



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.004>

УДК 616.98-022-097:578.834.15ARS-CoV-2:612.017.1(045)



Бельская И.В.¹✉, Амвросьева Т.В.¹, Богуш З.Ф.¹, Поклонская Н.В.¹, Анисько Л.А.²,
Рогачева Т.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Беларусь

² Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 в условиях доминирования разных вариантов вируса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обработка, написание текста, серологические исследования, статистические исследования – Бельская И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Амвросьева Т.В.; серологические исследования – Богуш З.Ф.; статистические исследования – Поклонская Н.В.; взятие биологического материала, сбор анамнестических данных – Анисько Л.А., Рогачева Т.А.

Подана: 18.08.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: labsanvir@gmail.com

Резюме

Цель. Изучение основных характеристик и особенностей формирования гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у пациентов с разным анамнезом его приобретения в условиях смены доминирующих геновариантов.

Материалы и методы. Сравнительный анализ серопревалентности к SARS-CoV-2, напряженности и протективности антительного ответа к возбудителю проводили в динамике инфекционного процесса у пациентов с тяжелой формой COVID-19 Wuhan-Hu-1 (n=125) и Omicron (n=164) этиологии. Изучение параметров гибридного гуморального иммунитета осуществляли у вакцинированных лиц, которые спустя 3–11 месяцев после иммунизации перенесли COVID-19, вызванный Delta (n=21) / Omicron (n=17).

Результаты. Постинфекционный гуморальный иммунный ответ, сформированный на SARS-CoV-2 Omicron, был менее выраженным по сравнению с таковым, вызванным геновариантом Wuhan-Hu-1. Это касалось как частоты выявления вирусоспецифических IgG (вплоть до 12 сут., $p<0,001$), так и их количественных показателей (до 15 сут. – к N-белку, до 30 сут. – к S-белку, $p<0,005$) в первый месяц от начала проявления клинических симптомов инфекции. Основной вклад в обеспечение различий напряженности постинфекционного антительного ответа к разным геновариантам SARS-CoV-2 вносили группы пациентов старше 65 лет. При этом доля пациентов с COVID-19 Omicron, у которых обнаруживались IgG высокой авидности, значительно превышала частоту регистрации высокоавидных IgG у пациентов с SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 ($p<0,05$). Анализ гибридного иммунного ответа, сформированного на геновариант Delta или Omicron спустя 3–11 месяцев после первичного антигенного стимула в результате вакцинации, не выявил значимых различий в напряженности ($p=0,38$) и авидности IgG ($p=0,21$), выработанных на разные варианты SARS-CoV-2.

Заключение. Полученные результаты указывают на значимость исследований особенностей формирования гуморального иммунного ответа к разным геновариантам

SARS-CoV-2 в условиях происходящей их смены как важного направления системных работ с целью определения адекватной тактики борьбы с COVID-19.

Ключевые слова: варианты SARS-CoV-2, гуморальный иммунитет, вакцинация, авидность

Ina V. Belskaya¹✉, Tamara V. Amvrosieva¹, Zoya F. Bohush¹, Natallia V. Paklonskaya¹, Liudmila A. Anisko², Tamara A. Rogacheva²

¹ Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

² City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

Humoral Immunity against Different SARS-CoV-2 Variants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, processing, writing the text, serological studies, statistical analysis – Ina V. Belskaya; concept and design of the study, editing – Tamara V. Amvrosieva; serological studies – Zoya F. Bohush; statistical analysis – Natallia V. Paklonskaya; collection of biological material, collection of anamnestic data – Liudmila A. Anisko, Tamara A. Rogacheva.

Submitted: 18.08.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: labsanvir@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the humoral immune response to SARS-CoV-2 in patients with different anamnesis under conditions of prevalent variant changes.

Materials and methods. A comparative analysis of seroprevalence, intensity and protection in the dynamics of the infectious disease process was performed in patients with severe COVID-19 Wuhan-Hu-1 (n=125) and Omicron (n=164) etiology. The hybrid immunity study was carried out in vaccinated individuals who underwent COVID-19 Delta (n=21) / Omicron (n=17) 3–11 months after receiving the primary antigenic stimulation.

Results. The post-infection humoral immune response formed against SARS-CoV-2 Omicron was less pronounced than for Wuhan-Hu-1 variant. It was shown both for the detection frequency of virus-specific IgG (up to 12 days, $p<0.001$), and for IgG concentration (up to 15 days – to the N-protein, up to 30 days – to the S-protein, $p<0.005$) 1 month after the onset of disease. The main differences in the intensity of the post-infection antibody response to different SARS-CoV-2 variants were associated with contribution of patients older than 65 years. At the same time, the proportion of patients with COVID-19 Omicron who had high avidity IgG was significantly higher than the frequency of high avidity IgG in patients with SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 ($p<0.05$). Analysis of the hybrid immunity formed against Delta or Omicron variants 3–11 months after the primary antigenic stimulation as a result of vaccination failed to reveal significant differences in the intensity ($p=0.38$) and IgG avidity ($p=0.21$) developed for different variants of SARS-CoV-2.

Conclusion. The present results indicate the importance of humoral immune response to different SARS-CoV-2 variants study in the conditions of their ongoing change as a key area of systematic works regarding strategy development in order to combat COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2 variants, humoral immunity, vaccination, avidity



■ ВВЕДЕНИЕ

Начавшаяся в 2020 г. пандемия COVID-19 явилась неординарным и шоковым событием мирового масштаба, сопровождающимся стремительным ростом заболеваемости и смертности. В пандемический период зарегистрировано более 690 миллионов инфицированных и около 7 миллионов смертей [1]. Несмотря на завершение в мае 2023 г. режима чрезвычайной ситуации по COVID-19, по мнению ведущих экспертов ВОЗ, предстоящие эпидемиологические сезоны ОРВИ и гриппа будут развиваться в условиях сохранения рисков распространения SARS-CoV-2-инфекции, обусловленных появлением новых и быстрой сменой доминирующих геновариантов ее возбудителя.

Возникновение варианта SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) стало первым примером антигенного шифта вируса [2]. Впервые зафиксированный в Южной Африке в ноябре 2021 г., новый вариант вируса быстро дивергировал с образованием 5 основных линий к маю 2022 г. и множества рекомбинантных сублиний, в том числе с ранее доминировавшим вариантом SARS-CoV-2 Delta (линии XE и XF) [3]. Накопление значительного количества аминокислотных замен, в том числе от 26 до 37 локализованных в шиповидном белке геноварианта B.1.1.529 и его нисходящих линий, привело к повышению трансмиссивности SARS-CoV-2 Omicron более чем в 2,5–3,3 раза по сравнению с другими вариантами, вызывающими обеспокоенность (ВВО) [4]. Кроме того, для нового варианта вируса отмечено более чем пятикратное увеличение аффинности связывания рецептор-связывающего домена (РСД) S-белка вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2). Таким образом, антигенная изменчивость привела к утере возможности антител, выработанных в результате предшествующей инфекции или вакцинации, вступать в конкурентные отношения за связывание с РСД S-белка возбудителя [5]. В совокупности с повышенной контагиозностью и способностью ускользать от иммунного ответа геновариант SARS-CoV-2 Omicron быстро распространился в человеческой популяции, вытеснив предшествующие ВВО. Его доминирование привело к полному изменению характерной клинической картины COVID-19 с увеличением числа регистрации легких форм заболевания [6]. Показано, что вероятность госпитализации пациентов, заболевших во время преобладания геноварианта Omicron, была на 25% ниже, по сравнению с таковой у пациентов, инфицированных в период циркуляции предыдущих ВВО [7]. Развитие же тяжелых форм COVID-19 и регистрацию случаев вирус-ассоциированных смертей связывают с чрезмерной реакцией иммунного ответа на контакт с ранее циркулировавшими вариантами SARS-CoV-2 [8]. При текущей стратегии ВОЗ по борьбе с COVID-19, направленной на обеспечение долгосрочной устойчивой профилактики, контроля и лечения инфекции, крайне важным является не только отслеживание новых вариантов SARS-CoV-2, но и исследование различий в формировании противовирусного иммунитета в конкретных условиях их циркуляции. Изучение особенностей развития иммунного ответа на SARS-CoV-2-инфекцию разной этиологии на фоне проводимой вакцинации представляет ценность для понимания эволюционных взаимоотношений между вирусом и хозяином и является основой для определения оптимальной стратегии и тактики принятия адекватных долгосрочных мер защиты населения от COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение основных характеристик и особенностей формирования гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у пациентов с разным анамнезом его приобретения в условиях смены доминирующих геновариантов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В связи с постоянным появлением новых геновариантов SARS-CoV-2, накопивших значительное количество мутаций в регионах генома, кодирующих аминокислотные последовательности ключевых антигенов, важно изучение в сравнительном аспекте характеристик постинфекционного и гибридного гуморального иммунитета против актуальных возбудителей, циркулирующих в разные периоды регистрации COVID-19.

Установление характера формирования постинфекционного гуморального иммунного ответа к разным геновариантам SARS-CoV-2 осуществляли на основе исследования пациентов, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска.

Степень тяжести COVID-19 определяли в соответствии с критериями, установленными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ № 615 от 05.06.2020 «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19», приказы № 20 от 11.01.2022 и № 841 от 22.06.2022 «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и Алгоритмов»).

Контингент пациентов был подразделен на несколько групп.

Группа 1 включала 125 пациентов с тяжелой формой заболевания, возбудителем которого был SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1. Взятие у них биологического материала осуществляли в период с апреля по сентябрь 2020 г., он представлен 599 пробами сыворотки крови. Верификацию этиологического агента SARS-CoV-2-инфекции в данной группе респондентов проводили путем секвенирования гена, кодирующего аминокислотную последовательность его N-белка (1257 п. о.).

В группу 2 были включены 164 пациента с тяжелой формой COVID-19, вызванной геновариантом Omicron, которые ранее не болели COVID-19 и не были вакцинированы. В рамках обследования пациентов данной группы было проанализировано 568 проб сыворотки крови.

Исследование характеристик гибридного иммунитета к разным вариантам SARS-CoV-2 проводили в двух группах лиц (группы 3 и 4), которые получили первичный антигенный стимул в результате вакцинации и спустя 3–11 месяцев (медиана – 6 мес.) перенесли COVID-19. Взятие биологического материала осуществляли на 26–34-е сутки (медиана – 29 сут.) от момента инфицирования.

Группа 3 состояла из 17 пациентов со сформированным гибридным иммунитетом в результате перенесенного COVID-19 Omicron-этиологии после вакцинации «Спутник V» или Vero Cell.

В группу 4 был включен 21 пациент, прошедший вакцинацию препаратом «Спутник V» или Vero Cell и затем получивший дополнительный антигенный стимул в результате инфекции SARS-CoV-2, вызванной геновариантом Delta.



Основные демографические характеристики групп пациентов в рамках изучения постинфекционного и гибридного иммунного ответа
Main demographic characteristics of patient groups in the framework of the post-infection and hybrid immune response study

Параметр оценки	Доля обследованных лиц, %			
	Постинфекционный иммунитет		Гибридный иммунитет	
	Группа 1, Wuhan-Hu-1 (n=125)	Группа 2, Omicron (n=164)	Группа 3, Omicron (n=17)	Группа 4, Delta (n=21)
Возраст				
18–34 года	8,8%	6,1%	5,9%	33,3%
35–49 лет	12%	12,8%	23,5%	23,8%
50–64 года	34,4%	15,9%	11,8%	33,3%
более 65 лет	44,8%	65,2%	58,8%	9,6%
Пол				
женский	54,4%	53,7%	64,7%	76,2%
мужской	45,6%	46,3%	35,3%	23,8%

Идентификацию геновариантов SARS-CoV-2 Omicron и Delta у пациентов групп 3 и 4 осуществляли методом дифференциальной ПЦР в режиме реального времени с использованием набора «Арт-COVID-19-Тест» («АртБиоТех», Беларусь).

Для качественного обнаружения IgG в совокупности с определением уровня серопревалентности к N-белку SARS-CoV-2 использовали наборы «SARS-CoV-2-NP-ИФА-G» (производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь).

Определение концентрации противовирусных IgG к N-белку патогена (BAU/мл) в пробах сыворотки крови для установления напряженности специфического иммунитета осуществляли с помощью набора реагентов «N-CoV-2-IgG PS» (производства ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Россия).

Для изучения количественных параметров постинфекционного гуморального ответа (BAU/мл), сформированного на S-белок (включая РСД) SARS-CoV-2, использовали набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (производства «Вектор-Бест», Россия).

Постановку ИФА осуществляли в соответствии с инструкциями производителей.

Установление индекса avidности (ИА) IgG к S-белку вируса проводили согласно схеме серологического тестирования с включением дополнительной ступени обработки хаотропным агентом (5М мочевины). Оценку общей силы связывания проводили после дестабилизации комплекса антиген – антитело в течение 15 минут, измерив долю оставшихся антител. Данный этап был оптимизирован в соответствии с показателями, полученными с использованием набора «SARS-CoV-2 IgG RBD Авидность-ИМБИАН-ИФА» («Имбиан», Россия) на контрольной панели сывороток (n=90). Индекс avidности рассчитывали по формуле: $IA = (OP \text{ в лунке «диссоциации»} / OP \text{ в «интактной» лунке}) \times 100\%$.

Образец считался содержащим IgG «низкой avidности» при $IA \leq 30\%$, «высокой avidности» – при $IA \geq 50\%$, «средней avidности» – при $IA 30\text{--}50\%$.

Доверительные интервалы долей определяли по методу Вальда.

Достоверность обнаруживаемых различий оценивали, применяя критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса и критерий Фишера (двусторонний).

Анализ количественных параметров проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Силу связи сравниваемых величин определяли по шкале Чеддока.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное исследование по выявлению постинфекционных анти-SARS-CoV-2 IgG к иммунодоминантным вирусным антигенам в динамике развития инфекционного процесса позволило установить, что в первый месяц от начала проявления клинических симптомов (рис. 1) частота их обнаружения у пациентов группы 1

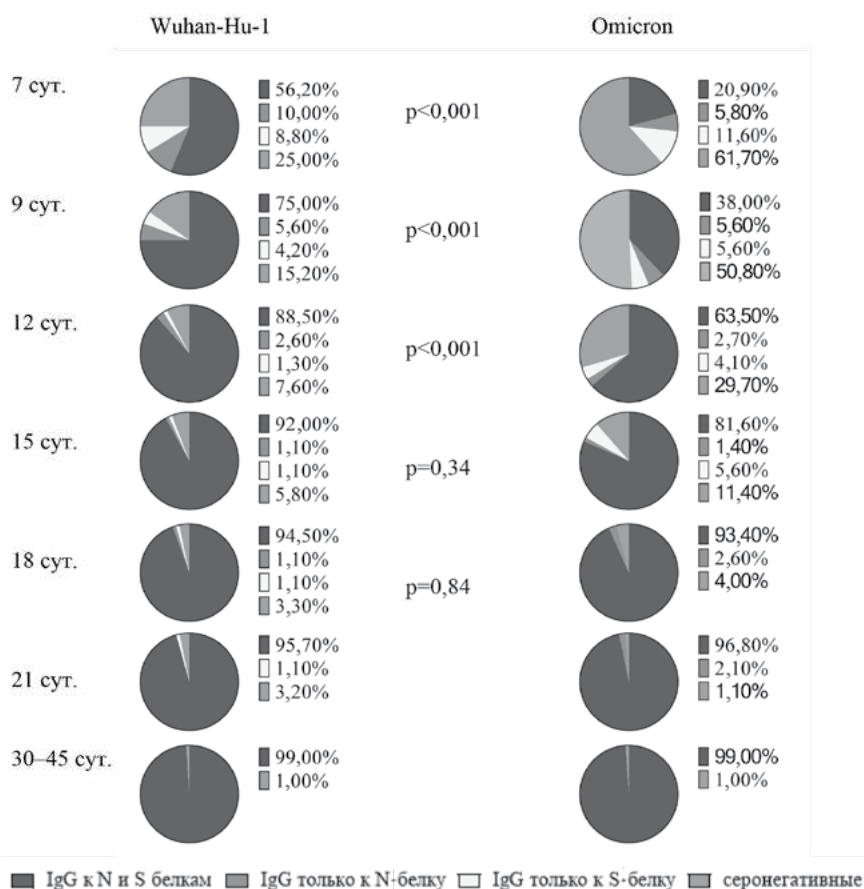


Рис. 1. Кинетика сероконверсии IgG к N- и S-белку возбудителя COVID-19 разной этиологии у пациентов с тяжелой формой заболевания

Fig. 1. Kinetics of IgG seroconversion rate to N and S proteins of different variants of COVID-19 causative agent in severe patients



(возбудитель SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1) уже на 7-е сутки была достаточно высокой и составила 65,0% [54,06%; 74,57%] к S-белку и 66,2% [55,3%; 75,7%] к N-белку возбудителя при общей достигнутой серопревалентности 75,0% [64,45%; 83,26%]. Во второй группе пациентов (возбудитель SARS-CoV-2 Omicron) показатель серопревалентности к двум основным антигенам в этот период был значительно ниже (в 2–2,5 раза, $p < 0,001$), достигнув сопоставимых значений только на 15-е сутки от начала заболевания ($p = 0,34$). К завершению периода наблюдения (1,5 мес.) доля серопозитивных пациентов обеих групп обследованных лиц составила 99%.

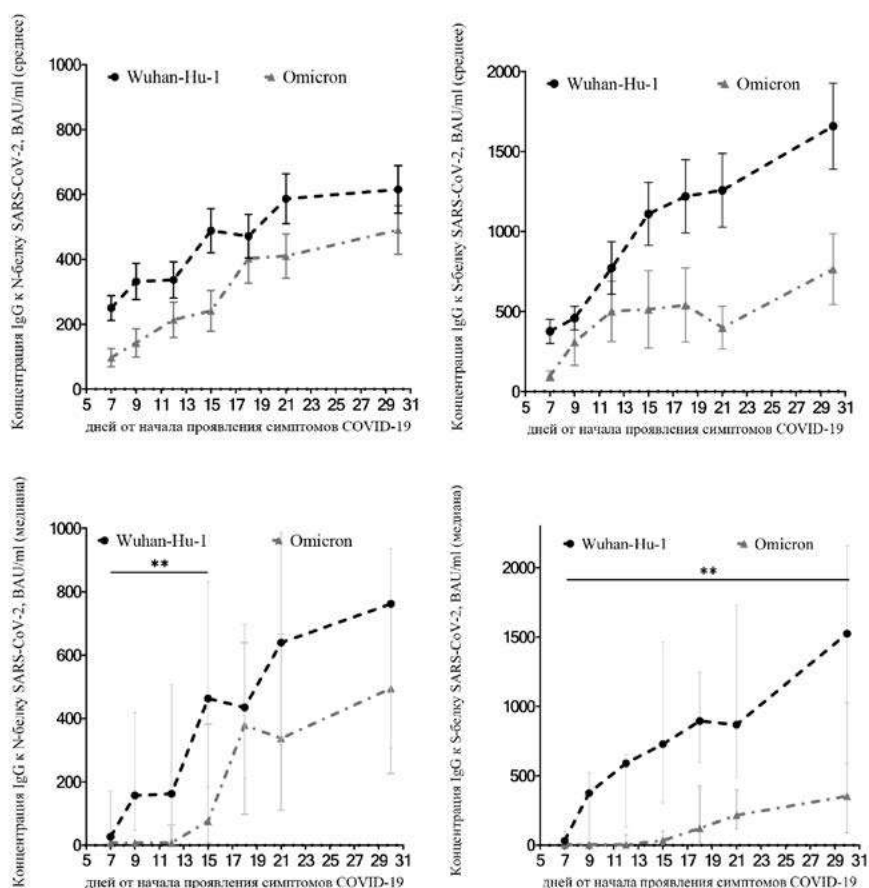


Рис. 2. Мониторинг напряженности антительного ответа к иммунодоминантным белкам SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелой формой COVID-19 разной этиологии

Примечания: ** $p < 0,005$; для средних показателей концентрации диапазон значений отражает стандартную ошибку среднего, для медианы концентрации – 95%-ный доверительный интервал.

Fig. 2. Monitoring of the strength of the antibody response to immunodominant SARS-CoV-2 proteins in patients with severe COVID-19 of various etiology

При динамическом наблюдении показателей напряженности постинфекционного гуморального иммунитета (рис. 2) через месяц после начала заболевания установлены их достаточно высокие значения: в группе пациентов с COVID-19 Wuhan-Hu-1-этиологии медианная концентрация IgG к S-белку составила 1525,5 BAU/ml, к N-белку – 762 BAU/ml; у пациентов с Omicron-ассоциированной инфекцией она фиксировалась на значениях 354 BAU/ml и 495 BAU/ml к S- и N-белку соответственно. При этом значимые различия в напряженности сформированного иммунитета по IgG к S-белку к разным геновариантам SARS-CoV-2 наблюдались на протяжении всего периода наблюдения, а к N-белку – в течение первых двух недель. Пороговое значение концентрации сывороточных антител, равное 300 BAU/ml, свидетельствующее, по мнению специалистов, о формировании достаточно устойчивого противовирусного иммунитета, было достигнуто в двух группах пациентов.

Как известно, возрастной и половой факторы могут вносить определенный вклад в течение COVID-19 и дальнейший исход заболевания [9]. Риск развития тяжелой формы инфекции часто сопряжен с пожилым возрастом и мужским полом, женский организм отличается повышенной продукцией иммуносупрессивного ИЛ-10. Являясь одним из превентивных факторов развития неадекватно высокого иммунного ответа на инфекционный агент, он потенциально может обусловить гендерные различия в продукции вирусоспецифических антител [10]. В выполненных нами исследованиях анализ роли данных факторов проводили на 12–18-е сутки от начала проявления клинических симптомов инфекции. Установлено, что основной вклад в обеспечение различий напряженности постинфекционного антительного ответа к разным геновариантам SARS-CoV-2 вносили группы пациентов старше 65 лет (рис. 3А). Внутригрупповой анализ влияния данного фактора позволил выделить пациентов 35–49 лет среди группы переболевших COVID-19 Wuhan-Hu-1-этиологии, в которой регистрировалась сниженная медианная концентрация противовирусных IgG к N- и S-белку ($p=0,043$). В целом же с увеличением возраста прослеживалась тенденция повышения уровней анти-SARS-CoV-2-антител.

Анализ влияния гендерных различий на напряженность иммунного ответа к разным геновариантам SARS-CoV-2 не позволил установить значимого вклада любого из полов в регистрируемый медианный показатель концентрации IgG как к N-белку, так и к S-белкам в пределах групп пациентов с COVID-19 этиологии Wuhan-Hu-1 и Omicron (рис. 3В). Медианный показатель концентрации IgG к S-белку геноварианта Wuhan-Hu-1 у пациентов мужского пола составил 480,0 BAU/ml, у пациентов женского пола – 587,0 BAU/ml. Медиана концентрации IgG регистрировалась на уровне 93,51 BAU/ml у лиц мужского пола и 51,0 BAU/ml – у лиц женского пола при SARS-CoV-2 Omicron-индуцированном синтезе вирусоспецифических антител. Аналогичная закономерность наблюдалась в отношении медианного показателя IgG к N-белку разных геновариантов вируса.

Все представленные данные свидетельствуют о том, что антительный ответ, индуцированный геновариантом Omicron, был менее выраженным по сравнению с таковым, вызванным геновариантом Wuhan-Hu-1. Это касалось как частоты выявления вирусоспецифических IgG, так и их количественных показателей в первый месяц от начала проявления клинических симптомов инфекции.

Как известно, одним из весьма актуальных вопросов настоящего времени является выбор наиболее подходящего геноварианта SARS-CoV-2 для его использования

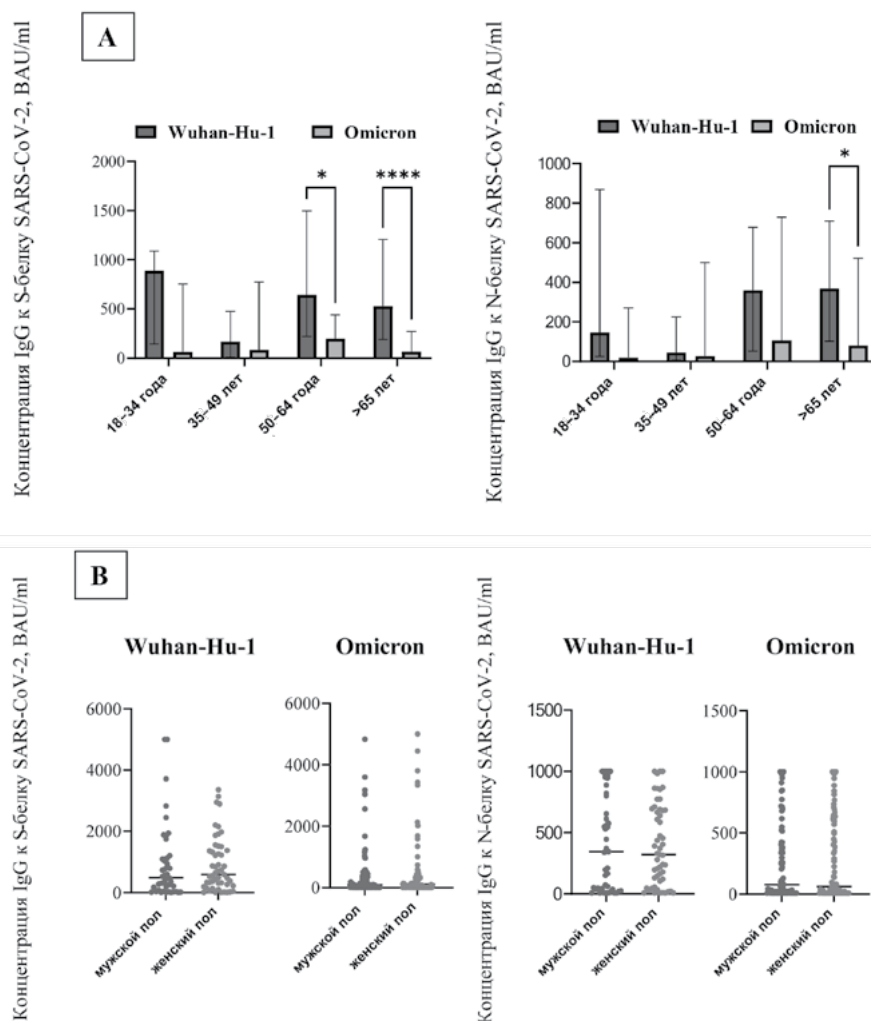


Рис. 3. Напряженность иммунного ответа у пациентов с COVID-19 разной этиологии в «разрезе» возрастного фактора (А) и гендерных различий (В)

Примечания: * $p < 0,0073$; **** $p < 0,0001$; диапазон значений отражает межквартильный размах.

Fig. 3. The intensity of the immune response in patients with COVID-19 of various etiology associated with age (A) and gender differences (B)

в качестве основы при создании новых средств вакцинопрофилактики. В условиях полного доминирования в человеческой популяции разных линий Omicron его сниженная способность индуцировать продукцию вирусоспецифических IgG, по сравнению с предыдущими BBO, остается предметом научных дискуссий, касающихся протективных свойств кандидатного вакцинного штамма, которые зависят

не только от количества образовавшихся противовирусных антител, но и от силы их связывания с возбудителем. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о более высокой силе связывания продуцируемых в ответ на SARS-CoV-2 Omicron IgG со специфическим антигеном, несмотря на более низкие их количественные параметры, по сравнению с таковыми, регистрируемыми у пациентов, зараженных Delta-геновариантом [11]. Данную силу связывания IgG отражает показатель авидности. Соответственно, чем выше авидность циркулирующих противовирусных IgG, тем выше их способность вступать в конкурентные отношения с клеточным рецептором АПФ-2 за связывание с антигеном SARS-CoV-2. При более чем 5-кратном увеличении константы связывания РСД Omicron с АПФ-2 по сравнению с ранее циркулирующими геновариантами логично предположить, что антитела, сформированные на предшествующие варианты, будут эффективными в нейтрализации возникающих новых возбудителей только при высоком индексе их авидности. В подтверждение данного предположения было показано, что Omicron-индуцированные IgG обладают высокой кросс-реактивностью с антигенами предыдущих ВВО, но не наоборот [11].

Проведенное нами в рамках настоящей работы исследование авидности к S-белку IgG, образованных в ответ на инфицирование геновариантами SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 или Omicron, подтвердило данные предположения (рис. 4). Так, спустя 30 сут. от начала заболевания в группе пациентов с иммунным ответом, сформированным на SARS-CoV-2 Omicron, доля пациентов (36,9% [19,1%; 59,1%]), у которых обнаруживались IgG высокой авидности, значительно превышала частоту регистрации высокоавидных IgG у пациентов с SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 ($p < 0,05$).

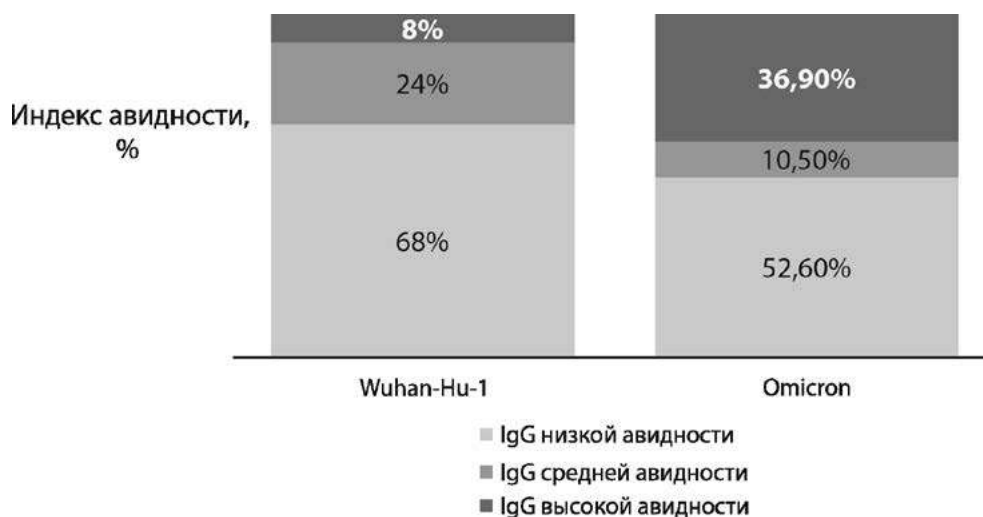


Рис. 4. Регистрируемые уровни ИА анти-SARS-CoV-2 IgG в группах обследуемых пациентов с тяжелой формой COVID-19 Wuhan-Hu-1 и Omicron этиологии

Fig. 4. Recorded levels of anti-SARS-CoV-2 IgG AI in groups of examined patients with severe COVID-19 Wuhan-Hu-1 and Omicron etiology



При анализе напряженности гибридного гуморального иммунного ответа, а также авидности противовирусных IgG, выработанных в ответ на вторичный антигенный стимул в результате SARS-CoV-2-инфекции (спустя 26–34 дня), обусловленной Delta или Omicron геновариантами, не было выявлено значимых различий в двух обследованных группах пациентов (рис. 5). Так, медиана концентрации в группе 4, где пациенты получили бустерный антигенный стимул в результате SARS-CoV-2 Delta инфекции, составила 4475 BAU/ml, в случае Omicron-обусловленной бустеризации (в группе 3) – 3973 BAU/ml. В двух группах лиц с гибридным иммунитетом отмечался высокий медианный индекс авидности (Delta – 97%, Omicron – 94%), что свидетельствовало о формировании протективного иммунного ответа независимо от этиологического агента COVID-19. Следует особо отметить, что в данных группах наблюдения регистрировались как высокие количественные показатели содержания противовирусных IgG и их авидности, так и крайне низкие, что говорит об индивидуальном характере формирования гибридного протективного иммунного ответа к SARS-CoV-2. Вместе с тем, как показали ранее выполненные нами исследования, для лиц со сформированным гибридным иммунитетом была характерна сильная корреляционная связь между показателем концентрации и индексом авидности (для Delta – 0,87, для Omicron – 0,9) [12, с. 6–15].

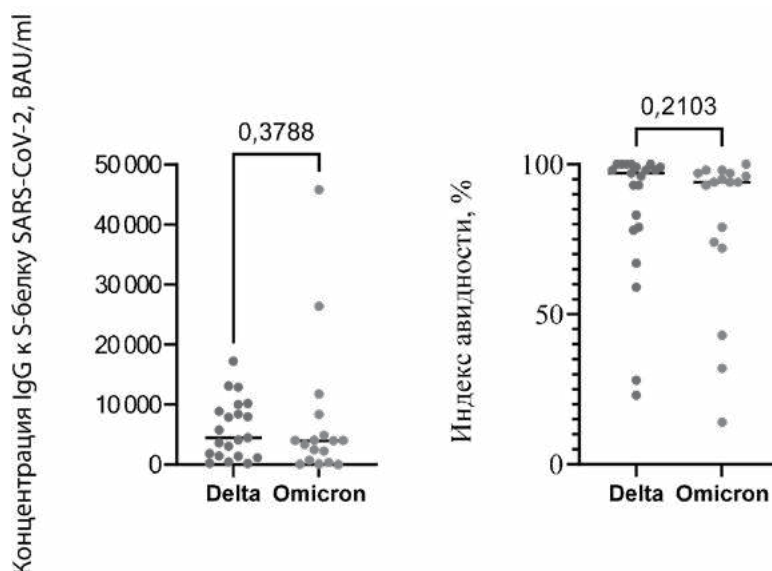


Рис. 5. Регистрируемые показатели напряженности иммунного ответа и авидности IgG к S-белку у лиц со сформированным гибридным иммунитетом в результате вторичной SARS-CoV-2-инфекции, ассоциированной с геновариантами Delta или Omicron

Fig. 5. Recorded indicators of the immune response intensity and IgG avidity to the S-protein in individuals with hybrid immunity formed as a result of secondary SARS-CoV-2 infection associated with the Delta or Omicron variant

В прикладном аспекте полученные нами данные позволяют с осторожностью предположить, что на фоне высокой серопревалентности к SARS-CoV-2 в Республике Беларусь [13] средства вакцинопрофилактики COVID-19, основанные на использовании различных BBO, способны к индукции протективного иммунного ответа к SARS-CoV-2, о чем свидетельствует вариант-независимое увеличение концентрации противовирусных IgG и индекса их avidности.

Тем не менее при текущей тенденции в Республике Беларусь, направленной на разработку вакцин, следует принимать во внимание адаптивную изменчивость вируса в динамике формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2. Повышение аффинности связывания РСД SARS-CoV-2 Omicron с клеточным рецептором АПФ-2 является одним из механизмов уклонения вируса от иммунного ответа хозяина, в связи с чем даже при напряженном Delta-индуцированном иммунном ответе выработанные антитела могут оказаться неэффективными в нейтрализации новых вариантов вируса.

Изучение кросс-реактивности антител к разным вариантам SARS-CoV-2 является следующим шагом в формировании доказательной базы при создании отечественных средств вакцинопрофилактики COVID-19, и полагаем, что накопленные данные о различиях гуморального иммунного ответа на разные BBO являются основополагающими при выборе действующего компонента новых вакцин.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование особенностей формирования гуморального иммунного ответа к разным геновариантам SARS-CoV-2 следует рассматривать как важное направление системных работ по определению адекватной тактики борьбы с COVID-19.

Полученные в ходе выполнения настоящих исследований результаты оценки как первично сформированного (постинфекционного), так и вторично сформированного (гибридного) гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 в разрезе разных его геновариантов дают основания сформулировать следующие выводы:

- при высокой частоте регистрации и количестве противовирусных антител, сформированных на геновариант SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 на ранних сроках от начала заболевания, реализация иммунного ответа при Omicron-ассоциированной инфекции характеризовалась более медленной кинетикой развития;
- различия в напряженности сформированного иммунного ответа к разным геновариантам SARS-CoV-2 находились в зависимости от возрастного фактора;
- несмотря на менее напряженный гуморальный иммунитет, вызванный геновариантом Omicron, частота обнаружения индуцированных им высокоавидных IgG была значительно выше аналогичного показателя, регистрируемого в ответ на геновариант Wuhan-Hu-1;
- установленные характеристики гибридного гуморального противовирусного иммунитета (количество и avidность анти-SARS-CoV-2 IgG), сформированного у привитых и позднее переболевших COVID-19 пациентов, не имели достоверных различий в зависимости от этиологического агента инфекции (Omicron/Delta).



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Coronavirus Cases*. Worldometer. 2023. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed 6 July 2023).
2. Carabelli A.M., Peacock T.P., Thorne L.G. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):162–177. doi: 10.1038/s41579-022-00841-7
3. Chatterjee S., Bhattacharya M., Nag S. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023;15(1):167. doi: 10.3390/v15010167
4. Liu Y., Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *J Travel Med*. 2022;29(3):taac037. doi: 10.1093/jtm/taac037
5. Kim S., Liu Y., Ziarnik M. Binding of human ACE2 and RBD of Omicron enhanced by unique interaction patterns among SARS-CoV-2 variants of concern. *J Comput Chem*. 2023;44(4):594–601. doi: 10.1002/jcc.27025
6. Gill R., Burioni R. SARS-CoV-2 before and after Omicron: two different viruses and two different diseases? *J Transl Med*. 2023;21(1):251. doi: 10.1186/s12967-023-04095-6
7. Wise J. Covid-19: Symptomatic infection with omicron variant is milder and shorter than with delta, study reports. *BMJ*. 2022;377:o922. doi: 10.1136/bmj.o922
8. Montazersaheb S., Hosseiniyan Khatibi S.M., Hejazi M.S. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J*. 2022;19(1):92. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1
9. Parker E., Thomas J., Roper K.J. SARS-CoV-2 antibody responses associate with sex, age and disease severity in previously uninfected people admitted to hospital with COVID-19: An ISARIC4C prospective study. *Front Immunol*. 2023;14:1146702. doi: 10.3389/fimmu.2023.1146702
10. Kopel J., Perisetti A., Roghani A. Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. *Front Public Health*. 2020;8:418. doi: 10.3389/fpubh.2020.00418
11. Mahalingam G., Periyasami Y., Arjunan P. Omicron infection increases IgG binding to spike protein of predecessor variants. *J Med Virol*. 2023;95(2):e28419. doi: 10.1002/jmv.28419
12. Amvrosieva T.V. A modern approach to assessing the protectiveness of humoral immunity against COVID-19. *Coronoviral disease 2022. 2nd*. Belarus: Belorusskaya nauka; 2022. (in Russian)
13. Samoilovich E.O., Kolodkina V.L., Dashkevich A.M. Seroprevalence to SARS-CoV-2 virus in the Republic of Belarus: general trends. *Healthcare*. 2022;12. (in Russian)