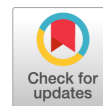


БАЛАНС ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ПРОШЕДШИХ АКТИВНУЮ ИММУНИЗАЦИЮ ОТ SARS-CoV-2 В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19



Ю.А. Ли¹, М.Н. Дмитраченко¹, Е.В. Маркелова¹, И.Б. Королев¹, М.П. Костинов^{2,3}, Л.И. Бондарь⁴

¹ ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Владивосток, Россия

Резюме. В 2019 г. началась пандемия COVID-19, изменившая мир. Коронавирус SARS-CoV-2 стал причиной массовых заболеваний и смертей по всему миру. В связи с этим появилась необходимость в вакцинации, которая является важнейшим инструментом для создания коллективного иммунитета. В исследовании проанализирована динамика про-, противовоспалительных цитокинов и антител к SARS-CoV-2, в сыворотке крови пациентов молодого возраста до и после вакцинации от COVID-19. В исследуемую группу вошли 76 юношей. Определение IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , TNF α и антител IgM и IgG к COVID-19 в сыворотках венозной крови проводилось двукратно, методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Первый забор крови проведен до вакцинации, второй забор — через 1 месяц после вакцинации от COVID-19. Обработка результатов производилась при помощи STATISTICA 8.0. Наблюдение за вакцинированными осуществлялось в течение 6 месяцев после вакцинации. Уровни показателей до вакцинации: IL-1 β (5,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 3,1–14,2)); IL-4 (1,02 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,75–1,28)); IL-6 (27,8 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 7,1–59,9)); IL-8 (29,9 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 19,51–32,14)); IL-10 (4,47 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 1,84–14,75)); IL-17 (7,33 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 6,82–8,58)); IFN γ (0,7 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,4–0,9)); TNF α (3,9 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 2,2–6,4)). Уровни показателей после вакцинации: IL-1 β (1,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 1,4–2,2)); IL-4 (0,84 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,59–1,12)); IL-6 (1,2 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,6–1,7)); IL-8 (10,1 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 3,8–28,9)); IL-10 (5,84 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 1–9,99)); IFN γ (0,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,3–0,8)); TNF α (0,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,3–1,9)). Как до, так и после вакцинации от SARS-CoV-2 выявлены различные распределения уровней цитокинов с тенденцией к снижению, но несмотря на это между многими отмечаются сильные корреляционные взаимосвязи, что свидетельствует об усилении напряженности иммунной системы в ответ на вакцинацию. При расчете коэффициента соотношения про- и противо-

Адрес для переписки:

Ли Юлия Александровна
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2,
Военно-учебный центр ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (914) 976-59-36.
E-mail: julianochka160188@gmail.com

Contacts:

Yulia A. Li
690011, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakova pr., 2,
Military Training Center of the Pacific State Medical University.
Phone: +7 (914) 976-59-36.
E-mail: julianochka160188@gmail.com

Для цитирования:

Ли Ю.А., Дмитраченко М.Н., Маркелова Е.В., Королев И.Б., Костинов М.П., Бондарь Л.И. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов молодого возраста, прошедших активную иммунизацию от SARS-CoV-2 в период пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 459–464. doi: 10.15789/2220-7619-BOP-16848

Citation:

Li Yu.A., Dmitrachenko M.N., Markelova E.V., Korolev I.B., Kostinov M.P., Bondar L.I. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in young patients who passed active immunization against SARS-CoV-2 during the COVID-19 pandemic // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 459–464. doi: 10.15789/2220-7619-BOP-16848

воспалительных цитокинов «К» выявлено его двукратное снижение, что отражает снижение уровней провоспалительных цитокинов после вакцинации. Уровень антител IgG к COVID-19 превышал защитный — в более чем 14 раз у 98% испытуемых. Дальнейшее исследование воздействия вакцинации от SARS-CoV-2 на врожденный иммунитет позволит пересмотреть нынешнюю стратегию вакцинации и выбрать наилучший подход к предотвращению COVID-19.

Ключевые слова: активная иммунизация, вакцинация, цитокиновый профиль, врожденный иммунитет, COVID-19, SARS-CoV-2.

BALANCE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN YOUNG PATIENTS WHO PASSED ACTIVE IMMUNIZATION AGAINST SARS-CoV-2 DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Li Yu.A.^a, Dmitrachenko M.N.^a, Markelova E.V.^a, Korolev I.B.^a, Kostinov M.P.^{b,c}, Bondar L.I.^d

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

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

^c I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

^d Regional Clinical Hospital No. 2, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. In 2019, the COVID-19 pandemic began and changed the world. Coronavirus SARS-CoV-2 has caused widespread illness and death around the world. In this regard, vaccination became the most important tool for creating herd immunity. Our study analyzed the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines and antibodies to SARS-CoV-2 in the blood serum of young patients before and after vaccination against COVID-19. The study group included 76 young men. Determination of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , TNF α and IgM and IgG antibodies to COVID-19 in venous blood sera was carried out twice, by ELISA using the test systems of Vector-Best Company, Novosibirsk. The first blood samples were carried out before vaccination, the second — 1 month after vaccination against COVID-19. The results were processed using STATISTICA 8.0. The vaccinated people were monitored for 6 months after vaccination. Levels of indices before vaccination: IL-1 β (5.6 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 3.1–14.2)); IL-4 (1.02 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 0.75–1.28)); IL-6 (27.8 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 7.1–59.9)); IL-8 (29.9 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 19.51–32.14)); IL-10 (4.47 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 1.84–14.75)); IL-17 (7.33 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 6.82–8.58)); IFN γ (0.7 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 0.4–0.9)); TNF α (3.9 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 2.2–6.4)). Levels of indices after vaccination: IL-1 β (1.6 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 1.4–2.2)); IL-4 (0.84 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 0.59–1.12)); IL-6 (1.2 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 0.6–1.7)); IL-8 (10.1 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 3.8–28.9)); IL-10 (5.84 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 1–9.99)); IFN γ (0.6 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 0.3–0.8)); TNF α (0.6 pg/ml (Q₂₅–Q₇₅ = 0.3–1.9)). Both before and after vaccination against SARS-CoV-2, different distributions of cytokine levels were identified with a downward trend, but despite this, strong correlations were observed between many of them, which indicates an increase in the tension of the immune system in response to vaccination. When calculating the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, its two-fold decrease was revealed, which reflects a decrease in the levels of pro-inflammatory cytokines after vaccination. The level of IgG antibodies to COVID-19 exceeded the protective level: more than 14 times in 98% of subjects. Further research into the impact of SARS-CoV-2 vaccination on innate immunity will allow us to reconsider the current vaccination strategy and determine the best approach to preventing COVID-19.

Key words: active immunization, vaccination, cytokine profile, innate immunity, COVID-19, SARS-CoV-2.

Введение

В 2019 г. началась пандемия COVID-19, изменившая мир [7]. Коронавирус SARS-CoV-2 стал причиной массовых заболеваний и смертей по всему миру, вынудив правительства многих стран ввести жесткие ограничения и меры безопасности для контроля его распространения [8]. В свете этого, чтобы предотвратить дальнейшее распространение вируса и защитить население, появилась необходимость в формировании коллективного иммунитета к COVID-19, который можно получить путем инфицирования или активной иммунизации [1]. Вакцинация является важным инструментом для создания коллективного иммунитета. Однако, стоит отметить,

что процесс формирования поствакцинального иммунитета к COVID-19 — является предметом активного изучения, так как существует множество факторов, таких как индивидуальные особенности организма, предшествующие и сопутствующие заболевания, которые могут в значительной степени влиять на реакцию иммунитета и эффективность вакцинации [2]. Исходя из этого, большое количество работ посвящено данной проблематике, но остается ряд нерешенных вопросов. Например, какова роль некоторых патогенетически значимых про- и противовоспалительных цитокинов в формировании поствакцинального иммунитета или реакция иммунитета к вакцинации на фоне пандемии [2, 3].

Материалы и методы

В исследование включены 76 здоровых юношей в возрасте от 18 до 19 лет. Для проведения исследования производился двукратный забор сыворотки венозной крови: 1-й — до вакцинации от SARS-CoV-2; 2-й — через месяц после вакцинации от SARS-CoV-2. Препарат, используемый для вакцинации — «Спутник Лайт». Наблюдение за испытуемыми осуществлялось в течение 6 месяцев после вакцинации.

В сыворотках крови производилось определение уровня цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , TNF α) и антител IgM и IgG к COVID-19 путем проведения твердофазного ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Данные, полученные при анализе результатов до вакцинации, сравнивались с референсными значениями, ранее полученными в нашем регионе [4]. Показатели после вакцинации от SARS-CoV-2 сравнивались с исходными показателями до вакцинации, так как исследуемая группа состоит из здоровых молодых людей одного возраста, которые находились в одинаковых эпидемиологических условиях.

Статистическая обработка данных проведена с помощью электронных таблиц EXCEL 2013 и пакета программ STATISTICA 8.0 в операционной системе Windows 10. Нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае несоответ-

ствия критериям нормальности для количественных данных вычислялись значения медианы (Me), нижнего (25%) и верхнего (75%) квартиля (Q₂₅–Q₇₅), а для качественных значения абсолютных (n) и относительных (%) частот. Выявления статистической взаимосвязи между переменными происходило с помощью расчета коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

До вакцинации нами определен уровень цитокинов в сыворотке крови и проведено сравнение их количественных значений с показателями контрольной группы людей аналогичного возраста, полученных в исследовании Крыловой Н.В. (2012): IL-1 β (5,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 3,1–14,2) — ниже нормы у 82% (n = 62) включенных в исследование; IL-4 (1,02 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,75–1,28) — ниже нормы у 86% (n = 65); IL-6 (27,8 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 7,1–59,9) у 76% (n = 58) — выше нормы, у 19% (n = 19) — в пределах нормы, 5% (n = 4) — ниже нормы; IL-8 (29,9 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 19,51–32,14) и IL-17 (7,33 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 6,82–8,58) — выше нормы у всех пациентов (n = 76 (100%); IL-10 (4,47 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 1,84–14,75) у 50% (n = 38) — ниже нормы, у 25% (n = 19) — норма и у 25% (n = 19) — выше нормы; IFN γ (0,7 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,4–0,9) — ниже нормы у всех обследованных (n = 76 (100%)); TNF α (3,9 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 2,2–6,4) находился в нор-

Таблица 1. Распределение цитокинов в виде качественных, относительных частот среди условно здоровых людей, включенных в исследование: до вакцинации — по сравнению с группой контроля [4]; после вакцинации — по сравнению с исходными значениями до вакцинации

Table 1. Cytokines distribution in the form of qualitative, relative frequencies among conditionally healthy people included in the study: before vaccination — compared with the control group [4]; after vaccination — compared to initial values before vaccination

Показатели (пг/мл) Indices (pg/ml)	До вакцинации Before vaccination			После вакцинации от SARS-CoV-2 After vaccination against SARS-CoV-2		
	↑	N	↓	↑ исх. значений ↑ ref. values	исх. значения ref. values	↓ исх. значений ↓ ref. values
IL-1 β	5%	13%	82%	0%	5%	95%
IL-4	7%	7%	86%	8%	5%	87%
IL-6	76%	19%	5%	0%	0%	100%
IL-8	100%	0%	0%	0%	0%	100%
IL-10	25%	25%	50%	4%	5%	90%
IL-17	100%	0%	0%	8%	70%	22%
IFN γ	0%	0%	100%	0%	0%	100%
TNF α	17%	7%	76%	0%	0%	100%

Примечание. ↑ — выше нормальных значений; N — нормальные значения; ↓ — ниже нормальных значений; ↑ исх. значений — выше исходных значений; исх. значения — исходные значения; ↓ исх. значений — ниже исходных значений.

Note. ↑ — above normal values; N — normal values; ↓ — below normal values; ↑ Ref. values — higher than the initial values; Ref. values — initial values; ↓ Ref. values — below the initial values.

Таблица 2. Количественные показатели динамики уровней цитокинов (пг/мл) у условно здоровых людей, включенных в исследование, Me (Q₂₅–Q₇₅)Table 2. Quantitative indices of cytokine levels dynamics (pg/ml) in conditionally healthy people included in the study, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатели (пг/мл) Indices (pg/ml)	До вакцинации Before vaccination	После вакцинации от SARS-CoV-2 After vaccination against SARS-CoV-2
IL-1β	5,6 (3,1–14,2)	1,6 (1,4–2,2)
IL-4	1,02 (0,75–1,28)	0,84 (0,59–1,12)
IL-6	27,8 (7,1–59,9)	1,2 (0,6–1,7)
IL-8	29,9 (19,51–32,14)	10,1 (3,8–28,9)
IL-10	4,47 (1,84–14,75)	5,84 (1–9,99)
IL-17	7,33 (6,82–8,58)	7,1 (5,82–8,32)
IFNγ	0,7 (0,4–0,9)	0,6 (0,3–0,8)
TNFα	3,9 (2,2–6,4)	0,6 (0,3–1,9)

ме у 92% (n = 70) включенных в исследование, а у 8% (n = 6) — ниже нормы (табл. 1 и 2).

При анализе количественных показателей содержания цитокинов в сыворотке крови через 1 месяц после вакцинации от SARS-CoV-2 наблюдалось снижение уровней большинства про- и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFNγ, TNFα и только IL-10 незначительно повышался у 41% (n = 41) пациентов. Показатели уровней IL-6 (1,2 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,6–1,7), IL-8 (10,1 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 3,8–28,9), IFNγ (0,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,3–0,8) и TNFα (0,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,3–1,9) находились ниже нормы у всех пациентов (n = 76 (100%)); IL-1β (1,6 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 1,4–2,2) — ниже нормы у 95% (n = 72); IL-10

(5,84 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 1–9,99) — ниже нормы у 91% (n = 69); IL-4 (0,84 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ = 0,59–1,12) — ниже нормы у 87% (n = 66) пациентов (табл. 1 и 2).

При анализе взаимосвязей до вакцинации задокументирована корреляция между ведущими про- и противовоспалительными цитокинами: сильная прямая корреляция между IL-8 и IL-1b; IL-8 и IL-6; IL-8 и TNFα; IL-1b и IL-6; IL-6 и TNFα и значимая обратная корреляционная связь между IL-10 и IL-1b, что согласуется с другими работами [9]. После вакцинации выявлены значимые корреляционные связи между теми же провоспалительными цитокинами, что и до вакцинации. Данные цитокины работают в синергизме и входят в одну группу. Также отмечались следующие корреляционные взаимосвязи — прямая корреляция между IL-10 до и IL-10 после вакцинации и обратная корреляция между TNFα до вакцинации и IL-10 после вакцинации (рис.).

Цитокины как биологически активные вещества влияют на одну из важнейших реакций организма — воспаление. Воспаление — это сложный разнонаправленный процесс, что и было отмечено при анализе динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов. Исходя из этого, был рассчитан коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов «К» = (IL-1β + IL-6 + IL-8 + TNFα + IFNγ) / (IL-4 + IL-10). Значение коэффициента до вакцинации — 10,00 (Q₂₅–Q₇₅ = 5,17; 44,44), после вакцинации от SARS-CoV-2 — 5,18 (Q₂₅–Q₇₅ = 1,02; 11,11). В связи с полученными данными отмечено, что среднее значение коэффициента «К» после вакцинации от SARS-CoV-2 снизилось в 2 раза.

Исходя из полученных данных можно констатировать, что после вакцинации уровни

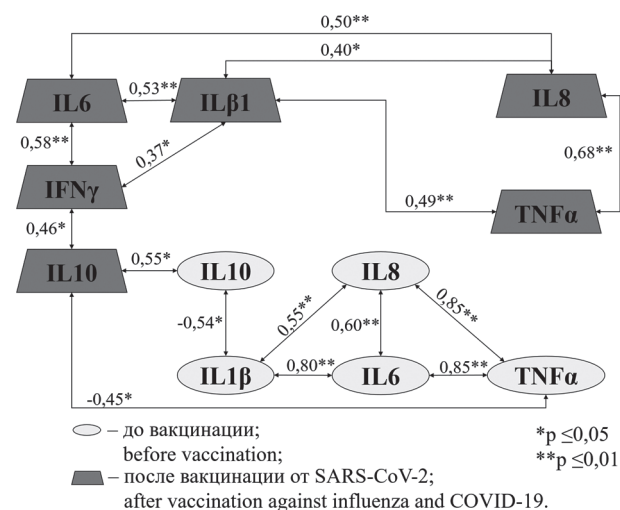
**Рисунок. Взаимосвязь уровней цитокинов до и после вакцинации от SARS-CoV-2**

Figure. Relationship between cytokine levels before and after SARS-CoV-2 vaccination

провоспалительных цитокинов снизились, а на передний план вышли противовоспалительные биологически активные вещества.

До вакцинации от SARS-CoV-2 в исследуемой группе антитела Ig M и IgG к COVID-19 не определялись, что являлось одним из критериев включения в исследование. Через 1 месяц после вакцинации от COVID-19 уровни антител Ig G к SARS-CoV-2 у 98% испытуемых составили > 1000 ВАУ/мл (2096 ВАУ/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 154,19-2971,25$), а у отдельных пациентов значения превышали 4000 ВАУ/мл. Как известно, защитный уровень антител после вакцинации препаратом «Спутник Лайт» по данным разработчика — Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи составляет 150 ВАУ/мл. В исследуемой группе полученные значения превышали защитный уровень в 14 раз.

При анализе взаимосвязей антител и цитокинов в динамике была выявлена тенденция к обратной корреляции между антителами IgG к COVID-19 и IL-4 после вакцинации, что может быть связано с индивидуальными особенностями обследованных, их исходным состоянием [2]. Так как в литературных источниках описывают прямую взаимосвязь между повышением IL-4 и активацией иммунитета, что выражается в нарастании титров антител к COVID-19 [5].

В ходе наблюдения за исследуемой группой в течение 6 мес. после вакцинации от SARS-CoV-2 было зафиксировано 69 случаев острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), что составило — 91%. Из них подтвержденных методом ПЦР случаев COVID-19 выявлено — 17% ($n = 12$). Все заболевания проходили в легкой форме, без осложнений и длились в среднем $2,38 (Q_{25}-Q_{75} = 0,5-3,5)$ дней.

Выводы

До и после вакцинации от SARS-CoV-2 отмечались различные распределения уровней цитокинов с тенденцией к снижению, между большинством провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) были выявлены сильные корреляционные связи на всех этапах исследования, что свидетельствует об усилении напряженности иммунной системы в ответ на вакцинацию. Уровни антител IgG к COVID-19 превышали защитный — в более чем 14 раз у 98% людей, включенных в исследование. При этом IL-4, который считается одним из иммунологических индикаторов эффективности вакцинации [6], достоверно снижался и демонстрировал тенденцию к обратной корреляции с IgG к COVID-19. Коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов «К» через 1 месяц после вакцинации от SARS-CoV-2 снижался в 2 раза.

Список литературы/References

1. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // Иммунология. 2020. Т. 41, № 1. С. 83–91. [Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, vol. 41, no. 1, pp. 83–91. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
2. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: Группа М.Д.В., 2020. 64 с. [Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Provisional guide for physicians. Moscow: MDV Group, 2020. 64 p. (In Russ.)]
3. Костинов М.П., Хромова Е.А., Костинова А.М. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций? // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 36–40. [Kostinov M.P., Khromova E.A., Kostinova A.M. Can influenza vaccination be a nonspecific prevention of SARS-CoV-2 and other respiratory infections? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 36–40. (In Russ.)] doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40
4. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В. Особенности цитокинового профиля на ранних стадиях инфицирования вирусом клещевого энцефалита у вакцинированных и невакцинированных людей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 78–81. [Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V. Features of the cytokine profile in the early stages of infection with tick-borne encephalitis virus in vaccinated and unvaccinated people. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2012, no. 4, pp. 78–81. (In Russ.)]
5. Kaminska D., Deborska-Materkowska D., Koscielska-Kasprzak K., Mazanowska O., Remiorz A., Poznanski P., Durlik M., Krajewska M. Immunity after COVID-19 recovery and vaccination: similarities and differences. *Vaccines*, 2022, vol. 10, no. 7: 1068. doi: 10.3390/vaccines10071068
6. La Sala L., Gandini S., Bruno A., Allevi R., Gallazzi M., Senesi P., Palano M.T., Merigalli P., Longhi E., Sommese C., Luzi L., Trabucchi E. SARS-CoV-2 Immunization Orchestrates the Amplification of IFN γ -Producing T Cell and NK Cell Persistence. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 798813. doi: 10.3389/fimmu.2022.798813
7. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.*, 2022, vol. 71, no. 2, pp. 164–174. doi: 10.1097/NNR.0000000000000565
8. Principi N., Autore G., Ramundo G., Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*, 2023, vol. 15, no. 5: 1160. doi: 10.3390/v15051160

9. Wang Z., Schmidt F., Weisblum Y., Muecksch F., Barnes C.O., Finkin S., Schaefer-Babajew D., Cipolla M., Gaebler C., Lieberman J.A., Oliveira T.Y., Yang Z., Abernathy M.E., Huey-Tubman K.E., Hurley A., Turroja M., West K.A., Gordon K., Millard K.G., Ramos V., Da Silva J., Xu J., Colbert R.A., Patel R., Dizon J., Unson-O'Brien C., Shimeliovich I., Gazumyan A., Caskey M., Bjorkman P.J., Casellas R., Hatzioannou T., Bieniasz P.D., Nussenzweig M.C. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*, 2021, vol. 592, no. 7855, pp. 616-622. doi: 10.1038/s41586-021-03324-6

Авторы:

Ли Ю.А., к.м.н., врач-инфекционист, майор медицинской службы, преподаватель военного-учебного центра ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия;
Дмитраченко М.Н., студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия;
Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
Королев И.Б., к.м.н., полковник медицинской службы, начальник военного-учебного центра ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия;
Костинов М.П., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
Бондарь Л.И., врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Li Yu.A., PhD (Medicine), Infectious Diseases Doctor, Major of Medical Service, Lecturer of the Military Training Center of the Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Dmitrachenko M.N., Student, Medical Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Markelova E.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation;
Korolev I.B., PhD (Medicine), Colonel of Medical Service, Head of the Military Training Center of the Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Kostinov M.P., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;
Bondar L.I., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Regional Clinical Hospital No. 2, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Vladivostok, Russian Federation.