

Анализ гуморального и клеточного иммунного ответа при использовании гетерологичных и гомологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

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

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

Напряженность и эффективность сформированного гуморального и клеточного иммунитета в результате первичной вакцинации против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), а также эффективность проведения ревакцинации является важной исследовательской проблемой. Изучение и выбор оптимальных схем ревакцинации позволит сформировать долгосрочную защиту от COVID-19 (COronaVirus Disease 2019).

Цель. Изучить выраженность гуморального и клеточного иммунного ответа при применении различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 в рамках проспективного наблюдательного исследования через 18 и 24 мес. после проведения первичной вакцинации.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19), в который включены лица, получившие различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. В зависимости от выбранной схемы были сформированы 3 группы: группа I (n=106) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации; группа II (n=54) — участники с гетерологичной схемой последовательного введения Гам-КОВИД-Вак и КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации; группа III (n=40) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации. На первом визите у всех участников проводился сбор анамнеза, осмотр, выявление потенциальных противопоказаний к вакцинации. На каждом последующем визите дополнительно определяли уровень IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2. На 1, 3 и 5 визитах выполнялась оценка активности специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к поверхностному и ядерному антигену SARS-CoV-2. Анализ концентрации IgG выполнялся с помощью набора реактивов Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG, оценка Т-клеточного иммунитета — с помощью тест-системы T-Spot.COVID (Oxford Immunotec).

Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 12 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите (через 21 день после 3 визита) — II этап ревакцинации, 5 визит — через

18 мес. после первичной вакцинации, 6 визит — через 24 мес. после первичной вакцинации.

Результаты. Средний уровень IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2 в группе I на 3 визите составил 520 [478; 540] BAU/ml, в группе II — 499 [199,5; 540] BAU/ml и в группе III — 456 [389; 509,5] BAU/ml. Показатели были сопоставимы со значениями, полученными на 6 визите, однако в группе II уровень IgG на 5 визите был значимо выше по сравнению с 6 визитом ($p=0,001$). Наибольшее снижение к 5 визиту числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike антигена (Ag) SARS-CoV-2, зарегистрировано в группе III (5,00 [0,50; 11,50] vs 1,00 [0,00; 5,50]; относительная динамика -80,0%; $p=0,067$). Также среди пациентов группы III отмечалось значимое снижение числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 (10,00 [3,00; 22,50] vs 1,00 [0,00; 11,50]; относительная динамика -90,0%; $p=0,0160$). Участники групп I и II продемонстрировали стабильный результат на 5 визите, относительно 3 визита. Во всех изученных группах значимой связи между показателями IgG к S-гликопептиду SARS-CoV-2 и количеством активных Т-клеток выявлено не было. Сильные положительные взаимосвязи выявлены между уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2 и уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2: для группы I ($p=0,807$; $p<0,001$), группы II ($p=0,748$; $p<0,001$) и для группы III ($p=0,902$; $p<0,001$).

Заключение. Применение гомологичной и гетерологичной схем вакцинации против вируса SARS-CoV-2 демонстрирует формирование относительно стабильного уровня как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 18 и 24 мес. после проведения I этапа вакцинации. Ревакцинация гомологичной схемой (КовиВак на обоих этапах) позволила сформировать устойчивый уровень IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, однако применение данной схемы характеризовалось значимым снижением в отдаленном периоде количества активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностного и ядерного антигена SARS-CoV-2.

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

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: dr.chaschin@gmail.com

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Чашин М. Г.* — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681].

Поступила 05/10-2023

Рецензия получена 11/10-2023

Принята к публикации 31/10-2023



Для цитирования: Драпкина О. М., Чашин М. Г., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А. Анализ гуморального и клеточного иммунного ответа при использовании гетерологичных и гомологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3764. doi:10.15829/1728-8800-2023-3764. EDN RMYFDH

Analysis of the humoral and cell-mediated immune response in heterologous and homologous SARS-CoV-2 revaccination

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

The effectiveness of humoral and cell-mediated immunity as a result of primary vaccination for Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), as well as the effectiveness of revaccination, is an important research problem. Studying and selecting optimal revaccination regimens will allow for long-term protection against coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Aim. To study the severity of humoral and cell-mediated immune response in various (homo- and heterologous) SARS-CoV-2 revaccination regimens as part of a prospective observational study 18 and 24 months after primary vaccination.

Material and methods. The study was carried out within the prospective registry SATURN, which included individuals who received various SARS-CoV-2 revaccination (homo- and heterologous regimens) based on a combination of two following vaccines: Gam-COVID-Vac and CoviVac. Depending on the chosen regimen, 3 following groups were formed: group I (n=106) — participants with a homologous Gam-COVID-Vac regimen at each stage of vaccination and revaccination; group II (n=54) — participants with a heterologous regimen of sequential administration of Gam-COVID-Vac and CoviVac at the stage of vaccination and revaccination; group III (n=40) — participants with a homologous CoviVac regimen at the stage of vaccination and revaccination. At the first visit, all participants underwent a medical history collection, examination, and identification of potential contraindications to vaccination. At each subsequent visit, the level of anti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein IgG antibodies was additionally determined. At visits 1, 3 and 5, the activity of specifically sensitized T-lymphocytes to the surface and nuclear antigen of SARS-CoV-2 was assessed. The IgG concentration was analyzed using the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG reagent kit, while T-cell immunity was assessed using the T-Spot.COVID test system (Oxford Immunotec). Visit 1 corresponded to the 1st stage of primary vaccination, visit 2 — 2nd stage of primary vaccination, visit 3 (12 months after visit 1) — 1st stage of revaccination, visit 3 (21 days after visit 3) — 2nd stage of revaccination, visit 5 — 18 months after primary vaccination, visit 6 — 24 months after primary vaccination.

Results. The average level of anti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein IgG antibodies in group I at visit 3 was 520 [478; 540] BAU/ml, in group II — 499 [199,5; 540] BAU/ml and in group III — 456 [389; 509,5] BAU/ml. The values were comparable to those obtained at visit 6. However, in group II, IgG level at visit 5 was significantly higher compared to visit 6 (p=0,001). The greatest decrease by visit 5 in the number of active T cells responding to SARS-CoV-2 Spike stimulation was recorded in group III (5,00 [0,50; 11,50] vs 1,00 [0,00; 5,50]; relative changes -80,0%; p=0,067). Also, among patients in group III, there was

a significant decrease in the number of active T cells responding to stimulation with SARS-CoV-2 nucleocapsid (10,00 [3,00; 22,50] vs 1,00 [0,00; 11,50]; relative changes -90,0%; p=0,0160). Participants in groups I and II demonstrated stable results on visit 5, relative to visit 3. In all studied groups, no significant relationship was found between IgG levels to SARS-CoV-2 S-glycopeptide and the number of active T cells. Strong positive relationships were found between the level of active T cells responding to SARS-CoV-2 spike stimulation and the level of active T cells responding to SARS-CoV-2 nucleocapsid stimulation: group I (p=0,807; p<0,001), group II (p=0,748; p<0,001) and group III (p=0,902; p<0,001).

Conclusion. The use of homologous and heterologous SARS-CoV-2 vaccination demonstrates relatively stable level of both humoral and cell-mediated 18 and 24 months after the first stage of vaccination. Revaccination with a homologous regimen (CoviVac at both stages) ensured stable level of anti-SARS-CoV-2 S-glycopeptide IgG antibodies. However, this regimen was characterized by a significant decrease in the long-term period in the number of active T cells responding to stimulation of SARS-CoV-2 surface and nuclear antigen.
Keywords: COVID-19, vaccination, revaccination, SARS-CoV-2, immunogenicity, humoral immunity, cell-mediated immunity, Gam-COVID-Vac, CoviVac.

Relationships and Activities. The study was carried out within state assignment № 122013100211-8.

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

*Corresponding author: dr.chaschin@gmail.com

Received: 05/10-2023

Revision Received: 11/10-2023

Accepted: 31/10-2023

For citation: Драпкина О. М., Чашин М. Г., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А. Analysis of the humoral and cell-mediated immune response in heterologous and homologous SARS-CoV-2 revaccination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3764. doi:10.15829/1728-8800-2023-3764. EDN RMYFDH

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Первичная вакцинация и ревакцинации от COVID-19 позволяют сформировать комплексный иммунитет в ближайшем и средне-отдаленном периоде.
- Применение вакцин различных типов при последующей ревакцинации может способствовать формированию более устойчивого комплексного иммунитета.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение гомологичной и гетерологичной схем ревакцинации от COVID-19 позволяет сформировать стабильный уровень как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 24 мес.
- Ревакцинация гомологичной схемой препаратом "КовиВак" характеризуется снижением Т-клеточного ответа в течение 18 мес.

Key messages

What is already known about the subject?

- Primary COVID-19 vaccination and revaccination ensured complex immunity in the short and medium-term period.
- The use of different types of vaccines with subsequent revaccination can contribute to more stable complex immunity.

What might this study add?

- The use of homologous and heterologous COVID-19 revaccination ensures a stable level of both humoral and cell-mediated immunity for 24 months.
- Revaccination with a CoviVac homologous regimen is characterized by a decrease in T-cell response for 18 months.

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019) в декабре 2019г в Ухане (Китай) быстро распространилась по всему миру и приобрела масштаб пандемии. Начиная с 2020г, внимание всех стран было приковано к разработке новых методов лечения и внедрению мер профилактики как заболеваемости COVID-19 в целом, так и профилактики тяжелого течения и смерти [1]. Несмотря на активное внедрение вакцинации и эпидемиологических мер профилактики, снижение вирулентности SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) ввиду активной мутации вируса и уменьшения доли случаев, сопровождавшихся развитием тяжелой вирусной пневмонии, на сегодняшний день ситуация с COVID-19 в России и в мире остается напряженной [2].

Внедрение мер неспецифической профилактики [3], проведение повсеместной вакцинации против COVID-19 стало ключевой стратегией в борьбе с пандемией. За короткий временной промежуток было разработано и одобрено множество вакцин для использования по всему миру [4]. Вакцинопрофилактика представляет собой мощное средство, способствующее формированию иммунитета, снижению тяжести течения инфекции, а также позволяющее в короткие сроки сформировать коллективный иммунитет, необходимый для контроля над распространением вируса SARS-CoV-2 [1, 5].

Между тем, долгосрочная эффективность вакцин и уровень сформированного поствакцинального иммунитета, проведения ревакцинации от COVID-19, в частности в схемах бустерной вакци-

нации, являются темой большого количества дискуссий и клинических исследований [6].

В настоящее время для проведения первичной вакцинации и ревакцинации предлагаются любые из доступных зарегистрированных препаратов. Среди одобренных к применению в России отечественных препаратов можно выделить векторные вакцины на аденовирусной платформе ("Гам-КОВИД-Вак-Лио", "Гам-КОВИД-Вак-М", "Спутник Лайт", в форме назальных капель "Гам-КОВИД-Вак" и "Салнавак"), пептидные вакцины ("ЭпиВакКорона", "АВРОРА-КоВ"), инактивированную цельновирионную вакцину "КовиВак", и субъединичную рекомбинантную вакцину "Конвасэл"¹. Все вакцины прошли клинические испытания в России и были признаны безопасными и эффективными [4]. Разнообразие вакцинных платформ обеспечивает возможность их выбора для населения и медицинских работников, а также позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого пациента.

Гетерологичная схема ревакцинации подразумевает применение различных по типу вакцин при первичной и повторной вакцинациях, в то время как гомологичная схема включает в себя использование вакцин одного типа на всех этапах. К настоящему времени накоплено большое количество дан-

¹ Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 17 https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (02.09.2023).

ных, указывающих на эффективность как гомологичных, так и гетерологичных схем.

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что применение вакцин одного типа для первичной вакцинации, а затем иного типа для последующей ревакцинации, может способствовать формированию более мощной стимуляции клеток памяти [7]. Вместе с тем, использование гомологичной схемы также продемонстрировало высокий уровень эффективности в формировании и последующем поддержании всех звеньев иммунного каскада, что обеспечивает высокую степень защиты от тяжелых форм COVID-19 [8].

Ряд исследователей указывают на существенное влияние на эффективность и безопасность ревакцинации таких факторов, как возраст и сопутствующая соматическая патология [9]. Предполагается, что в некоторых случаях, в частности, у лиц пожилого возраста или лиц с иммуносупрессией [10], гомологичная схема ревакцинации может быть более предпочтительной, поскольку обеспечивает более стабильный и предсказуемый ответ иммунной системы при сохранении высокого профиля безопасности [11].

Понимание напряженности и эффективности сформированного гуморального и клеточного иммунитета, а также его длительность при применении тех или иных стратегий, критически важно для разработки оптимальных схем вакцинации населения и обеспечения наиболее долгосрочной защиты.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение выраженности гуморального и клеточного иммунного ответа при применении различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 в рамках проспективного наблюдательного исследования через 18 и 24 мес. после проведения первичной вакцинации.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19) (государственное задание № 122013100211-8), в который включались лица, получившие различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники имели возможность по своему усмотрению выбрать ту или иную вакцину.

Гам-КОВИД-Вак представляет собой двухкомпонентную вакцину, на базе двух различных аденовирусных векторов, несущих ген S-протеина вируса SARS-CoV-2. Первый компонент содержит частицы рекомбинантного аденовируса 26 серотипа, второй компонент — 5 серотипа.

КовиВак — вакцина, разработанная на основе инактивированного β-пропиолактоном вируса SARS-CoV-2

(штамм AYDAR-1) на базе ФГБНУ "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова" РАН.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; отсутствие противопоказаний к проведению вакцинации; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения/невключения: перенесенный ранее, верифицированный COVID-19; предшествующая вакцинация против вируса SARS-CoV-2; наличие противопоказаний к проведению вакцинации; отказ от участия и обработки персональных данных.

Участники наблюдались на протяжении 24 мес. Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 6 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите (через 12 мес.) — II этап ревакцинации, визит 5 — через 18 мес. после I этапа первичной вакцинации, 6 визит — через 24 мес. после I этапа первичной вакцинации.

В зависимости от выбранной схемы вакцинации были сформированы 3 группы:

- группа I (n=106) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации;
- группа II (n=54) — участники с гетерологичной схемой на основе последовательного введения комбинаций вакцин Гам-КОВИД-Вак и КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации;
- группа III (n=40) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации.

На первом визите у всех участников проводили тщательный сбор анамнеза, объективный осмотр, выявление потенциальных противопоказаний к вакцинации. Всем больным в доступной форме разъяснялись цели и задачи исследования, вероятность развития тех или иных осложнений, связанных с введением вакцин, выполнялось подписание информированного согласия на участие в исследовании. Всем лицам сообщали о добровольном характере их участия в исследовании и о том, что они имеют право отказаться от участия в любой момент, а отказ не повлияет на качество предоставляемой им медицинской помощи. На каждом последующем визите также выполняли сбор анамнестических данных, объективное обследование, забор крови для иммунологического тестирования, определения концентрации специфических антител класса IgG к поверхностному S (spike) гликопротеину вируса SARS-CoV-2. На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2, включая панель А для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген).

Исследование уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 проводили с помощью набора реактивов Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG на анализаторе Abbot Architect i2000R. Оценку Т-клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 выполняли с помощью тест системы Т-Spot.COVID (Oxford Immunotec), включавшую Панель А (COV-A): Spike antigens, и Панель В (COV-B): Nucleocapsid antigens.

Таблица 1

Клиническая характеристика участников в изучаемых группах

Пол	Группа I (n=34)	Группа II (n=23)	Группа III (n=23)	p
Женский, n (%)	18 (52,9)	15 (65,2)	15 (65,2)	0,541
Мужской, n (%)	16 (47,1)	8 (34,8)	8 (34,8)	
Рост, см	176 [165; 180]	169 [164; 176]	172 [168; 176]	0,347
Масса тела, кг	77,5 [66,75; 88,0]	74,0 [69,75; 83,75]	79,5 [69,5; 90,0]	0,755
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9 [22,5; 28,4]	26,6 [23,3; 29,3]	26,9 [24,2; 31,3]	0,485
Избыточная масса тела, n (%)	14 (41,2)	10 (43,5)	8 (34,8)	0,820
Ожирение, n (%)	5 (14,7)	5 (21,7)	7 (30,4)	0,362
Курение, n (%)	8 (23,5)	6 (26,1)	2 (8,7)	0,258

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

Таблица 2

Сопутствующая патология у лиц в изучаемых группах

Показатель, n (%)	Группа I (n=34)	Группа II (n=23)	Группа III (n=23)	p
Хронический бронхит	3 (8,8)	0 (0,0)	2 (8,7)	0,3409
Бронхиальная астма	2 (5,9)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,5099
Гастрит	5 (14,7)	4 (17,4)	3 (13,0)	0,9164
Язвенная болезнь	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Желчекаменная болезнь	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,6253
Гипертоническая болезнь	4 (11,8)	9 (39,1)	6 (26,1)	0,0558
Сахарный диабет 2 типа	1 (2,9%)	0 (0,0)	0 (0,0)	—

Настоящее исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), протокол одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Статистические методы. Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программных пакетов SPSS Statistica v.26 и MedCalc v. 20.104. Оценка распределения количественных переменных выполнена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предположение о нормальности распределения показателей было отвергнуто во всех случаях. Количественные данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ([Q25; Q75]). Качественные показатели в виде абсолютных значений и долей — n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным показателям выполняли с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни, трех групп — критерия Краскела-Уоллиса. Оценка статистической значимости изменения количественных показателей в динамике для трех периодов выполнена с помощью критерия Фридмана, с последующим попарным сравнением тестом Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным характеристикам использовали критерий χ^2 Пирсона. Изучение характера и силы линейной связи между двумя количественными признаками выполнено с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Силу связи классифицировали в соответствии со шкалой Чеддока. Описание зависимости количественных переменных от исследуемых факторов проводили с помощью метода линейной регрессии. Уровень значимости различий считали достоверным при $p < 0,05$. Контроль уровня ошибки первого рода при выполнении множественных попарных сравнений выполнен с использованием поправки Бонферрони.

Результаты

В исследование включены 200 вакцинированных участников, средний возраст 46,5±13,9 лет (минимальный возраст составил 19 лет, максимальный — 81 год), среди которых 99 (49,5%) мужчин и 101 (50,5%) женщина.

Из 200 человек, иммунологическое обследование проводилось у 80 (40%). Из них в группе I — 34 человека, в группе II — 23 человека, в группе III — 23 человека. На момент включения возраст участников группы I составил 44,0 [37,0; 50,0] лет, группы II — 49,5 [38,0; 58,0] лет, группы III — 45,0 [40,5; 55,0] лет ($p=0,466$). По основным клиническим характеристикам (таблица 1) участники исследуемых групп оказались сопоставимы ($p > 0,05$). Около 40% пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. По распространенности сопутствующих заболеваний (таблица 2) изученные группы достоверно не различались ($p > 0,05$).

Среди лиц, включенных в настоящий анализ, в период между 2 и 3 визитами, 2 человека (группа I и III) перенесли острую респираторную инфекцию, однако COVID-19 методом полимеразной цепной реакции верифицирован не был. Непосредственно на момент очередного визита ни у одного из исследуемых явления острой респираторной инфекции не отмечалось.

С целью оценки напряженности гуморального иммунитета изучена динамика уровня IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2 (таблица 3)

Таблица 3

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

Группы	3 визит	5 визит	6 визит	p
Группа I (n=34)	520 [478; 540]	520 [504,25; 540] (0%)	520 [499; 535] (0%)	0,081
Группа II (n=23)	499 [199,5; 540]	540 [478; 540] (8,2%)	520 [457; 520] (4,2%)*	<0,001
Группа III (n=23)	456 [389; 509,5]	478 [416; 540] (4,8%)	520 [499; 540] (14,0%)	0,965

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75] (относительная динамика %); * — $p_{(5-6 \text{ визит})} < 0,01$.

Таблица 4

Динамика уровня активных Т-клеток на 3 и 5 визитах в исследуемых группах

Группы	3 визит	5 визит	Динамика (%) 3 визит — 5 визит	p
А. Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Spike (поверхностным) антигеном				
Группа I (n=34)	11,50 [3,00; 26,75]	11,00 [1,25; 19,00]	-4,35%	0,183
Группа II (n=23)	4,00 [2,50; 7,50]	4,00 [1,00; 6,00]	0,00%	0,795
Группа III (n=23)	5,00 [0,50; 11,50]	1,00 [0,00; 5,50]	-80,00%	0,067
Б. Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Nucleocapsid (ядерным) антигеном				
Группа I (n=34)	4,00 [0,00; 10,75]	3,50 [0,00; 9,75]	-12,50%	0,689
Группа II (n=23)	4,00 [1,00; 11,00]	1,00 [0,00; 6,00]	-75,00%	0,664
Группа III (n=23)	10,00 [3,00; 22,50]	1,00 [0,00; 11,50]	-90,00%	0,016

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

на 5 и 6 визитах относительно значений, полученных на I этапе ревакцинации (3 визит). У лиц группы II в целом отмечался статистически значимый прирост IgG ($p < 0,01$); при проведении попарных сравнений, участники II группы имели достоверно больший уровень IgG на 5 визите по сравнению с 6 визитом ($p = 0,001$). При анализе распределения показателей уровня IgG и ядерной оценки плотности (kernel density estimate) уровня IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2 (рисунок 1) отмечается относительная стабильность средних показателей на 3, 5 и 6 визитах и сопоставимое распределение значений на 5 и 6 визитах в группах I и II.

Напряженность клеточного иммунитета оценивалась по количеству активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) и ядерным (Панель Б) антигеном (таблица 4). Значение ≥ 8 указывает на положительный результат, 5–7 — пограничный, ≤ 4 — на отрицательный результат. Во всех изученных группах отмечается отрицательный тренд уровня активных Т-лимфоцитов. Наибольшее снижение числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2, зарегистрировано в группе III (-80,0%), однако статистическая значимость различий достигнута не была ($p = 0,067$). Участники I и II групп продемонстрировали достаточно стабильный результат вышеуказанного показателя на 5 визите, относительно 3 визита.

Аналогичные результаты получены и при исследовании числа активных Т-клеток, реагирующих

на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2: несмотря на более выраженное снижение, для групп I и II изменения показателей оказались статистически незначимыми ($p = 0,689$ и $p = 0,664$, соответственно), тогда как в группе III наблюдалась значимое снижение числа активных Т-лимфоцитов на 90% ($p = 0,016$).

Для оценки связи между показателями клеточного и гуморального иммунитета на 5 визите был проведен корреляционный и последующий регрессионный анализ. Графически взаимная зависимость показателей представлена на рисунке 2. Во всех изученных группах связь между показателями IgG к S-гликопептиду SARS-CoV-2 и количеством активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным и ядерным антигеном, оказалась слабой, без статистически значимых различий. Сильные значимые положительные связи установлены между уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2, и уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2: для группы I ($\rho = 0,807$; $p < 0,0001$), группы II ($\rho = 0,748$; $p < 0,0001$) и для группы III ($\rho = 0,902$; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Изучение напряженности гуморального и клеточного иммунного ответа и его устойчивости в отдаленном периоде ревакцинации против ви-

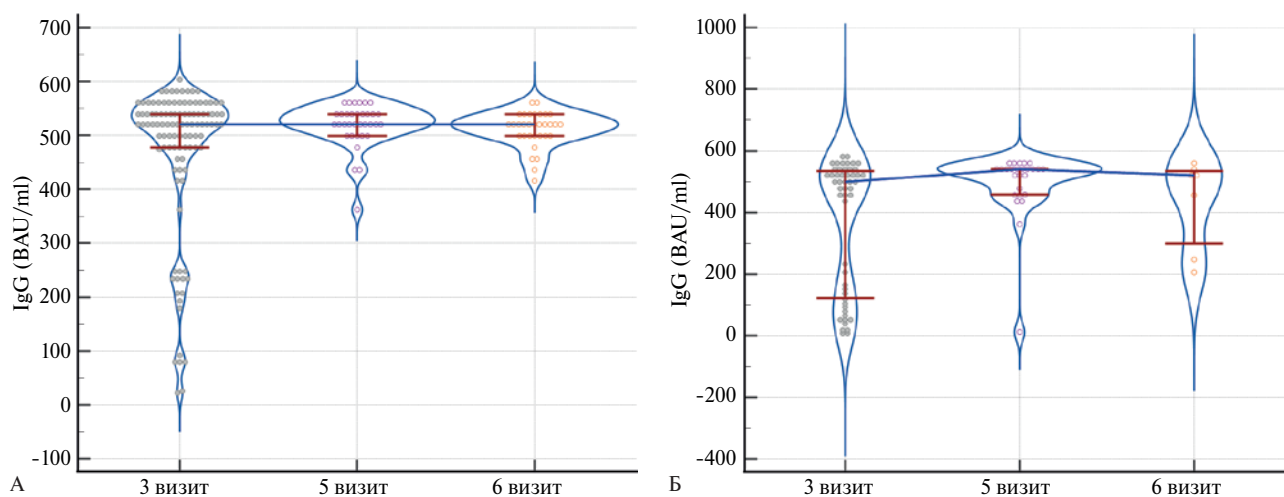


Рис. 1 Диаграмма размаха с ядерной оценкой плотности (kernel density estimate) уровня IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2 на 3, 5 и 6 визитах в группе I (А) и группе II (Б).

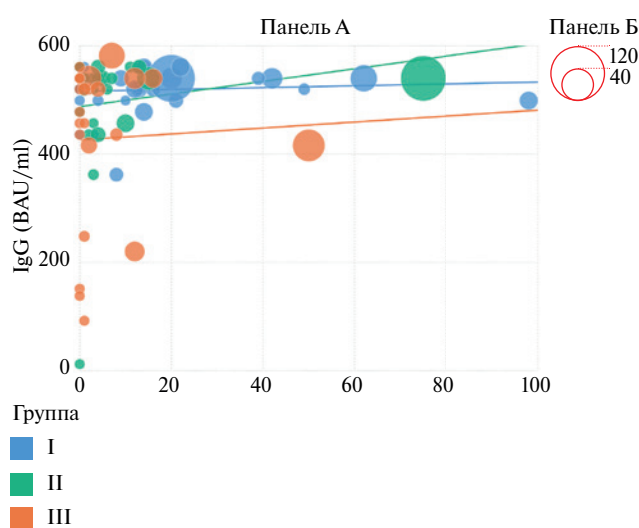


Рис. 2 Диаграмма рассеяния, характеризующая зависимость титра IgG от значения Панели А (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2) и значения Панели Б (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2) в изучаемых группах на 5 визите.

Примечание: цветные метки указывают на принадлежность наблюдения к исследуемой группе, размер пузырька прямо пропорционален значению показателя Панели Б для каждого отдельного наблюдения.

руса SARS-CoV-2, является актуальным вопросом в свете продолжающейся пандемии COVID-19 [12]. В настоящей работе изучали иммунный статус пациентов через 18 и 24 мес. после ревакцинации, проводимой как по гомологичной схеме препаратами Гам-КОВИД-Вак или КовиВак, так и по гетерологичной схеме, включающей комбинацию обоих препаратов.

В ранее опубликованном отчете [13] было продемонстрировано, что максимальный уровень IgG достигается на II этапе ревакцинации у лиц, ис-

пользующих Гам-КОВИД-Вак, а также у тех, кто в первичной вакцинации применял вакцину КовиВак, а в последующем — Гам-КОВИД-Вак. Среди пациентов, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, отмечался более высокий прирост уровня IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2. Эти данные коррелируют с результатами других авторов, которые также отмечают увеличение уровня IgG после ревакцинации и указывают на высокую иммуногенность вакцин, разработанных на базе аденовирусного вектора [14]. Эффективность применения мРНК-вакцин также была подтверждена в течение 6 мес. как после первичной вакцинации, так и после ревакцинации [15].

Результаты настоящего исследования указывают, что вне зависимости от применяемой схемы, изменение концентрации IgG в течение 24 мес. во всех трех группах оказалось несущественным, а уровень сформированных антител сохранялся на стабильно высоком уровне. Наряду с этим были получены данные, указывающие на стабильный уровень Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2 в течение 24 мес. Пациенты III группы отличались значимым негативным трендом для титра Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерным) антигеном, и к 18 мес. снижение достигало 90%, тогда как наилучшие результаты отмечались в I группе, где средний уровень снижения составил 12,5%. Эти данные могут указывать на формирование комплексного, но менее стойкого клеточного иммунитета на фоне гомологичной ревакцинации препаратами, в основе которых лежит инактивированный штамм SARS-CoV-2.

В целом, исследование подтверждает достаточную продолжительность сформированного гуморального и клеточного иммунитета после ревакцинации против COVID-19 и подчеркивает важность

выбора схемы ревакцинации. Несмотря на значимые результаты работы, важно отметить, что долгосрочные эффекты и степень защиты при применении гомологичных и гетерологичных схем требуют дополнительных исследований, долгосрочного мониторинга, а будущие исследования должны быть направлены на разработку оптимальных стратегий ревакцинации.

Заключение

Применение гомологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак на обоих этапах) ревакцинации и гетерологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак и КовиВак) продемонстрировало формирование относительно стабильного

уровня как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 18 и 24 мес. после проведения I этапа. Ревакцинация гомологичной схемой (КовиВак на обоих этапах) позволила сформировать устойчивый уровень IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, однако применение данной схемы характеризовалось значимым снижением количества активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag и Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2 в период наблюдения 18 мес.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

Литература/References

1. Yermalovich MA, Kolodkina VL, Samoilovich EO, et al. Postinfectious and Postvaccinal Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Adults: Qualitative and Quantitative Assessment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):50-6. (In Russ.) Ермолович М. А., Колодкина В. Л., Самойлович Е. О. и др. Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):50-6. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-50-56.
2. Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):23-36. (In Russ.) Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):23-36. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
3. Isiutina-Fedotkova TS, Zhernov YV, Makarova VV, et al. Hygienic aspects of anti COVID-19 measures. *Health Risk Analysis*. 2023;8:171-83. (In Russ.) Исютин-Федоткова Т. С., Жернов Ю. В., Макарова В. В. и др. Гигиенические аспекты противодействия COVID-19. *Анализ Риска Здоровью*. 2023;8:171-83. doi:10.21668/health.risk/2023.116.
4. Kudlay D, Svistunov A, Satyshev O. COVID-19 Vaccines: An Updated Overview of Different Platforms. *Bioengineering*. 2022;9:1-17. doi:10.3390/bioengineering9110714.
5. Barouch DH. Covid-19 Vaccines — Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med*. 2022;387:1011-20. doi:10.1056/nejmra2206573.
6. König M, Torgauten HM, Tran TT, et al. Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients with Multiple Sclerosis and Weak Immune Response after COVID-19 Vaccination. *JAMA Neurol*. 2022;79:307-9. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5109.
7. Abdelmoneim SA, Sallam M, Hafez DM, et al. COVID-19 Vaccine Booster Dose Acceptance: Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7:46-71. doi:10.3390/tropicalmed7100298.
8. Nechay KO, Andreev AI, Andreev IV, et al. Dynamic assessment of the intensity of the immune response to SARS-CoV-2 infection and immunization against COVID-19 with the vaccine "Sputnik V". *Immunologiya*. 2023;44(2):57-66. (In Russ.) Нечай К. О., Андреев А. И., Андреев И. В. и др. Динамическая оценка напряженности иммунного ответа на SARS-CoV-2-инфекцию и иммунизацию против COVID-19 вакциной "Спутник V". *Иммунология*. 2023;44:157-66. doi:10.33029/0206-4952-2023-44-2-157-166.
9. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022;399:924-44. doi:10.1016/S0140-6736(22)00152-0.
10. Kai X, Xiao-Yan T, Miao L, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2021;23:221-8. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2101133.
11. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;398:856-69. doi:10.1016/S0140-6736(21)01694-9.
12. Szekely J, Swangphon P, Nanakorn N, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 Omicron Variant in Individuals Primed with Heterologous Vaccines Enhances Inhibition Performance of Neutralizing Antibody to BA.2 Parental Lineage. *Vaccines*. 2023;11. doi:10.3390/vaccines11071230.
13. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3483. (In Russ.) Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю. и др. 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.
14. Díaz-Dinamarca DA, Díaz P, Barra G, et al. Humoral immunity against SARS-CoV-2 evoked by heterologous vaccination groups using the CoronaVac (Sinovac) and BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vaccines in Chile. *Front Public Heal*. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1229045.
15. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:500. doi:10.1056/NEJMx220001.