

На правах рукописи



Решетникова Ирина Дмитриевна

**Особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета
к SARS-COV-2 у работников медицинских организаций**

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Фассахов Рустэм Салахович

Официальные оппоненты:

Латышева Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства России, отделение иммунопатологии взрослых, научный руководитель отделения; клинично-экспертный отдел клиники, заведующая отделом

Ненашева Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующий кафедрой

Белевский Андрей Станиславович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного образования и профессионального развития, кафедра пульмонологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Защита диссертации состоится «20» января 2026 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 24 марта 2024 года зарегистрировано свыше 775 миллионов случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (НКВИ) (coronavirus disease 2019) по всему миру; подтверждено более 7 млн. летальных исходов заболевания, что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории (World Health Organization, 2024) (Крюкова Н.О., 2023). Несмотря на объявление главой ВОЗ 05.05.2023 об окончании пандемии COVID-19 и отмене статуса мировой чрезвычайной угрозы в области здравоохранения, опасность продолжает оставаться серьезной (Isiutina-Fedotkova T.S. et al., 2021). Циркуляция SARS-CoV-2 продолжается, вирус мутирует, появляются более контагиозные штаммы, остаются малоизученными отдаленные последствия COVID-19 (Акимкин В.Г. и др., 2022).

Одной из наиболее уязвимых категорий, подверженных высокому риску инфицирования, продолжают оставаться медицинские работники (Семенов А.В. и др., 2020; Xiang F. et al., 2020; Zhao J. et al., 2020, 2021; Spilchuk V. et al., 2022), что обусловлено контактами с пациентами как с подтвержденной формой заболевания, так и субклиническим течением (Крюкова Н.О. др., 2023). Эпидемиологические исследования особенностей формирования популяционного иммунитета среди различных контингентов работников медицинских организаций, подверженных повышенному риску инфицирования, является важной составляющей эпидемиологического надзора за COVID-19.

В настоящее время все большее внимание уделяется вопросу о продолжительности специфического иммунитета после перенесенной инфекции и вакцинации, степени защиты от повторного заражения вирусом SARS-CoV-2, особенно в группах профессионального риска (Попова А.Ю. и др., 2021, 2022, 2023; Андреев И.В. и др., 2022; Топтыгина А.П. и др., 2022, 2023). Остается открытым вопрос об эффективности приобретенного постинфекционного или поствакцинального иммунитета против новых мутантных штаммов SARS-CoV-2, несмотря на продолжающийся непрерывный мониторинг распространения новых геновариантов SARS-CoV-2 и проведение оценки клинических проявлений (Иванова И.А. и др., 2023). Нет окончательной ясности, почему у одних COVID-19 протекает бессимптомно, а у других вызывает тяжелое поражение легких и приводит к летальному исходу. Важную роль играет антигенная нагрузка, влияющая на формирование и продолжительность иммунных реакций, а также особенности иммунного статуса и сопутствующие заболевания, определяющие степень иммунной защиты от SARS-CoV-2 и во многом объясняющие неблагоприятный прогноз в ряде случаев (Иванова И.А. и др., 2023).

Иммунитет к SARS-CoV-2 формируется за счет совместной работы врожденной и

адаптивной иммунных систем. Ключевую роль в адаптивном иммунитете играет выработка Ат, которые блокируют вирусные антигены (Кудряшова А.М. и др., 2023). Однако, защита от повторного заражения SARS-CoV-2 не является пожизненной. Важным фактором, влияющим на эффективность иммунитета, является не только количество антител, но и их качество, в частности, их способность крепко связываться с вирусом (авидность). В настоящее время ученые изучают продолжительность и эффективность иммунитета после перенесенного COVID-19, сравнивая его с поствакцинальным иммунитетом.

Для полной оценки приобретенного иммунитета к SARS-CoV-2 необходимо, наряду с определением уровня Ат, выявлять и выраженность Т-клеточного иммунного ответа, так как он может активироваться раньше гуморального звена (Потеряев Д.А. и др., 2021; Иванова И.А. и др., 2023). Кроме того, описано формирование антигенспецифических лимфоцитов без сероконверсии. Наличие антигенспецифических Т-клеток может иметь решающее значение в случае, когда одних антител недостаточно для эффективной защиты (Топтыгина А.П. и др., 2022). Доказано, что как гуморальный, так и клеточный адаптивный иммунитет способствует элиминации SARS-CoV-2 и обеспечивает защиту от повторной инфекции (Иванова И.А. и др., 2023). Недостаточно исследовано и состояние мукозального иммунитета дыхательной системы у МР, перенесших COVID-19, а именно он играет важную роль в предотвращении инфицирования и развитии респираторного заболевания (Чучалин А.Г. и др., 2022; Крюкова Н.О. и др., 2023).

В настоящее время недостаточно изучен вопрос эффективности приобретенного постинфекционного и поствакцинального иммунитета против новых мутантных штаммов SARS-CoV-2 (Иванова И.А. и др., 2023). Неясно, насколько данные о COVID-19, полученные при изучении общей популяции, могут быть экстраполированы на медицинских работников. В связи с этими обстоятельствами исследования особенностей врожденного и приобретенного естественным путем или после вакцинации иммунного ответа у МР, подверженных высокому риску инфицирования, представляет значимую актуальность в иммунологии и инфектологии НКВИ.

Степень разработанности темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции в мире в 2019 году привела к значительному увеличению исследований, направленных на раскрытие особенностей формирования противовирусного иммунитета у человека к группе респираторных вирусов, поражающих нижние и верхние дыхательные пути, а также факторов, способствующих тяжелому течению COVID-19 (Семенов А.В. и др., 2020; Щелканов М.Ю. и др., 2020; Новиков В.В. и др., 2022; Зорина В.Н., 2023; Сайтгалина М.А. и др., 2023).

Ряд этих исследований тесно связан с изучением биологии самого возбудителя НКВИ - РНК-содержащего вируса SARS-CoV-2 и факторов макроорганизма, способствующих эволюции вируса в человеческой популяции, его изменчивости, позволяющей ускользать от давления иммунного ответа и преодолевать межвидовой иммунный барьер (Попова А.Ю. и др., 2020; Акимкин В.Г. и др., 2022; Киселева И.В. и др., 2023; Топтыгина А.П. и др., 2023; Triggler C.R. et al., 2021; Danza P. et al., 2022; Ataullakhanov R.I. et al., 2024).

Параллельно с исследованиями в области иммунного ответа на НКВИ в России и ряде регионов нашей страны были завершены серо-эпидемиологические исследования, в которых были выделены группы риска по характеру течения инфекции, приобретения иммунитета, его завершенности и эффективности в различных социально-экономических группах населения (Попова А.Ю. и др., 2021, 2022, 2023; Смирнов В.С. и др., 2023).

В Российских, так и в зарубежных исследованиях было установлено, что МР являются – социально-значимой группой, которая активно вовлекается в эпидемиологический и инфекционный процесс при COVID-19, при этом показана высокая серопревалентность в этой группе населения (Попова А.Ю. и др., 2020; Семенов А.В. и др., 2020; Sotgiu G. et al., 2020; Wu S. et al., 2020; Zhao J. et al., 2020). В других исследованиях подтверждены данные развития различных клинических форм НКВИ в группе МР и определены социальные и профессиональные факторы риска развития различных клинических форм НКВИ и ее исходов.

В период разработки вакцин против НКВИ и их масштабного применения в нашей стране и за рубежом стали проводиться исследования, касающиеся оценки эффективности вакцинации различных групп населения против НКВИ, также эти исследования затронули и группы риска, в том числе МР (Андреев И.В. и др., 2022; Костинов М.П., 2022; Медведева Е.А. и др., 2024).

Разработка этих направлений исследований по мнению ряда исследователей может способствовать рациональному применению средств вакцинопрофилактики НКВИ в период эпидемического подъёма заболеваемости в группах риска (Костинов М.П., 2022). Однако, полномасштабные исследования в этом направлении в нашей стране и в регионах не многочисленны.

Существенный интерес при развитии НКВИ представляют работы, в которых раскрываются особенности сохранения иммунного ответа после перенесённой НКВИ и вакцинации, в том числе в различных группах риска инфицирования населения (Андреев И.В., 2022; Закурская В.Я., 2022; Топтыгина А.П., 2022). Часть работ посвящена особенностям формирования и сохранению гуморального иммунитета, авидности Ат к различным белкам вируса и их матурации, другая часть работ затрагивает формирование и сохранение клеточного иммунитета и его эффективных механизмов защиты, обеспечивающих паритет с новыми «мутирующими» геновариантами SARS-CoV-2 в различные периоды пандемии (Потеряев Д.А.

и др., 2021; Герасимова В.В. и др., 2022; Топтыгина А.П. и др., 2023; Шокина В.А. и др., 2023; Астахова Е.А., 2024; Коротаева А.А. и др., 2024; Sekine T. et al., 2020; Yao L. et al., 2021; Rank A. et al., 2023).

Необходимо отметить, что многие исследования, посвященные клиническому течению COVID-19 на ранних и поздних стадиях восстановления, уделяют особое внимание защитным свойствам слизистых оболочек ВДП и мукозальному иммунитету, который играет ключевую роль в формировании устойчивости к инфицированию SARS-CoV-2 (Костинов М.П., 2022; Максимова Е.А. и др., 2022; Греченко В.В. и др., 2023; Крюкова Н.О., 2024; Zhou X. et al., 2017; Qin C. et al., 2020; de Mel J. et al., 2021). Изучение этого компонента иммунитета, также как и системного иммунного ответа позволит оптимизировать профилактические и противоэпидемические мероприятия, в том числе, достигаемые с помощью средств вакцинопрофилактики, направленные на защиту барьерных функций ВДП, особенно в группах повышенного профессионального риска инфицирования НКВИ (Рассказова Н.Д. и др., 2024). В поствакцинальный период развития пандемии НКВИ были проведены ряд исследований, как зарубежных, так и отечественных авторов, касающихся функциональной активности иммунокомпетентных клеток системного (Т-клеточный иммунитет к SARS-CoV-2) и мукозального иммунитета, а также системного и локального иммунитета у различных групп населения (Костинов М.П., 2020; Костинов М.П. и др., 2020; Попов О.С. и др., 2023; Бляхер М.С. и др., 2024), однако работ, затрагивающих профессиональную группу риска МР, в данной части не достаточно.

Таким образом, широкомасштабные региональные исследования сероиммунологических показателей иммунного ответа к НКВИ среди жителей регионов РФ, в частности Республики Татарстан, в том числе получивших вакцинацию против НКВИ, а также комплексное изучение формирования врождённого и адаптивного иммунного ответа к SARS-CoV-2 у МР-реконвалесцентов COVID-19 с учетом временных интервалов, половых, возрастных и профессиональных факторов с оценкой иммунного реагирования на эту инфекцию представляются актуальными и востребованными профилактической медицинской наукой и иммунологией.

Цель и задачи исследования

Изучить особенности формирования индивидуального и коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в профессиональной группе медицинских работников в разные периоды реконвалесценции после перенесенной НКВИ и после вакцинации против COVID-19.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Провести анализ формирования иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения

Республики Татарстан в период с августа по декабрь 2020г. до начала периода вакцинации против НКВИ.

2. Провести анализ формирования коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в профессиональной группе медицинских работников Республики Татарстан в период с августа по декабрь 2020 г. до начала периода вакцинации против НКВИ.

3. Провести мониторинг гуморального иммунного ответа у медицинских работников временного инфекционного госпиталя в динамике годичного наблюдения после перенесенной НКВИ, определить индивидуальные и коллективные тренды уровня и авидности антител к S-белку SARS-CoV-2.

4. Изучить сохранность адаптивного гуморального иммунного ответа к S и N белку SARS-CoV-2 у переболевших НКВИ и вакцинированных медицинских работников через 2,5-3 года после впервые перенесенной НКВИ.

5. Изучить сохранность адаптивного Т-клеточного иммунного ответа к пептидам S-белка и структурным антигенам N, M, ORF3a и ORF7a у переболевших НКВИ и вакцинированных медицинских работников через 2,5-3 года после впервые перенесенной НКВИ.

6. Провести анализ потенциальных факторов, влияющих на уровень индекса авидности IgG антител к N белку вируса SARS-CoV-2 и показатели Т-клеточного иммунитета к пептидам S-белка и антигенам N, M, ORF3a и ORF7a у медицинских работников временного инфекционного госпиталя через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ.

7. Изучить особенности иммунного ответа на вакцинацию против COVID-19 среди жителей и медицинских работников Республики Татарстан в период проведения массовой вакцинации.

8. Изучить влияние некоторых параметров врожденного иммунного ответа (полиморфизмы SNP rs5743708 и rs4986790 в генах TLR-2, TLR-4 на мононуклеарах периферической крови) и цитокиновый профиль ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, sCD40L, ИЛ-10, в сыворотке крови в группе медицинских работников временного инфекционного госпиталя в период реконвалесценции после COVID-19.

9. Изучить вызванные НКВИ изменения мукозального иммунитета на уровне слизистой оболочки верхних дыхательных путей, их взаимосвязь с характером микробиоты верхних дыхательных путей у медицинских работников временного инфекционного госпиталя в начальный период реконвалесценции после COVID-19 и через 2,5-3 года после перенесенной инфекции.

Научная новизна

Получены новые данные о формировании популяционного иммунитета к новой коронавирусной инфекции COVID-19 на начальных этапах пандемического роста заболеваемости и в период завершения пандемии и проведения массовой вакцинации.

Выявлены общие закономерности эпидемиологического процесса и региональные особенности иммунной реактивности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстан в начальный период пандемии НКВИ и на фоне проведения массовой вакцинации против COVID-19.

Впервые в Республике Татарстан проведен широкомасштабный серо-эпидемиологический мониторинг в довакцинальный период развития НКВИ среди населения и медицинских работников. Впервые показано неравномерное формирование серопревалентности в разных муниципальных округах, среди различных контингентов населения и медицинских работников.

Впервые в Республике Татарстан проведено широкомасштабное сероиммунологическое исследование среди жителей и медицинских работников, получивших вакцинацию против COVID-19, которые нашли отражение в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 г.».

Впервые проведено комплексное изучение врожденного и адаптивного иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя - реконвалесцентов COVID-19 с учетом временных интервалов, половых, возрастных и профессиональных факторов и оценены типы иммунного реагирования на эту инфекцию.

Впервые проведена оценка Т-клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 и мукозального иммунитета, а также системного и локального цитокинового профиля у медицинских работников в разные периоды реконвалесценции COVID-19, после вакцинации и на отдаленных сроках после перенесенной НКВИ.

Впервые изучены особенности мукозального врожденного иммунного ответа (профиль SNP TLR-2, TLR-4 на мононуклеарах периферической крови, цитокины в сыворотке крови и секретах), Т- и В-клеточный иммунный ответ и влияние эпидемиологически значимых факторов на адаптивный гибридный иммунитет в профессиональной группе медицинских работников временного инфекционного госпиталя в период реконвалесценции от COVID-19.

Впервые проведена оценка значимости генетических полиморфизмов генов иммунного ответа, кодирующих TLR-2 и TLR-4 и изучена распространенность полиморфизмов этих генов среди выбранной популяции респондентов города Казани. Впервые проведена оценка значимости изменений экспрессии TLR-2 на мононуклеарах периферической крови у медицинских работников в период ранней реконвалесценции COVID-19 для прогноза формирования дисбаланса иммунного реагирования. Результаты были отражены в

Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2023 г.».

Впервые проведен анализ микрофлоры верхних дыхательных путей у медицинских работников временного инфекционного госпиталя в период ранней, поздней реконвалесценции и на отдаленных сроках после перенесенной НКВИ. Впервые установлено угнетение мукозального иммунитета, в частности антимикробных функций нейтрофилов, а также изменения микробиома ВДП, проявившиеся нарастанием колонизации условнопатогенными бактериями, грибами, а так же их ассоциациями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты комплексного исследования иммунного ответа у медицинских работников - реконвалесцентов COVID-19 через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ COVID-19 позволяют научно обосновать программы иммунореабилитации, направленные на коррекцию антимикробных клеточных стратегий, нормализацию микробиома и мукозального иммунитета для предотвращения рисков повторного инфицирования в группе медицинских работников.

В работе предложена комплексная характеристика специфического адаптивного иммунитета при долговременном мониторинге, которая может быть использована для выявления категорий повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 среди медицинских работников и принятия решения об иммунореабилитации и ревакцинации.

Получены новые данные о сроках возникновения, напряженности и продолжительности сохранения иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди медицинских работников, которые характеризуют иммунный ответ и особенности распространения НКВИ среди контингентов с высоким риском заражения в медицинских организациях, бессимптомных форм болезни, анализа популяционного иммунитета и эффективности вакцинации.

Получены новые данные о параметрах системного (формирование гуморального, специфического Т-клеточного иммунного ответа) и иммунного ответа на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей с показателями клеточного звена (нейтрофильные гранулоциты), секреторного компонента и изменений микробиоты ДП, а также о влиянии на эти показатели клинически значимых полиморфизмов генов иммунного ответа.

Получены данные по изменениям микробиоты у медицинских работников - реконвалесцентов COVID-19 и новые сведения о нарушении антимикробных стратегий нейтрофильных лейкоцитов и эпителиальных клеток - представителей мукозального иммунитета (рецепции, киллинга, внутриклеточной биоцидности) и их роли в формировании нарушений микробиома на ранних и поздних сроках реконвалесценции.

Полученные данные расширяют знания о формировании врожденного и адаптивного

иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 и длительности его сохранения в группе риска - МР.

Методология и методы исследования

Дизайн диссертационного исследования спланирован в соответствии с поставленной целью и задачами, основываясь на анализе литературных данных российских и зарубежных авторов по проблемам формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций. Были проведены поперечные выборочные исследования по изучению коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 среди жителей и медицинского персонала Республики Татарстан на начальном этапе распространения пандемии COVID-19 и в период массовой вакцинации против COVID-19 по рекомендованным ВОЗ протоколам; продольные исследования в когорте медицинских работников временного инфекционного госпиталя и амбулаторного звена, а также в группе контроля - условно-здоровые лица, с использованием широкого арсенала методов: иммунологических, молекулярно-генетических, микробиологических, биоинформационных и статистических методов анализа данных

Личный вклад автора

Автором лично проведен поиск литературных источников по теме диссертационного исследования, выбор цели и формирование задач исследования, разработка критериев включения и исключения, формирование баз данных, планирование и контролирование проведения экспериментальных исследований и процедур, обобщение полученного материала, формулирование выводов и положений диссертации, выносимых на защиту, подготовка публикаций по теме диссертационного исследования, написание рукописи и автореферата диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. В период второго пика пандемического распространения вируса SARS-CoV-2 популяционный иммунитет к COVID-19 в Республике Татарстан формировался естественным путем, при этом наибольший уровень серопревалентности был выявлен среди работников здравоохранения, оказывающих специализированную медицинскую помощь во временных инфекционных госпиталях для больных COVID-19, станций скорой и неотложной помощи.

2. У медицинских работников временного инфекционного госпиталя выявлено различие в трендах динамики IgG и IgM к возбудителю SARS-CoV-2 и индексов их авидности в период годовичного наблюдения после перенесенной НКВИ, зависящее от тяжести перенесенной инфекции.

3. Через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ у большинства медицинских работников сохраняется Т-клеточный иммунный ответ к S-белку и пулу антигенов N, M, ORF3a и ORF7a вируса SARS-CoV-2, выраженность которого зависит от степени тяжести перенесенной НКВИ, при этом гибридный иммунитет по сравнению с постинфекционным более выражен, как у МР с клинической манифестацией инфекции в анамнезе, так и для лиц с бессимптомными формами.

4. У медицинских работников, как и населения Республики Татарстан в период проведения вакцинации против COVID-19 (третий год пандемии) отмечен выраженный гуморальный иммунный ответ на вирус SARS-CoV-2, при этом уровень гибридного иммунитета был достоверно выше поствакцинального и постинфекционного.

5. У медицинских работников временного инфекционного госпиталя после перенесенной НКВИ выявлены значительные изменения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, связанные с генетическим полиморфизмом TLR-2 и TLR-4, уровнем экспрессии TLR-2, дисбалансом цитокинов и показателями тромбоцитарной активности, что может являться предиктором снижения устойчивости к респираторным инфекциям.

6. У медицинских работников временного инфекционного госпиталя на ранних и отдаленных сроках после перенесенной НКВИ выявлено угнетение мукозального иммунитета, в частности антимикробных функций нейтрофилов, а также изменения микробиома верхних дыхательных путей, проявившиеся нарастанием колонизации условнопатогенными бактериями, грибами, а так же их ассоциациями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология. Результаты исследования соответствуют пунктам 2,3,5,6,9 паспорта научной специальности иммунология (медицинские науки). Работа выполнена в рамках тематики НИР «Изучение напряжённости поствакцинального иммунитета к кори и краснухе в индикаторных группах (студенты медицинских учебных заведений) и группе риска (медицинские работники); коллективного и персонального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у медицинских работников» Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (АААА-А16-116041110147-1 в период до 2020 г.; и тематики НИР «Изучение особенностей формирования коллективного и индивидуального специфического иммунитета и эпидемиологический мониторинг в группах риска по вакциноуправляемым инфекциям, имеющим приоритетное эпидемиологическое значение (новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирусный гепатит В, корь, краснуха)» №121042000089-5 отраслевой научно-исследовательской программы

«Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней» в период 2021-2024 гг.; а также в рамках Стратегического проекта «Геномные и постгеномные технологии здоровьесбережения и повышение биологической грамотности для устойчивого развития общества» Подпроект «Изучение системного и мукозального иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 из группы риска «медицинские работники» для научного обоснования разработки программы иммунореабилитации» в рамках реализации Программы развития КФУ («ПРИОРИТЕТ-2030»).

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационное исследование проведено на основании масштабных клинико-иммунологических и эпидемиологических данных и современных средств статистического анализа.

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (протокол от 20.11.2024 г., №9).

Сбор данных для эпидемиологического исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 в начальный довакцинальный период пандемии и в период завершения пандемии среди МР и жителей РТ, вакцинированных против COVID-19, проведены совместно с главным эпидемиологом МЗ РТ к.м.н., доцентом Лопушовым Д.В., формирование основной и группы сравнения среди МР ВИГ проведены автором совместно с врачом-эпидемиологом ГАУЗ «Городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани. к.м.н., доцентом Шайхразиевой Н.Д. Определение общих Ат (включая IgG, IgA и IgM) к вирусу SARS-CoV-2 для изучения популяционного иммунитета в период второго пика заболеваемости до начала вакцинации методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе VITROS 3600 проведено совместно с заведующим централизованной клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «Городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани Закировой И.И. и заведующим клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «РКИБ МЗ РТ» Юмагуловой Е.Ф. и Валиахметовой Л.Х. Определение специфичных IgG Ат к RBD-домену S-белка к коронавирусу SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе VITROS 3600 проведено совместно с заведующим централизованной клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «Городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани Закировой И.И. Статистическая обработка данных эпидемиологических популяционных исследований проведена совместно с к.м.н. Хакимовым Н.М. (кафедра эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ). Исследования специфического Т-клеточного иммунитета к пептидным антигенам SARS-CoV-2 («ТиграТест SARS-CoV-2»); исследование

клеточного и секреторного компонентов мукозальной иммунной системы; мембранного маркера апоптоза - sCD95 (sAPO-1/FAS) и цитокинов ФНО- α , ИЛ-10, ИФН- γ в назальном секрете; исследование цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИФН- γ , ИЛ-6 в сыворотке крови; специфических IgG Ат к S антигену SARS-CoV-2 и специфических IgM Ат к антигенам SARS-CoV-2 проведено совместно с к.м.н. Агафоновой Е.В. (клинико-диагностическая лаборатория ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора). Изучение экспрессии TLR-2 на мононуклеарах ПК методом проточной цитофлуориметрии; скрининг полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-4 методом АС-ПЦР проведено совместно с заведующим кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России д.м.н., профессором Мустафиным И.Г. Секвенирование генома штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистых ВДП на платформе Oxford Nanopore MinIon с предварительной подготовкой библиотек, согласно протоколу Rapid Barcoding Kit 24 V14; определение авидности специфических IgG Ат к антигенам SARS-CoV-2 проведено совместно д.м.н. Тюриным Ю.А. (лаборатория иммунологии и разработки аллергенов ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора). Идентификация микроорганизмов методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) проведена на масс-спектрометре MALDI Biotyper Systems, серии FLEXTM (Bruker Daltonics, Германия) совместно с к.б.н. Григорьевой Т.В. (ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России).

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на шестнадцати российских и международных конференциях и конгрессах: III международной научно-практической конференции «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии» (Казань, 12-13.03.2021); Международной научно-практической онлайн-конференции «Комплексная стратегия управления возникающими и повторно возникающими эпидемическими заболеваниями» (Алматы, 28.10.2021); Международном конгрессе по молекулярной аллергологии и иммунологии (Москва, 02-03.12.2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены: наука и практика. Ответы на глобальные вызовы» посвященной 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России (Нижний Новгород, 07–08.06.2022); Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXV Кашкинские чтения) (Санкт-Петербург, 08-10.06.2022); Международном Симпозиуме «Единое здоровье – взгляд в будущее» (Алматы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева, Министерства здравоохранения Республики Казахстан (ННЦООИ), Германское общество по международному сотрудничеству (GIZ), Институт микробиологии Бундесвера (ИМБ)© ННЦООИ им. М. Айкимбаева, 27.10.2022); III международной научно-практической

конференции по борьбе с новой коронавирусной инфекцией и другими инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург, 16.12.2022); VII Всероссийском Конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии; X Российско-китайской конференции по медицинской микробиологии, иммунологии и фармакологии; XXVI Кашкинские чтения (Санкт-Петербург, 07-09.06.2023); Первом межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии (Москва, 09.10.2023); Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 06-07.02.2024); XXIX Межрегиональной научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика в Республике Татарстан» (Казань, 19.04.2024); X Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 19-21.05.2024); XX международном конгрессе по аллергологии и иммунологии (Москва, 10-11.06.2024); Всероссийской научно-практической конференции «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения», посвященной 105-летию создания ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (Нижний Новгород, 24.09.2024); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 10-11.10.2024); XVII Ежегодном Всероссийском конгрессе с международным участием по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 24-26.03.2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс консультативно-диагностической поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (акт внедрения от 10.10.2024); Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ (акт внедрения от 08.10.2024); ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова (акт внедрения от 07.10.2024). Результаты исследований внедрены в образовательный процесс кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения №2-АВ от 09.10.2024); кафедр общей патологии, биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (акт внедрения от 15.10.2024); кафедр внутренних болезней и профилактической медицины Высшей школы медицины Центра медицины и фармации Института фундаментальной медицины и биологии КФУ (акт внедрения от 14.10.2024).

По результатам диссертационного исследования подготовлены три информационно-методических письма для Министерства здравоохранения Республики Татарстан и

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) Республики Татарстан – «Серологический мониторинг к коронавирусу SARS-CoV-2 у жителей Республики Татарстан» (2022), «Серологический мониторинг к коронавирусу SARS-CoV2 у медицинских работников Республики Татарстан» (2022) и «Серологический мониторинг вакцинации против коронавируса SARS-CoV2 у населения Республики Татарстан» (2023) для использования в профессиональной деятельности врачей аллергологов-иммунологов, врачей-инфекционистов, врачей-эпидемиологов, специалистов клинической лабораторной диагностики и других (утверждены Министерством здравоохранения РТ и Управлением Роспотребнадзора по РТ, 2022, 2023).

Материалы исследований вошли в Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» в 2022 и 2023 гг. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (раздел: Основные результаты научных исследований в области эпидемиологии и профилактической медицины).

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 47 работ: 10 научных статей, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, 4 свидетельства о государственной регистрации базы данных; 1 – иная публикация, 32 публикации в материалах международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 305 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 8 глав, включающих обзор литературы, методы исследования, и основную часть работы, которая состоит из 6 глав описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 10 приложений. Работа иллюстрирована 55 рисунком, 65 таблицами. Список литературы содержит 289 источников, в том числе 138 отечественных и 151 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обзор литературы отражает сведения из научных публикаций по эпидемическим особенностям COVID-19 и механизмам противовирусного адаптивного и врождённого иммунитета при COVID19.

Материалы и методы исследования

Всего исследование охватило 51374 человек, из них целевая группа МР составила 16851 человек.

Характеристика основных групп участников исследования, включенных в диссертационное исследование. В исследование по изучению коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 до начала вакцинации среди населения Республики Татарстан с августа по декабрь 2020 г. были включены 41444 жителей, среди которых 15163 МР из 91 МО.

Критерии включения в исследование: МР, не переболевшие, переболевшие НКВИ по данным регистра больных, подтвержденные лабораторно U07.1 или по данным компьютерной томографии U07.2 и не имеющие документального подтверждения факта заболевания, в том числе перенесшие ОРВИ в сезон осень - весна 2019-2020 гг.

Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. В эпидемиологическое исследование и серологический мониторинг по изучению иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди вакцинированного населения Республики Татарстан, который проводился с апреля по октябрь 2022 г., было включено 9930 жителей, из них 9033 - вакцинированных и обследованных после вакцинации и 897 – участников исследования, не имеющих данных о вакцинации и/или обследованных на Ат до проведения вакцинации (они составили группу сравнения).

Волонтеров отбирали методом случайной выборки, после ознакомления с целью и методикой исследования и подписанием информированного согласия, включали в исследование, критерием включения в которое была предшествующая вакцинация и/или ревакцинация против НКВИ.

Все участники исследования заполнили анкеты, включающие возраст-гендерные характеристики, принадлежность к профессиональной категории МР, эпидемиологический анамнез в отношении COVID-19, данные о вакцинации, реакции и осложнения на вакцину против НКВИ, наличие хронической соматической патологии, прием в течение месяца до вакцинации лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики, иммуносупрессоры, моноклональные Ат), вопросы в поствакцинальный период (наличие симптомов ОРВИ, контакта с подтвержденным больным COVID-19, перенесенный COVID-19).

В исследование по изучению формирования иммунного ответа к SARS-CoV-2 у МР ВИГ г. Казани с июня 2020 г. по июнь 2023 г. было включено 105 МР и 30 МР амбулаторного звена, переболевших НКВИ и не имеющие документального подтверждения факта перенесённого заболевания, в том числе ОРВИ в осень–весну 2020 г.

В зависимости от тяжести перенесенной НКВИ МР, включённые в исследование, были рандомизированы на группы: 1-я группа - получившие Ат к SARS-CoV-2 бессимптомно (n- 34);

2-я группа - перенесшие COVID-19 в лёгкой форме (n-42); 3-я группа - в средне-тяжелой форме (n-29); 4-я группа – была выделена отдельно, как МР включённые в исследование и перенёвшие повторно COVID-19 в течение 7 месяцев от первичного инфицирования – 23 человека. Исследование продолжалось с июня 2020 г. по июнь 2023 г.

В контрольную группу (115 человек) включали лиц, не болевших COVID-19 и с отсутствием полиморфных аллелей SNP TLR-2 (rs5743708) и TLR-4 (rs4986790) в генотипе.

В группу сравнения включены пациенты, госпитализированные в ВИГ с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19, которым проведено комплексное изучение показателей иммунного ответа (сывороточных концентраций sCD40L, ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИФН- γ , экспрессии TLR-2 на моноцитах периферической крови и детекции SNP TLR-2 и TLR-4 в геномной ДНК).

Изучение мукозального иммунного ответа и состава микробиоты верхних дыхательных путей проводили у 74 МР ВИГ.

В группу сравнения включены 33 не МР, серонегативных к SARS-CoV-2, сходных по гендерно-возрастным характеристикам с когортой МР-ранних реконвалесцентов COVID-19.

Изучение специфического Т-клеточного иммунитета проведено у 91 МР ВИГ (у 41 реконвалесцента легких форм, из них 23 получили вакцинацию против НКВИ), 37 МР с среднетяжелыми/тяжелыми формами COVID-19 (из них 22 вакцинированных), 13 человек, получивших Ат бессимптомно были все вакцинированы. Исследование проведено в феврале-июне 2023 г.

Методы забора материала

Для приготовления мазков-отпечатков со слизистой ВДП материал забирали ватным тампоном со стенок носовой полости. Оценку фагоцитарной активности проводили на промывной жидкости, полученной путем промывания 5 мл стерильного физиологического раствора. После центрифугирования при 1000 g в течение 10 мин клеточный осадок ресуспензировали в 1 мл физиологического раствора (pH 7,2-7,4) до концентрации нейтрофилов $2,0 \times 10^6$ /мл. Аликвоты по 0,2 мл хранили при -70°C до исследования.

Иммунологические методы

1. Определение специфических антител к SARS-CoV-2

1.1. Общие Ат (IgG, IgA, IgM) определяли методом ИХЛА на анализаторе VITROS 3600 (тест-системы VITROS Anti-SARS-CoV-2 Total) для оценки популяционного иммунитета. IgG к RBD-домену S-белка количественно определяли методом ИХЛА (тест-системы Mindray, Китай) на анализаторе VITROS 3600. Диапазон измерений: 3,0-1000,0 УЕ/мл. IgG и IgM к S-антигену определяли методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Результаты выражали в ВАУ/мл.

2. Определение avidности IgG

2.1. Авидность IgG к S- и N-антигенам определяли методом ИФА (тест-системы «Вектор-Бест» и «НИИ Пастера») с использованием 4,0 М мочевины как хаотропного агента. Исследование проводили трижды: через 30 дней, 4 и 7 месяцев после сероконверсии. Индекс avidности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{BAU/ml с мочевиной} / \text{BAU/ml без мочевины}) \times 100\%.$$

ИА > 50% считали высоким.

3. Концентрацию sCD40L в сыворотке определяли методом ИФА (Invitrogen, США). Коэффициент вариации не превышал 5,5%.

4. Содержание sCD95 в назальном секрете исследовали методом ИФА (Bender MedSystems, Австрия).

5. Исследование цитокинов. Уровень ФНО- α , ИЛ-10 и ИФН- γ в назальном секрете определяли методом ИФА («Вектор-Бест», Россия). Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИФН- γ и ИЛ-6 в сыворотке крови исследовали методом ИФА («Вектор-Бест», Россия) дважды: через месяц после начала заболевания и через 6 месяцев.

7. Изучение экспрессии TLR-2. Экспрессию TLR-2 на мононуклеарах периферической крови исследовали методом проточной цитофлуориметрии с использованием анти-CD14-АТ (APC) и анти-TLR2-АТ (Alexa Fluor 488). Анализировали не менее 150 000 событий, определяли процентное содержание моноцитов, экспрессирующих TLR-2, и среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ).

8. Оценка Т-клеточного иммунитета. Т-клеточный иммунитет к пептидам SARS-CoV-2 оценивали по технологии ELISPOT («ТиграТест®», Россия). Результаты ранжировали по 5 классам: 0 (отрицательный), I (12-20 спотов), II (21-40), III (41-100), IV (>100 спотов).

Молекулярно-генетические методы

Изучение полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-4 проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) с использованием реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех» (Москва, Россия). Извлечение геномной ДНК проводилось из образцов буккального эпителия с набором для экспресс-выделения ДНК (НПФ «Литех» (Россия).

NGS секвенирование генома штаммов *S. aureus* со СОВДП у МР-реконвалесцентов НКВИ (whole-genome shotgun sequencing) проводили на платформе Oxford Nanopore MinIon с предварительной подготовкой библиотек согласно протоколу Rapid Barcoding Kit 24 V14.

Цитологические методы

Исследование МИ включало два направления: анализ клеточного состава (мазки-отпечатки слизистой носа) и функционально-метаболическую активность нейтрофилов назального секрета. В мазках определяли процентное соотношение НГ, Э, Л и ЭК. НГ классифицировали по степени деструкции (классы n0-n4) с расчетом индексов (ИДК, СПД, ИЦК). Оценивали фагоцитарную активность резидентных (ФАН1, ФАН2) и эвакуированных НГ (ФИ, ФЧ, киллинг, ИП) с использованием *S. aureus*. Изучали кислородзависимый метаболизм (НСТ-тест), апоптоз (микроскопия, sCD95) и цитокины (ФНО- α , ИЛ-10, ИФН- γ методом ИФА).

Микробиологические методы исследования слизистых оболочек верхних дыхательных путей

Извлечение биологического материала из ВДП для выделения и идентификации условно-патогенных бактерий осуществлялось методом смывов.

Для выделения и идентификации бактерий родов *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Moraxella sp.*, *Haemophilus spp.* смывы засеивали на комплекс плотных селективных сред. Процесс идентификации включал анализ морфологических признаков (окраска по Граму и микроскопия), а также культуральных и биохимических характеристик (способность к расщеплению глюкозы, лактозы, мальтозы, сахарозы, и активности каталазы и цистиназы). В качестве скринингового метода для родовой и видовой идентификации использовали MALDI-TOF MS.

Выделение нелипофильных и липофильных дрожжеподобных грибов, осуществлялось на селективных средах Сабуро, содержащих хлорамфеникол и декстрозу, а также на модифицированной среде Диксона.

Биоинформатический анализ

Поиск генов вирулентности *S. aureus* проведен с помощью биоинформационного ресурса VirulenceFinder 2.0, Центра геномной эпидемиологии (CGE) (<https://www.genomicpidemiology.org/>). Поиск генов резистентности к АМП *S. aureus* проведен с помощью биоинформационного ресурса ResFinder 4.6.0, Центра геномной эпидемиологии (CGE) (<https://www.genomicpidemiology.org/>).

Статистические методы анализа

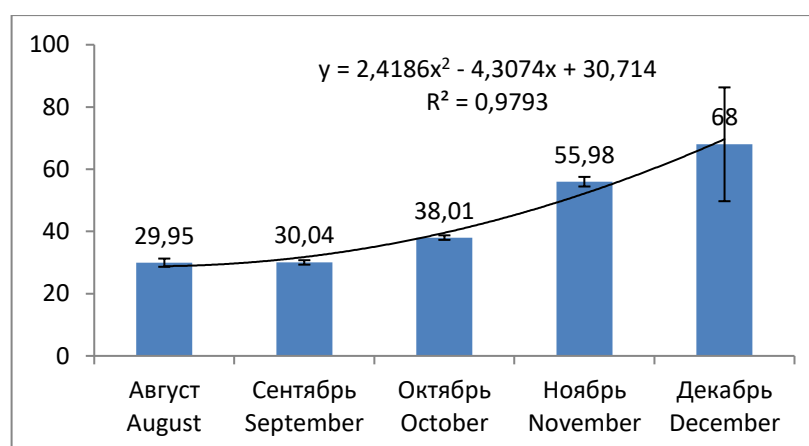
Статистическую обработку проводили методами вариационной статистики с использованием пакетов Excel, WinPepi, Statistica и Prism. Рассчитывали описательные

показатели (частота P, медиана Me[Q1;Q3], среднее $M \pm m/SD$). Сравнение групп выполняли параметрическими (t-критерий Стьюдента, ANOVA) и непараметрическими методами (χ^2 , точный Фишера, Манна-Уитни, Уилкоксона, Колмогоров-Смирнов). Проводили корреляционный анализ Пирсона, многофакторный анализ и рассчитывали отношения шансов (ОШ, 95% ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В главе 3 представлены результаты масштабного сероэпидемиологического исследования по изучению популяционного иммунитета среди населения и МР Республики Татарстан на сроках от 5 до 9 месяцев после регистрации первого случая заболевания в регионе в период роста заболеваемости до начала проведения массовой вакцинации против COVID-19. Мониторинг популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 проведен у 41444 жителей из 45 районов Республики Татарстан. Выборка состояла из 78,37% женщин и 21,63% мужчин (соотношение 1:4), средний возраст 43,65 лет.

Динамика серопревалентности и уровня антител к SARS-CoV-2. Общая серопревалентность составила $35,8 \pm 0,235\%$. При изучении динамики серопревалентности отмечено нарастание уровня серопозитивных лиц от $29,95 \pm 0,674\%$ в августе до $30,04 \pm 0,363\%$ в сентябре; $38,01 \pm 0,374\%$ – октябре; $55,98 \pm 0,785\%$ – ноябре и $68 \pm 9,33\%$ – декабре 2020 г. (Рисунок 1). Увеличение доли серопозитивных лиц и среднегеометрического титра Ат происходило на фоне увеличения заболеваемости COVID-19 в Республике Татарстан (899 случаев – в августе, 721 - сентябре, 1222 - октябре, 2008 - ноябре, 2945 - декабре).



Примечание: По оси ординат: серопозитивность, в %; по оси абсцисс: месяцы 2020 г.

Рисунок 1 - Динамика серопозитивности к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Республики Татарстан с 08.2020 г. по 12.2020 г.

Среднегеометрический титр Ат в популяции составил 4,2 (4,18-4,22), среди серопозитивных 89,29 (87,36-91,26). Титр Ат нарастал параллельно заболеваемости COVID-19 (коэффициент корреляции 0,984, $p < 0,05$). Нами установлены основные факторы влияния на серопревалентность:

- профессиональный фактор - наивысшая серопревалентность была отмечена у работников производства ($40,35 \pm 2,177\%$, $p < 0,05$), низкая — у работников транспорта, сельского хозяйства, образования и детей;

- возрастной фактор: минимальный уровень серопревалентности отмечен у детей 0-17 лет ($29,7 \pm 0,801\%$, $p < 0,05$), а максимальный — в группе 50-59 лет ($38,77 \pm 0,504\%$, $p < 0,05$).

Среди серопозитивных $82,6 \pm 0,446\%$ перенесли COVID-19 бессимптомно. Бессимптомное течение достоверно чаще отмечено у лиц моложе 40 лет ($p < 0,05$). После лабораторно подтвержденного COVID-19 Ат отсутствовали у $10,28 \pm 0,908\%$ (чаще в возрасте 18-39 лет, реже в 60-69 лет ($5,33 \pm 1,727\%$, $p < 0,05$)). Таким образом, к декабрю 2020 г. серопревалентность в Республике Татарстан достигла 68% (на фоне роста заболеваемости).

Анализ коллективного иммунитета медицинских работников Республики Татарстан к SARS-CoV-2 до вакцинации. Нами было проведено популяционное исследование коллективного иммунитета среди 15163 МР из 91 МО Республики Татарстан (август-ноябрь 2020 г.). Средний возраст МР в выбранной когорте составил $45,0 \pm 0,1$ лет, $73,2 \pm 0,4\%$ МР были в возрасте от 30-59 лет. По гендерному составу преобладали женщины ($89,87 \pm 0,258\%$), а соотношение полов (Ж:М) - 10:1. В таблице 1, представлена серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 среди МР, распределённых по возрастным группам.

Таблица 1 - Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 среди медицинских работников Республики Татарстан с 08.2020 по 12.2020 г. в зависимости от возраста

Возрастная группа	Количество	Доля, в %	Количество		Серопревалентность, % (P±m)
			серопозитивных на IgA, M, G к SARS-CoV-2	серонегативных на IgA, M, G к SARS-CoV-2	
14-17	5	$0,03 \pm 0,812$	2	3	$25,0 \pm 21,651$
18-19	29	$0,19 \pm 0,811$	10	19	$34,48 \pm 8,826$
20-29	1928	$12,72 \pm 0,759$	670	1258	$34,75 \pm 1,084$
30-39	2999	$19,78 \pm 0,727$	1048	1951	$34,94 \pm 0,871$
40-49	3991	$26,32 \pm 0,697$	1381	2610	$34,6 \pm 0,753$
50-59	4113	$27,13 \pm 0,693$	1553	2560	$37,76 \pm 0,756$
60-69	1867	$12,31 \pm 0,76$	603	1264	$32,3 \pm 1,082$
70+	231	$1,52 \pm 0,806$	75	156	$32,47 \pm 3,081$
Итого	15163	100 ± 0	5342	9821	$35,23 \pm 0,388$

Отмечено, что рост серопревалентности у МР происходил с $27,44 \pm 0,75\%$ (август, 2020 г.) до $57,91 \pm 1,65\%$ (ноябрь 2020 г.). Установлено увеличение титров Ат к вирусу SARS-CoV-2 с 84,43 (август 2020 г) до 101,09 (ноябрь 2020). Отмечено изменение серопревалентности в зависимости от профессиональной группы МР : максимальный уровень серопревалентности отмечен у младшего ($42,01 \pm 1,38\%$) и среднего медицинского персонала ($37,50 \pm 0,53\%$) ($p < 0,01$). Минимальный уровень серопревалентности выявлен у врачей ($30,48 \pm 0,83\%$) и прочих категорий ($29,61 \pm 0,95\%$). Значимое влияние на динамику серопревалентности МР может оказывать тип МО. Серопревалентность МР, работающих в ВИГ, была самой высокой и составила $51,58 \pm 1,57\%$, на втором месте - станции скорой помощи (серопревалентность МР составила $45,38 \pm 1,85\%$), в стационарах неинфекционного профиля серопревалентность - $33,72 \pm 0,42\%$, в поликлиниках - $31,15 \pm 1,57\%$, а в стационарах инфекционного профиля – $19,80 \pm 3,97\%$ (таблица 2).

Нами установлено, что доля бессимптомных форм среди серопозитивных МР составила $84,97 \pm 0,50\%$. Бессимптомные формы достоверно чаще встречались у МР в возрасте 20-49 лет ($p < 0,05$) и имели обратную зависимость от возраста МР. У МР в возрастных группах 50-69 лет бессимптомное течение инфекции встречалось реже. Серонегативность у МР после перенесённой COVID-19 отмечена у $10,71 \pm 3,21\%$ МР с подтвержденным COVID-19 (не имели Ат), чаще в возрасте 18-39 лет ($14,46-14,93\%$), и реже в 50-69 лет ($7,02-9,71\%$, $p < 0,05$).

Таблица 2 - Доля серопозитивных лиц среди медицинских работников в различных типах медицинских организаций Республики Татарстан с 08.2020 по 11.2020 гг.

Тип медицинской организации	Количество		Доля серопозитивных, $P \pm m$, в %
	серопозитивных на IgA, M, G к SARS-CoV-2	серонегативных на IgA, M, G к SARS-CoV-2	
Стационары неинфекционного профиля	4200	8255	$33,72 \pm 0,424$
Стационары инфекционного профиля	20	81	$19,8 \pm 3,965$
Временные инфекционные госпитали для больных COVID-19	522	490	$51,58 \pm 1,571$
Станции скорой и неотложной помощи	329	396	$45,38 \pm 1,849$
Амбулаторно-поликлинические учреждения	271	599	$31,15 \pm 1,57$
Итого	5342	9821	$35,23 \pm 0,388$

Таким образом, к ноябрю 2020 г. серопревалентность среди МР Республики Татарстан достигла $57,9\%$ при параллельном росте титров Ат. Наибольшему риску инфицирования подвергались МР ВИГ ($51,6\%$), младший/средний медперсонал ($42,0-37,5\%$) и МР в возрастной

группе 50-59 лет (37,8%). Подавляющее большинство инфицированных МР (85%) переносили COVID-19 бессимптомно.

В главе 4 отражены результаты по формированию гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя.

Тренды формирования гуморального иммунного ответа. Проведен серомониторинг динамики IgM/IgG к SARS-CoV-2 у МР ВИГ Казани в течение года (07.2020–07.2021). Динамику титров Ат оценивали по среднегеометрическим значениям от дня сероконверсии. Выявлено, что коллективный иммунитет у МР (невакцинированные), характеризовался среднемесячным снижением IgM на 6,4%, а среднемесячный прирост IgG у МР составил +4,26%, что можно объяснить профессиональными контактами с вирусом. Персональная динамика Ат (от сероконверсии) у МР характеризовалась также снижением IgM и IgG, при этом средний уровень IgG был в 12,9 раз выше IgM. Интенсивность снижения уровня IgM у МР составила 23,6% в месяц, а IgG -1,2% в месяц. Нами были выделены группы МР ВИГ по динамике уровня IgM (тренды): группа M0: IgM отсутствуют (в 50,0% случаев); группа M1: IgM сохраняются 1-2 месяца (16,2%); группа M2: сохраняются IgM ≥ 3 мес. (33,8%, титры достоверно выше). Тренды по динамике IgG, выделенные у МР, распределились следующим образом: группа G0 (медленное снижение IgG) составила 19,2%; группа G1 (быстрое снижение IgG) – 4,4%; группа G2 (неравномерное снижение IgG) – 69,1% (титры Ат достоверно выше, вероятно, из-за повторной экспозиции); группа G3 (увеличение IgG) – 7,4%.

Такая же закономерность сохранялась у МР при формировании высокоавидных IgG Ат к поверхностному гликопротеину S-белку SARS-CoV-2 (Таблица 3). У большинства МР (78,9%) установлено формирование высокоавидных IgG Ат, титр этих Ат - от 216 до 328 BAU/ml. У 21,0% МР выявлены низкоавидные IgG Ат к S-белку SARS-CoV-2, (титр не более 218 BAU/ml).

Таблица 3 - Показатели авидности IgG Ат к S SARS-CoV-2 у медицинских работников через 2,5-3 года после первичного инфицирования

Показатели индекса авидности (ИА)	Титр IgG Ат (BAU/ml) (95% ДИ)	Количество, МР (Абс./%)
Низкая авидность, ИА <50% (19,0-47,0%)	218 (13,7-902)	19 (21,0%)
Высокая авидность, ИА от 50,0-75,0%	216 (4,7-805,5)	28 (31,5%)
Очень высокая, ИА >75% (76,0-99,0%)	328 (3,9-456,8)	43 (47,4%)
Всего	90 (100%)	

У большей части МР (91,1%) через 3 года после перенесённой НКВИ сформировались высокоавидные IgG Ат к N-белку SARS-CoV-2, у 73,3% МР высокоавидные IgG Ат к N-белку SARS-CoV-2 характеризовали показатель ИА более 75,0%, при этом медиана титра Ат в сыворотке крови составила 87,7 BAU/ml. Только 8,9% МР через 3 года после перенесённой

НКВИ сохраняли Ат низкой avidности и небольшой титр IgG Ат к N-белку SARS-CoV-2 (не более 37,2 ВАU/ml).

Таким образом, гуморальный ИО у МР ВИГ характеризовался вариабельностью, снижение Ат IgM/IgG отражает естественное течение инфекции. Отмечено преобладание неравномерного снижения IgG (тренд G2) и персистенция IgM (тренд M2).

Изучение Ат IgG к S-белку вируса на ранних сроках реконвалесценции МР через 1, 4, 7 мес. после COVID-19 установило зависимость от тяжести заболевания. ИА Ат был на 20-45% выше при среднетяжелых формах против бессимптомных/легких форм. При бессимптомных формах инфекции наблюдался рост ИА антител к 4 месяцу после сероконверсии (до показателя 33%). При легких формах COVID19 регистрировались высокие показатели ИА Ат к 4-6 месяцу после перенесённой инфекции. При среднетяжелых формах инфекции регистрировалось повышение ИА до показателя 62,5%. При повторном заболевании (реинфицирование) у МР ВИГ сохранялся низкий ИА Ат изначально (показатель 21%), а после повторного заболевания и к 7 месяцу ИА возрастал до 58%.

Таким образом, ИА Ат IgG к S-белку вируса на ранних сроках реконвалесценции МР через 1, 4, 7 месяцев после COVID-19 зависел от тяжести перенесенного COVID-19. Низкий ИА ассоциирован с риском реинфицирования. Динамика ИА влияет на формирование трендов гуморального ИО.

Изучение динамики ИА IgG Ат IgG к S-белку вируса у МР через 2.5-3 года после перенесённой COVID-19. Уровни IgG Ат к S-белку вируса у МР оценивались в ВАU/ml, по градации ВОЗ. Так уровень более 500 ВАU/ml характеризовал максимальную защиту и был отмечен в 65,9% МР чаще при легких/среднетяжелых формах, реже при бессимптомных – у 46,2% МР.

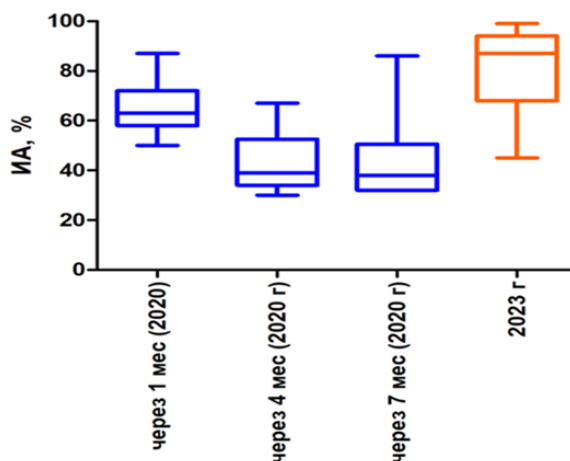
Отмечено, что уровень Ат более 500 ВАU/ml ассоциирован с трендом неравномерного снижения IgG Ат (G2 тренд гуморального ИО) у 47,5% МР, а с трендом медленного снижения IgG Ат (G0 тренд) -у 19,6% МР.

Нами выявлена значимая зависимость между эпизодами перенесённой НКВИ и формированием высокоавидных IgG Ат к N-белку SARS-CoV-2 ($r=0,36$, $p<0,05$) (Рисунок 2). Зарегистрирован рост ИА к S- и N-белку вируса в отдаленные сроки после перенесённой инфекции.

Выявлена связь количества эпизодов COVID-19 и ИА IgG ($r=0,36$, $p<0,05$) (Рисунок 3).

Таким образом, через 2,5-3 года у большинства МР сохраняются высокие/очень высокие уровни IgG Ат и ИА к S- и N-белку. Уровни и ИА выше у лиц с клинически манифестными формами. Выявлена положительная корреляция между числом эпизодов инфекции и ИА. Гуморальный ИО к SARS-CoV-2 у МР ВИГ отличается значительной индивидуальной

вариабельностью по динамике титров IgM/IgG Ат и ИА, зависящей от тяжести перенесенной инфекции и вероятности повторной встречи с вирусом. В отдаленные сроки через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ у большинства МР сохраняются защитные уровни высокоавидных Ат.



Примечание: По оси ординат – индекс авидности, %, по оси абсцисс - точки проведенных исследований 2020 г. (через 1,4 и 7 месяцев после сероконверсии) и 2023 г.

Рисунок 2 - Динамика индекса авидности IgG Ат к S-белку SARS-CoV-2 в течение 2,5-3 лет наблюдения

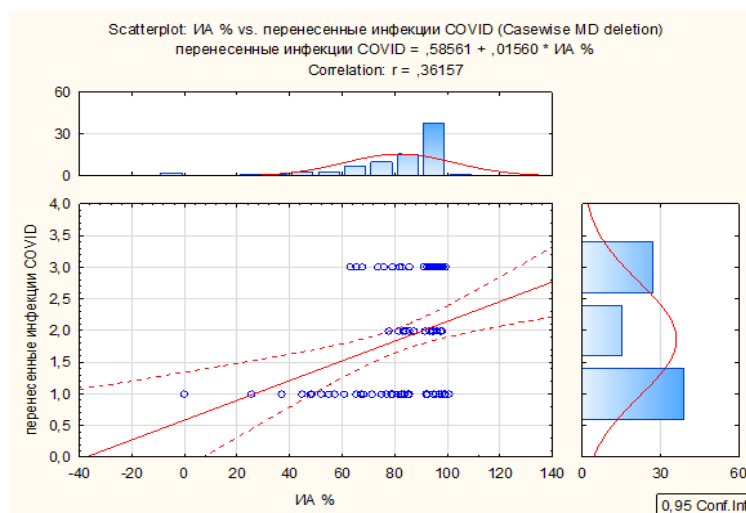
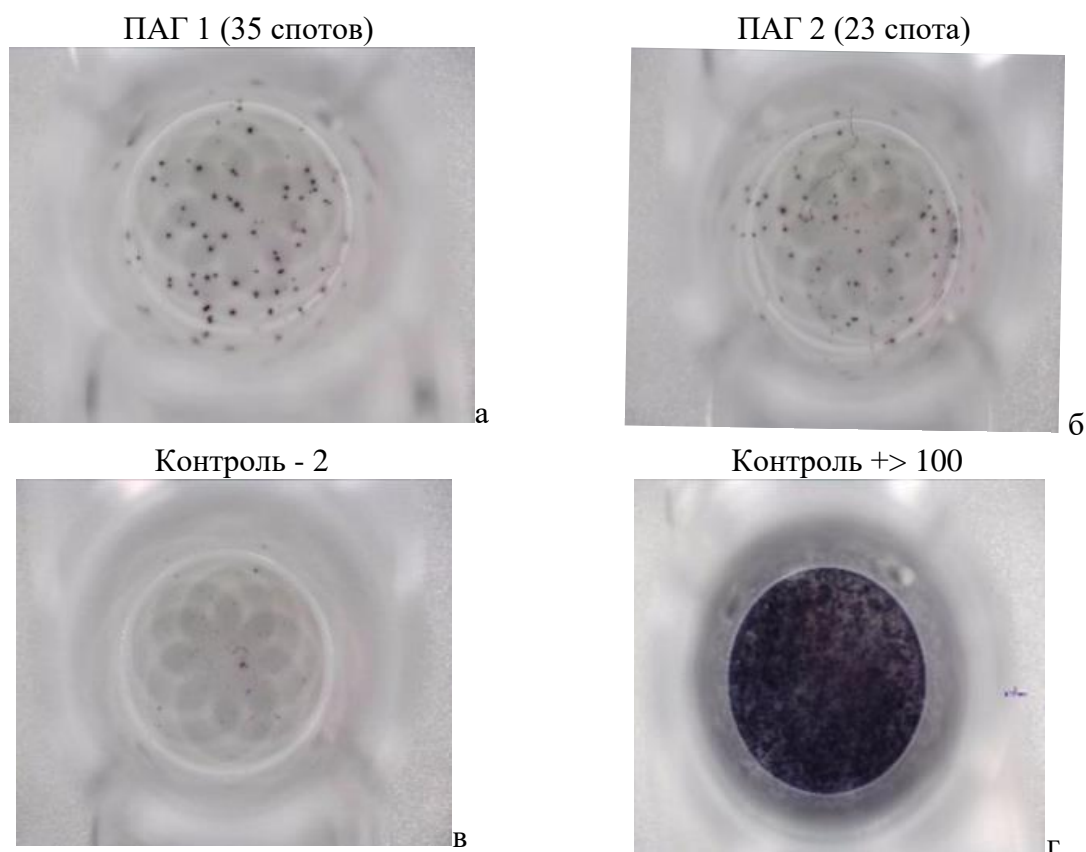


Рисунок 3 - Корреляционная связь между количеством эпизодов перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и индексом авидности IgG антител к вирусу SARS-CoV-2

В главе 5 изучен адаптивный Т -клеточный иммунный ответ на пептиды S-белка и структурные пептиды N, M, ORF3a, ORF7a у 91 МР через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ. На рисунке 4 представлена микрофотография лунок планшета «ТиграТест® SARS-CoV-2» у МР-реконвалесцента COVID-19, где показана продукция ИФН-γ как в ответ на пептиды S-

белка, так и на структурные белки N, M, ORF3a, ORF7a. Спонтанная продукция ИФН- γ Т-лимфоцитами не превышает допустимого уровня. Положительный результат «ТиграТест® SARS-CoV-2» может потенциально свидетельствовать о сформировавшемся Т-клеточном иммунитете к вирусу SARS-CoV-2 в результате перенесённой НКВИ (в том числе и в бессимптомной форме) и/или вакцинации.



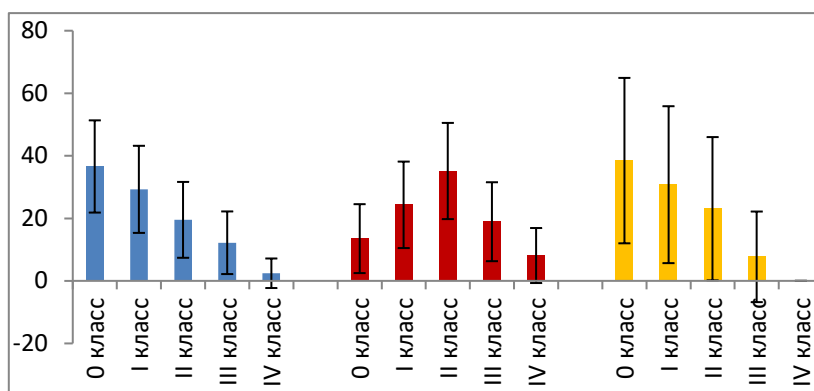
Примечание: Микрофотография лунок планшета (увеличение в 8 раз): а - после инкубации с добавлением пула пептидов S-белка; б – после инкубации с добавлением пула пептидов структурных белков (N, M, а ORF3a, ORF7a); в - после инкубации без добавления специфического АГ (оценка спонтанной продукции ИФН- γ); г – после инкубации с добавлением моноклонального Ат ОКТ-3, для неспецифической индукции ИФН- γ в целях оценки функциональной активности Т-лимфоцитов


Рисунок 4 - Визуализация Т-клеточного ответа с помощью «ТиграТест® SARS-CoV-2»

У МР, перенесших среднетяжёлую или тяжёлую форму COVID-19, чаще регистрировались высокие уровни Т-клеточного ИО (III–IV классы) (Рисунок 5).

Например, при среднетяжёлом течении доля положительных результатов на S-белок достигала 35,1%, тогда как при лёгких формах — лишь 19,5% (Таблица 4).

Гибридный иммунитет (инфекция + вакцина) обеспечивал более устойчивый ответ. У вакцинированных МР с лёгкими формами отрицательные результаты встречались реже (26,1% vs. 44,4% у невакцинированных) (Рисунок 6).



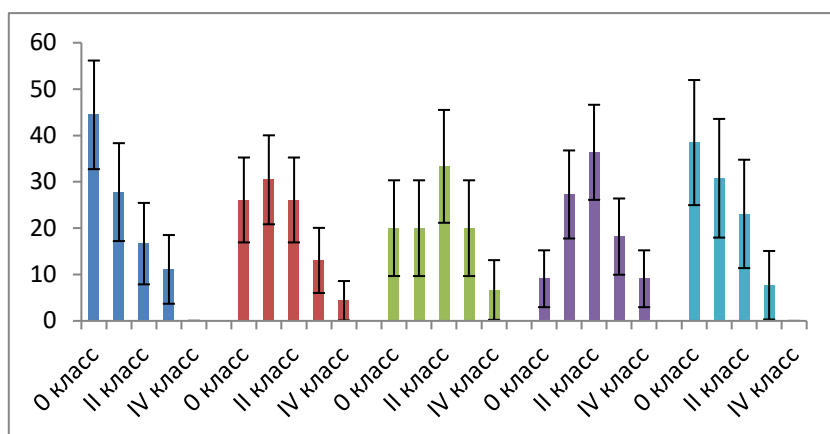
Примечание:  легкие формы (группа 1)
 среднетяжелые и тяжелые формы (группа 2)
 бессимптомные формы (группа 3)

Примечание: По оси ординат – доля медицинских работников, %; По оси абсцисс – группы медицинских работников: Группа 1 Реконвалесценты легких форм COVID-19, n=41; Группа 2 Реконвалесценты среднетяжелых/тяжелых форм COVID-19, n=37; Группа 3 Перенесшие бессимптомные формы COVID-19, n=13

Рисунок 5 – Частота распределения медицинских работников в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 и уровней Т-клеточного иммунного ответа, ранжированного по классам, на пептиды S-белка (ПАГ 1)

Таблица 4 – Частота распределения медицинских работников в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 и показателей Т-клеточного иммунного ответа, ранжированного по классам, на S-белок (ПАГ 1) и пептиды N, M, ORF3a и ORF7a (ПАГ 2)

Т-клеточный ответ на пептидные антигены белков SARS-CoV-2, ранжированный по классам	Форма тяжести перенесенного COVID-19		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	Реконвалесценты COVID-19		
0 класс отрицательный результат (0-11 спотов в лунке)	пептиды S-белка (ПАГ 1)		
	36,59±7,522	13,51±5,62	38,46±13,493
	белки N, M, ORF3a и ORF7a (ПАГ 2)		
I класс положительный низкий уровень (12-20 спотов в лунке)	пептиды S-белка (ПАГ 1)		
	29,27±7,106	24,32±7,053	30,77±12,801
	белки N, M, ORF3a и ORF7a (ПАГ 2)		
II класс положительный средний уровень (21-40 спотов в лунке)	пептиды S-белка (ПАГ 1)		
	19,51±6,189	35,14±7,848	23,08±11,685
	белки N, M, ORF3a и ORF7a (ПАГ 2)		
III класс Положительный высокий уровень (41-100 спотов в лунке)	пептиды S-белка (ПАГ 1)		
	12,2±5,11	18,92±6,439	7,69±7,391
	белки N, M, ORF3a и ORF7a (ПАГ 2)		
IV класс положительный очень высокий уровень (более 100 спотов в лунке)	пептиды S-белка (ПАГ 1)		
	2,44±2,409	8,11±4,487	0±0
	белки N, M, ORF3a и ORF7a (ПАГ 2)		
	7,32±4,067	8,11±4,487	0±0



Примечание:

- легкие формы не вакцинированные (группа 1a)
- легкие формы вакцинированные (группа 1b)
- среднетяжелые и тяжелые формы не вакцинированные (группа 2a)
- среднетяжелые и тяжелые формы вакцинированные (группа 2b)
- бессимптомные формы вакцинированные (группа 3)

Примечание: По оси ординат : доля медицинских работников, %; по оси абсцисс - группа медицинских работников (Группа 1 – реконвалесценты легких форм COVID-19, невакцинированные; группа 1 b – реконвалесценты легких форм COVID-19, вакцинированные; группа 2 a – реконвалесценты среднетяжелых/ тяжелых форм COVID-19, не вакцинированные; группа 2 b – реконвалесценты среднетяжелых форм COVID-19, вакцинированные; группа 3 – получившие антитела бессимптомно, вакцинированные. Вакцинированные – группа 1b, 2b,3

Рисунок 6 – Частота распределения медицинских работников в зависимости от проведенной вакцинации, степени тяжести COVID-19 и показателей Т-клеточного иммунного ответа, ранжированного по классам на пептиды S-белка (ПАГ 1)

По данным многофакторного анализа, результирующие значения которого представлены в Таблице 5, из 9 факторов были выделено сочетание трех статистически значимых факторов, влияющих на формирование Т-клеточного иммунитета к пептидам N, M, ORF 3a, ORF 7a вируса SARS-CoV-2 у МР в период поздней реконвалесценции: тяжесть течения COVID-19, вакцинальный анамнез и возраст (совокупное влияние 26,2%) (Таблица 6). Возрастная зависимость показала прямую корреляцию у МР до 45 лет ($r_c=0,543$, $p=0,023$), обратную корреляцию у МР ≥ 60 лет ($r_c=-0,486$, $p=0,018$) и слабую корреляцию у МР 45-60 лет ($r_c=0,253$, $p=0,031$).

В рамках установленного статистически значимого влияния трех факторов (F1+F2+F3) на показатели Т-клеточного иммунитета к пептидам S-белка вируса SARS-CoV-2 у МР через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ нами было установлено, что в 20,9% случаев Т-клеточный иммунитет может не сформироваться (количество спотов от 0 до 11 или 0 класс по градации

«ТиграТест® SARS-CoV-2» при следующем сочетании факторов:

- перенесённая НКВИ в легкой форме + наличие или отсутствие вакцинации против COVID-19 + G1 тренд гуморального ИО (быстрое снижение IgG Ат в течение первого года после перенесенной НКВИ);

- бессимптомно перенесённая НКВИ + вакцинация против COVID-19 + G0 тренд гуморального ИО (медленный тренд снижения титра IgG Ат) .

У 20,9% МР по данным многофакторного анализа мы можем прогнозировать формирование высокого уровня показателей Т-клеточного иммунитета к пептидам S белка SARS-CoV-2 при следующем сочетании градаций значимых факторов:

- среднетяжелая или тяжелая форма перенесённого COVID19 + отсутствие или наличие вакцинации + G3 или G2 тренд гуморального ИО (тренд увеличения IgG Ат или тренд неравномерного снижения IgG Ат).

- легкая форма перенесённого COVID19 + вакцинации против COVID-19 + G3 тренд гуморального ИО (тренд увеличения титра IgG Ат).

Таблица 5 - Факторы и их градация, которые воздействовали на медицинских работников и показатели адаптивного Т-клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 через 2,5-3 года после перенесённого COVID-19

Фактор	Градация фактора
F1 – форма тяжести COVID-19	Легкая, среднетяжелая, тяжелая, бессимптомная /не болел
F2 - Вакцинальный анамнез	Вакцинирован/не вакцинирован
F3 - Особенности формирования гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 в первый год после перенесённого COVID-19	Тренд гуморального иммунитета G0, G1, G2, G3
F4 – возраст	До 45 лет, старше 45 лет, старше 60 лет
F 5 – профессиональная группа МР	Врач, средний и младший медицинские персоналы
F6 – пол	Мужской, женский
F7 – уровень экспрессии TLR2-рецепторов на моноцитах/гранулоцитах ПК	Низкий, высокий, соответствует контрольной выборке
F8 – генетические факторы (наличие SNP) в генах TLR-2,4, ИЛ17, ФНО-а	Наличие гетерозиготного генотипа/и мутантного аллеля; отсутствие мутантного аллеля в генотипе
F9 – работа в «красной зоне» ВИГ	Работал; не работал

Таблица 6 - Результаты влияния потенциальных факторов на показатели Т-клеточного иммунитета к пептидам N, M, ORF 3a, ORF 7a вируса SARS-CoV-2

Фактор	Degr. of (Freedom)	(SS)	(MS)	(F)	(p)
F1+F2+F4	2	290,37	145,18	0,19	0,029
Итого		1106,0	755,8		

Таким образом, Т-клеточный иммунитет к SARS-CoV-2 демонстрирует долгосрочную сохранность, особенно у лиц с гибридным иммунитетом и перенёвших среднетяжелые/тяжёлые формы болезни. Вакцинация усиливает и пролонгирует защиту, что критично для групп риска, включая МР. Индивидуальные вариации Т-клеточного ответа связаны с комплексом факторов, среди которых возраст, генетические особенности и профессиональные риски (работа в «красной зоне»). Комбинация естественного и вакцин-индуцированного иммунитета формирует наиболее устойчивую защиту, что подчёркивает важность ревакцинации для лиц с низким Т-клеточным ответом.

В главе 6 изучены особенности гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных жителей Республики Татарстан. В данной главе приведены результаты популяционного исследования среди вакцинированного населения и МР Республики Татарстан с апреля по октябрь 2022 года (третий год пандемии). Отбор участников популяционного исследования проводили путем случайной выборки. В исследовании приняли участие 9930 жителей (из них 9033 - вакцинированных и 897 - невакцинированных (группа сравнения) в возрасте от 18 до 94 лет, преобладали возрастные группы 40-49 и 50-59 лет ($24,89 \pm 0,455\%$ и $27,94 \pm 0,472\%$, соответственно), средний возраст составил 48,5 лет, в группе сравнения возрастное распределение было идентичное основной группе (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение участников исследования популяционного иммунитета к НКВИ у вакцинированного населения Республики Татарстан в зависимости от возраста

Возрастная группа	Вакцинированные, абс.	$P \pm m$, в %	Контрольная группа, абс.	$P \pm m$, в %	Всего, абс.	$P \pm m$, в %
18-19	31	$0,34 \pm 0,062$	3	$0,33 \pm 0,193$	34	$0,34 \pm 0,059$
20-29	773	$8,56 \pm 0,294$	107	$11,93 \pm 1,082$	880	$8,86 \pm 0,285$
30-39	1492	$16,52 \pm 0,391$	203	$22,63 \pm 1,397$	1695	$17,07 \pm 0,378$
40-49	2248	$24,89 \pm 0,455$	203	$22,63 \pm 1,397$	2451	$24,68 \pm 0,433$
50-59	2524	$27,94 \pm 0,472$	211	$23,52 \pm 1,416$	2735	$27,54 \pm 0,448$
60-69	1506	$16,67 \pm 0,392$	118	$13,15 \pm 1,129$	1624	$16,35 \pm 0,371$
70+	459	$5,08 \pm 0,231$	52	$5,8 \pm 0,78$	511	$5,15 \pm 0,222$
Итого	9033	100 ± 0	897	100 ± 0	9930	100 ± 0

Поствакцинальный иммунитет у населения Республики Татарстан. У лиц, не вакцинированных против COVID-19, доля серопозитивных была $84,5 \pm 1,208\%$, что достоверно меньше доли серопозитивных среди всех вакцинированных ($95,41 \pm 0,22$). Среднегеометрическое значение титра IgG Ат не вакцинированных составило 210,34 (95% ДИ 181,21-244,13), что было достоверно ниже показателей вакцинированных против COVID-19 лиц

(395,02, 95% ДИ 382,59-407,85, $P<0,01$). Эти данные могут свидетельствовать об иммуногенности, применяемых вакцин против НКВИ.

Большинство участников исследования получили двукратную вакцинацию (Таблица 8). Установлено влияние вакцинации на титры Ат двукратная вакцинация (60,24% участников) обеспечивала титры Ат 359,36 AU/ml, трехкратная (18,61%) — 478,48 AU/ml, демонстрируя бустер-эффект.

Таблица 8 - Структура участников исследования по количеству полученных доз вакцины против COVID-19

Вакцинальная группа	Количество	$P \pm m$, в %
B1	1130	11,38±0,319
B2	5982	60,24±0,491
B3	1848	18,61±0,391
B4	71	0,72±0,085
B5	1	0,01±0,01
B6	1	0,01±0,01
ГС	897	9,03±0,288
Итого	9930	100,0±0,0

Примечание: B1 – однократная вакцинация, B2 – двукратная вакцинация, B3 – полный курс вакцинации и ревакцинация, B4 – полный курс вакцинации и две ревакцинации, B5 - полный курс вакцинации и три ревакцинации, B6 - полный курс вакцинации и четыре ревакцинации, ГС – группа сравнения

Изучение динамики титра Ат до и после вакцинации показало, что значение среднегеометрического титра IgG Ат к SARS-CoV-2 у 1399 лиц до вакцинации составило 32,13 AU/ml (95% ДИ 28,09-34,5). После вакцинации уровень антительного ответа увеличился в 14,80 раз и составил 475,64 AU/ml (95% ДИ 441,17-510,63) ($P<0,0001$), что свидетельствует о выраженной активации иммунной системы в ответ на проведение вакцинации против COVID-19.

Подавляющее большинство участников исследования вакцинировались препаратами Гам КОВИД Вак (Спутник V) и Гам КОВИД Вак (Спутник Лайт) (Рисунок 7).

В группе лиц, получивших три дозы вакцины против COVID-19, динамика титра Ат после третьей вакцинации описывалась уравнением линейной регрессии $y=797,09-0,1664 \times x$, что свидетельствовало о постепенном снижении титра Ат у вакцинированных лиц после третьей дозы вакцины ($P<0,01$).



Рисунок 7 - Структура вакцин у лиц, получивших одну, две, три и четыре дозы вакцины от COVID-19

Динамика титра Ат после второй вакцинации зависела от интервала между первой и второй вакцинациями и описывалась уравнением линейной регрессии $y=755,45+0,9104 \times x$. Увеличение интервала между первой и второй дозами вакцины приводило к росту титра Ат ($P<0,01$). Аналогичная динамика титра Ат наблюдалась после третьей вакцинации и зависела от интервала времени между второй и третьей вакцинациями и описывалась уравнением линейной регрессии $y=773,13+0,5449 \times x$. Увеличение интервала между второй и третьей вакцинациями с 21 дня до более года приводило к росту титра Ат против SARS-CoV-2 ($P<0,01$). Полученные результаты можно объяснить естественной бустеризацией в результате контакта с возбудителем COVID-19 в условиях продолжавшейся пандемии.

Лица, которым был установлен диагноз COVID-19, имели достоверно более высокие значения среднегеометрического титра IgG Ат к SARS-CoV-2 как до (254,22 AU/ml), так и после вакцинации (560,75 AU/ml), чем лица, у которых не было диагноза COVID-19 в анамнезе (значения до - 38,89 AU/ml и после - 427,33 AU/ml ($P<0,01$)). В группе лиц, которым был установлен диагноз COVID-19, среднегеометрическое титра Ат после вакцинации возросло в 2,21, а в группе лиц с отсутствием диагноза COVID-19 в анамнезе значение

среднегеометрического титра Ат после вакцинации увеличилось в 10,99 раз по сравнению с уровнем до вакцинации ($P<0,01$), но было достоверно ниже данного показателя в группе лиц с гибридным иммунитетом.

Иммунный ответ у медицинских работников. В профессиональной структуре среди участников исследования МР составили 15,9% от общего числа обследованных (1583 человека), также в исследовании приняли участие работники офисов, производств, сферы образования, транспорта, безработные, пенсионеры, государственные служащие, представители бизнеса, творческих профессий, студенты, все они были объединены в группу «немедицинские работники» (НМР). МР показали более высокую серопревалентность (96,46%) по сравнению с НМР и значение среднегеометрического титра IgG Ат к SARS-CoV-2 - 459,5 AU/ml.

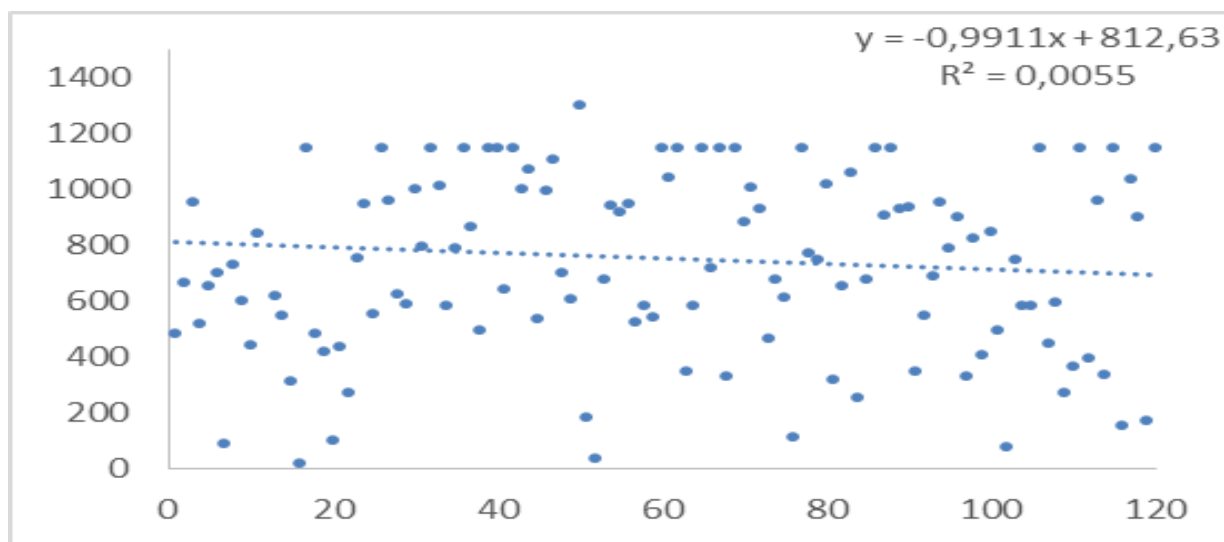
Нами установлены возрастные различия, так наивысшие титры Ат зафиксированы у лиц 40–59 лет (до 499,4 AU/ml), что было достоверно выше по сравнению с возрастной категорией 30-39 лет ($P<0,05$) (Таблица 9).

Таблица 9 - Серопревалентность к SARS-CoV-2 медицинских работников - участников популяционного исследования среди вакцинированных жителей Республики Татарстан разных возрастных групп

Возраст-ная группа	Средне-геометрическое титра IgG Ат, в AU/ml	95%т ДИ	Позитивны на IgG к SARS-CoV-2	Негативны на IgG к SARS-CoV-2	Всего	Серопревалентность, $P\pm m$, в %
18-19	48,24	1,17-1115,06	2	1	3	66,67 \pm 27,217
20-29	386	305,97-486,86	136	4	140	97,14 \pm 1,408
30-39	398,5	336,57-471,88	304	15	319	95,3 \pm 1,185
40-49	499,4	439,91-566,8	387	11	398	97,24 \pm 0,822
50-59	494,6	435,68-561,39	463	20	483	95,86 \pm 0,907
60-69	497,6	418,78- 591,2	210	4	214	98,13 \pm 0,926
70+	322,1	162,82-636,18	25	1	26	96,15 \pm 3,771
Итого	459,5	428,65-492,51	1527	56	1583	96,46 \pm 0,464

Среди МР титр IgG Ат к SARS-CoV-2 после вакцинации увеличился в 5,02 раз и составил 538,11 AU/ml(95% ДИ 463,81-621,96) ($P<0,05$), а среди населения в целом увеличился более значительно, но не достиг уровня МР, что вероятно, связано с тем, что до вакцинации уровень Ат у МР был выше 107,2 AU/ml (95% ДИ 87,71-128,54) по сравнению с другими категориями граждан.

При изучении динамика Ат у МР нами было установлено, что после третьей дозы отмечалось снижение титров Ат (рисунок 8), что может указывать на необходимость оптимизации сроков ревакцинации.



Примечание: По оси ординат значение среднегеометрического титра IgG Ат в AU/ml; по оси абсцисс - количество дней от момента вакцинации

Рисунок 8 - Динамика титра IgG антител к SARS-CoV-2 после третьей вакцинации в зависимости от времени, прошедшего после введения третьей дозы вакцины в группе медицинских работников, получивших трехкратную вакцинацию против COVID-19.

Таким образом, вакцинация против COVID-19 обеспечивает устойчивый гуморальный иммунитет. Результаты исследования популяционного иммунитета показывают формирование высокой серопревалентности и гуморального иммунитета у вакцинированных против COVID-19 МР Республики Татарстан.

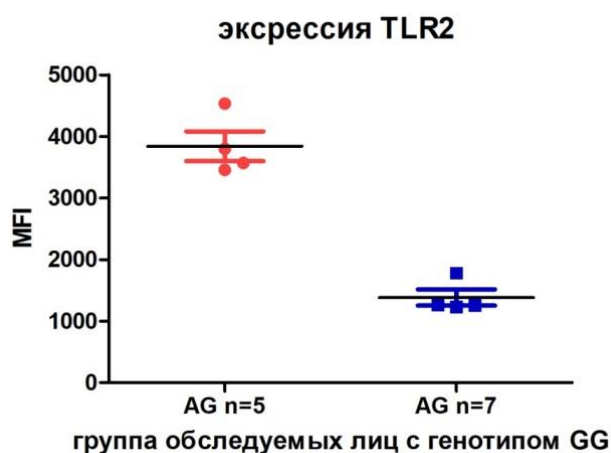
В главе 7 изучены показатели врожденного иммунитета у МР в период реконвалесценции COVID-19. Проведённые нами исследования показали, что врожденный иммунитет играет важную роль в противовирусной защите, прежде всего через TLR. Белки SARS-CoV-2 взаимодействуют с TLR-2 и TLR-4. Полиморфизмы генов этих рецепторов (rs5743708 для TLR-2 и rs4986790 для TLR-4) ассоциированы с повышенной восприимчивостью к инфекции и тяжелым течением COVID-19. Нами установлено, что частота полиморфного аллеля А (rs5743708, TLR-2) у МР составила 4,0%, а аллеля G (rs4986790, TLR-4) — 9,7%, что выше, чем в контрольной группе (Таблица 10). Это повышает риск инфицирования и осложнений.

Нами установлена динамика иммунных показателей у МР в различные периоды реконвалесценции. В ранний период (1 месяц после COVID-19) отмечено повышение экспрессии TLR-2 на МПК в 1,5 раза и резкое возрастание уровня ИФН- γ , что свидетельствует об активном противовирусном ответе. В поздний период (7 месяцев) выявлено снижение ИФН- γ в 82 раза (ослабление противовирусной защиты) и уменьшение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-10, критичных для формирования В-клеточного иммунного ответа. Сохранялась высокая

экспрессия TLR-2, потенциально способствующая хроническому воспалению.

Таблица 10 - Распределение однонуклеотидных полиморфизмов TLR-2 (rs5743708) и TLR-4 (rs4986790) в группе медицинских работников и группе контроля

Генотип	MP	Группа контроля	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
Ген TLR-2 (rs5743708, G>A)			
GG	126 (94,0%)	97,0 (97,0%)	2,05 (0,5-7,9)
GA	5 (3,7%)	2,0 (2,0%)	
AA	3 (2,2%)	1 (1,0%)	
Аллель G	96,0%	98,0%	
Аллель A	4,0%	2,0%,	
Всего:	134	100	234
Ген TLR-4 (rs4986790, A>G, T)			
AA	111 (82,8%)	87 (87,0%)	1,4 (0,6-2,9)
AG	20 (15,0%)	11 (11,0%)	
GG	3 (2,2%)	2,0 (2,0%)	
Аллель A	90,3%	92,5%	
Аллель G	9,7%	7,5%	
Всего:	134	100	234



Примечание: Красный цвет - MP, серопозитивные к SARS-CoV-2 в поздней реконвалесценции; Синий цвет - группа контроля, здоровые лица

Рисунок 8 - Экспрессия TLR-2 на мононуклеарах у MP в период поздней реконвалесценции НКВИ в зависимости от генотипа SNP AG гетерозиготный генотип, содержащий мутантный аллель «А» гена TLR-2 (p.Arg753Gln,rs5743708)

Мы также изучили экспрессию TLR-2 на МФ и НГ у MP в период ранней реконвалесценции в зависимости от тяжести НКВИ (Рисунок 9).

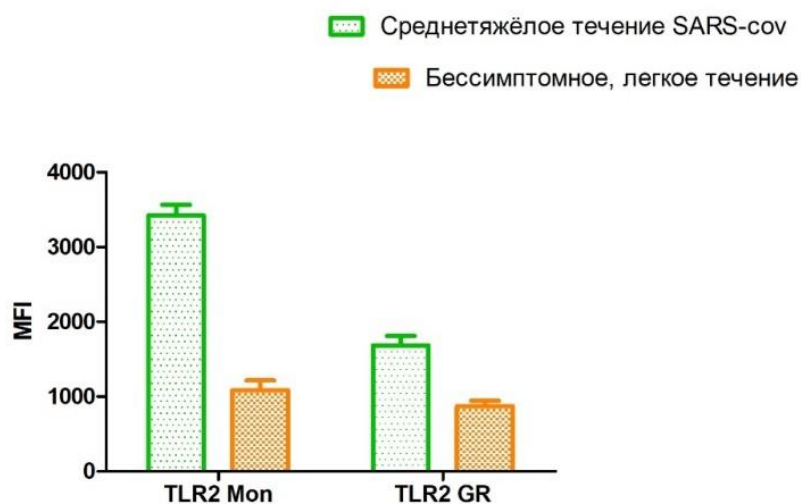


Рисунок 9 - Экспрессия TLR-2 на мононуклеарах и нейтрофилах у медицинских работников в период ранней реконвалесценции в зависимости от тяжести НКВИ

Тяжесть COVID-19 у МР влияет на экспрессию TLR-2: при среднетяжелых формах она в 2 раза выше, чем при легких (Рисунок 9). Генетические варианты TLR-2 и TLR-4 у МР связаны с дисбалансом цитокинов, что может объяснять длительные иммунные нарушения у переболевших.

Таким образом, генетические полиморфизмы TLR-2 и TLR-4 повышают риск тяжелого течения COVID-19 у МР, а длительное повышение экспрессии TLR-2 на моноцитах и гранулоцитах ПК и снижение уровня цитокина ИФН- γ указывают на персистирующую иммунную дисфункцию.

В главе 8 изучены изменения микробиоты и мукозального иммунитета у МР после COVID-19. В период ранней реконвалесценции (1,5–2 месяца после COVID-19) у МР выявлено значительное увеличение колонизации условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus* — в 3,8 раза чаще, чем в группе сравнения (35,1% vs 9,1%, $p < 0,05$), грибами вида *Candida albicans* — в 3 раза чаще (18,9% vs 6,1%, $p < 0,05$) и грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) — в 2,8–3,5 раза чаще (Таблица 11).

Преобладали микробные ассоциации, особенно *S. aureus* + *C. albicans* (57,7%). Выявлены повышенная деструкция и апоптоз нейтрофилов (ИДК в 2,3 раза выше, $p < 0,001$), снижение фагоцитарной активности (ФИ в 2,2 раза ниже, $p < 0,05$). В поздний период реконвалесценции (2,5-3 года после COVID-19) сохранялись изменения микробиоты: носительство *S. aureus* в 5,3 раза чаще (40,0% vs 7,5%, $p < 0,05$) и *C. albicans* в 6,3 раза чаще (34,5% vs 5,5%, $p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таблица 11 – Встречаемость некоторых представителей патобиоты микробиоты ВДП у медицинских работников в период ранней реконвалесценции после НКВИ

Таксономическая группа (вид)		MP - ранние реконвалесценты COVID-19 Me (Q1;Q3) N=74	Группа сравнения Me (Q1;Q3) N=33	P
		1	2	
Грамположительные бактерии	<i>Staphylococcus aureus</i>	35,1 (0,7;25,6)	9,1 (1,5;6,7)	p<0,05
	Коагулазо-негативные стафилококки	18,5 (0,4;2,0)	6,0 (1,6;2,0)	p<0,05
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	16,2 (5,0;12,8)	12,1 (2,8; 13,0)	p>0,05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10,8 (1,7;14,3)	5,1 (0,9;2,5)	p>0,05
Бактерии семейства Enterobacterales	<i>Escherichia coli</i>	8,5 (2,5;6,0)	3,0 (0,3;2,6)	p<0,05
	<i>Klebsiella spp</i>	7,5 (3,7;5,8)	3,0 (0,3;2,2)	p<0,05
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,5 (1,9;2,8)	3,0 (0,6;4,6)	p>0,05
Грибы рода	<i>Candida albicans</i>	18,9 (1,3;2,7)	6,1 (1,3;6,7)	p<0,05
Всего		74 (100%)	33 (100%)	
Примечание: статистическая значимость в сравниваемых группах (реконвалесценты и группа сравнения) оценивалась по U-критерию Манна-Уитни, при p<0,05				

Корреляционный анализ выявил связь колонизации патогенами с повышением апоптоза нейтрофилов ($r = -0,82$, $p < 0,01$) и угнетением НСТ-теста (спонтанный в 2,5 раза ниже, $p < 0,001$). Изменения связаны с повреждением эпителия ВДП SARS-CoV-2, облегчающим адгезию патогенов, развитием местной иммуносупрессии (снижение фагоцитоза и продукции АФК) и формированием вирулентных антибиотикорезистентных штаммов.

Таким образом, у MP после COVID-19 сохраняется длительная колонизация ВДП условно-патогенными микроорганизмами, что коррелирует с нарушениями мукозального иммунитета. Это требует разработки стратегий коррекции микробиоты и иммунореабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное в Республике Татарстан комплексное исследование в период пандемии COVID-19 выявило особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников. Полученные данные представляют научную основу для разработки персонализированных рекомендаций по диагностике, вакцинопрофилактике и коррекции иммунных нарушений против COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. В период начала пандемического распространения SARS-CoV-2 (вторая волна заболеваемости) популяционный иммунитет в Республике Татарстан формировался естественным путем, серопревалентность повторяла динамику заболеваемости, максимальное нарастание численности серопозитивных лиц к SARS-CoV-2 отмечено в декабре 2020 г. Установлена сильная корреляционная связь между серопревалентностью и напряженностью популяционного иммунитета.

2. В период с августа по декабрь 2020г. медицинские работники Республики Татарстан занимали третье место среди лидирующих по уровню серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 профессиональных групп, при этом наибольший уровень серопревалентности отмечен в возрастной группе 50-59 лет.

3. У перенесших COVID-19 медицинских работников временного инфекционного госпиталя в течение годичного наблюдения после впервые перенесенной НКВИ наблюдались различающиеся тренды как динамики уровней IgM и IgG антител к вирусу SARS-CoV-2, так и их avidности, которые зависели от тяжести перенесенной инфекции, установленной в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями.

4. Гуморальный иммунный ответ в виде высокоавидных IgG антител к S и N белку SARS-CoV-2 у большинства медицинских работников временного инфекционного госпиталя сохраняется и через 2,5-3 года после перенесенной COVID-19. Полное отсутствие антител или низкие титры низкоавидных антител к S-белку SARS-CoV-2 выявлены у 21,0% обследованных, к N-белку SARS-CoV-2 - у 9,0%.

5. У большинства медицинских работников временного инфекционного госпиталя адаптивный Т-клеточный иммунитет к пептидам S - белка и структурным пептидам N, M, ORF3a и ORF7a, сохраняется через 2,5-3 года после перенесенного COVID-19, выраженность ассоциируется со степенью тяжести перенесенной НКВИ, а также возрастом и вакцинальным статусом. Отсутствие Т-клеточного иммунного ответа к S-белку на этих сроках выявлено в 27,47±4,679% случаев, а к пулу структурных антигенов N, M, ORF3a и ORF7a вируса SARS-CoV-2 - в 13,19±3,547%. Через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ сохранность гибридного Т-клеточного иммунитета на пептиды S-белка и на пептиды N, M, ORF3a и ORF7a значительно выше, по сравнению с постинфекционным.

6. Установлен суммарный эффект влияния факторов эпидемиологического анамнеза медицинских работников временного инфекционного госпиталя (работа в «красной зоне», вакцинальный статус, тяжесть перенесенной НКВИ, тренды гуморального иммунного ответа в первый год после перенесенной НКВИ) на уровень индекса avidности IgG антител к N- белку

вируса SARS-CoV-2 и показатели Т-клеточного иммунитета к пептидам S- белка и антигенам N, M, ORF3a и ORF7a через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ.

7. Вакцинация против COVID-19 как у населения Республики Татарстан в целом, так и у медицинских работников приводила к формированию выраженного гуморального иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, характеризующегося увеличением в 5-14,8 раз среднегеометрического титра IgG антител по сравнению с значением до вакцинации, при этом уровень гибридного иммунитета был достоверно выше поствакцинального и постинфекционного (третий год пандемии).

8. В начальный период реконвалесценции после COVID-19 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя выявлено повышение экспрессии TLR-2 на мононуклеарах периферической крови, коррелирующее с тяжестью перенесенной НКВИ и цитокиновый дисбаланс ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, sCD40L, ИЛ-10, наиболее выраженный у лиц с комбинацией в генах TLR-2 и TLR-4 полиморфизмов rs5743708 и rs4986790.

9. У медицинских работников временного инфекционного госпиталя в начальный период реконвалесценции после COVID-19 выявляются выраженные изменения мукозального иммунитета (деструктивные и апоптотические изменения нейтрофильных гранулоцитов, проявляющиеся угнетением кислородзависимой микробицидности, функций поглощения, рецепции, захвата и киллинга патогенов), что определяет нарушения микробиома верхних дыхательных путей и длительную колонизацию патобиот с высоким вирулентным патогенным потенциалом через 2,5-3 года после перенесенной НКВИ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Медицинским работникам, относящимся к группе повышенного риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 проводить комплексную оценку иммунитета с включением исследования IgG Ат, степени их авидности, цитологических, иммунологических, микробиологических методов исследования микробиоты верхних дыхательных путей, адаптивного клеточного иммунного ответа к пептидам SARS-CoV-2 S-белка, N, M, ORF3a и ORF7a и врожденного иммунитета для выявления дисфункций противомикробной защиты и выбора стратегии иммунореабилитации и ревакцинации.

Медицинским работникам как группе повышенного риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 проводить оценку показателей мукозального иммунитета (фагоцитоз, биоцидность, килинговая активность, процессы деструкции и апоптоза, интерлейкиновый профиль) и состояния микробиома слизистой верхних дыхательных путей, для назначения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на нормализацию микробиоты и повышение эффективности механизмов мукозального иммунитета, защиту барьеров слизистых

респираторного тракта для предотвращения рисков повторного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и другими респираторными патогенами.

Проводить изучение Т-клеточного иммунитета к иммуногенным пептидам S, N, M, ORF3a и ORF7a вируса SARS-CoV-2 с использованием технологии IGRA-ELISPOT «ТиграТест SARS-CoV-2» с ранжированием количества спотов в классах (от первого до четвертого класса) для оценки стратификации рисков повторного инфицирования и персонализации вакцинации у медицинских работников - реконвалесцентов COVID-19.

Для оценки эффективности сформированного адаптивного гуморального и клеточного иммунитета в группе риска – медицинские работники, необходимо учитывать комплекс факторов: тяжесть впервые перенесенной НКВИ, вакцинальный статус, возраст, тренд формирования гуморального иммунного ответа по уровню IgG антител в первый год после перенесенной НКВИ и характер профессиональной деятельности (работа в «красной зоне»).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исаева, Г.Ш. Уровни гуморального иммунитета среди медицинских работников к возбудителям острых респираторных вирусных инфекций (COVID-19, кори и краснухи) / Г.Ш. Исаева, **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, Е.В. Агафонова, С.Н. Куликов, Г.Ф. Гилязутдинова, Д.В. Лопушов, Н.Д. Шайхразиева, В.Б. Зиятдинов // Медицина, фармация. – 2020. – № 4. – С. 131 (Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». – Орехово-Зуево: Известия ГГТУ, 27.11.2020).
2. **Решетникова, И.Д.** Особенности микробиоты верхних дыхательных путей у медицинских работников в зависимости от обнаружения антител к SARS-CoV-2 / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Ю.А. Тюрин, Л.Т. Баязитова, Е.В. Халдеева, С.А. Лисовская, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиятдинов// Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – С. 38 (Материалы III научно-практической конференции в формате онлайн «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике» (Москва, 06.02.2021).
3. Исаева, Г.Ш. Особенности микробиоты верхних дыхательных путей у серопозитивных по SARS-COV-2 медицинских работников / Г.Ш. Исаева, Л.Т. Баязитова, Е.В. Халдеева, С.А. Лисовская, **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, Е.В. Агафонова, В.Б. Зиятдинов // Материалы Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (Москва, 28-29.04.2021). – Москва, 2021. – С. 77–78.
4. Агафонова, Е.В. Вирусиндуцированная иммунодепрессия мукозального иммунитета у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / Е.В. Агафонова, **И.Д.**

Решетникова, Г.Ш. Исаева // Материалы Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (Москва, 28-29.04.2021). – Москва, 2021. – С. 55–56.

5. **Исаева, Г.Ш.** Опыт динамического наблюдения за формированием иммунной прослойки к вирусу SARS-COV-2 / **Г.Ш. Исаева, Г.Ф. Гилязутдинова, И.Д. Решетникова, Е.В. Агафонова, В.Б. Зиатдинов** // Материалы Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (Москва, 28-29.04.2021). – Москва, 2021. – С. 34.

6. **Решетникова, И.Д.** Изучение напряженности гуморального иммунного ответа к SARS-COV-2 у медицинских работников в динамике восьми месячного наблюдения / **И.Д. Решетникова, Е.В. Агафонова, Н.М. Хакимов, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиатдинов** // Материалы IX Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 15.06. 2021). – Казань, 2021. – С. 84–85.

7. **Решетникова, И.Д.** Изучение серопревалентности к вирусу SARS-COV-2 среди медицинских работников / **И.Д. Решетникова, Е.В. Агафонова, Ю.А. Тюрин, С.Н. Куликов, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиатдинов** // Материалы IX Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 15.06. 2021). – Казань, 2021. – С. 85–87.

8. **Агафонова, Е.В.** Мукозальный иммунитет у реконвалесцентов COVID-19 / **Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Исаева Г.Ш., Тюрин Ю.А.** // Материалы IX Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 15.06. 2021). – Казань, 2021. – С. 23–26.

9. **Решетникова, И.Д.** Результаты исследования микробиоты верхних дыхательных путей и ротоглотки у медицинских работников, серопозитивных и серонегативных к SARS-COV-2 / **И.Д. Решетникова, Тюрин Ю.А., Баязитова Л.Т., Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Куликов С.Н., Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш., Зиатдинов В.Б.**// Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию акад. И.Н. Блохиной: Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы / под ред. д.м.н. Н.Н. Зайцевой. – Н. Новгород: Изд-во «Медиаль», 2021. – С. 348–351.

10. **Решетникова, И.Д.** Нарушения клеточного иммунитета в периоде ранней реконвалесценции COVID-19 / **И.Д. Решетникова, Е.В. Агафонова, Исаева Г.Ш.** // Материалы Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (Москва, 28-29.04.2021). – Москва, 2021. – С. 129.

11. Агафонова, Е.В. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 / Агафонова Е.В., **И.Д. Решетникова**, Исаева Г.Ш., Троценко О.А. // Бактериология. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 12–13 (Материалы VI Национального конгресса бактериологов и Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы научного обеспечения противозидемической защиты населения» (Казань, 14–16.09. 2021).
12. **Решетникова, И.Д.** Опыт изучения коллективного и персонального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у медицинских работников / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Ю.Д. Тюрин, С.Н. Куликов, Г.Ф. Гилязутдинова, Д.В. Лопушов, Н.Д. Шайхразиева, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиятдинов // **Проблемы особо опасных инфекций**. – 2021. – № 2. – С. 123–140 [**Scopus**].
13. **Решетникова, И.Д.** Изучение особенностей гуморального иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди медицинских работников / **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, Е.В. Агафонова, С.Н. Куликов, Г.Ф. Гилязутдинова, Д.В. Лопушов, Н.Д. Шайхразиева, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиятдинов // **Инфекция и иммунитет**. – 2021. – Т. 11. – №5. – С. 934–942 [**Scopus**].
14. Агафонова, Е.В. Результаты исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 у медицинских работников: возрастные и профессиональные аспекты / Е.В. Агафонова, С.Н. Куликов, **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, Г.Ф. Гилязутдинова, Д.В. Лопушов, Н.Д. Шайхразиева, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиятдинов // **Эпидемиология и Вакцинопрофилактика**. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 49–57 [**Scopus**].
15. Садыков, М.Н. Изучение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV2 у населения Республики Татарстан в период второго пика распространения COVID-19 / М.Н. Садыков, В.Б. Зиятдинов, **И.Д. Решетникова**, Н.М. Хакимов, Д.В. Лопушов, Г.Ш. Исаева // **Эпидемиология и Вакцинопрофилактика**. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 39–51 [**Scopus**].
16. Садыков, М.Н. Особенности формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у сотрудников медицинских организаций в период распространения COVID-19 / М.Н. Садыков, В.Б. Зиятдинов, **И.Д. Решетникова**, Н.М. Хакимов, Д.В. Лопушов, Г.Ш. Исаева // **Казанский медицинский журнал**. – 2022. – Т. 103. – № 2. – С. 285–295 [**Scopus**].
17. **Решетникова, И.Д.** Серологический мониторинг к коронавирусу SARS-CoV-2 у медицинских работников Республики Татарстан в период второго пика распространения COVID-19 / **И.Д. Решетникова**, Н.М. Хакимов, Д.В. Лопушов, Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиятдинов // Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени акад. В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». (Москва, 28-30.03.2022). – Москва. 2022. – С. 141.
18. Тюрин, Ю.А. Особенности экспрессии TLR2 рецепторов на клетках периферической крови у медицинских работников реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции (SARS-

sov-2) / Ю.А. Тюрин, И.Г. Мустафин, **И.Д. Решетникова**, С.Н. Куликов, Е.В. Агафонова, Н.Д. Шайхразиева, В.Б. Зиятдинов // Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 28-30.03.2022). – Москва, 2022. – С. 167.

19. Агафонова, Е.В. Особенности структуры и функции эпителиальных клеток верхних дыхательных путей у реконвалесцентов COVID-19 / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин // Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени акад. В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 28-30.03.2022). – Москва, 2022. – С. 6–7.

20. Решетникова, И.Д. Мониторинг коллективного и персонального иммунитета к SARS-COV-2 у медицинских работников многопрофильного стационара / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Н.М. Хакимов, Ю.А. Тюрин, Н.Д. Шайхразиева // Материалы конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2022» (Москва, 27-28.04.2022). – Москва, 2022. – С. 153–154.

21. **Решетникова, И.Д.** Изучение показателей иммунного ответа у медицинских работников – реконвалесцентов COVID-19 / И.Д. Решетникова, Н.М. Хакимов, Е.В. Агафонова, Ю.А. Тюрин, В.Б. Зиятдинов // Материалы Международного Симпозиума «Единое здоровье – взгляд в будущее» – Алматы: Изд-во ННЦООИ им. М. Айкимбаева, 2022. - С. 34-35.

22. Агафонова, Е.В. Функциональные и структурные изменения эпителиоцитов у реконвалесцентов COVID-19 / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Д.Н. Петрова // Проблемы медицинской микологии. - 2022. – Т. 24, № 2. – С. 39 (Материалы Всероссийского конгресса по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXV Кашкинские чтения). – С-Петербург, 08-10.06.2022).

23. Гайчик, О.В. Изменение экспрессии толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID19) / О.В. Гайчик, Ю.А. Тюрин, И.Г. Мустафин, **И.Д. Решетникова**, В.Б. Зиятдинов // Материалы X Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России «Микробиология в современной медицине» (Казань, 15.06.2022). – Казань, 2022. – С. 34.

24. Тюрин, Ю.А. Изучение показателей экспрессии TLR2-рецептора на мононуклеарах периферической крови у медицинских работников - реконвалесцентов COVID19 / Ю.А. Тюрин, **И.Д. Решетникова**, И.Г. Мустафин, Е.В. Агафонова, В.Б. Зиятдинов // Вестник аллерголога-иммунолога (федеральный медицинский портал для практикующих врачей) ИМАС–2022. – 2022

(Материалы Международного конгресса по молекулярной аллергологии и иммунологии (Москва, 02-3.12.2022). – <https://allergovestnik.ru/category/baza-znaniy/reports/imac-2022/>.

25. Агафонова, Е.В. Дифференцированные изменения показателей клеточного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от тяжести перенесенного заболевания / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Ю.В. Скибо // Вестник аллерголога-иммунолога (федеральный медицинский портал для практикующих врачей) ИМАС-2022. – 2022 (Материалы Международного конгресса по молекулярной аллергологии и иммунологии (Москва, 02-03.12.2022). – Москва, 2022. <https://allergovestnik.ru/differencirovannye-izmeneniya-pokazatelej-kletochnogo-immuniteta-u-rekonvalescentov-covid-19-v-zavisimosti-ot-tyazhesti-perenesennogo-zabolevaniya/>.

26. Агафонова, Е.В. Комплексное изучение системного и местного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Г.Ш. Исаева, Ю.А. Тюрин // Материалы III Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям. – Санкт-Петербург, 15-16.12.2022. – С. 14–17.

27. Агафонова, Е.В. Роль нейтрофилов в регуляции колонизации *Staphylococcus aureus* у реконвалесцентов COVID-19 / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Л.Т. Баязитова, Е.В. Халдеева, Г.Ш. Исаева // Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков. Сборник научных трудов. Специальный выпуск: по материалам межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены: наука и практика. Ответы на глобальные вызовы» И.А. Умнягина, Н.Н. Зайцева, Н.С. Кучеренко и др. – Н. Новгород: Изд-во «Медиаль», 2022. – С. 231–235.

28. Mucosal Immunity After Novel COVID 19 Infection – Virus Induced Immunosuppression: Preliminary Study (Иммунитет слизистых оболочек у реконвалесцентов COVID-19 – иммуносупрессия, вызванная вирусом: предварительное исследование) / Е. Agafonova, **I. Reshetnikova**, F. Rizvanova // **BioNano Science**. – 2022. – №2 (12). – P. 1473–1481 [Scopus].

29. Агафонова, Е.В. Нарушение антимикробных стратегий нейтрофила на уровне мукозального иммунитета у реконвалесцентов / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Л.Т. Баязитова, Е.В. Халдеева, Ю.А. Тюрин, Г.Ш. Исаева // **Практическая медицина**. – 2022. – Т. 20. – №7. – С. 122–131.

30. **Решетникова, И.Д.** Особенности гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Н.М. Хакимов, Ю.А. Тюрин, Н.Д. Шайхразиева, В.Б. Зиатдинов // **Эпидемиология и Вакцинопрофилактика**. – 2023. – Т. 22 (1). – С. 13–21 [Scopus].

31. Агафонова, Е.В. Нарушения клеточного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от тяжести перенесенной инфекции / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова** // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25, №2. – С. 78 (Материалы VII Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVI Кашкинские чтения).
32. Решетникова, И.Д. Исследование показателей Т-клеточного специфического иммунитета у медицинских работников-реконвалесцентов COVID 19 в динамике длительного наблюдения / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Г.Ф. Гилязутдинова, Ю.В. Скибо, Г.Ч. Гатина // Материалы XI Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 15.06.2023). – Казань, 2023. –С. 69–72.
33. Решетникова, И.Д. Формирование иммунного ответа на вакцинацию от COVID-19 среди населения Республики Татарстан Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы / **И.Д. Решетникова**, Н.М. Хакимов, Д.В. Лопушов // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (12-13.10.2023) / под ред. акад. РАН В.Г. Акимкина. - Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. – С.94–95.
34. Агафонова, Е.В. Показатели системного и мукозального иммунитета при постковидном синдроме, ассоциированном с рекуррентными респираторными инфекциями / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова**, Д.Н. Петрова // Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика» (Москва, 14-17.11.2023). – Москва, 2023. – С. 446–447.
35. Решетникова, И.Д. Варианты гуморального иммунного ответа к SARS-COV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Н.М. Хакимов, Ю.А. Тюрин, Н.Д. Шайхразиева // Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика» (Москва, 14.11.-17.11.2023). – Москва, 2023. – С. 456–457.
36. Мустафин, И.Г. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023620659 Российская Федерация.** База данных показателей иммунного статуса у медицинских работников серопозитивных к SARS-CoV-2 (новой коронавирусной инфекции) / И.Г. Мустафин, **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, Е.В. Агафонова, В.Б. Зиатдинов, Н.Д. Шайхразиева; выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Москва, 2023. Оpubл. Бюлл. – 21.02.2023; №3.
37. Хакимов, Н.М. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023623264 Российская Федерация.** База данных серопревалентность к SARS-CoV2 у

населения Республики Татарстан в период распространения COVID-19 с августа по декабрь 2020 г. / Н.М. Хакимов, **И.Д. Решетникова**, Д.В. Лопушов; выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Москва, 2023. Оpubл. Бюлл. – 28.09.2023; №10.

38. **Решетникова, И.Д.** Изменение авидности IgG антител к S белку SARS-COV-2 после перенесенной коронавирусной инфекции у медицинских работников временного инфекционного госпиталя / **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, Е.В. Агафонова, Р.С. Фассахов // **Российский аллергологический журнал**. – 2024. – Т. 21, № 1. – С.29–42 [**Scopus**].

39. **Решетникова, И.Д.** Изучение молекулярно-генетических и иммунологических предикторов течения новой коронавирусной инфекции нового типа COVID-19 в группе риска - медицинские работники / **И.Д. Решетникова**, Ю.А. Тюрин, И.Г. Мустафин, Е.В. Агафонова, Н.Д. Шайхразиева // **Инфекция и иммунитет**. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 289–298 [**Scopus**].

40. Хакимов, Н.М. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024620874 Российская Федерация.** База данных мониторинга поствакцинального иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди населения и медицинских работников Республики Татарстан за период с апреля по октябрь 2022 / Н.М. Хакимов, **И.Д. Решетникова**, Д.В. Лопушов; выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Москва, 2024. Оpubл. Бюлл. – 26.02.2024; №3.

41. **Решетникова, И.Д.** **Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024623048 Российская Федерация.** База данных показателей специфического Т-клеточного и гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя / **И.Д. Решетникова**; выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Москва, 2024. Оpubл. Бюлл. – 11.107.2024; №7.

42. Решетникова, И.Д. Показатели специфического Т-клеточного иммунитета у медицинских работников - реконвалесцентов COVID-19 при длительном наблюдении / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Г.Ф. Гилязутдинова, Г.Ч. Гатина // **Журнал Инфектологии** – 2024. – Т. 16, № 1. – Прил. 1. – С. 82 (Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». – С-Петербург, 06-07.022024).

43. Решетникова, И.Д. Серо-эпидемиологический мониторинг среди вакцинированного от COVID-19 населения и медицинских работников республики Татарстан / **И.Д. Решетникова**, Н.М. Хакимов, Д.В. Лопушов // **Журнал инфектологии**. – 2024. – Т. 16. – №1. – Прил. 1. – С. 83 (Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». – С-Петербург, 06–07.02.2024).

44. Решетникова, И.Д. Оценка специфического Т-клеточного иммунитета у вакцинированных медицинских работников-реконвалесцентов COVID-19 при долговременном

мониторинге (2,5-3 года) / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Г.Ф. Гилязутдинова // Журнал Инфектологии. – 2024. – Т. 16. – № 2. – Прил. 2. – С. 146 (Материалы X Юбилейного конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – С-Петербург, 19-21.05.2024).

45. Агафонова, Е.В. Технология ELISPOT в оценке Т-клеточного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 на отдаленных сроках после перенесенной коронавирусной инфекции / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова** // Проблемы медицинской микологии. – 2024. – Т. 26. – №2. – С. 74 (Материалы VIII Всероссийского конгресса по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVII Кашкинские чтения). – С-Петербург 05-07.06.2024).

46. Агафонова, Е.В. Локальный и системный цитокиновый профиль у медицинских работников реконвалесцентов COVID-19 / Е.В. Агафонова, **И.Д. Решетникова** // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16. – № 2. – Прил. 2. – С. 6-7 (Материалы X Юбилейного конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – С-Петербург, 19-21.05.2024)

47. **Решетникова, И.Д.** Т-клеточный иммунный ответ на иммуногенные пептиды вируса SARS-CoV-2 у медицинских работников через 2,5-3 года после перенесенной COVID-19 / **И.Д. Решетникова**, Е.В. Агафонова, Ю.А. Тюрин, Р.С. Фассахов // **Российский аллергологический журнал**. – 2025. – Т. 22. – № 1. – С. 11–22 [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ат – антитело

ВДП - верхние дыхательные пути

ВИГ – временный инфекционный госпиталь

ДИ - достоверный интервал значений, при P=95%

ИА – индекс avidности

ИДК - индекс деструкции клеток

ИЛ – интерлейкин

ИО – иммунный ответ

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН-γ интерферон- гамма

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

ИЦК- индекс цитолиза кдеток

Л- лимфоциты

МИ – мукозальный иммунитет

МО – медицинская организация

МПК – мононуклеары периферической крови

МР - медицинские работники

НГ – нейтрофильные гранулоциты

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НСТ – тест- тест восстановления нитросинего тетразолия

ПАГ – панель антигенов

СПД- средний показатель деструкции

ФАН1- процент фагоцитирующих нейтрофилов

ФАН2 – процент деструктурированных нейтрофилов

ФИ- фагоцитарный индекс

ФНО α – фактор некроза опухолей

ФЧ- фагоцитарное число

Э – эозинофилы

ЭК - эпителиальные клетки

COVID-19 - Coronavirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция)

IGRA-ELISPOT (Interferon-Gamma Release Assay — Enzyme Linked Spot Analysis, тест на секрецию гамма-интерферона — иммуноферментный анализ пятен)

NGS секвенирование - Next Generation Sequencing – высокопроизводительное секвенирование

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome- Related Coronavirus 2- вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SNP – однонуклеотидные генетические полиморфизмы

TLR- 2 - Толл –подобный рецептор второго типа

TLR- 4 – Толл –подобный рецептор четвертого типа