

Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность

Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.

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

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) стала не только серьезным испытанием для системы здравоохранения во всем мире, но и стимулом интенсивных исследований и разработок по внедрению инновационных технологий и препаратов, в частности вакцин против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). Первые кампании по вакцинации обеспечили существенную защиту от тяжелого течения и госпитализации, однако появление новых вариантов SARS-CoV-2 требует дальнейшего всестороннего исследования и внедрения бустерных вакцинаций. Бустерная вакцинация — важнейший инструмент стимуляции иммунитета и увеличения продолжительности защиты от тяжелого течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Изучение бустерных вакцин, включая вакцины BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm и Covaxin, проливает свет на их уникальные механизмы действия и вклад в формирование длительного иммунитета, а анализ клинических данных демонстрирует их эффективность и безопасность. В обзоре обобщены современные знания о бустерных прививках против COVID-19 с основным акцентом на механизмах их действия и эффективности, рассматривается сложная работа иммунной системы в ответ на COVID-19, подчеркивается роль клеток памяти, реакций антител и клеточного иммунитета.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, бустерная вакцина, иммунитет, иммунный ответ, SARS-CoV-2, пандемия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания (проспективный регистр САТУРН "Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19", государственное задание № 122013100211-8).

Поступила 27/10-2023

Рецензия получена 25/11-2023

Принята к публикации 27/11-2023



Для цитирования: Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3820. doi:10.15829/1728-8800-2023-3820. EDN WQJMTTR

Booster vaccination against the SARS-CoV-2: mechanisms and efficiency

Berns S. A., Veremeyev A. V., Savicheva A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic was not only a serious challenge for the healthcare system around the world, but also an incentive for intensive research and development for the introduction of innovative technologies and drugs, in particular vaccines against the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). The first vaccination campaigns provided significant protection against severe disease course and hospitalization. However, new SARS-COV-2 variants require further comprehensive research and the introduction of booster vaccination. Booster vaccination is the most important tool for immunostimulation and increase of protection duration against the severe disease course. The study of booster vaccines, including BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm and Covaxin vaccines, sheds light on their unique action mechanisms and contribution to long-term immunity. The analysis of clinical data demonstrates their effectiveness and safety. The review summarizes modern knowledge about booster vaccinations against the COVID-19

with focus on action mechanisms and efficiency. In addition, the immune system function in response to COVID-19 is considered, while the role of memory cells, antibody and cellular immunity reactions are emphasized.

Keywords: COVID-19, vaccination, booster vaccine, immunity, immune response, SARS-CoV-2, pandemic.

Relationships and Activities. The work was carried out within a state assignment (the prospective registry SATURN "Comparative assessment of reactogenicity and immunogenicity of heterologous vaccination schemes against COVID-19") № 122013100211-8.

Berns S. A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Veremeyev A. V. ORCID: 0000-0001-9946-1015, Savicheva A. A. ORCID: 0000-0003-0068-8071, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Бернс С. А.* — д.м.н., руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности, профессор кафедры терапии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Веремеев А. В. — к.м.н., советник директора, ORCID: 0000-0001-9946-1015, Савичева А. А. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author: svberns@yandex.ru

Received: 27/10-2023

Revision Received: 25/11-2023

Accepted: 27/11-2023

For citation: Berns S. A., Veremeyev A. V., Savicheva A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Booster vaccination against the SARS-CoV-2: mechanisms and efficiency. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3820. doi:10.15829/1728-8800-2023-3820. EDN WQJMTN

ACE2 — рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Появление новых штаммов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) представляет собой серьезную медицинскую проблему.
- В настоящее время специфическим методом профилактики новой коронавирусной инфекции является вакцинация.

Что добавляют результаты исследования?

- Учитывая снижение эффективности поствакцинального иммунитета через несколько месяцев после введения вакцины, можно полагать, что бустерная вакцинация позволит увеличить продолжительность защиты от тяжелого течения COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019).
- Бустерная вакцинация способствует значительному усилению иммунитета за счет выработки антител и активизации клеток памяти.

Key messages

What is already known about the subject?

- The emergence of new Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants is a serious medical problem.
- Currently, a specific method for coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention is vaccination.

What might this study add?

- Given the decrease in the effectiveness of post-vaccination immunity a few months after the vaccination, booster vaccination should increase the duration of the protection against severe COVID-19.
- Booster vaccination contributes to a significant increase in immunity by developing antibodies and activating memory cells.

Введение

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), вызванная SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), внесла серьезные изменения в глобальную систему здравоохранения [1-3]. В ответ на этот вызов быстрая разработка и внедрение вакцин стали ключевой стратегией, направленной на смягчение распространения и воздействия вируса. Первые кампании по вакцинации принесли значительные успехи в снижении частоты тяжелого течения и, в итоге, смертности [4, 5]. Однако эволюция SARS-CoV-2, приводящая к появлению его новых вариантов, создала ситуацию, требующую постоянной адаптации стратегии вакцинации [6, 7].

Центральное место в этой адаптивной реакции занимает концепция бустерных прививок. Бустерная вакцинация представляет собой один из основных подходов, исторически используемых для укрепления ослабевающего иммунитета к патогенам, увеличения продолжительности защиты против инфекционных заболеваний¹.

В контексте COVID-19 необходимость вакцинации обусловлена несколькими взаимосвязанными факторами. Во-первых, SARS-CoV-2, характеризующийся генетической пластичностью, видоизменялся с появлением вариантов с разными антигенными профилями. Эти варианты ставят под сомнение стойкость иммунитета, сформированного в результате первичной вакцинации. Поэтому бустерные вакцинации стали необходимой контрмерой для укрепления иммунитета и реакции на антигенное разнообразие новых штаммов [8].

Во-вторых, новые клинические данные подчеркивают способность бустерных вакцинаций усиливать защитный иммунитет, особенно в контексте реакции антител и активации клеток памяти. Глубокое понимание механизмов, лежащих в основе бустерных эффектов, имеет решающее значение для оптимизации схем вакцинации и обеспечения их эффективности [8-10].

Цель настоящего обзора — обобщить накопленные знания о бустерной вакцинации против COVID-19, уделив особое внимание механизмам их действия и эффективности, рассмотреть сложную работу иммунной системы в ответ на возникновение COVID-19, оценить роль клеток памяти, реакции антител и клеточного иммунитета.

¹ WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021 Available at: <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---Update-22-December-2021> (15.09.2023).

Материал и методы

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием следующих ключевых слов: вакцинация (vaccination), бустерная вакцинация (booster vaccination), COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия (pandemic), иммунитет (immunity), реактогенность (reactogenicity), ревакцинация (revaccination), гуморальный иммунитет (humoral immunity), клеточный иммунитет (cellular immunity). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях, метаанализах. Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 69 публикаций, после тщательного отбора (исключения тезисов в сборниках, малодостоверных публикаций) в качестве источников литературы выбрано 38. Глубина поиска составила 12 лет. Годы поиска 2011–2023 гг. В связи с обширностью поискового запроса данный обзор носит описательный характер.

Работа выполнена в рамках государственного задания (проспективный регистр САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19), государственное задание № 122013100211-8).

Результаты

Бустерные вакцинации — общие сведения

Иммунологическая память, заложенная первичными вакцинами, остается неактивной и со временем эффективность В-клеток и Т-клеток памяти может ослабевать, снижая реактивность иммунной системы. В отличие от первичной вакцинации, которая закладывает основу иммунитета, бустерные прививки служат иммунологическим катализатором для пробуждения этих клеток, а повторный контакт с вирусными антигенами или их фрагментами приводит к быстрому и усиленному иммунному ответу. Антитела, вырабатываемые в ответ на ревакцинацию, не просто избыточны, они высокоспецифичны, в результате чего вакцинация усиливает как количественный, так и качественный иммунный ответ [9].

Появление нового возбудителя — коронавируса 2 типа тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и последовавшая за ним пандемия COVID-19 позволили по-новому взглянуть на роль бустерных прививок. Это значение подчеркивается несколькими важнейшими факторами:

— SARS-CoV-2, являясь РНК (рибонуклеиновая кислота)-содержащим вирусом, обладает удивительной способностью к генетической вариабельности. Эта генетическая пластичность привела к появлению множества вариантов, причем некоторые из них обладают измененным антигенным профилем, в частности, это мутации в Spike (S)-белке (S-гликопротеин); вследствие этого они потенциально могут обходить иммунные реакции, вызванные первичной вакцинацией или предыдущей инфекцией [11];

— повторные вакцинации обеспечивают сохранение активности клеток памяти, а их способ-

ность к быстрому ответу приводит к резкому росту антигенспецифических антител и активации клеточного иммунитета [12];

— наблюдались случаи заболевания COVID-19 первично вакцинированных лиц, но уже с появлением более слабых симптомов.

Таким образом, можно предположить, что бустерные вакцинации усиливают иммунный ответ, снижают риск возникновения поствакцинальных инфекций, а в случаях, когда заражение все же происходит, значительно смягчают тяжесть течения заболевания, что опосредованно ограничивает распространение вируса в популяции [13].

Механизмы иммунного ответа при COVID-19

Понимание иммунного ответа при развившейся инфекции COVID-19 имеет ключевое значение для обоснования целесообразности бустерной вакцинации. При первом контакте с SARS-CoV-2 врожденный иммунитет быстро мобилизуется для немедленной защиты. Вирус проникает в клетки хозяина, благодаря связыванию S-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) [14]. Это взаимодействие запускает каскад событий, в том числе активацию клеток врожденного иммунитета, таких как макрофаги и дендритные клетки, которые распознают вирусные антигены через образующие рецепторы (PRR, pattern-recognition receptors), такие как Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptor) и RIG-I-подобные рецепторы (Retinoic acid-inducible gene 1, RIG-I-like receptors, RLR). Задействование PRR инициирует выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа, которые ограничивают вирусную репликацию и запускают адаптивные иммунные реакции [15, 16].

Центральную роль в защите от SARS-CoV-2 играет адаптивный иммунитет, включающий В-клетки и Т-клетки [17]. При контакте с вирусом В-клетки активируются и подвергаются клональной экспансии, т.е. многократному делению, давая начало плазматическим клеткам, вырабатывающим антитела. Эти антитела, преимущественно классов IgM и IgG, направлены против различных вирусных компонентов, включая S-белок и нуклеокапсидный белок [18, 19].

Т-клетки также играют важнейшую роль в формировании иммунных механизмов, так CD4+ Т-хелперные клетки способствуют выработке В-клетками антител [20]. Цитотоксические Т-клетки CD8+ играют важную роль в непосредственном поражении и уничтожении инфицированных клеток [14]. Такой многогранный Т-клеточный ответ является неотъемлемой частью сдерживания распространения вируса и ограничения тяжести заболевания [21].

Отличительной особенностью адаптивного иммунитета является формирование иммунологиче-

ческой памяти В-клетками и Т-клетками, которые активируются при повторной встрече с вирусом. В-клетки памяти сохраняют способность вырабатывать антитела, специфичные к антигенам SARS-CoV-2, а Т-клетки памяти обладают цитотоксическими свойствами, позволяющими быстро уничтожать инфицированные клетки [18, 21].

Гуморальный ответ на SARS-CoV-2 характеризуется выработкой антител, основной мишенью для которых является S-белок. Примечательно, что рецептор-связывающий домен (receptor binding domain, RBD) в составе S-белка содержит сайт связывания рецептора ACE2, что делает его критической мишенью для нейтрализующих антител [22]. Этот механизм лежит в основе технологии получения терапевтических антител против SARS-CoV-2.

Исследования также показали, что CD8+ Т-клетки, образующиеся при первичной инфекции SARS-CoV-2, проявляют определенную перекрестную реактивность с другими коронавирусами, в т.ч. с теми, которые вызывают обычные простудные заболевания [23]. Такая перекрестная реактивность подчеркивает потенциальную важность предсуществующей иммунной памяти в формировании ответа на SARS-CoV-2 и, как следствие, на бустерную вакцинацию [8].

Бустерные вакцины в фокусе клинического применения

В данном разделе рассматриваются бустерные вакцины, получившие наиболее широкое применение в мире — BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm и Covaxin, — и их роль в пандемии, вызванной SARS-CoV-2 [5, 24–33].

Исследования, оценивающие безопасность гомологичных и гетерологичных схем бустерной вакцинации, представлены в небольшом количестве. Так, в британском многоцентровом слепом рандомизированном исследовании Com-COV (Comparing COVID-19 Vaccine Schedule Combinations) сравнивались 4 комбинации вакцин: как гетерологичные, так и гомологичные схемы вакцинации с аденовирусной векторной вакциной Oxford/AstraZeneca и мРНК (матричная-РНК)-вакциной BNT162b2. На основании полученных данных были сделаны выводы, что при применении гетерологичных схем вакцинации чаще отмечались системные реакции (повышение температуры тела, появление усталости, головной боли, болезненности в суставах и мышечной боли) по сравнению с гомологичными [34]. Существует и другое исследование, в котором группа ученых использовала гетерологичную схему вакцинации (ChAdOx1 и BNT162b2 — векторная/мРНК) и гомологичные (векторная/векторная и мРНК/мРНК). При сравнении реактогенности после вторичной вакцинации как местные, так и системные события возникали заметно реже после гомологичного применения векторной вак-

цины. Несмотря на то, что гетерологичная группа имела более выраженные системные нежелательные явления после первичной вакцинации ChAdOx1, вторичная вакцинация мРНК-вакциной была менее тяжелой и хорошо переносилась пациентами, а спектр местных и системных нежелательных явлений был сопоставим с гомологичными схемами мРНК, что расходится с данными о реактогенности из исследования Com-COV [35].

На базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России проводилось исследование САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19); государственное задание № 1220131002118, в ходе которого сравнивалась реактогенность различных (гомологичных и гетерологичных) схем ревакцинации против COVID-19. Применялись два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак, состоящая из двух компонентов (двух векторов), и КовиВак (вакцина против COVID-19 на основе инактивированного вируса). В ходе исследования были получены следующие результаты: применение гомологичных и гетерологичных схем ревакцинации не сопряжено с развитием серьезных нежелательных явлений, а возникшие локальные и системные реакции были кратковременны, и не потребовали госпитализации. Более выраженные системные реакции (кратковременное повышение температуры тела, слабость) наблюдались при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак. За все время наблюдения случаев артериального и венозного тромбоза зарегистрировано не было. После ревакцинации данные о развитии миокардита или перикардита отсутствовали [29].

Дополнительные дозы всех вакцин по сути "напоминают" иммунной системе о вирусном S-белке, повышая как количество, так и специфичность иммунного ответа [36]. В то же время вакцины на основе аденовирусов, такие как "Sputnik V", обладают несколькими механизмами действия, что обуславливает их отличие от других вакцинных платформ:

1. В аденовирусных вакцинах используется вирусный вектор, представляющий собой условно безопасный аденовирус, модифицированный для переноса генетического материала вируса-мишени, в данном случае S-белка вируса SARS-CoV-2. Такой механизм позволяет эффективно и целенаправленно доставлять генетическую нагрузку вакцины².

² 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/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423[2020]_0.pdf). (16.03.2021).

Таблица 1

Сравнительная характеристика наиболее часто применяемых вакцин

Описание вакцины	Механизм действия	Клиническая эффективность	Источники литературы
Вакцина BioNTech/Pfizer			
Вакцина BioNTech/Pfizer, известная как BNT162b2 или Comirnaty, представляет собой мРНК-вакцину на основе мРНК-технологии для усиления иммунного ответа.	Вакцина доставляет небольшой фрагмент синтетической мРНК, кодирующей S-белок вируса SARS-CoV-2. Попадая в клетки, мРНК дает команду механизмам "хозяина" на выработку шиповидного белка. Иммунная система распознает этот чужеродный белок как угрозу и вырабатывает мощный ответ.	Клинические испытания продемонстрировали высокую эффективность вакцины BioNTech/Pfizer в качестве бустера. Она значительно повышает уровень антител, обеспечивая надежную защиту от симптоматической COVID-19, особенно в условиях появления новых вариантов. Профиль безопасности вакцины в целом благоприятен, но может включать легкие побочные эффекты, такие как болезненность в месте инъекции или легкое повышение температуры. Проводилось исследование относительно профиля безопасности и нежелательных явлений, в ходе которого были получены следующие результаты: — данных о появлении анафилактического шока в течение 30 мин после введения вакцины получено не было; — наиболее распространенным симптомом явилось головокружение в течение 30 мин после введения вакцины, у пациентов с вирусным гепатитом С; — согласно результатам опроса, вероятность возникновения нежелательных явлений после второй дозы была значительно выше, чем после первой дозы, особенно в отношении лихорадки; — лихорадка, реакции в месте инъекции, головная боль, ломота значительно чаще встречались у людей моложе 60 лет.	[24, 25]
Вакцина Moderna			
Подобно вакцине BioNTech/Pfizer, вакцина Moderna COVID-19, или мРНК-1273, представляет собой вакцину на основе мРНК, которая использует иммунный ответ организма на S-белок вируса SARS-CoV-2.	Вакцина Moderna действует по принципу доставки мРНК. Она вводит синтетическую мРНК, кодирующую S-белок, в клетки, стимулируя выработку антител и клеток памяти. Дополнительные дозы вакцины Moderna пробуждают память иммунной системы, повышая ее готовность к борьбе с вирусом.	В клинических испытаниях и в реальных условиях вакцина Moderna продемонстрировала высокую эффективность бустерных доз. Она существенно повышает уровень антител, обеспечивая значительную защиту от симптоматической COVID-19. Побочные эффекты, как правило, слабо выражены и сходны с теми, которые наблюдаются при первичной вакцинации. Существуют данные, что мРНК-вакцины против COVID-19 имеют явные преимущества во всех возрастных группах с точки зрения уменьшения числа госпитализаций и снижения смертности от COVID-19. Очень редкой тяжелой неблагоприятной реакцией является миокардит, который, в основном, наблюдается у молодых мужчин в возрасте 18-35 лет после введения второй дозы. Эти случаи миокардита обычно развивались в течение нескольких дней после вакцинации, как правило, хорошо реагировали на консервативное лечение, протекали в более легкой форме и с лучшими результатами для здоровья, чем классический миокардит или миокардит, связанный с COVID-19 ³ .	[26]
Вакцина Oxford/AstraZeneca			
Вакцина против COVID-19 Oxford/AstraZeneca, известная также под названиями Vaxzevria или AZD1222, — на основе вирусного вектора как средства доставки генетической информации для производства S-белка.	Вакцина на основе вирусного вектора использует аденовирус в качестве средства доставки генетического материала. После введения аденовирус проникает в клетки, инициируя выработку S-белка. Впоследствии иммунная система реагирует на белок, вырабатывая антитела и клетки памяти.	Вакцина Oxford/AstraZeneca продемонстрировала эффективность в качестве бустера, повышая уровень антител и продлевая защиту от симптоматической COVID-19. При изучении профиля безопасности данной вакцины был зарегистрирован довольно редкий тип неблагоприятного проявления, называемый синдромом тромбоза с тромбоцитопенией. В очень редких случаях после вакцинации отмечался синдром Гийена-Барре. Его причинно-следственная связь с вакциной, однако, не получила подтверждения, но и не была исключена, поскольку для оценки значимости таких явлений требуются более подробные исследования ⁴ .	[27]

³ WHO. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 компании "Модерна" (мРНК-1273). <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>. (11.10.2023).

⁴ WHO. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 Oxford/AstraZeneca ([рекомбинантной] вакцине ChAdOx1 S). <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. (11.10.2023).

Таблица 1. Продолжение

Описание вакцины	Механизм действия	Клиническая эффективность	Источники литературы
Вакцина Sputnik V			
Вакцина Sputnik V против COVID-19 использует двухдозовую векторную платформу на основе аденовируса для выработки иммунного ответа против вируса.	В Sputnik V используются два разных аденовируса (Ad26 и Ad5) для двух доз вакцины. Такой подход позволяет свести к минимуму риск влияния предсуществующего иммунитета на эффективность вакцины. Вирусные векторы передают генетические инструкции для производства S-белка, что запускает иммунный ответ.	Sputnik V в качестве бустера продемонстрировал способность значительно повышать уровень антител, обеспечивая надежную защиту от симптоматической COVID-19. Он широко применяется в России и других странах, внося свой вклад в глобальные усилия по борьбе с пандемией. Исследование "СИРИУС" показало, что вакцинация "Гам-КОВИД-Вак" не влияет на показатели плазменного гемостаза. В исследовании "САТУРН" при применении ревакцинации не регистрировались серьезные нежелательные явления. Локальные и системные реакции были кратковременны и не потребовали госпитализации. Отмечались более выраженные системные реакции в виде кратковременного повышения температуры и появления слабости.	[5, 28, 29]
Вакцина Sinopharm			
Вакцина Sinopharm COVID-19, разработанная в Китае, основана на платформе инактивированного вируса для стимуляции иммунной системы.	Вакцина Sinopharm содержит инактивированные частицы вируса SARS-CoV-2, которые не могут реплицироваться, но способны вызывать иммунный ответ. При таком подходе иммунная система подвергается воздействию различных вирусных компонентов, включая S-белок.	Бустерные прививки Sinopharm продемонстрировали способность повышать уровень антител, обеспечивая дополнительную защиту от симптоматической COVID-19. Эта инактивированная вирусная вакцина стала важнейшим компонентом вакцинации в различных странах. Данных о безопасности вакцины у лиц >60 лет в настоящее время недостаточно (в связи с небольшим количеством лиц этой возрастной группы среди участников клинических испытаний). Несмотря на то, что нет оснований предполагать различия в профиле безопасности вакцины для пожилых людей по сравнению с лицами более младших возрастных групп, необходимо и дальше проводить активный мониторинг ее безопасности. Проводились и другие клинические исследования, в ходе которых побочных эффектов у вакцинированных обнаружено не было. ⁵	[30–32]
Вакцина Covaxin			
Covaxin, разработанная в Индии, является еще одной инактивированной вирусной вакциной против COVID-19, которая используется в некоторых регионах в качестве ревакцинации.	В Covaxin для стимуляции иммунной системы используются инактивированные частицы вируса SARS-CoV-2. Как и в случае с другими инактивированными вирусными вакцинами, бустерные дозы Covaxin служат для усиления иммунного ответа, напоминая иммунной системе о вирусных компонентах.	Клинические данные по применению Covaxin в качестве бустера продемонстрировали его способность усиливать иммунный ответ, включая выработку антител. Его использование в качестве бустера способствует диверсифицированному подходу к борьбе с COVID-19. Как и в случае с предыдущей вакциной, в настоящий момент данных о безопасности вакцины для лиц >60 лет недостаточно. Тем не менее, результаты, полученные в ходе испытаний, указывают на то, что вакцина имеет приемлемый профиль безопасности для этой возрастной группы, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения рекомендует эту вакцину для вакцинации лиц в возрасте ≥60 лет. ⁶ Ученые из Индии (Krishna MV, et al.) провели исследование для оценки безопасности и реактогенности вакцины у детей в возрасте от 2 до 18 лет. Результаты показали, что Covaxin хорошо переносится детьми, случаев серьезных нежелательных явлений и смертей зарегистрировано не было.	[33]

Примечание: COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, S-белок — Spike (шиповидный)-гликопротеин, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

⁵ WHO. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 Sinopharm. <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (09.10.2023).

⁶ WHO. Вакцина BBV152 COVAXIN против COVID-19 производства Bharat Biotech: что нужно знать о ней. <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-bharat-biotech-bbv152-covaxin-vaccine-against-covid-19-what-you-need-to-know>. (12.10.2023).

2. Вакцины на основе аденовирусов способны вызывать мощный и сбалансированный иммунный ответ. Они стимулируют как выработку антител, так и клеточный иммунитет, включая активацию CD4+ Т-хелперных клеток и CD8+ цитотоксических Т-клеток. Такой сбалансированный ответ может обеспечить защиту как от проникновения вируса (антитела), так и от внутриклеточной инфекции (клеточный иммунитет) [14, 20, 21].

3. Некоторые люди уже могут иметь иммунитет к определенным аденовирусам вследствие предыдущего контакта. Для снижения этого риска в аденовирусных вакцинах часто используются разные векторы для основной и дополнительной доз, например, в вакцине "Sputnik V" (Ad26 и Ad5). Такой подход позволяет минимизировать влияние предсуществующего иммунитета, обеспечивая эффективность вакцины [37]. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика наиболее применяемых вакцин против вируса SARS-CoV-2.

4. Генетический материал вакцин на основе аденовирусов относительно стабилен, что упрощает их производство и хранение по сравнению с другими вакцинными платформами, например, мРНК-вакцинами, которые требуют жестких условий хранения в холодной цепи [37].

5. Аденовирусные вакцины могут быть адаптированы для борьбы с конкретными вариантами вируса. Модифицируя генетический материал в вирусном векторе, можно создавать бустерные вакцины, специфичные для конкретного варианта, что позволяет решать проблемы, связанные с появлением новых вариантов SARS-CoV-2 [5, 8].

6. Вакцины на основе аденовирусов продемонстрировали способность обеспечивать стойкий иммунитет. Они способны индуцировать В-клетки памяти и Т-клетки памяти, которые могут поддерживать иммунитет в течение длительного времени. Такая длительность иммунитета имеет решающее значение в контексте бустерных вакцинаций [18, 21].

Таким образом, бустерные вакцины на всех платформах эффективно усиливают иммунный ответ на воздействие SARS-CoV-2. Эти вакцины не только усиливают выработку антител, но и активируют клетки памяти, обеспечивая длительную защиту от симптоматического течения COVID-19. Важно отметить, что каждая вакцинная платформа имеет свои уникальные достоинства и недостатки, и выбор вакцины зависит от различных факторов, включая местные эпидемиологические условия, доступность вакцин и индивидуальные особенности пациента.

Заключение

Продолжающаяся эволюция SARS-CoV-2 и появление новых вариантов представляют собой серьезную медицинскую проблему. Некоторые вариан-

ты могут иметь измененные антигенные профили, что потенциально снижает эффективность существующих вакцин, включая бустеры. Постоянный мониторинг и наблюдение за появляющимися вариантами коронавирусной инфекции необходимы для разработки вакцин и стратегий бустеров. Возможно, в будущем потребуется адаптировать бустерные вакцины к конкретным вариантам. Платформы для разработки адаптивных вакцин, такие как технология, основанная на аденовирусных векторах и мРНК, могут способствовать быстрой корректировке состава бустерных вакцин в ответ на появление новых вариантов [38].

Долговечность иммунитета после бустерных вакцинаций остается предметом научного и клинического интереса. Хотя бустеры значительно усиливают иммунитет, оптимальные сроки и частота введения бустерных доз требуют дальнейшего изучения. Понимание динамики ослабления иммунитета необходимо для принятия обоснованных решений по стратегии бустерной вакцинации. Для оценки продолжительности защиты, обеспечиваемой бустерной вакцинацией, необходимы проспективные когортные исследования. Изучение иммунологической памяти и роли клеток памяти в поддержании иммунитета позволит определить интервалы между бустерными вакцинациями [8].

Как и при первичной вакцинации, необходим тщательный мониторинг безопасности для выявления и оценки возможных нежелательных явлений, связанных с применением бустерных доз. Для своевременного выявления и устранения проблем, связанных с безопасностью, должны быть созданы соответствующие системы наблюдения и мониторинга, например, фармаконадзор и real-time мониторинг. Прозрачность отчетности и расследования нежелательных явлений имеет решающее значение для поддержания общественного доверия к программам бустерной вакцинации [13].

Бустерная вакцинация представляет собой важнейший этап в борьбе с COVID-19. Решение проблем и определение будущих направлений развития требуют междисциплинарного подхода. В то время как научное сообщество продолжает работать над сложной динамикой пандемии, непрерывные исследования, справедливое распределение и адаптируемые стратегии необходимы для того, чтобы ориентироваться в меняющемся ландшафте бустерных вакцинаций и обеспечивать безопасность глобального здравоохранения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания (перспективный регистр САТУРН "Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности генетологических схем вакцинации против COVID-19", государственное задание № 122013100211-8).

Литература/References

- De Ceukelaire W, Bodini C. We Need Strong Public Health Care to Contain the Global Corona Pandemic. *Int J Health Serv.* 2020;50(3):276-77. doi:10.1177/0020731420916725.
- Stupak VS, Zubko AV, Manoshkina EM, et al. Healthcare in Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic issues, and addressing priorities. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):21-7. (In Russ.) Ступак В.С., Зубко А.В., Маношкина Е.М. и др. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):21-7. doi:10.17116/profmed2022511121.
- Timerbulatov VM, Timerbulatov MV. Health care during and after COVID-19. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan.* 2020;35(2-98):77-86. (In Russ.) Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В. Здравоохранение во время и после пандемии COVID-19. *Вестник Академии наук Республики Башкортостан.* 2020;35(2-98):77-86. doi:10.24411/1728-5283-2020-10209.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586(7830):516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396(10255):887-97. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Chen J, Wang R, Wang M, et al. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol.* 2020;432(19):5212-26. doi:10.1016/j.jmb.2020.07.009.
- Wang R, Chen J, Gao K, et al. Vaccine-escape and fast-growing mutations in the United Kingdom, the United States, Singapore, Spain, India, and other COVID-19-devastated countries. *Genomics.* 2021;113(4):2158-70. doi:10.1016/j.ygeno.2021.05.006.
- Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AY, 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.
- Zhukova NV, Kostyukova EA, Kilessa VV, et al. Fundamentals of immunization and the development of post-vaccination immune responses. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2017;2(33):36-40. (In Russ.) Жукова Н.В., Костюкова Е.А., Килесса В.В. и др. Основы иммунопрофилактики и развития поствакцинальных иммунных реакций. *Крымский терапевтический журнал.* 2017;2(33):36-40.
- Medunicyn NV. Correction of the development of immunity during vaccination. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2010;1(37):18-24. (In Russ.) Медуницын Н.В. Коррекция развития иммунитета при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2010;1(37):18-24.
- Boni MF, Lemey P, Jiang X, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol.* 2020;5(11):1408-17. doi:10.1038/s41564-020-0771-4.
- Alpatova NA, Avdeeva ZI, Gayderova LA, et al. Immune Response Induced by Immunisation with Antiviral Vaccines. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(1):21-9. (In Russ.) Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Гайдерова Л.А. и др. Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(1):21-9. doi:10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29.
- Wu K, Choi A, Koch M, et al. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. *MedRxiv.* 2021.05.05.21256716. doi:10.1101/2021.05.05.21256716.
- Wang YT, Landeras-Bueno S, Hsieh LE, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV2. *Trends in Microbiol.* 2020;28(8):605-18. doi:10.1016/j.tim.2020.05.012.
- Goubau D, Deddouche S, Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013;38:855-69.
- Zhigalkina PV, Svitich OA. The potential role of regulatory RNA (lncRNA) in innate immunity. In the collection: Globalization of scientific processes, a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference. Kirov. 2016;9-12. (In Russ.) Жигалкина П.В., Свитич О.А. Потенциальная роль регуляторных РНК (lncRNA) во врожденном иммунитете. В сборнике: Глобализация научных процессов сборник статей Международной научно-практической конференции. Киров. 2016;9-12. EDN RSOOGT
- Muus C, Luecken MD, Eraslan G, et al. Integrated analyses of single-cell at lases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV2 viral entry and high lights inflammatory programs in putative target cells. *BioRxiv.* 2020.04.19.049254. doi:10.1101/2020.04.19.049254.
- Lee CY, Lin RTP, Renia L, et al. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front Immunol.* 2020;11:879. doi:10.3389/fimmu.2020.00879.
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020;584(7821):457-62. doi:10.1038/s41586-020-2550-z.
- Huber JP, Farrar DJ. Regulation of effector and memory T-cell functions by type I interferon. *Immunology.* 2011;132:466-74.
- Hamada H, Bassity E, Flies A, et al. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J Immunol.* 2013;190(1):296-306. doi:10.4049/jimmunol.1200571.
- Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol. Immunol.* 2020;17:613-20. doi:10.1038/s41423-020-0400-4.
- Lee CH, Pinho MP, Buckley PR, et al. Potential CD8+ T Cell Cross-Reactivity Against SARS-CoV-2 Conferred by Other Coronavirus Strains. *Front Immunol.* 2020;11:579480. doi:10.3389/fimmu.2020.579480.
- 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.
- Lim SM, Chan HC, Santosa A, et al. Safety and side effect profile of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among healthcare workers: A tertiary hospital experience in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2021;50(9):703-11. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2021160.
- 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.

27. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1885-98. doi:10.1056/NEJMoa2102214.
28. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Thrombodynamics parameters in individuals vaccinated against SARS-CoV-2. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(12):24-30. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2. *Профилактическая медицина.* 2021;24(12):24-30. doi:10.17116/profmed20212412124.
29. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(12):3476. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3476. doi:10.15829/1728-8800-2022-3476.
30. Cohen J. China's vaccine gambit. *Science.* 2020;370(6522):1263-7. doi:10.1126/science.370.6522.1263.
31. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51. doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
32. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pirelli R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac-PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):853. doi:10.1186/s13063-020-04775-4.
33. Vadrevu KM, Reddy S, Jogdand H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152) in children aged 2-18 years: interim data from an open-label, non-randomised, age de-escalation phase 2/3 study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1303-12. doi:10.1016/S1473-3099(22)00307-3.
34. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet.* 2021;397(10289):2043-6. doi:10.1016/S0140-6736(21)01115-6.
35. Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med.* 2021;1530-5. doi:10.1038/s41591-021-01464-w.
36. 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.
37. Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, et al. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(3):158-66. (In Russ.) Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н. и др. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(3):158-66. doi:10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166.
38. Sheibak VM, Haretskaya MV. Development of vaccines for SARS-COV-2. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(1):5-12. (In Russ.) Шейбак В.М., Горецкая М.В. Разработка вакцин от SARS-CoV-2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2022;20(1):5-12. doi:10.25298/2221-8785-2022-20-1-5-12.