

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ СЛИЗИСТЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Крюкова Н.О.¹, Хасанова А.А.², Баранова И.А.¹, Костинов М.П.^{3,4}, Свитич О.А.^{1,3}, Чучалин А.Г.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. В настоящее время роль локальных иммуноглобулинов респираторного тракта в условиях COVID-19 и реорганизация мукозального иммунного ответа в постковидном периоде недостаточно изучены. Цель исследования — изучить влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на гуморальные факторы мукозального иммунитета у медицинских работников в отдаленном периоде после заболевания.

В одномоментное поперечное исследование были включены 180 медицинских работников в возрасте от 18 до 65 лет. Добровольцы с COVID-19 в анамнезе были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания. Контрольную группу составили 44 медицинских работников, не болевших новой коронавирусной инфекцией. Были исследованы образцы слюны, индуцированной мокроты, соскобы со слизистых носо- и ротоглотки на наличие секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) и общего иммуноглобулина G (IgG) с помощью иммуноферментного анализа, а также сыворотки крови, где определялись специфичные IgG против вируса SARS-CoV-2 методом ИФА.

Выявлены изменения адаптивного звена иммунного ответа на различных участках слизистых оболочек: у лиц, перенесших тяжелую и среднетяжелую формы COVID-19, концентрация sIgA в образцах секрета слюнных желез была значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ и $p < 0,005$ соответственно). Уровень общего sIgA на всех участках слизистых оболочек обратно коррелировал

Адрес для переписки:

Хасанова Альбина Альбертовна
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
432049, Россия, г. Ульяновск, ул. Аблукова, 89.
Тел.: 8 (983) 169-18-54.
E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Address for correspondence:

Albina A. Khasanova
Ulyanovsk State University
89 Ablukov St
Ulyanovsk
432049 Russian Federation
Phone: +7 (983) 169-18-54.
E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.О. Крюкова, А.А. Хасанова, И.А. Баранова, М.П. Костинов, О.А. Свитич, А.Г. Чучалин «Гуморальный иммунный ответ слизистых дыхательных путей у медицинских работников в постковидном периоде» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 633-640. doi: 10.46235/1028-7221-13921-MHI
© Крюкова Н.О. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.O. Kryukova, A.A. Khasanova, I.A. Baranova, M.P. Kostinov, O.A. Svitch, A.G. Chuchalin "Mucosal humoral immune response of respiratory tract in medical workers during the post-COVID-19 period", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 633-640.
doi: 10.46235/1028-7221-13921-MHI
© Kryukova N.O. et al., 2023
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-13921-MHI

с числом дней от начала заболевания до проведения исследования ($r = 0,278$, $p < 0,05$). У всех переболевших определено достоверно значимое повышение концентрации общего IgG в образцах индуцированной мокроты по сравнению с контрольной группой. В группе тяжелого течения заболевания отмечалось увеличение концентрации общего IgG в образцах секрета слюнных желез ($p < 0,05$), а также тенденция к статистически значимому повышению на других участках слизистых оболочек за исключением носовой полости. Выявлено, что уровень общего IgG во всех исследуемых образцах со слизистых оболочек имел статистически значимую прямую взаимосвязь с концентрацией специфических IgG против SARS-CoV-2 сыворотки крови.

Отдаленные изменения в гуморальном иммунном ответе слизистых оболочек, которые имели наиболее выраженный характер, выявлены у медицинских работников, перенесших заболевание в тяжелой и среднетяжелой формах.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, секреторный иммуноглобулин А, COVID-19, SARS-CoV-2, гуморальный иммунитет, иммуноглобулин G

MUCOSAL HUMORAL IMMUNE RESPONSE OF RESPIRATORY TRACT IN MEDICAL WORKERS DURING THE POST-COVID-19 PERIOD

Kryukova N.O.^a, Khasanova A.A.^b, Baranova I.A.^a, Kostinov M.P.^{c,d}, Svitich O.A.^c, Chuchalin A.G.^a

^a N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^c I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^d First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, the role of local respiratory tract immunoglobulins in COVID-19 and rearrangement of mucosal immune response in the post-COVID period have not been sufficiently studied. Our aim was to evaluate long-term effects of novel coronavirus infection on the mucosal immunity in healthcare workers over the post-infection period.

A total of 180 healthcare workers, ranging in age from 18 to 65 years, were enrolled in a one-stage, cross-sectional study. The subjects with a history of COVID-19 were divided into three groups, depending on the severity of their disease. The control group consisted of 44 healthcare workers who had no history of novel coronavirus infection. Secretory immunoglobulin A (sIgA) and total immunoglobulin G (IgG) levels were quantified in saliva samples, induced sputum samples, naso- and oropharyngeal scrapings by ELISA technique. Specific anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies were quantified in the serum by chemiluminescence immunoassay.

Numerous shifts in adaptive immune response were detected for different mucosal compartments, i.e., in subjects who suffered from severe or moderate-to-severe COVID-19, salivary sIgA levels were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$ and $p < 0.005$, respectively). An inverse correlation was demonstrated between the levels of total sIgA in all mucosal sites, and the number of days from the onset of disease to the start of study ($r = 0.278$, $p < 0.05$). When compared to the control subjects, all the patients with prior COVID-19 had significantly higher levels of total IgG in the induced sputum samples. Total IgG in saliva was also higher in the group of patients who had severe infection ($p < 0.05$). By contrast, IgG levels in nasopharyngeal samples were decreased in severe and moderately severe groups compared to the control group, thus, probably, indicating an immunodeficiency state in these cases. A direct significant correlation was also detected between the levels of total IgG in all studied samples and the levels of specific IgG antibodies against SARS-CoV-2 in the serum.

Long-term changes in the humoral mucosal immune response were most pronounced in the healthcare workers with a history of severe or moderate-to-severe COVID-19.

Keywords: mucosal immunity, secretory immunoglobulin A, COVID-19, SARS-CoV-2, humoral immunity, immunoglobulin G

Введение

Широко известна роль антител в нейтрализации вируса и обеспечении защиты организма от повторного заражения. Гуморальный иммунитет против SARS-CoV-2 активно изучался в основном на системном уровне у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) как в острую фазу, так и в период реконвалесценции.

Появление антител сопровождается постепенным снижением вирусной нагрузки. Однако, известно, что сывороточные антитела могут нейтрализовать вирус в крови, что недостаточно для элиминации патогена [1]. SARS-CoV-2 в первую очередь поражает верхние дыхательные пути. Инициация иммунного ответа осуществляется в слизистых оболочках носа и ротоглотки, в первую очередь посредством секретируемых неспецифических факторов врожденного иммунитета, однако для элиминации вируса необходимы адаптивные механизмы иммунной защиты – локальные иммуноглобулины [8, 9, 10, 11].

Секреторный иммуноглобулин А представляет собой основной класс антител, присутствующих на поверхностях слизистых оболочек и продуцируемых местными плазматическими клетками в основном в виде димерного IgA. Он обладает защитными свойствами против разных патогенов, включая вирусы, за счет нейтрализующих свойств, возможности препятствовать адгезии на поверхности слизистой, а также проникновению в эпителиальные клетки за счет опсонизации патогенных микроорганизмов [12]. Предварительные исследования показали, что у взрослых лиц в острой фазе COVID-19 в секрете слюнных желез определяются высокие уровни специфических нейтрализующих sIgA [4, 10, 13, 14]. На поверхностях слизистых оболочек верхних дыхательных путей также обнаруживаются IgG, проникающие в основном из системного кровотока путем пассивного перемещения в области эпителия десневой борозды, однако некоторые из них синтезируются локально [5]. Известно, что данный класс иммуноглобулинов обладает высоким аффинитетом, участвует в привлечении фагоцитов и натуральных киллеров, активирует систему комплемента, блокирует активные центры патогенов и нейтрализует токсины [3]. В настоящее время недостаточно исследований, посвященных изучению изменений локального иммунного ответа на участках слизистых дыхательных путей, в частности защитной роли sIgA и IgG после заболевания COVID-19.

Целью настоящего исследования было изучить влияние перенесенной новой коронавирусной

инфекции на гуморальные факторы мукозального иммунитета у медицинских работников.

Материалы и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 180 медицинских работников в возрасте от 18 до 65 лет (21 мужчин и 159 женщин), перенесших новую коронавирусную инфекцию в период с апреля 2020 г. по май 2021 г. и неболевших 136 человек с COVID-19 в анамнезе были разделены в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания [2] на три группы: 1) тяжелого течения ($n = 16$); 2) среднетяжелого течения ($n = 71$); 3) легкого и бессимптомного течения заболевания ($n = 49$). Контрольную группу составили 44 медицинских работника, не болевших COVID-19.

Визит № 0 (день 0)

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013), всеобщей декларации о биоэтике и правах человека от 19.10.2005 г., всеобщей декларации прав человека (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10.12.1948). Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Визит № 1 (день 1)

В этот день проводилась оценка клинического статуса, включающая подробный сбор жалоб и медицинского анамнеза, физикальный осмотр, оценивался индекс коморбидности по Charlson. Осуществлялся забор образцов слюны, соскобов эпителиальных клеток со слизистых носоглотки. Образцы индуцированной мокроты получали после ингаляций стерильным гипертоническим раствором 5% NaCl не более 30 мин согласно стандартизированной методике [6].

Для определения концентрации иммуноглобулинов в секретах слизистых оболочек были использованы наборы «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» для твердофазного иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), основанного на двухстадийном «сэндвич»-методе с применением моноклональных антител к IgG и к секреторному компоненту, связанному с α -цепью IgA. Исследования осуществлялись строго в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США) с использованием параметрических и непараметрических методов. В зависимости от вида распределения мерами централь-

ной тенденции и рассеяния служили: среднее значение и среднее квадратическое (стандартное) отклонение ($M \pm SD$) или медиана и 25-й; 75-й процентиля – $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Взаимосвязь двух признаков между собой оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых групп

Исследование было проведено спустя $135,1 \pm 73,2$ дня от момента появления первых симптомов заболевания. Клинические параметры участников исследования представлены в таблице 1.

Медицинские работники, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в тяжелой и средне-тяжелой формах, были старше, имели более высокий индекс массы тела и индекс коморбидности по Charlson по сравнению с лицами групп легкого, бессимптомного течения и неболевшими, что согласуется с основными факторами риска тяжелого течения инфекции.

Результаты лабораторных исследований

Концентрации sIgA на различных участках слизистых оболочек и секретов представлены в таблице 2. В группах, перенесших тяжелую и среднетяжелую форму COVID-19, концентрация sIgA в образцах секрета слюнных желез была значимо выше по сравнению с контрольной группой. Недостойное увеличение sIgA также было определено в образцах, полученных из ротоглотки, и в индуцированной мокроте у лиц из тех же групп в сравнении с контролем.

Выявлена прямая корреляция слабой силы между уровнем sIgA ротоглотки и sIgA носоглотки ($r = 0,171, p < 0,05$), а также sIgA ротоглотки и sIgA секрета слюнных желез ($r = 0,226, p < 0,05$). Определена прямая связь между концентрациями sIgA индуцированной мокроты и секрета слюнных желез ($r = 0,375, p < 0,01$). Уровень общего sIgA на всех участках слизистых оболочек обратно коррелировал с числом дней от начала заболевания до проведения исследования ($r = 0,278, p < 0,05$).

Результаты исследования общего IgG в различных образцах представлены в таблице 3. У всех переболевших определено значимое повышение концентрации данного иммуноглобулина в образцах индуцированной мокроты по сравнению с контрольной группой. В группе тяжелого течения заболевания также отмечалось достоверное увеличение концентрации общего IgG в образцах секрета слюнных желез. Напротив, в носоглотке у лиц, перенесших заболевание в тяжелой и среднетяжелой формах, наблюдалось снижение данного титра в сравнении с группами легкого, бессимптомного течения и неболевшими.

При анализе корреляционной зависимости между значениями sIgA и IgG была выявлена прямая корреляция между концентрацией sIgA и концентрацией IgG в одних и тех же участках слизистых, а также в секретах желез верхних и средних дыхательных путей ($p < 0,05$). Также отмечено, что уровень общего IgG ротоглотки, носоглотки, индуцированной мокроты и слюны на всех участках слизистых оболочек имел прямую взаимосвязь с концентрацией специфических IgG сыворотки крови против SARS-CoV-2 сыворотки

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS

Группа Group	Параметр Parameter	Возраст Age	ИМТ BMI	Индекс Charlson $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ Charlson index $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$
Тяжелое течение Severe disease		$55,1 \pm 6,3^{**}$	$32,4 \pm 3,8^{**}$	2 (1-3)*
Среднетяжелое Moderate-to-severe disease		$52,2 \pm 10,2^{**}$	$29,2 \pm 6,1$	1 (2-1)*
Легкое / бессимптомное Mild or asymptomatic disease		$39,5 \pm 13,2$	$27,6 \pm 6,8$	0 (0-1)
Неболевшие COVID-19 No history of COVID-19		$44,9 \pm 13,2$	$28,2 \pm 6,5$	1 (0-2)

Примечание. * $p < 0,05$ – в сравнении с группами легкого/бессимптомного течения и неболевших COVID-19; ** $p < 0,005$ – в сравнении с группами легкого / бессимптомного течения и неболевших COVID-19.

Note. * $p < 0.05$, in comparison with groups of mild or asymptomatic disease and with no history of COVID-19; ** $p < 0.005$, in comparison with groups of mild or asymptomatic disease and with no history of COVID-19.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А НА УЧАСТКАХ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И В СЕКРЕТАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19, мкг/мл

TABLE 2. INDICATORS OF TOTAL SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A IN AREAS OF MUCOUS MEMBRANES AND IN SECRETS, DEPENDING ON THE SEVERITY OF PRIOR COVID-19, µg/mL

Группа Group Локализация Localization	Тяжелое течение Severe disease	Среднетяжелое течение Moderate-to-severe disease	Легкое, бессимптомное течение Mild or asymptomatic disease	Неболевшие COVID-19 No history of COVID-19
Ротоглотка Oropharynx	20,5 (15,1-28,9)	12,4 (2,6-23,5)	8,9 (2,3-22,6)	6,5 (1,1-14,2)
Носоглотка Nasopharynx	40,4 (18,3-70,9)	33,0 (19,8-56,0)	48,8 (21,4-58,2)	29,9 (19,2-58,2)
Индукцированная мокрота Induced sputum	73,2 (23,3-85,5)	64,5 (37,8-86,7)	45,0 (11,2-83,2)	42,9 (13,1-69,0)
Секрет слюнных желез Salivary gland secretions	80,0 (71,6-121,8)*	95,8 (78,4-139,3)**	78,8 (49,8-99,7)	71,1 (54,2-111,9)

Примечание. * $p < 0,05$ – в сравнении с контрольной группой, ** $p < 0,005$ – в сравнении с контрольной группой.

Note. * $p < 0.05$, compared to the control group; ** $p < 0.005$, compared to the control group.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО IgG НА УЧАСТКАХ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И В СЕКРЕТАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19, мкг/мл

TABLE 3. INDICATORS OF TOTAL IgG IN THE AREAS OF MUCOUS MEMBRANES AND IN SECRETS, DEPENDING ON THE SEVERITY OF PRIOR COVID-19, µg/mL

Группа Group Локализация Localization	Тяжелое течение Severe disease	Среднетяжелое течение Moderate-to-severe disease	Легкое, бессимптомное течение Mild or asymptomatic disease	Неболевшие COVID-19 No history of COVID-19
Ротоглотка Oropharynx	0,012 (0,008-0,101)	0,014 (0,0090-0,01540)	0,009 (0,007-0,068)	0,008 (0,007-0,034)
Носоглотка Nasopharynx	0,040 (0,018-0,259)*	0,023 (0,009-0,084)**	0,208 (0,047-0,366)	0,115 (0,027-0,175)
Индукцированная мокрота Induced sputum	0,082 (0,057-0,209)**	0,096 (0,069-0,139)**	0,078 (0,042-0,097)*	0,018 (0,005-0,057)
Секрет слюнных желез Salivary gland secretions	0,182 (0,107-0,640)*	0,079 (0,012-0,168)	0,070 (0,025-0,135)	0,053 (0,018-0,1240)

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

крови ($r = 0,320$, $r = 0,296$, $r = 0,475$ и $r = 0,390$, $p < 0,05$ соответственно). В отличие от sIgA не было выявлено взаимосвязи между концентрацией IgG в различных образцах слизистых в зависимости от времени перенесенного заболевания до проведения исследования, однако это может быть связано с постепенным увеличением концентрации данного иммуноглобулина с течением

времени от начала заболевания с постепенным снижением показателя в течение трех месяцев [7].

В наше исследование были включены медицинские работники, которые относятся к группе высокого риска заражения новой коронавирусной инфекцией, бессимптомного носительства вируса и, как следствие, инфицирования пациентов и коллег.

Лица группы тяжелого и среднетяжелого течения были старше, с более высокими показателями ИМТ и коморбидности, что согласуется с основными факторами, увеличивающими риск тяжелого течения COVID-19 [2].

Показатель общего sIgA определялся в повышенной концентрации у лиц тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19 в секрете слюнных желез в сравнении с контрольной группой, а в образцах ротоглотки и индуцированной мокроты прослеживалась недостоверная тенденция к повышению антител в тех же группах.

Возможно данные изменения можно объяснить наличием доли специфического иммуноглобулина против SARS-CoV-2. Исследование специфических sIgA против SARS-CoV-2 было проведено в ряде работ. Например, Isho B. и соавт. выявили увеличение sIgA к рецептор-связывающему домену S-белка в образцах слюны у пациентов с COVID-19 спустя длительный период после выздоровления (до 115 дней) в сравнении с контрольной группой [7]. Как и в нашем исследовании, уровень секреторного иммуноглобулина А в секрете слюнных желез снижался со временем. Кроме того, авторы данной работы не выявили сильной корреляции между концентрациями IgA в крови и в слюне, что указывало на разграничение IgA-ответа в ротовой полости и на системном уровне.

Нами было выявлено, что в отличие от sIgA общий IgG был повышен не только в секрете слюнных желез, но также в образцах индуцированной мокроты у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах, что согласуется с данными Isho B. и соавт., которые показали, что уровни IgG против SARS-CoV-2 имеют сильную корреляционную связь в парных образцах

сыворотки и слюны, что указывает на возможное использование слюны для мониторинга иммунного ответа против инфекции и оценки напряженности иммунитета слизистых, не прибегая к более дорогостоящим методикам [7]. Концентрация IgG также коррелировала с показателями sIgA на аналогичных участках слизистых и с уровнем антител IgG против вируса SARS-CoV-2. Не было выявлено взаимосвязи между уровнями IgG в соскобах со слизистых верхних дыхательных путей и в секретах с количеством дней от начала заболевания, однако следует напомнить, что специфических мукозальных антител в нашей работе не определялись.

Интересно, что в носоглотке, напротив, отмечались пониженные титры IgG в группах тяжелого течения. Слизистая оболочка носа относится к входным воротам новой коронавирусной инфекции. Нами было выявлено, что в случае легкой формы заболевания или при бессимптомном течении показатель иммуноглобулина достоверно увеличивается в два раза, что говорит о стойкой защите от повторного заражения. В случае, когда пациенты перенесли COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой формах, наблюдается 3- или 5-кратное снижение исследуемого показателя, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии у данных пациентов.

Заключение

Наше исследование выявило длительные изменения гуморального иммунного ответа слизистых оболочек в отдаленном постковидном периоде, которые имели наиболее выраженный характер у медицинских работников, перенесших заболевание в тяжелой и среднетяжелой формах.

Список литературы / References

1. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID-19 в условиях пандемии: Методические рекомендации № 89. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». [Interim guidance on laboratory diagnosis of COVID-19 in a pandemic: Guidelines No. 89] Moscow: GBU "NIOZMM DZM".
2. Камкин Е.Г., Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Kamkin, E. G. Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Temporary Guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020.
3. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтера, 2017. Т. 1. С. 148. [Respiratory Medicine: A Manual in 3 Volumes., Ed. A. Chuchalin. 2nd ed., revised and additional]. Moscow: Littera, 2017, Vol. 1, P. 148.
4. Aita A., Basso D., Cattelan A.M., Fioretto P., Navaglia F., Barbaro F., Stoppa A., Coccorullo E., Farella A., Socal A., Vettor R., Plebania M. SARS-CoV-2 identification and IgA antibodies in saliva: One sample two tests approach for diagnosis. *Clin. Chim. Acta*, 2020, Vol. 510, pp. 717-722.
5. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J. Oral Microbiol.*, 2013. Vol. 5. doi: 10.3402/jom.v5i0.20401.

6. Guiot J., Demarche S., Henket M., Paulus V., Graff S., Schleich F., Corhay J.-L., Louis R., Moermans C. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J. Vis. Exp.*, 2017, Vol. 130, 56612. doi: 10.3791/56612.
7. Isho B., Abe K.T., Zuo M., Jamal A.J., Rathod B., Wang J.H., Li Z., Chao G., Rojas O.L., Bang Y.M., Pu A., Christie-Holmes N., Gervais C., Ceccarelli D., Samavarchi-Tehrani P., Guvenc F., Budyłowski P., Li A., Paterson A., Yue F.Y., Marin L.M., Caldwell L., Wrana J.L., Colwill K., Sicheri F., Mubareka S., Gray-Owen S.D., Drews S.J., Siqueira W.L., Barrios-Rodiles M., Ostrowski M., Rini J.M., Durocher Y., McGeer A.J., Gommerman J.L., Gingras A. C. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 52, eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
8. Chao Y.X., Röttschke O., Tan E.K. The role of IgA in COVID-19. *Brain Behav. Immun.*, 2020, Vol. 87, pp. 182-183.
9. Cervia C., Nilsson J., Zurbuchen Y., Valaperti A., Schreiner J., Wolfensberger A., Raeber M.E., Adamo S., Weigang S., Emmenegger M., Hasler S., Bosshard P.P., de Cecco E., Bächli E., Rudiger A., Stüssi-Helbling M., Huber L.C., Zinkernagel A.S., Schaer D.J., Aguzzi A., Kochs G., Held U., Probst-Müller E., Rampini S.K., Boyman O. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 147, no. 2, pp. 545-557.
10. Pearson C.F., Jeffery R. Mucosal immune responses in COVID19 – a living review. *Oxf. Open Immunol.*, 2021. Vol. 2, no. 1, iqab002. doi: 10.1093/oxfimm/iqab002.
11. Fröberg J., Diavatopoulos D.A. Mucosal immunity to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2021. Vol. 34, no. 3, pp. 181-186.
12. Russell M. Biological activities of mucosal immunoglobulins. In: J. Mestecky, W. Strober, M.W. Russell, B.L. Kelsall, H. Cheroutre, B.N. Lambrecht, editors. *Mucosal Immunology*, 4. Amsterdam: Academic Press/Elsevier 2015, pp. 429-454.
13. Roda A., Cavalera S., di Nardo F., Calabria D., Rosati S., Simoni P., Colitti B., Baggiani C., Roda M., Anfossi L. Dual lateral flow optical/chemiluminescence immunosensors for the rapid detection of salivary and serum IgA in patients with COVID-19 disease. *Biosens. Bioelectron.*, 2021. Vol. 172, 112765. doi: 10.1016/j.bios.2020.112765.
14. Pisanic N., Randad P.R., Kruczynski K., Manabe Y.C., Thomas D., Pekosz A., Klein S.L., Betenbaugh M.J., Clarke W.A., Laeyendecker O., Caturegli P.P., Larman H.B., Detrick B., Fairley J.K., Sherman A.C., Roupheal N., Edupuganti S., Granger D.A., Granger S.W., Collins M., Heaney C.D. COVID-19 Serology at Population Scale: SARS-CoV-2-Specific Antibody Responses in Saliva. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, Vol. 59, no. 1, e02204-20. doi: 10.1128/JCM.02204-20.

Авторы:

Крюкова Н.О. — ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Хасанова А.А. — аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Баранова И.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Kryukova N.O., Postgraduate Student, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Khasanova A.A., Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Baranova I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Hospital Therapy, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Костинов М.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Свитич О.А. — д.м.н., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Чучалин А.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination, First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University); Head, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergy, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Chuchalin A.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Hospital Therapy, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 10.07.2023
Принята к печати 12.07.2023

Received 10.07.2023
Accepted 12.07.2023