

Мониторинг уровня цитокинов у переболевших COVID-19 и вакцинированных волонтеров

Д. Д. Брюхова, В. И. Дубровина*, Н. О. Киселева, К. М. Корытов,
А. Б. Пятидесятникова, В. А. Вишняков, С. В. Балахонов

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора, г. Иркутск

Резюме

Актуальность. COVID-19 сопровождается высокой продукцией цитокинов – иммунных молекул, дисбаланс регуляции которых приводит к нарушению иммунного ответа. В связи с этим изучение цитокинового статуса как у вакцинированных, так и у реконвалесцентов необходимо для разработки стратегии иммунопрофилактики COVID-19. **Цель.** Оценка цитокинового статуса у переболевших COVID-19 и вакцинированных от этого заболевания сотрудников медицинского учреждения. **Материалы и методы.** Уровень продукции цитокинов (IL-4, IL-10, IFN-γ и TNF-α) определяли с помощью количественного иммуноферментного анализа в сыворотке крови 144 волонтеров. **Результаты и обсуждение.** В группе реконвалесцентов установлено статистически значимое повышение в 1,5 раза IL-10 и в 2,0 раза – TNF-α по сравнению с группой вакцинированных переболевших волонтеров, и снижение IL-4 в 2,0 раза по сравнению с вакцинированными. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнями IL-4 и IFN-γ и сроками после перенесенного заболевания. Установлено статистически значимое снижение IL-4 у перенесших заболевание (вариант «Омикрон») и повышение IL-10 у переболевших в начале пандемии по сравнению с другими реконвалесцентами. В группе вакцинированных, независимо от использованной вакцины, IL-10 и TNF-α статистически значимо снижались после ревакцинации. Статистически значимых различий между показателями цитокинового статуса у перенесших заболевание до вакцинации и после нее не выявлено. Установлено преобладание клеточного звена иммунитета во всех исследуемых группах, при этом наибольшая доля лиц с развитием иммунного ответа по гуморальному типу выявлена среди вакцинированных волонтеров, а у переболевших невакцинированных установлена наибольшая доля лиц с развитием смешанного иммунного ответа. **Выводы.** Полученные результаты дополняют имеющиеся данные о коронавирусной инфекции и указывают на необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, цитокины, иммунологический мониторинг

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Брюхова Д. Д., Дубровина В. И., Киселева Н. О. и др. Мониторинг уровня цитокинов у переболевших COVID-19 и вакцинированных волонтеров. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(5):12-19. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-12-19>

Monitoring Cytokine Levels in COVID-19 Overexposed and Vaccinated Volunteers

DD Bryukhova, VI Dubrovina**, NO Kiseleva, KM Korytov, AB Pyatidesyatnikova, VA Vishnyakov, SV Balakhonov
The Irkutsk Research Institute of Plague Control Rospotrebnadzor, Irkutsk, Russia

Abstract

Relevance. COVID-19 is accompanied by high production of cytokines - immune molecules, imbalanced regulation of which leads to disruption of the immune response. Therefore, the study of cytokine status in both vaccinated and re-vaccinated patients is necessary to develop an immunoprophylaxis strategy for COVID-19. **Aim.** To evaluate the cytokine status in COVID-19 survivors and vaccinated employees of a health care facility against this disease. **Materials and Methods.** Production levels of cytokines (IL-4, IL-10, IFN-γ and TNF-α) were determined by quantitative enzyme immunoassay in serum of 144 volunteers. **Results and discussion.** A significant 1.5-fold increase in IL-10 and 2.0-fold increase in TNF-α was found in the group of re-invaccinated over-infected volunteers, and a 2.0-fold decrease in IL-4 compared with the vaccinated group. An inverse correlation between IL-4 and IFN-γ levels and timing after the disease was detected. A significant decrease in IL-4 in survivors (Omicron variant) and an increase in IL-10 in the survivors at the beginning of the pandemic as compared to other re-vaccinees was established. In the vaccinated group, regardless of the vaccine used, IL-10 and TNF-α decreased significantly after revaccination. No statistically significant differences were found between the cytokine status parameters in the survivors before and after vaccination. The predominance of the cellular component of immunity was established in all the examined groups, and the highest proportion of persons with a

* Для переписки: Дубровина Валентина Ивановна, д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссепа, 78. +7 (3952) 22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru, dubrovina-valya@mail.ru. ©Брюхова Д. Д. и др.

**For correspondence: Dubrovina Valentina I., Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Anti plague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. +7 (3952) 22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru, dubrovina-valya@mail.ru. ©Bryukhova DD, et al.

humoral immune response was detected among the vaccinated volunteers, while the highest proportion of persons with a mixed immune response was detected among the overexperienced non-vaccinated patients. **Conclusions.** The results obtained supplement the available data on coronavirus infection and indicate the need for further research.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cytokines, immunological monitoring

No conflict of interest to declare

For citation: Bryukhova DD, Dubrovina VI, Kiseleva NO, et al. Monitoring cytokine levels in COVID-19 overexposed and vaccinated volunteers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(5):12-19 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-5-12-19>

Введение

С момента обнаружения в 2019 г. вирус SARS-CoV-2 быстро получил пандемическое распространение, чему способствовали эффективная передача воздушно-капельным путем [1], в том числе в инкубационный период [2], и высокая патогенность для человека [3]. По данным ВОЗ, на май 2023 г. в мире зарегистрировано более 700 млн случаев COVID-19, включая 6 млн смертей [4]. Заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений: от легких респираторных симптомов (ОРВИ) до тяжелого альвеолита («атипичной пневмонии») и полиорганной недостаточности и сопровождается запуском разнообразных патофизиологических механизмов. Иммунопатогенез COVID-19 крайне сложен и характеризуется индукцией врожденного и адаптивного звеньев иммунитета с выработкой множества биоактивных молекул [5], среди которых особое значение имеют цитокины, принимающие участие в регуляции развития воспаления и иммунного ответа [6].

У большинства людей в норме отмечается постоянно сбалансированная продукция цитокинов на низком уровне, что необходимо для поддержания гомеостаза. Цитокиновая иммунная реакция способствует элиминации вируса из организма, однако у пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается дисфункциональный иммунный ответ, который запускает «синдром цитокинового шторма» [7,8]. При этом многократно возрастает количество провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9]. Цитокиновый шторм возникает в результате неконтролируемого выхода в ткани иммунных клеток, выделяющих цитотоксические вещества. Развитие такого процесса в легких приводит к острому респираторному дистресс-синдрому. Было показано, что чем раньше происходило повышение уровня цитокинов, тем выше был риск тяжелого течения болезни и летального ее исхода [10].

По мере эволюции вируса SARS-CoV-2 было обнаружено, что контагиозность новых штаммов коронавируса возрастает с параллельным снижением вирулентности [11], при этом оценка уровня цитокинов теряет свою диагностическую ценность [12]. При сравнении разных геновариантов SARS-CoV-2 выявлена значительно более выраженная гиперцитокинемия у пациентов, инфицированных исходным «Альфа»-вариантом («уханьским»),

а варианты «Дельта» и «Омикрон» показали меньшее влияние на цитокиновый профиль [13]. Спектр потенциальных мишеней для прогностических моделей сужается, но некоторые цитокины имеют постоянное повышение концентрации независимо от генетического варианта вируса [12].

Исследование цитокинового статуса может способствовать пониманию функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, соотношения процессов активации Th1 и Th2 типа иммунного ответа, тяжести воспалительного процесса, его перехода на системный уровень и прогноза заболевания. Сведений о концентрации цитокинов в крови перенесших COVID-19 и вакцинированных от этого инфекционного заболевания на данный момент недостаточно.

Цель исследования – оценка уровня IL-10, IL-4, IFN-γ и TNF-α в сыворотке крови переболевших COVID-19 и вакцинированных от этой инфекции сотрудников медицинского учреждения.

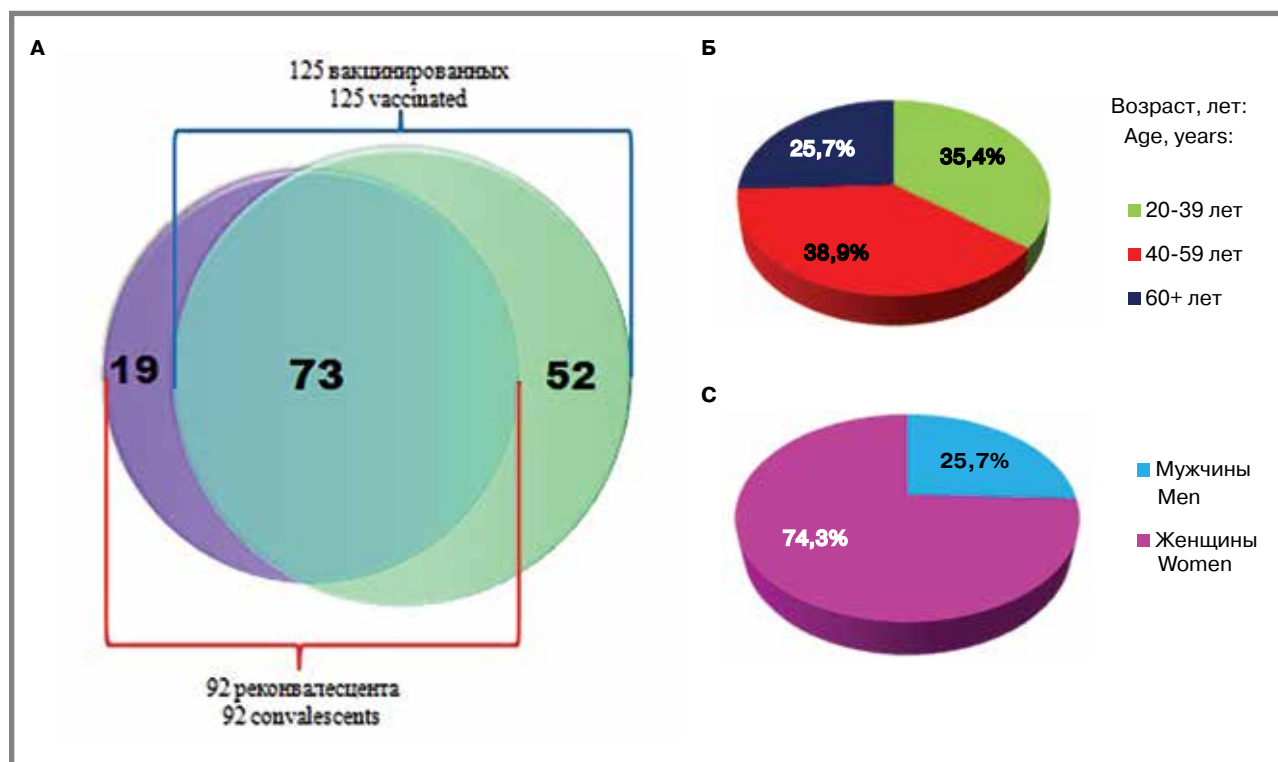
Материалы и методы

В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники прошли предварительное анкетирование и подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 7 от 15.11.2021 г.).

С мая 2020 г. по август 2022 г. исследованы образцы сывороток крови 144 сотрудников медицинского учреждения. Среди них 92 сотрудника – реконвалесценты после перенесенного COVID-19 в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а также 125 – вакцинированных и ревакцинированных против COVID-19 («ГамКовидВак», «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт» и «Ковивак»). При этом 73 человека были отнесены в обе группы, так как они за время исследования переболели COVID-19 до или после вакцинации. Все участники исследования были распределены на 3 группы: 1 – реконвалесценты COVID-19 (19), 2 – вакцинированные здоровые (52), 3 – вакцинированные и перенесшие COVID-19 (73) (рис. 1А).

Во всех случаях диагноз «COVID-19» был подтвержден положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР. Все волонтеры

Рисунок 1. Характеристика исследуемой группы: А – по типу иммунизации, Б – по возрасту, В – по полу
Figure 1. Characteristics of the study group: A – by type of immunization, B – by age, C – by gender



на момент исследования имели отрицательный результат на наличие РНК вируса SARS-CoV-2, симптомы COVID-19 отсутствовали. Волонтеры были распределены на возрастные группы: 20–39 лет – 35,4%, 40–59 лет – 38,9%, 60 лет и старше 25,7% (рис. 1Б). Соотношение мужчин и женщин составило 1 : 2,9 соответственно (рис. 1В).

Концентрации молекул цитокинов определяли с помощью метода количественного ИФА с использованием тест-систем «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» в сыворотке крови (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Результаты учитывали согласно инструкции производителя.

Оценку иммунологической эффективности вакцинации осуществляли с помощью расчета индекса соотношения (ИС) продуктов Th-1 (IFN-γ или TNF-α) к цитокинам Th-2 (IL-4) по формуле:

$$\text{ИС} = \frac{\text{концентрация IFN}\psi \text{ или TNF}\alpha}{\text{концентрация IL-4}} \text{ (y.e.)}$$

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью Microsoft Excel и «Statistica 6.0». Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $p = 0,05$. Определение нормальности распределения данных осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова,

Шапиро-Уилка. Представленные выборки не соответствовали критериям нормального распределения, поэтому при сравнительном анализе применяли методы непараметрической статистики – критерий Манна-Уитни. Данные выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75%). Корреляционный анализ проводили с помощью оценки коэффициента корреляции Спирмена. Графическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel (Microsoft Office 2010).

Результаты и обсуждение

Результаты определения концентрации цитокинов представлены в таблице 1. Все цитокины были проанализированы по отношению к диапазону уровней соответствующих биомолекул в крови здоровых доноров, представленному в инструкции к тест-системе. Установлено, что уровень противовоспалительного IL-10 не выходил за пределы нормы во всех исследуемых группах, в отличие от провоспалительных цитокинов, которые превышали предельно допустимые значения IFN-γ у 2,7% лиц из группы 3, TNF-α у 2,7% и IL-4 у 8,1% лиц из группы 2.

У реконвалесцентов, по сравнению с лицами из группы 3, выявлено статистически значимое повышение уровня IL-10 и TNF-α в 1,5 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$) и снижение IL-4 по сравнению с вакцинированными (ранее не перенесшими COVID-19) волонтерами в 2,0 раза (рис. 2).

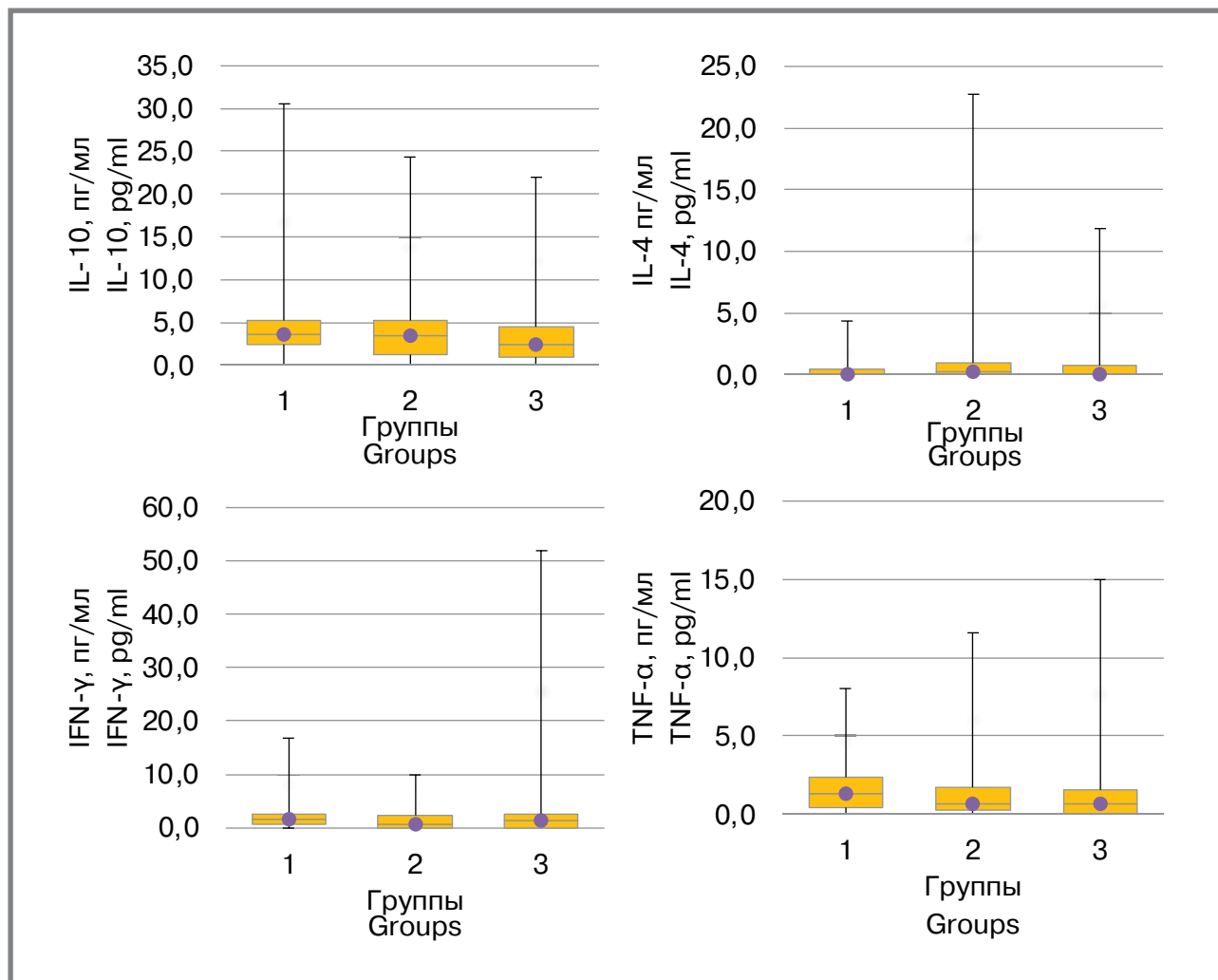
Таблица 1. Уровни цитокинов в сыворотке крови волонтеров, Me (Q25–Q75)
Table 1. Levels of cytokines in the blood serum of volunteers, Me (Q25–Q75)

Группы Groups	Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml			
	IL-10	IL-4	IFN-γ	TNF-α
1. COVID-19	3,6 (2,4–5,2)	0,0 (0,0–0,4)	1,5 (0,7–2,6)	1,3 (0,4–2,3)
2. Вакцинированные Vaccinated	3,5 (1,2–5,3)	0,2 (0,0–1,0)*	0,7 (0,0–2,4)	0,7 (0,3–1,7)
3. COVID-19 и вакцинированы COVID-19 and vaccine	2,4 (1,0–4,5)*	0,0 (0,0–0,7)	1,3 (0,0–2,6)	0,6 (0,0–1,6)*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с первой группой.
 Note: * $p < 0,05$ compared to the first group.

Рисунок 2. Межгрупповые различия уровней цитокинов в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, минимального и максимального значения, * $p < 0,05$ по сравнению с первой группой

Figure 2. Intergroup differences of cytokine levels in the serum. Results are presented as median, interquartile range, minimum and maximum values, * $p < 0,05$ compared to the first group

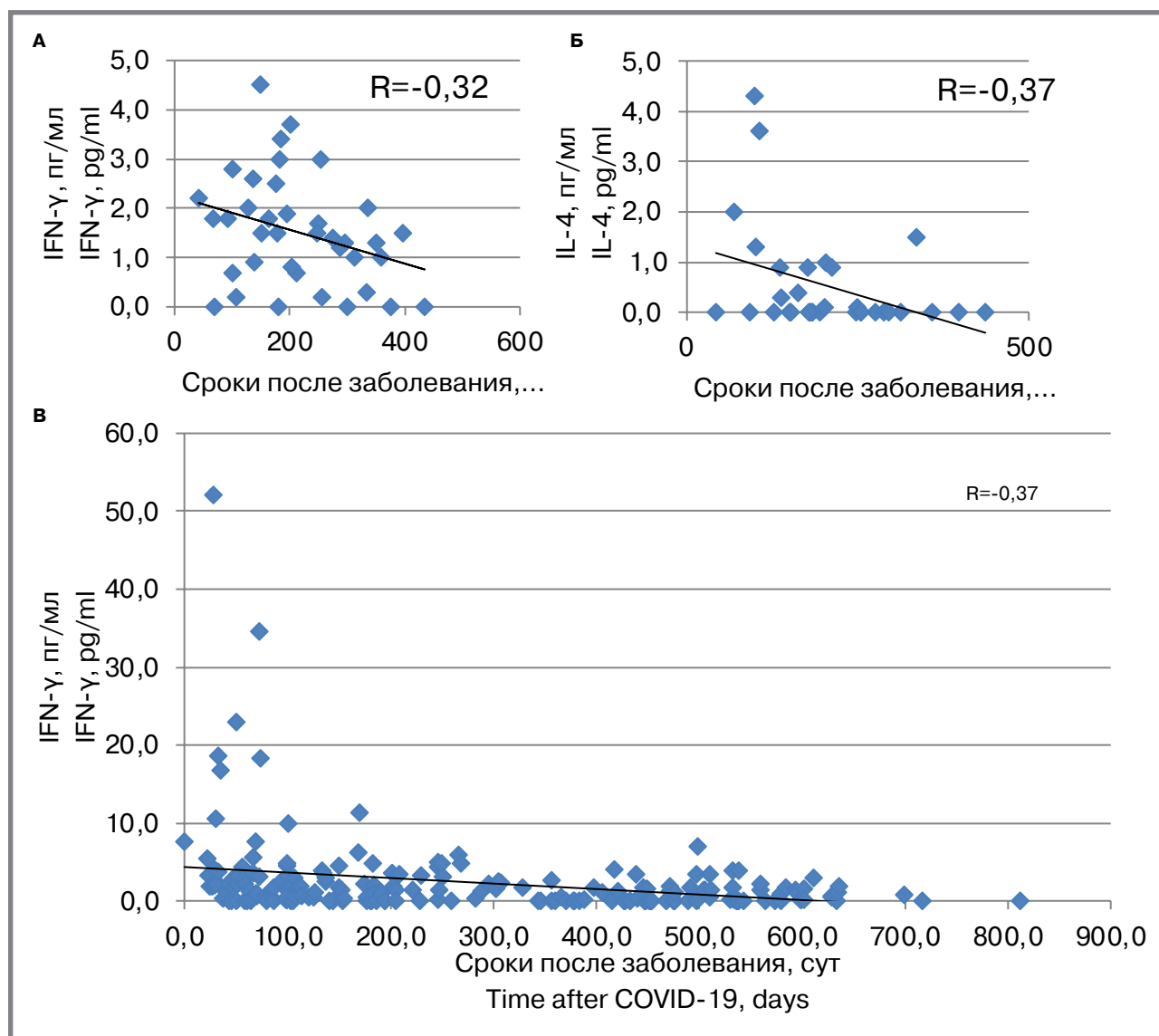


Изучение динамики выработки цитокинов после перенесенного заболевания выявило обратную корреляционную зависимость уровня IL-4 и IFN-γ у волонтеров 1 группы (рис. 3). В группе 3 установлена статистически значимая зависимость

концентрации IFN-γ от сроков после перенесенного заболевания. При этом у волонтеров-реконвалесцентов обеих групп различий по уровню цитокинов при повторном заболевании COVID-19 не установлено.

Рисунок 3. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции уровней цитокинов у реконвалесцентов COVID-19: А – IFN- γ и сутки после COVID-19 в группе 1; Б – IL-4 и сутки после COVID-19 в группе 1; В – IFN- γ и сутки после COVID-19 в группе 3

Figure 3. Diagrams of rank correlation of cytokine levels in COVID-19 convalescents: А – IFN- γ and days after COVID-19 in group 1; Б – IL-4 and days after COVID-19 in group 1; C – IFN- γ and day after COVID-19 in group 3



Примечание: показаны графики со статистическими значениями коэффициентов корреляции ($p < 0.05$).
Note: graphs are shown with statistical values of correlation coefficients ($p < 0.05$).

Установлено статистически значимое снижение IL-4 у перенесших заболевание, вызванное вариантом «Омикрон», и повышение IL-10 у переболевших инфекцией, обусловленной вирусом SARS-CoV-2 более ранних генетических линий (до 01.01.2021), по сравнению с другими реконвалесцентами [14].

У всех участников исследования ранее были выявлены специфические IgG к белкам (S и N) вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом ИФА с использованием отечественных тест-систем ИФА [15] и IgM с помощью «SARS-CoV-2-IgM-Бест» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

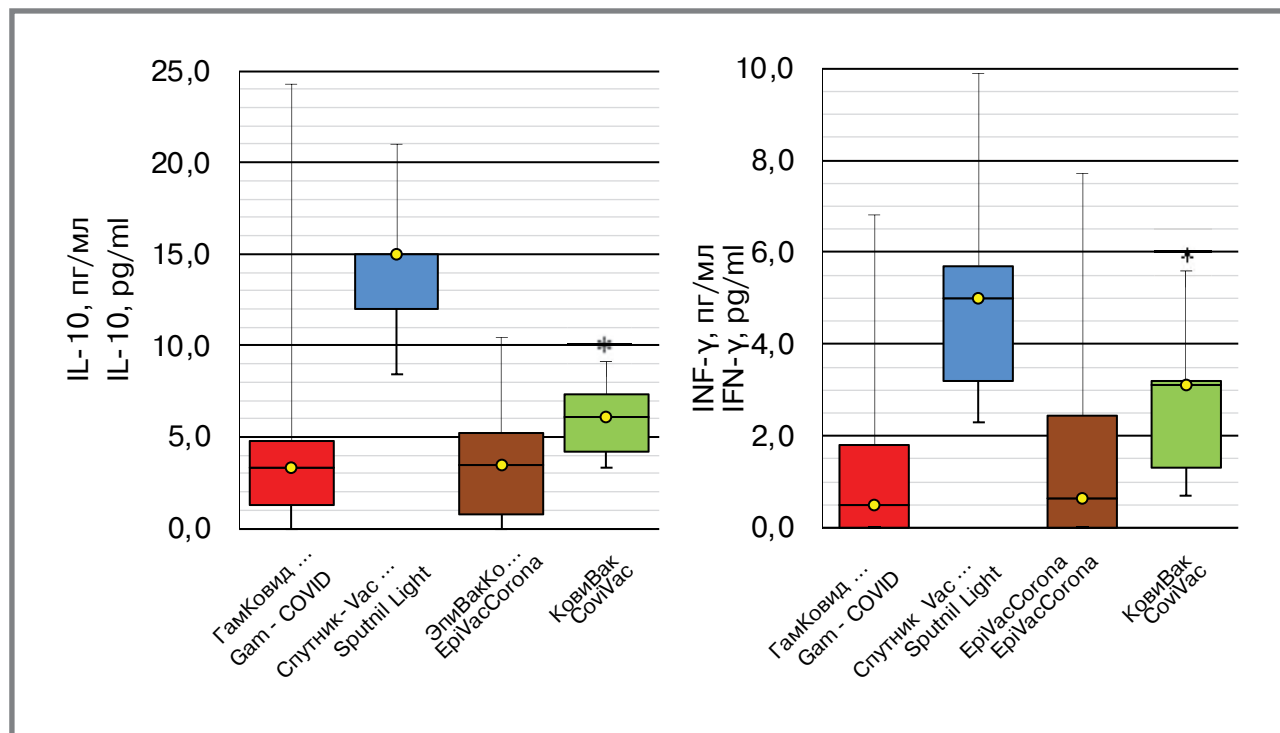
У 18,5% волонтеров, перенесших COVID-19 на момент проведения исследований цитокинового статуса, обнаружены специфические IgM

к SARS-CoV-2. Среди них выявлено статистически значимое повышение уровня продукции IL-10 в 1,5 раза по сравнению с серонегативными (IgM-) сотрудниками ($p = 0.02$), что свидетельствует о перенесенном заболевании, и активной экспрессией цитокина, способствующего усилению гуморального ответа.

Также у волонтеров группы 3 была обнаружена корреляционная связь между IFN- γ и уровнем IgG к N-белку SARS-CoV-2 ($\tau = 0.14$; $p = 0.004$).

Анализ показал, что в группе 2 после ревакцинации (как первичной, так и повторной) происходило статистически значимое снижение уровня IL-10 и TNF- α . Кроме того, у волонтеров данной группы установлены различия по уровню продукции IL-10 и IFN- γ , которые связаны с вводимой

Рисунок 4. Различия в уровне цитокинов среди волонтеров, вакцинированных разными типами вакцин; А – IL-10, Б – IFN-γ
Figure 4. Differences in cytokine levels among volunteers vaccinated with different types of vaccines; A – IL-10, B – IFN-γ



Примечание: Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, минимального и максимального значения, * $p < 0,05$ по сравнению с результатами «Спутник Лайт». Показаны графики со статистическими значениями коэффициентов корреляции r ($p < 0,05$).
 Note: Results are presented as median, interquartile range, minimum and maximum values, * $p < 0,05$ compared to the results of «Sputnik Light» graphs are shown with statistical values of correlation coefficients ($p < 0.05$).

вакциной. Так, при использовании «Спутник Лайт» уровень IL-10 и TNF- α статистически значимо выше, чем при применении двухкомпонентных вакцин «ГамКовидВак» в 3,7 и 4,2 раза, «ЭпиВакКорона» – в 4,2 и 3,4 раза и «КовиВак» в 2,4 и 1,9 раза соответственно (рис. 4).

Между IgG к N-, S-белкам SARS-CoV-2, IgM и уровнем цитокинов у вакцинированных волонтеров корреляционной связи не выявлено.

Развивающиеся у вакцинированных против COVID-19 волонтеров реакции иммунной системы, направленные преимущественно по доминирующему Th1-пути, ассоциируются с Th1-ответом цитокинов (IFN- γ и TNF- α) и подтверждают положения о клеточно-опосредованном иммунном ответе. Установлено преобладание продукции IFN- γ и TNF- α у волонтеров всех трех групп над IL-4, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета (рис. 5). Вместе с тем у 23,5% вакцинированных волонтеров из группы 2 в отличие от участников обследования, перенесших COVID-19, выявлено преобладание IL-4, который инициирует дифференциацию Th0 в Th2, усиливает пролиферацию В-клеток и их дифференциацию в плазматические клетки. Данные обстоятельства указывают на то, что у волонтеров этой группы преобладает гуморальный иммунный ответ (ИС < 1). Среди невакцинированных реконвалесцентов

(группа 1) выявлена наибольшая доля (27,8%) волонтеров с ИС от 1 до 2 у.е., который может свидетельствовать о формировании смешанного варианта иммунного ответа. В этом случае отмечается положительная динамика активации показателей клеточного звена иммунитета, сопровождающаяся повышением уровня специфических антител к вирусу SARS-CoV-2, и в то же время у вакцинированных волонтеров такие значения ИС могут свидетельствовать об иммунологической эффективности вакцинации (фактической привитости).

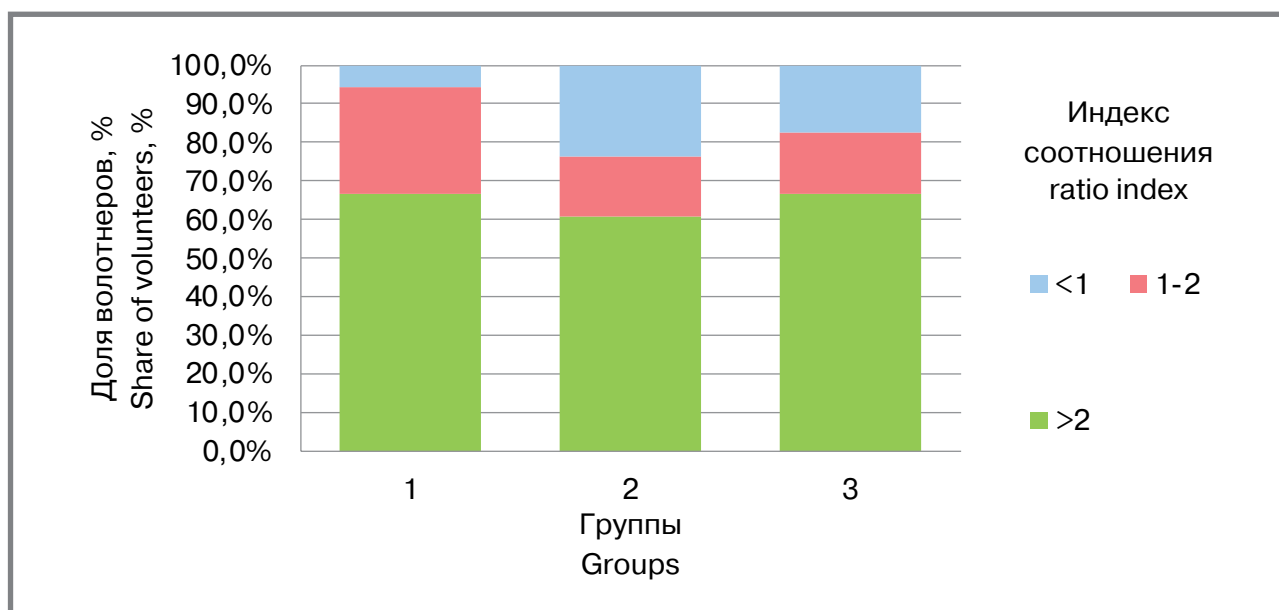
Статистически значимых различий между показателями цитокинового статуса у перенесших заболевание как до вакцинации, так и после нее, не установлено.

Таким образом, сравнительный анализ полученных данных выявил статистически значимое повышение уровня IL-10 и TNF- α у реконвалесцентов по сравнению с группой 3, а также снижение IL-4 по сравнению с вакцинированными, ранее не перенесшими COVID-19.

Заключение

Результаты многочисленных исследований цитокинового статуса показывают, что SARS-CoV-2 вызывает иммунологические реакции, вовлекающие различные цитокины и хемокины, преимущественно

Рисунок 5. Результат ИС волонтеров в разных группах
Figure 5. The ratio index of volunteers in different groups



провоспалительного характера. В то же время данные об уровне цитокинов в крови выздоровевших от COVID-19 и вакцинированных от этой инфекции людей представлены в незначительном объеме. В нашем исследовании показана сравнительная динамика уровней продукции цитокинов у реконвалесцентов и вакцинированных против COVID-19 волонтеров. В результате комплексного иммунологического мониторинга установлено преобладание клеточного звена иммунитета во всех исследуемых

группах, при этом наибольшая доля лиц с развитием иммунного ответа по гуморальному типу выявлена среди вакцинированных волонтеров, а у переболевших невакцинированных обнаружена наибольшая доля лиц с развитием смешанного иммунного ответа. Полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные о реакциях иммунной системы на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и указывают на перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

- Liu Y, Gayle A.A., Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS Coronavirus. *J Travel Med.* 2020; 27(2). doi: 10.1093/jtm/taaa021
- Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582. doi: 10.7326/M20-0504
- Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581: 221–224.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Доступно на: <https://covid19.who.int>. Ссылка активна на 6 мая 2023.
- Tay M.Z., Poh C.M., Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20: 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Бурместер Г.-Р., Пецуццо А. Наглядная иммунология. 2-е изд., испр. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2009.
- Потанин М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021; 42 (2): 175–188. doi:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
- Ramadan N., Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a review *Germes.* 2019; 9 (1): 35–42. doi:10.18683/germes.2019.1155
- Cron R.Q., Behrens E.M. Cytokine storm syndrome. *Springer;* 2019.
- Lucas C., Wong P., Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020; 584: 463–469. doi:10.1038/s41586-020-2588-y
- Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Хафизов К. Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99 (4): 381–396. doi: 10.36233/0372-9311-295
- Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., et al. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14146. doi:10.3390/ijms232214146
- Арсентьева Н. А., Любимова Н. Е., Бацунов О. К. и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология.* 2021; 23(2): 311–326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312
- Бондарюк А. Н., Бочалкин Н. О., Федотова И. С. и др. Популяционная динамика SARS-CoV-2, циркулирующего в субъектах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов В сб.: Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора; 22-24 июня 2022. Москва; 2022. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49918093>. Ссылка активна на 1 июня 2023.
- Дубровина В. И., Брюхова Д. Д., Киселева Н. О. и др. Особенности формирования гуморального иммунитета у переболевших и вакцинированных против COVID-19 работников медицинского учреждения г. Иркутска. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 173(1): 66–70.

References

- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS Coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582. doi: 10.7326/M20-0504
- Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581: 221–224. doi:10.1038/s41586-020-2179-y
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 6 May 2023.
- Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Burmester MD, Pezzutto MD. Color atlas of immunology. М.:БИНОМ. Laboratoria znaniy, 2009.

7. Potapnev MP. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 175–188. doi:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
8. Ramadan N, Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a review. *Germes*. 2019; 9 (1): 35–42. doi:10.18683/germes.2019.1155
9. Cron RQ, Behrens EM. Cytokine storm syndrome. Springer; 2019.
10. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020; 584: 463–469. doi:10.1038/s41586-020-2588-y
11. Akimkin VG, Popova AY, Khafizov KF, et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022; 99 (4): 381–396. doi: 10.36233/0372-9311-295
12. Korobova ZR, Arsentieva NA, Liubimova NE, et al. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 14146. doi:10.3390/ijms232214146
13. Arsentieva NA, Liubimova NE, Batsunov OK, et al. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. *Medical Immunology*. 2021; 23(2): 311–326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312
14. Bondaryuk AN, Bochalgin NO, Fedotova IS, et al. Populyacionnaya dinamika SARS-CoV-2, cirkuliruyushchego v sub»ektah sibirskogo i dal'nevostochnogo federal'nyh okrugov. In: *Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigieny: Materialy XIV Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenykh i specialistov Rospotrebnadzora*; 22-24 Jun 2022. Moscow; 2022. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49918093>. Accessed: 1 Jun 2023. (In Russ).
15. Dubrovina VI, Bryukhova DD, Kiseleva NO, et al. Peculiarities of humoral immunity formation in medical institution employees recovered from or vaccinated against COVID-19 in Irkutsk. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022; 173 (1): 66–70. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-1-66-70

Об авторах

- **Дарья Дмитриевна Брюхова** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (924) 704-26-57, darabrukhov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5589-9522.
- **Валентина Ивановна Дубровина** – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (395) 222-02-35, dubrovina-valya@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8561-6207.
- **Наталья Олеговна Киселева** – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (983) 412-27-00, nata13026@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6678-2998.
- **Константин Михайлович Корытов** – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (395) 222-02-35, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0003-1137-6049.
- **Анна Борисовна Пятидесятникова** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (395) 222-02-35, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0002-6381-4517.
- **Владимир Александрович Вишняков** – к. м. н., заведующий изолятором Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (395) 222-01-38, vladimir.vishnyakov.85@mail.ru.
- **Сергей Владимирович Балахонov** – д. м. н., профессор, директор Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (395) 222-02-35, balakhonov.irk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4201-5828.

Поступила: 05.07.2023. Принята к печати: 06.10.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Daria D. Briukhova** – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. darabrukhov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5589-9522.
- **Valentina I. Dubrovina** – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. dubrovina-valya@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8561-6207.
- **Natalia O. Kiseleva** – laboratory assistant-researcher at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. nata13026@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6678-2998.
- **Konstantin M. Korytov** – Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0003-1137-6049.
- **Anna B. Pyatidesyatnikova** – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0002-6381-4517.
- **Vladimir A. Vishnyakov** – Cand. Sci. (Med.), head of the isolation ward. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. vladimir.vishnyakov.85@mail.ru.
- **Sergey V. Balakhonov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0003-4201-5828.

Received: 05.07.2023. Accepted: 06.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.