ против вируса выражен сильнее, чем у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что согласуется с нашей описательной статистикой: 100 против 76 % в основной группе, для пациентов со средним и тяжелым течением заболевания соответственно [18].

В исследовании медицинского факультета университета Стэнфорда выявлена корреляция между тяжестью заболевания пациентов с COVID-19 и наличием Т-клеточного иммунного ответа, специфического к консервативным эпитопам SARS-CoV-2. Более выраженный ответ наблюдается в группе со средней тяжестью заболевания. Предполагается, что защитный адаптивный иммунитет способствует к более легкому течению болезни [19].

Гипотеза частично соответствует нашим данным: в группе пациентов со средней тяжестью заболевания наличие специфического клеточного иммунного ответа соответствует 100 % выживаемости. Исследователи из Харбинского политехнического университета показали, что у выживших пациентов с тяжелым течением заболевания определяется более сильный гуморальный иммунный ответ [20]. Сероконверсия у пациентов с SARS-CoV-2 в большинстве случаев происходит в течение 5–15 дней после инфицирования, что соответствует полученным данным: у 100 % пациентов в дополнительной группе есть антитела к вирусу [21, 22]. В дополнительной группе, несмотря на низкую комор-

бидную нагрузку пациентов и их молодой возраст, не появилось статистически значимого отличия от основной группы [23].

Ученые из медицинского университета Фуцзянь исследовали влияние возраста пациента на взаимосвязь между иммунным ответом против SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19 в выборке из 783 пациентов. Исследователи обнаружили некоторые пептиды, наличие антител к которым может служить предиктором более легкого течения заболевания у пациентов в разных возрастных группах. Например, наличие антител к белкам NSP7, S, N и ORF3a ассоциировано с более легкой формой течения заболевания в любом возрасте [24]. На основании полученных нами данных и данных научной литературы можно сделать вывод, что возраст является независимым фактором, влияющим как на тяжесть течения заболевания, так и на его исход [25, 26], тогда как наличие или отсутствие специфического иммунного ответа к вирусу оказывает существенно меньшее влияние на выживаемость в различных возрастных группах.

Стоит заметить, что ограничением настоящего исследования является небольшой размер выборок пациентов со средним и крайне тяжелым течением заболевания, что может быть объяснено большей долей пациентов с тяжелым течением заболевания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Госпитализация пациентов во время третьей волны COVID-19 в Санкт-Петербурге имела отличительные особенности: более тяжелое течение заболевания и больший средний возраст госпитализированных [27]. Из-за того что обследуемые пациенты, с высокой вероятностью, страдали от COVID-19, вызванного дельта-штаммом вируса, расширение исследования путем набора новых пациентов представляется невозможным из-за широкого распространения омикрон-штамма в России и Санкт-Петербурге после декабря 2021 г. [28, 29].

## Заключение

Согласно полученным результатам, нет оснований утверждать, что наличие гуморального или клеточного иммунного ответа (в любой комбинации) у невакцинированных ранее пациентов является предиктором выживания при COVID-19.

## Литература

1. Banna M.H.A., Sayeed A., Kundu S., Christopher E. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of the adult population in Bangladesh: a nationwide cross-sectional study. *Int. J. Environ. Health Res.* 2022; 32 (4): 850–61. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/09603123.2020.1802409>
2. Meyer B.H., Prescott B., Sheng X.S. The impact of the COVID-19 pandemic on business expectations. *Int. J. Forecast.* 2022; 38 (2): 529–44. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijforecast.2021.02.009>
3. Osmani F. Problems with the accurate reporting of COVID-19 statistics in Iran. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2020; 13 (4): 275–77. PMID: 33244367; PMCID: PMC7682961
4. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020; 117 (17): 9490–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
5. Jorda A., Kussmann M., Kolenchery N., Siller-Matula J.M. et al. Convalescent plasma treatment in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 817829. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2022.817829>
6. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология.* 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
7. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020; 183 (4): 996–1012. e19. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
8. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19. *Vaccines.* 2022; 10 (2): 242. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/vaccines10020242>

9. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489–501.e15. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
10. Sushentseva N.N., Popov O.S., Polkovnikova I.A., Apalko S.V. et al. Differences in Characteristics of T-Cell Immunity to SARS-CoV-2 in Clinically Healthy Subjects. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 173: 133–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s10517-022-05508-0>
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 13 от 14.10.2021. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
12. Samrat S.K., Tharappel A.M., Li Z., Li H. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: Potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res.* 2020; 288: 198141. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198141>
13. Ferreira I.A., Kemp S.A., Datir R., Saito A. et al. SARS-CoV-2 B. 1.617 mutations L452R and E484Q are not synergistic for antibody evasion. *J. Infect. Dis.* 2021; 224 (6): 989–94. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/infdis/jiab368>
14. Pascarella S., Ciccozzi M., Zella D., Bianchi M. et al. SARS-CoV-2 B. 1.617 Indian variants: Are electrostatic potential changes responsible for a higher transmission rate? *J. Med. Virol.* 2021; 93 (12): 6551–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jmv.27210>
15. Planas D., Veyer D., Baidaliuk A., Staropoli I. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021; 596 (7871): 276–80. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>
16. Feng W., Xiang Y., Wu L., Chen Z. et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 is a potential target for developing new generation of vaccine. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022; 36: e24479. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jcla.24479>
17. Djavani M., Yin C., Lukashevich I.S., Rodas J. et al. Mucosal immunization with Salmonella typhimurium expressing Lassa virus nucleocapsid protein cross-protects mice from lethal challenge with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Hum. Virol.* 2001; 4 (2): 103–8.
18. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 842–4. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
19. Mallajosyula V., Ganjavi C., Chakraborty S., McSween A.M. et al. CD8+ T cells specific for conserved coronavirus epitopes correlate with milder disease in patients with COVID-19. *Sci. Immunol.* 2021; 6 (61): eabg5669. DOI: <https://www.doi.org/10.1126/sciimmunol.abg5669>
20. Zhang F., Gan R., Zhen Z., Hu X. et al. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5 (1): 1–11. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41392-020-00263-y>
21. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., Wu G.C. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 845–8. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
22. Suthar M.S., Zimmerman M.G., Kauffman R.C., Mantus G. et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep. Med.* 2020; 1 (3): 100040. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040>
23. Андреев А.И., Андреев И.В., Нечай К.О., Есаулова Д.Р., Баклакова О.С., Вечорко В.И., Шиловский И.П., Кофиади И.А., Гудима Г.О., Мартынов А.И., Смирнов В.В., Кудлай Д.А., Хайтов М.Р. Взаимосвязь между возрастом и напряженностью поствакцинального гуморального иммунного ответа у лиц, ранее переболевших COVID-19. *Иммунология*. 2022; 43 (5): 583–92. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-583-592>
24. Zhu A., Liu M., Li Y., Lei Q. et al. Age-and Severity-Associated Humoral Immunity Response in COVID-19 Patients: A Cohort Study from Wuhan, China. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (19): 5974. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/jcm11195974>
25. Romero Starke K., Reissig D., Petereit-Haack G., Schmauder S. et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021; 6 (12): 6434. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006434>
26. Biswas M., Rahaman S., Biswas T.K., Haque Z., et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology.* 2021; 64 (1): 36–47. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000512592>
27. Карпова Л.С., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. и др. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022; 21 (2): 4–16. DOI: <https://www.doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16>
28. Bazykin G.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Yolshin N. et al. SARS-CoV-2 Omicron outbreak in a dormitory in Saint-Petersburg, Russia. *Research Square (Preprint)*. 2022. URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1243723/v1>
29. Klink G.V., Safina K.R., Nabieva E., Shvyrev N. et al. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY. 122 lineage in Russia. *Virus Evol.* 2022; 8 (1): 1–11. DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2021.12.02.21267168>

## References

1. Banna M.H.A., Sayeed A., Kundu S., Christopher E., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of the adult population in Bangladesh: a nationwide cross-sectional study. *Int J Environ. Health Res.* 2022; 32 (4): 850–61. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/09603123.2020.1802409>
2. Meyer B.H., Prescott B., Sheng X.S. The impact of the COVID-19 pandemic on business expectations. *Int J Forecast.* 2022; 38 (2): 529–44. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijforecast.2021.02.009>
3. Osmani F. Problems with the accurate reporting of COVID-19 statistics in Iran. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2020; 13 (4): 275–77. PMID: 33244367; PMCID: PMC7682961
4. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 2020; 117 (17): 9490–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
5. Jorda A., Kussmann M., Kolenchery N., Siller-Matula J.M. et al. Convalescent plasma treatment in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022; 13: 817829. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2022.817829>
6. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya.* 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210> (in Russian)
7. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A., et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020; 183 (4): 996–1012. e19. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
8. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. *Vaccines.* 2022; 10 (2): 242. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/vaccines10020242>
9. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020; 181 (7): 1489–501.e15. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
10. Sushentseva N.N., Popov O.S., Polkovnikova I.A., Apalko S.V., et al. Differences in characteristics of T cell immunity to SARS-CoV-2 in clinically healthy subjects. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173: 133–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s10517-022-05508-0>
11. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 13. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (in Russian)
12. Samrat S.K., Tharappel A.M., Li Z., Li H. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: Potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res.* 2020; 288: 198141. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198141>
13. Ferreira I.A., Kemp S.A., Datir R., Saito A. et al. SARS-CoV-2 B. 1.617 mutations L452R and E484Q are not synergistic for antibody evasion. *J Infect Dis.* 2021; 224 (6): 989–94. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/infdis/jiab368>
14. Pascarella S., Ciccozzi M., Zella D., Bianchi M. et al. SARS-CoV-2 B. 1.617 Indian variants: Are electrostatic potential changes responsible for a higher transmission rate? *J Med Virol.* 2021; 93 (12): 6551–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jmv.27210>

15. Planas D., Veyer D., Baidaliuk A., Staropoli I., et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021; 596 (7871): 276–80. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>

16. Feng W., Xiang Y., Wu L., Chen Z., et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 is a potential target for developing new generation of vaccine. *J Clin Lab Anal*. 2022; 36: e24479. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jcla.24479>

17. Djavani M., Yin C., Lukashovich I.S., Rodas J., et al. Mucosal immunization with *Salmonella typhimurium* expressing Lassa virus nucleocapsid protein cross-protects mice from lethal challenge with lymphocytic choriomeningitis virus. *J Hum Virol*. 2001; 4 (2): 103–8.

18. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 842–4. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>

19. Mallajosyula V., Ganjavi C., Chakraborty S., McSween A.M., et al. CD8+ T cells specific for conserved coronavirus epitopes correlate with milder disease in patients with COVID-19. *Sci Immunol*. 2021; 6 (61): eabg5669. DOI: <https://www.doi.org/10.1126/sciimmunol.abg5669>

20. Zhang F., Gan R., Zhen Z., Hu X., et al. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5 (1): 1–11. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41392-020-00263-y>

21. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., Wu G.C., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 845–8. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

22. Suthar M.S., Zimmerman M.G., Kauffman R.C., Mantus G., et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020; 1 (3): 100040. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040>

23. Andreev A.I., Andreev I.V., Nechay K.O., Esaulova D.R., Baklavkova O.S., Vechorko V.I., Shilovskiy I.P., Kofiadi I.A., Gudima G.O., Martynov A.I., Smirnov V.V., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Correlation between age and the intensity of the post-vaccination humoral immune response in individuals passed COVID-19. *Immunologiya*. 2022; 43 (5): 583–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-583-592> (in Russian)

24. Zhu A., Liu M., Li Y., Lei Q., et al. Age-and severity-associated humoral immunity response in COVID-19 patients: a cohort study from Wuhan, China. *J Clin Med*. 2022; 11 (19): 5974. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/jcm11195974>

25. Romero Starke K., Reissig D., Petereit-Haack G., Schmauder S., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021; 6 (12): 6434. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006434>

26. Biswas M., Rahaman S., Biswas T.K., Haque Z., et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology*. 2021; 64 (1): 36–47. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000512592>

27. Karpova L.S., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., et al. Comparison of the first three waves of the COVID-19 pandemic in Russia in 2020–21. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21 (2): 4–16. DOI: <https://www.doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16> (in Russian)

28. Bazykin G.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Yolshin N., et al. SARS-CoV-2 Omicron outbreak in a dormitory in Saint-Petersburg, Russia. *Research Square* (Preprint). 2022. URL: <https://www.research-square.com/article/rs-1243723/v1> (date of access 20.11.2022).

29. Klink G.V., Safina K.R., Nabieva E., Shvyrev N., et al. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY. 122 lineage in Russia. *Virus Evol*. 2022; 8 (1): 1–11. DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2021.12.02.21267168>

## Сведения об авторах

**Попов Олег Сергеевич** – специалист СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк; магистрант ФГБОУ ВО СПбГУ Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: [ospopov@outlook.com](mailto:ospopov@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1778-0165>

**Сушенцева Наталья Николаевна** – биолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк, Российская Федерация

E-mail: [sushentsevann@gmail.com](mailto:sushentsevann@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-5100-5229>

**Полковникова Ирина Андреевна** – биолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк, Российская Федерация

E-mail: [polkovnikovaia@gb40.ru](mailto:polkovnikovaia@gb40.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-9178-8512>

**Апалько Светлана Вячеславовна** – канд. биол. наук, нач. НИЛ трансляционной биомедицины СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк, Российская Федерация

E-mail: [svetlana.apalko@gmail.com](mailto:svetlana.apalko@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

## Authors' information

**Oleg S. Popov** – Specialist of «City Hospital No. 40» Kurortnyy Distr. Adm., Sestroretsk; Master's Student of SPbSU, Government of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

E-mail: [ospopov@outlook.com](mailto:ospopov@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1778-0165>

**Natalya N. Sushentseva** – Biologist of the «City Hospital No. 40» Kurortnyy Distr. Adm., Sestroretsk, Russian Federation

E-mail: [sushentsevann@gmail.com](mailto:sushentsevann@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-5100-5229>

**Irina A. Polkovnikova** – Biologist of the «City Hospital No. 40» Kurortnyy Distr. Adm., Sestroretsk, Russian Federation

E-mail: [polkovnikovaia@gb40.ru](mailto:polkovnikovaia@gb40.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-9178-8512>

**Svetlana V. Apalko** – PhD, Head of Translational Biomedicine Lab. «City Hospital No. 40» Kurortnyy Distr. Adm., Sestroretsk, Russian Federation

E-mail: [svetlana.apalko@gmail.com](mailto:svetlana.apalko@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

**Рудник Алена Юрьевна** – канд. мед. наук, специалист СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк; ст. науч. сотр. ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: rudnik.spb@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9315-1040>

**Анисенкова Анна Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-терапевт, кардиолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк; ст. науч. сотр., доцент кафедры последипломного мед. образования СПбГУ Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: anna\_anisenkova@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5642-621X>

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: d624254@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Колесник Светлана Владимировна** – мл. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: svetlab.kolesnik@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2398-4615>

**Мосенко Сергей Викторович** – канд. мед. наук, врач-невролог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк; ст. науч. сотр. кафедры последипломного мед. образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: neurologist@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1357-4324>

**Щербак Сергей Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., главный врач, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» отд. здравоохранения администрации Курортного района г. Санкт-Петербурга, Сестрорецк; проф., зав. каф. последипломного мед. образования СПбГУ Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: sgsherbak@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

**Alena Yu. Rudnik** – PhD, Technician of «City Hospital No. 40» Kurortniy Distr. Adm., Sestroretsk; Senior Researcher of SPb RI of Ear, Throat, Nose and Speech, MOH of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: rudnik.spb@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9315-1040>

**Anna Yu. Anisenkova** – PhD, Therapist, Cardiologist of the «City Hospital No. 40» Kurortniy Distr. Adm., Sestroretsk; Senior Res., Associated Prof. of Postgraduate Medical Education Dept. of SPbSU, Government of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: anna\_anisenkova@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5642-621X>

**Dmitry A. Kudlay** – Corr. Member of RAS, MD, PhD, Prof. of the Dep. of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov 1<sup>st</sup> MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Leader Researcher of Personalized Medicine and Molecular Immunology Lab., NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: d624254@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Svetlana V. Kolesnik** – Junior Researcher of Clinical Immunology Lab., V.I. Kulakov NMRC for OGP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: svetlab.kolesnik@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2398-4615>

**Sergey V. Mosenko** – PhD, neurologist of the «City Hospital No. 40» Kurortniy Distr. Adm., Sestroretsk; Senior Researcher of Postgraduate Medical Education Dept. of Med. Faculty of SPbSU, Government of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: neurologist@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1357-4324>

**Sergey G. Scherbak** – MD, Prof., Chief Physician of the «City Hospital No. 40» Kurortniy Distr. Adm., Sestroretsk; Head of Postgraduate Medical Education Dept. of Med. Faculty of SPbSU, Government of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: sgsherbak@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>