

Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В.,
Чашин М. Г., Литинская О. А., Савичева А. А., Покровская М. С.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Крайне важным представляется наряду с эффективностью и безопасностью изучение выраженности гуморального и клеточного иммунитета при проведении не только вакцинации, но и ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2).

Цель. Сравнительная оценка иммуногенности (гуморальный и клеточный иммунитет) различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) в рамках проспективного наблюдательного исследования.

Материал и методы. У лиц в возрасте ≥ 18 лет при отсутствии противопоказаний к вакцинации использовались два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Пациентам I группы выполнялось введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации; пациентам II группы — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации; пациентам III группы — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации и Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации; пациентам IV группы — КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации. Всем участникам в динамике (на каждом этапе вакцинации, ревакцинации и через 12 мес. после первичной вакцинации) определяли уровень IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) вируса SARS-CoV-2 и Т-клеточный иммунитет (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2.

Результаты. Максимальный уровень IgG на II этапе ревакцинации отмечается в I и III исследуемых группах вакцинированных лиц. Кроме того, в I, III и IV исследуемых группах отмечен достоверный ($p < 0,0001$) прирост уровня IgG ко II этапу ревакцинации, наиболее выраженный у лиц III группы. Кроме того, отмечен значимо ($p < 0,05$) более высокий уровень IgG на I и II этапе ревакцинации (Визит 3 и 4) среди вакцинированных Гам-КОВИД-Вак — 520 и 540 BAU/мл, соответственно, по сравнению с IV группой вакцинированных КовиВак — 467 и 478 BAU/мл, соответственно. Максимальный

и достоверный прирост уровня активных Т-клеток ко II этапу ревакцинации (Визит 4) отмечен в I ($p < 0,0001$) и III ($p < 0,0022$) группах вакцинированных лиц, где он составил 11 и 12, соответственно, что позволяет считать результат положительным (> 8). При этом уровень активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 к Визиту 4 (II этап ревакцинации) отмечен во II (14,5) и IV (12) группах вакцинированных.

Заключение. Применение векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак в качестве бустерной дозы как в гомологичной, так и гетерологичной схеме вакцинации против вируса SARS-CoV-2 наиболее эффективно для стимуляции и гуморального (IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) вируса SARS-CoV-2), и Т-клеточного (реагирование на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2) поствакцинального ответа.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, вакцинация, ревакцинация, иммуногенность, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 16/11-2022

Принята к публикации 21/11-2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чашин М. Г., Литинская О. А., Савичева А. А., Покровская М. С. Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3483. doi:10.15829/1728-8800-2022-3483. EDN XMCZAE

Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2

Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A., Savicheva A. A., Pokrovskaya M. S. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Along with efficacy and safety, it is extremely important to study the severity of humoral and cellular immunity during not only vaccination, but also revaccination against the Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Aim. To compare the immunogenicity (humoral and cellular immunity) of various (heterologous and homologous) revaccination regimens against coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a prospective observational study.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Чашин М. Г. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Савичева А. А. — клиническийординатор, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Покровская М. Г. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131].

Material and methods. In individuals aged ≥ 18 years, in the absence of contraindications to vaccination, two following types of vaccines were used for primary vaccination and revaccination: Gam-COVID-Vac and CoviVac. Group I patients received Gam-COVID-Vac at each stage of primary and secondary vaccination; patients of group II — Gam-COVID-Vac at each stage of primary vaccination, CoviVac at each stage of re-vaccination; patients of group III — CoviVac at each stage of primary vaccination and Gam-COVID-Vac at each stage of revaccination; patients of group IV — CoviVac at each stage of primary and secondary vaccination. All participants (at each stage of vaccination, revaccination and 12 months after the primary vaccination) were determined the level of IgG to the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike (S) protein and T-cell immunity to SARS-CoV-2.

Results. The maximum level of IgG at the second stage of revaccination was observed in groups I and III. In addition, in groups I, III and IV, a significant ($p < 0.0001$) increase in IgG level by the second stage of revaccination was noted, the most pronounced in group III. In addition, there was a significantly ($p < 0.05$) higher level of IgG at I and II stages of revaccination (Visit 3 and 4) among those vaccinated with Gam-COVID-Vac — 520 and 540 BAU/ml, respectively, compared with group IV vaccinated with CoviVac — 467 and 478 BAU/ml, respectively. The maximum and significant increase in active T-cells by the second stage of revaccination (Visit 4) was noted in groups I ($p < 0.0001$) and III ($p < 0.0022$) of vaccinated individuals, where it amounted to 11 and 12, respectively, which allows to consider the result positive (> 8). At the same time, the level of active T cells responding to SARS-CoV-2 nucleocapsid Ag stimulation by Visit 4 (stage II of revaccination) was noted in groups II (14,5) and IV (12).

Conclusion. The use of the Gam-COVID-Vac vaccine as a booster dose in both homologous and heterologous vaccination regimens against the SARS-CoV-2 virus is most effective for stimulation and humoral and T-cell post-vaccination response.

Keywords: SARS-CoV-2, vaccination, revaccination, immunogenicity, humoral immunity, cellular immunity, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S.A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Ryzhakova L.N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Zhdanova O.V. ORCID: 0000-0002-3492-7395, Chaschin M.G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Litinskaya O.A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Savicheva A.A. ORCID: 0000-0003-0068-8071, Pokrovskaya M.S. ORCID: 0000-0001-6985-7131.

*Corresponding author:
svberns@yandex.ru

Received: 16/11-2022

Revision Received: 16/11-2022

Accepted: 21/11-2022

For citation: Drapkina O.M., Berns S.A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L.N., Zhdanova O.V., Chaschin M.G., Litinskaya O.A., Savicheva A.A., Pokrovskaya M.S. Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3483. doi:10.15829/1728-8800-2022-3483. EDN XMCZAE

АТ — антитела, САТУРН — Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19, Т-СПОТ — Т-клеточный иммунитет, Ag — антиген, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Концепция ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 направлена на поддержание протективного иммунитета путем введения бустерных доз вакцин (гомологичных и гетерологичных), однако данных об эффективности применения различных схем в настоящее время недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Наиболее высокий уровень IgG наблюдается у лиц, первично вакцинированных и ревакцинированных Гам-КОВИД-Вак, а также у тех, кто первично вакцинировался КовиВак, а ревакцинировались — Гам-КОВИД-Вак.
- Ревакцинация векторной вакциной как в гомологичной, так и в гетерологичной схеме более эффективна для стимуляции и гуморального, и Т-клеточного иммунного ответа.

Key messages

What is already known about the subject?

- The SARS-CoV-2 revaccination aims to maintain protective immunity by administering booster doses of vaccines (homologous and heterologous), but data on the effectiveness of different regimens is currently insufficient.

What might this study add?

- The highest level of IgG is observed in individuals who were initially vaccinated and revaccinated with Gam-COVID-Vac, as well as in those who were initially vaccinated with CoviVac and revaccinated with Gam-COVID-Vac.
- Revaccination with a vector vaccine in both homologous and heterologous regimens is more effective in stimulating both humoral and T-cell immune responses.

Введение

В конце 2019г в Китайской народной республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), названной Всемирной организацией здравоохране-

ния (ВОЗ) коронавирусной болезнью 2019 COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), продолжается и по настоящее время.

В связи с высокой контагиозностью и частотой тяжелого течения заболевания постановлением Правительства РФ от 31.01.2020г № 66 "О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих" новая коронавирусная инфекция (COVID-19, код по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) — В 34.2 "Коронавирусная инфекция неуточненная") добавлена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями (чума, холера, оспа), утвержденных ранее постановлением Правительства РФ № 715 от 01.12.2004г.

Во всем мире по состоянию на 28.10.2022г было зарегистрировано 626 337 158 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в т.ч. 6 566 610 случаев смерти, согласно данным ВОЗ. В настоящее время основным способом специфической профилактики коронавирусной инфекции служит вакцинация против вируса SARS-CoV-2.

По состоянию на 25.10.2022г было введено 12 830 378 906 доз вакцины. При этом количество полностью вакцинированных лиц на 100 человек населения составило в США 67,63, во Франции и Германии — 77,48 и 78,02, соответственно, в РФ — 52,98¹.

В настоящее время в РФ зарегистрированы вакцины разного механизма действия против COVID-19: векторные ("Гам-КОВИД-Вак-Лео", "Спутник Лайт", "Гам-КОВИД-Вак-М", "Гам-КОВИД-Вак" — капли назальные, "Салнавак" — капли назальные), вакцины на основе пептидных антигенов ("ЭпиВакКорона", "АВРОРА-КоВ"), вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная ("КовиВак") и вакцина субъединичная рекомбинантная ("Конвасэл")².

Серьезной проблемой в рамках вакцинации против вируса SARS-CoV-2 является снижение эффективности вакцин, обусловленное рядом причин и в первую очередь — появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2. Полагают, что подобного рода осложнений можно избежать при использовании ревакцинации [1]. Концепция ревакцинации заключается в поддержании протективного иммунитета путем введения бустерных доз вакцин (гомологических и гетерологических)³.

Очевидно, что для формирования надежного "коллективного" иммунитета необходимо обеспечить широкую прослойку населения с устойчивым длительным иммунитетом [2, 3]. Более того, с учетом высокой частоты мутаций, свойственной вирусам, обоснованной представляется разработка вакцин, предназначенных для выработки антител (АТ) к иным белкам вируса, среди которых выделяют не только S-белок, но и белок оболочки (envelope protein, E-белок), мембранный белок (membrane protein, М-белок) и нуклеокапсидный белок (nucleocapsid protein, N-белок). Альтернативным и наиболее перспективным кандидатом на успешную вакцину можно считать N-белок, как наиболее иммуногенный в отношении и гуморального, и клеточного иммунитета. Находясь внутри вируса, этот белок не может вызывать антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) и не вызывает выработку нейтрализующих АТ. Однако это не противоречит его потенциальной вакцинной протективности, т.к. он вызывает мощный клеточный ответ, включая локальный легочный, который, по мнению многих ученых, играет ключевую роль в защите от повторных заражений перенесших COVID-19, независимо от уровня АТ⁴.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка иммуногенности (гуморальный и клеточный иммунитет) различных (гетерологических и гомологических) схем ревакцинации против COVID-19 в рамках проспективного наблюдательного исследования.

Материал и методы

Анализ вакцинированных лиц выполнен в рамках исследования САТУРН ("Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19", государственное задание № 122013100211-8), которое проводится на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Изучалось применение различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомологические и гетерологические схемы) на основе двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники исследования имели возможность выбрать, какой вакциной прививаться.

КовиВак — вакцина против COVID-19 на основе инактивированного вируса производства ФГБНУ "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова" РАН содержит антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 (штамм AYDAR-1, инактивирован β-пропиолактоном).

⁴ Регистрационное удостоверение ЛП-006395 от 11.08.2020 Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Филиал "Медгамал" ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России). [https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423[2020]_0.pdf). (16 Marth 2021).

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data n.d. WHO. <https://covid19.who.int/>. (12 October 2022).

² Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 16. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. (18.08.2022).

³ WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021. <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination-Update-22-December-2021>. (12 April 2022).

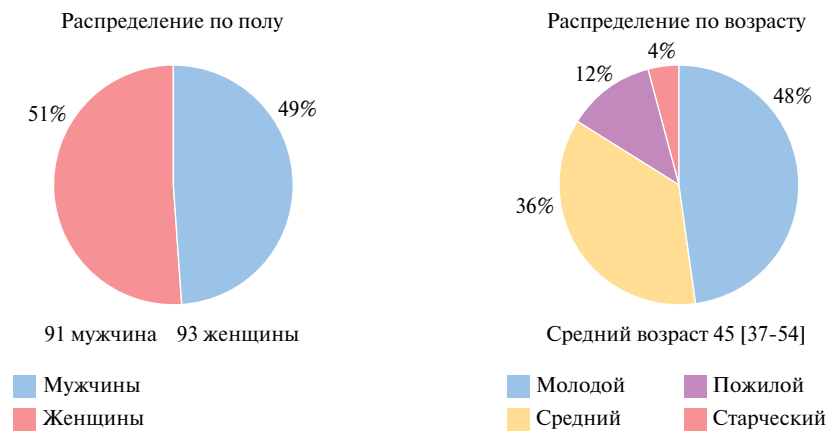


Рис. 1 Общая группа вакцинированных с распределением по полу и возрасту.

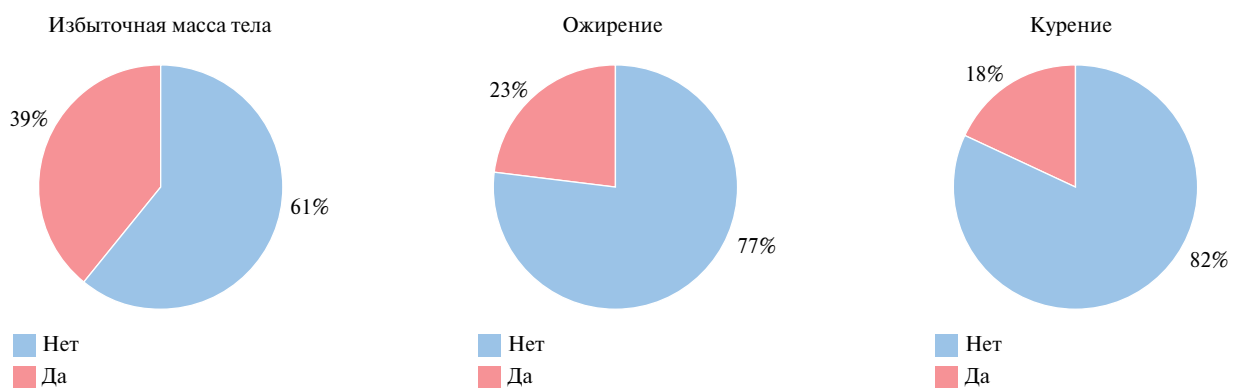


Рис. 2 Общая группа вакцинированных с распределением по наличию ожирения и курения.



Рис. 3 Общая группа вакцинированных с распределением по наличию патологии органов дыхания, пищеварения и сердечно-сосудистой системы.

Гам-КОВИД-Вак состоит из двух компонентов (двух векторов). Компонент 1 содержит рекомбинантные аденовирусные частицы 26 серотипа, в которых содержится ген белка S вируса SARS-CoV-2. Компонент 2 — аденовирусные рекомбинантные частицы 5 серотипа, которые содержат ген белка S вируса SARS-CoV-2.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; отсутствие противопоказаний к вакцинации; подписание информированного согласия.

Критерии исключения/невключения: наличие противопоказаний к вакцинации; перенесенная ранее новая коронавирусная инфекция; предшествовавшая вакцина-

Таблица 1

**Динамика уровня IgG к рецептор-связывающему домену
поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2**

Группа вакцинированных	Визит 3	Визит 4	p
I (n=97)	520 [478; 561]*	540 [540; 561]*	<0,0001
II (n=7)	540 [509,5; 550,5]	499 [483,25; 545,5]	0,0796
III (n=42)	478 [111,5; 520]	540 [520; 540]	<0,0001
IV (n=38)	467 [162; 520]*	478 [248; 540]*	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75]; * — $p_{I-IV} < 0,05$.

ция против вируса SARS-CoV-2; отказ от участия в исследовании.

В настоящем исследовании запланировано проведение пяти визитов: Визит 1 (исходный — I этап первичной вакцинации), Визит 2 (14/21 день — II этап первичной вакцинации), Визит 3 (I этап ревакцинации — через 6 мес. после введения первого компонента при первичной вакцинации), Визит 4 (II этап ревакцинации), Визит 5 — через 12 мес. после I этапа первичной вакцинации.

Исследуемые группы вакцинированных лиц:

Группа I (n=97) — введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации;

Группа II (n=7) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации;

Группа III (n=42) — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации;

Группа IV (n=38) — введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации.

На Визите 1 проводилось получение письменного Информированного согласия, сбор анамнеза. Кроме того, у всех участников на всех визитах проводился сбор жалоб и объективный осмотр, забор крови для проведения иммунологического анализа (определение уровня специфических АТ к гликопротеину SARS-CoV-2 IgG; определение уровня специфических АТ к гликопротеину SARS-CoV-2 IgM (качественный); определение уровня IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2); измерение температуры тела. Кроме того, на Визитах 1, 3 и 5 осуществлялся забор крови для определения Т-клеточного иммунитета (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2: панель А — количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов) к Spike antigens (поверхностный антиген, Ag), панель В — количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов) к Nucleocapsid antigens (ядерный Ag).

Проводилась оценка параметров безопасности: общая частота всех нежелательных явлений; частота локальных и системных поствакцинальных реакций; частота аллергических и неврологических поствакцинальных осложнений.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование субъекту предоставлялась письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с уча-

тием в исследовании. Кроме того, субъекты были поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи.

Клинико-анамнестическая характеристика участников исследования, получавших различные вакцины против вируса SARS-CoV-2, представлена на рисунках 1-3. В общей группе вакцинированных отмечено практически одинаковое количество мужчин и женщин — 91 (51%) и 93 (49%), соответственно. Распределение по возрасту показало наибольший процент лиц молодого (48%) и среднего возраста (36%). Пожилые лица составили 12%, лица старческого возраста — 4%. Средний возраст — 45 [37; 54] лет. У 39% вакцинированных лиц отмечена избыточная масса тела и у 23% — ожирение, курили 18% вакцинированных. Патология органов дыхания встречалась у 8%, органов пищеварения у 21%, сердечно-сосудистой системы у 29% вакцинированных лиц.

Статистические методы

Для статистической обработки результатов применяли программы IBM SPSS v. 24 и MedCalc v. 20.104. Переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), для долей и частот данные представлены в процентах. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных переменных в двух группах использовался критерий U-Манна-Уитни, в трех и более группах — критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 . Для анализа повторных измерений, связанных с одним и тем же индивидуумом, использовался критерий Фридмана. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Оценка силы связи коэффициентов корреляции проводилась в соответствии со шкалой Чеддока. Оценка зависимости количественных переменных от факторов проводилась с помощью метода линейной регрессии. Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

С целью оценки выраженности гуморального иммунитета проведен анализ уровня IgG. В таблице 1 представлена динамика уровня IgG (BAU/мл) к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2

Таблица 2

Динамика уровня активных Т-клеток,
реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2

Группа вакцинированных	Визит 3	Визит 4	p
I (n=97)	7 [2; 23]	11 [3; 28]	<0,0001
II (n=7)	18 [6,5; 55,5]	17,5 [12,75; 34,25]	0,1763
III (n=42)	4 [1,5; 6]	12 [5; 24]	0,0022
IV (n=38)	5 [1,25; 10,75]	6 [2; 10,5]	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75].

Таблица 3

Динамика уровня активных Т-клеток,
реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2

Группа вакцинированных	3 визит	4 визит	p
I (n=97)	3 [0; 8]*	4 [0; 8]*	>0,05
II (n=7)	3 [1; 5]	14,5 [9,75; 21,5]	>0,05
III (n=42)	4 [1; 8,5]	6 [3; 15]	>0,05
IV (n=38)	10,5 [3; 22]*	12 [6,5; 25,75]*	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75]; * — $p_{I-IV} < 0,05$.

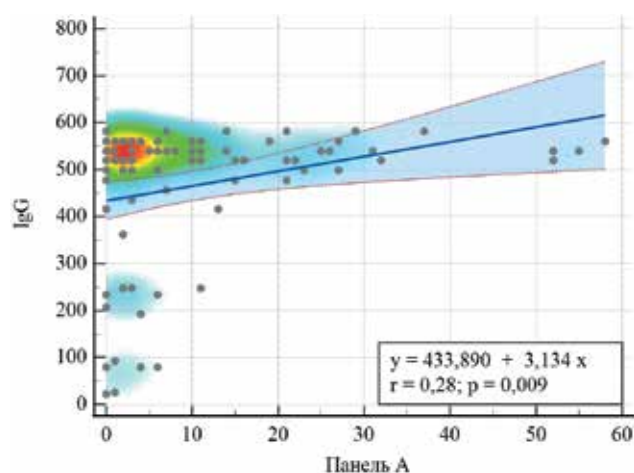


Рис. 4 График регрессионной функции с тепловой картой, характеризующий зависимость титра IgG от значения Панели А (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2).

Примечание: цветовым градиентом обозначена плотность точек на диаграмме: от участков с наибольшей плотностью (красный) к более разреженным (голубой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

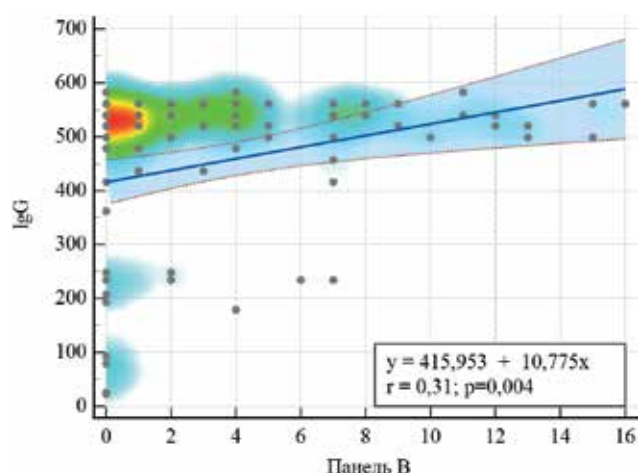


Рис. 5 График регрессионной функции с тепловой картой, характеризующий зависимость титра IgG от значения Панели В (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2).

Примечание: цветовым градиентом обозначена плотность точек на диаграмме: от участков с наибольшей плотностью (красный) к более разреженным (голубой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

на I (Визит 3) и II (Визит 4) этапах ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Продемонстрировано, что максимальный уровень IgG на II этапе ревакцинации отмечается в I (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) и III (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации) группах вакцинированных лиц ($p > 0,05$). Кроме того, в I, III и IV группах отмечен достоверный ($p < 0,0001$) прирост уровня IgG ко II этапу ревакцинации, наиболее выраженный

у лиц III группы (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации).

Кроме того, отмечен значимо ($p < 0,05$) более высокий уровень IgG на I и II этапе ревакцинации (Визит 3 и 4) среди вакцинированных Гам-КОВИД-Вак — 520 и 540 BAU/мл, соответственно, по сравнению с IV группой, вакцинированных КовиВак — 467 и 478 BAU/мл, соответственно.

Анализ напряженности клеточного иммунитета проводился посредством изучения уровня ак-

тивных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) и Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2.

В таблице 2 представлена динамика уровня активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2. Интерпретация исследования: ≥ 8 — результат положительный; ≤ 4 — результат отрицательный; 5-7 — результат пограничный.

Показано, что максимальный и достоверный прирост уровня активных Т-клеток ко II этапу ревакцинации (4 Визит) отмечен в I ($p < 0,0001$) и III ($p < 0,0022$) группах вакцинированных лиц, где он составил 11 и 12, соответственно, что позволяет считать результат положительным (> 8).

В этих же группах вакцинированных лиц прослежена динамика уровня активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 (таблица 3). К 4 Визиту (II этап ревакцинации) положительный уровень активных Т-клеток (> 8) отмечен во II (14,5) и IV (12) группах вакцинированных, причем значимые ($p < 0,05$) различия продемонстрированы между I и IV группами на обоих этапах ревакцинации.

С помощью регрессионного анализа выявлены статистически значимые зависимости умеренной силы ($r = 0,28$; $p = 0,009$) между уровнем IgG и активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) антиген (Ag) SARS-CoV-2 (рисунок 4), а также между уровнем IgG и активных Т-клеток ($r = 0,31$; $p = 0,004$), реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2 (рисунок 5).

Обсуждение

Крайне важным представляется наряду с эффективностью и безопасностью изучение выраженности гуморального и клеточного иммунитета при проведении не только вакцинации, но и ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. В работе Accors E, et al. было показано, что вакцинация 3 дозами вакцины с мРНК COVID-19, по сравнению с невакцинацией и получением 2 доз, была связана с формированием иммунной защиты как от штамма Омикрон, так и от штамма Дельта SARS-CoV-2, хотя более высокие коэффициенты вероятности ассоциации с инфекцией Омикроном предполагают меньшую защиту от штамма Омикрон, чем от штамма Дельта [4].

В настоящей работе продемонстрирован максимальный уровень IgG на II этапе ревакцинации у лиц, которые первично вакцинировались и ревакцинировались Гам-КОВИД-Вак, а также у тех, кто первично вакцинировался КовиВак, а ревакцинировался Гам-КОВИД-Вак. Результаты изучения иммуногенности (гуморальный иммунитет) отечественных вакцин "Гам-КОВИД-Вак и "КовиВак" были продемонстрированы нами ранее в работах,

отражающих данные проспективного исследования "СИРИУС" (Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2). Так, было показано, что после введения вышеуказанных вакцин имел место достоверный прирост уровня IgG-АТ к S белку вируса SARS-CoV-2, который был более выражен именно в группе вакцинированных Гам-КОВИД-Вак [5].

Важнейшую роль в формировании иммунного ответа играют клетки памяти, которые способны реагировать на специфические Ag и реактивировать защитные реакции (через эффекторные Т-клетки) иногда по прошествии десятилетий. Известно, что гуморальный иммунитет также поддерживается клетками памяти. Продолжительность клеточной иммунологической памяти к SARS была подтверждена через 11 лет после заражения.⁴

В настоящей работе также показано, что количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов) к Spike antigens (поверхностный Ag) SARS-CoV-2, которые служат ответом на эффективную вакцинацию, было большим среди лиц, которые ревакцинировались Гам-КОВИД-Вак, а первично вакцинировались — Гам-КОВИД-Вак, либо КовиВак. Таким образом, бустерная вакцинация векторной вакциной как в гомологичной, так и в гетерологичной схеме оказалась более эффективной для стимуляции и гуморального, и Т-клеточного поствакцинального ответа по сравнению с использованием вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной ("КовиВак").

26.08.2022г Pfizer и BioNTech обратились в Европейское агентство по лекарственным средствам с просьбой об одобрении бивалентной вакцины против COVID-19, адаптированной к штамму Омикрон BA.4/BA.5, в качестве бустерной дозы. Вакцина сочетает в себе матричную рибонуклеиновую кислоту, кодирующую спайковый белок уханьского штамма SARS-CoV-2, который является основой оригинальной вакцины Pfizer-BioNTech., и кодирующую шиповидный белок подвариантов Омикрон BA.4 и BA.5. 15.08.2022г была одобрена для использования в качестве бустерной дозы двухвалентная вакцина от Moderna на основе штамма Омикрон BA.1. Предварительные данные показали, что вакцина вызывает выраженный иммунный ответ против подвариантов BA.4 и BA.5, которые в настоящее время преобладают в США и Европе [6].

Нами получен интересный факт, свидетельствующий о более выраженном Т-клеточном ответе на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 среди лиц, которые ревакцинировались КовиВак, а первично вакцинировались КовиВак, либо Гам-КОВИД-Вак.

Нуклеокапсидный белок, наибольший по количеству молекул и общей массе в вирионе SARS-CoV-2, является и самым иммуногенным, как во

время, так и после инфекции COVID-19⁴. Это объясняется высоким уровнем клеточного иммунного ответа на этот Ag. Несмотря на то, что белок нуклеокапсида находится под оболочкой вместе с вирусной РНК и не экспонируется на поверхности вирусной частицы, клеточный и гуморальный иммунный ответ к нему формируются на самых ранних стадиях заболевания и опережают ответ к поверхностным белкам, включая S-белок, АТ к которому являются нейтрализующими. Дополнительно с помощью использования адъювантов можно достичь более высоких титров N-специфических АТ и Т-клеточного ответа [7].

Принимая во внимание значимость Т-клеточного иммунного ответа в протективности вакцин против COVID-19, необходимо учесть, что и защитная роль специфических АТ не ограничивается прямой нейтрализацией, тем более в постановке

in vitro, которая не включает ни клеточный иммунитет, ни систему комплемента [8-10].

Заключение

Согласно полученным данным, применение векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак в качестве бустерной дозы как в гомологичной, так и гетерологичной схеме вакцинации против вируса SARS-CoV-2 наиболее эффективно для стимуляции и гуморального (IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2), и Т-клеточного (реагирование на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2) поствакцинального ответа.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2: current challenges and solutions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):196-203. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: основные проблемы и пути их решения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):196-203. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-196-203.
2. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):583. doi:10.1038/s41577-020-00451-5.
3. Kemp F, Proverbio D, Aalto A, et al. Modelling COVID-19 dynamics and potential for herd immunity by vaccination in Austria, Luxembourg and Sweden. *J Theor Biol*. 2021;530:110874. doi:10.1016/j.jtbi.2021.110874.
4. Accors E, Britton A, Fleming-Dutra, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022;327(7):639-51. doi:10.1001/jama.2022.0470.
5. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3124. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3124. doi:10.15829/1728-8800-2021-3124.
6. Burki T. COVID vaccine booster doses for omicron variants. *Lancet*. 2022;10:936. doi:10.1016/S2213-2600(22)00361-7.
7. Le TT, Cramer JP, Chen R, et al. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):667-8. doi:10.1038/d41573-020-00151-8.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
10. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):160. doi:10.3390/vaccines9020160.