

КЛЕТочный и гуморальный ИММУНный ответ после введения КОМБИНИРОВАНной ВЕКТОРной ВАКЦИНЫ ГАМ-КОВИД-ВАК



Е.В. Инвиева¹, В.В. Вторушина¹, Ю.С. Драпкина¹, Л.В. Кречетова¹,
Н.В. Долгушина¹, С.В. Хайдуков²

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУН Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской
академии наук, Москва, Россия

Резюме. В настоящее время по мере развития пандемии SARS-CoV-2 все больше внимания уделяется созданию естественного и индуцированного вакциной иммунитета против SARS-CoV-2 и вызываемого им заболевания COVID-19. Широко распространенная профилактическая вакцинация играет важную роль в эффективной защите людей от вирусных инфекций и может снизить экономические затраты государства. Целью данного исследования было изучение субпопуляционного состава периферической крови и выраженности гуморального ответа у вакцинированных комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак. *Материалы и методы.* В проспективное исследование были включены 352 пациента, из которых 194 (119 женщин и 75 мужчин) проведено исследование иммунограммы и определение уровня антител к SARS-CoV-2. У пациентов исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и определения антител к SARS-CoV-2 было проведено дважды — до вакцинации и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак. В целом вакцинация переносилась пациентами хорошо, не было отмечено серьезных побочных проявлений после иммунизации. Реакция на введение вакцины (лихорадка, недомогание, головная боль, местные реакции) чаще отмечалась после введения 2-го компонента и была кратковременной (1–2 дня). *Результаты.* При сравнительном анализе показателей иммунограммы у женщин до и после вакцинации было отмечено увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺), субпопуляции Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), повышение абсолютного и относительного содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD25⁺, снижение абсолютного и относительного содержания субпопуляций естественных киллеров (CD3⁻CD56⁺CD16⁺), естественных киллерных Т-клеток (CD3⁺CD56⁺CD16⁺), а также снижение экспрессии рецептора CD147 на Т-лимфоцитах. Сходные закономерности выявлены и при исследовании иммунограммы у мужчин, за исключением увеличения содержания лимфоцитов и снижения экспрессии рецептора CD147 как на Т-, так и на В-лимфоцитах. Изменений в показателях Т-клеточного звена иммунитета выявлено не было. Высокая эффективность вакцины подтверждалась образованием специфических противовирусных антител класса G к SARS-CoV-2 у 97,5%

Адрес для переписки:

Инвиева Евгения Владимировна
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4,
ФГБУ НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.
Тел.: 8 (495) 438-11-83.
E-mail: e_inviyeva@oparina4.ru

Contacts:

Evgeniya V. Inviyeva
117997, Russian Federation, Moscow, Academician Oparina str., 4,
National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology.
Phone: +7 (495) 438-11-83.
E-mail: e_inviyeva@oparina4.ru

Для цитирования:

Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В.,
Долгушина Н.В., Хайдуков С.В. Клеточный и гуморальный иммунный
ответ после введения комбинированной векторной вакцины
ГамКовидВак // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 6. С. 1051–1060.
doi: 10.15789/2220-7619-PCV-1975

Citation:

Inviyeva E.V., Vtorushina V.V., Drapkina J.S., Krechetova L.V.,
Dolgushina N.V., Khaidukov S.V. Post-Gam-Covid-Vac combined vector
vaccine cellular and humoral immune response // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 6,
pp. 1051–1060. doi: 10.15789/2220-7619-PCV-1975

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования № АААА-А20–120111790057-6.

This work was performed as part of Applied Research No. АААА-А20-120111790057-6.

вакцинированных женщин и у 92,3% вакцинированных мужчин. *Выводы.* Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о том, что вакцинация индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ, который определяется через три месяца после вакцинации, а во-вторых, не приводит к серьезным нарушениям в функционировании иммунной системы, которые могли бы найти отражение в субпопуляционном составе лимфоцитов. Таким образом, из представленных данных можно сделать вывод об эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак.

Ключевые слова: вакцинация, иммунный ответ, антитела, SARS-CoV-2, COVID-19, Гам-КОВИД-Вак.

POST-GAM-COVID-VAC COMBINED VECTOR VACCINE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNE RESPONSE

Inviyaeva E.V.^a, Vtorushina V.V.^a, Drapkina J.S.^a, Krechetova L.V.^a, Dolgushina N.V.^a, Khaidukov S.V.^b

^a National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^b Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, as the SARS-CoV-2 pandemic evolves, there has been increasingly more attention paid to building natural and vaccine-induced immunity against SARS-CoV-2 and related disease known as COVID-19. Widespread preventive vaccination plays an important role in effectively protecting people from viral infections and can reduce national economic costs. Purpose — to study peripheral blood cell subset composition and magnitude of humoral response in vaccinated Gam-COVID-Vac subjects. The prospective study included 352 patients, of which 194 (119 women and 75 men) underwent an immunogram study and assessed level of anti-SARS-CoV-2 antibodies. In patients, the study of the lymphocyte subset composition and estimation of anti-SARS-CoV-2 antibodies was carried out at two time points — prior to vaccination and 90 days after inoculated component 1 of the Gam-COVID-Vac vaccine. In general, vaccination was well tolerated by patients, with no serious adverse events after immunization. The reaction to the vaccine (fever, malaise, headache, local reactions) was short-term (1–2 days) and more often noted after inoculated vaccine component 2. Comparatively analyzed immunogram parameters in females before and after vaccination revealed increased relative level of T-lymphocytes (CD3⁺), T-helper cell subset (CD3⁺CD4⁺), increased absolute and relative level of activated CD3⁺CD25⁺ T-lymphocytes, but decreased absolute and relative level of natural killer (CD3⁻CD56⁺CD16⁺) and natural killer T-cell (CD3⁺CD56⁺CD16⁺) cell subsets as well as decreased CD147 receptor expression on T-lymphocytes. Similar patterns were also found while examining the immunogram in males excepting increased level of lymphocytes and lowered CD147 expression on both T- and B-lymphocytes. No changes in the parameters of the immune T-cell arm was found. The high efficacy of the vaccine was confirmed by development of SARS-CoV-2-specific class G antiviral antibodies in 97.5% and 92.3% of vaccinated females and males, respectively. The data obtained evidence that: 1) vaccination induces a specific humoral immune response determined three months post-vaccination, and 2) it caused no serious disturbances in the immune system functioning, which could be reflected in the peripheral blood lymphocyte subset composition. Thus, the data presented allow to conclude that Gam-COVID-Vac is effective vaccine against SARS-CoV-2 infection.

Key words: vaccination, immune response, antibodies, SARS-CoV-2, COVID-19, Gam-COVID-Vac.

Введение

Коронавирусы впервые были обнаружены в 1960-х годах [18] и названы в честь короннообразной структуры шиповидных белков на их поверхности. Согласно имеющимся данным, все коронавирусы человека имеют животное происхождение [4] и могут вызывать целый ряд заболеваний — от легких форм ОРВИ до тяжелого острого респираторного синдрома. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), возникшие в 2002 и 2012 гг. соответственно [7], более заразны и опасны как для детей, пожилых людей, так и пациентов с ослабленным иммунитетом. SARS-CoV-2 был идентифицирован как бета-коронавирус с близким ге-

нетическим сходством с SARS-CoV [21]. SARS-CoV-2 менее смертоносен, чем SARS-CoV, но передается гораздо легче и быстрее [16], а длительный инкубационный период и отсутствие симптомов или их умеренное проявление затрудняют диагностику, лечение и прогноз заболевания [13]. Известно, что инкубационный период после первого контакта с SARS-CoV-2 составляет от 2 до 14 дней и, вероятно, зависит от возраста, а также от наличия сопутствующих заболеваний [17]. Подобно SARS-CoV и MERS-CoV, SARS-CoV-2 преимущественно поражает дыхательные пути, вызывая симптомы и заболевания от легких респираторных инфекций до тяжелого острого респираторного синдрома, который может приводить к полиорганной недостаточности у ряда пациентов и, в конечном итоге, к смерти [16]. Наиболее распространен-

ными симптомами COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель, утомляемость и одышка, а тяжелые формы сопровождаются пневмонией и синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) [11].

В настоящее время по мере развития пандемии SARS-CoV-2 все больше внимания уделяется созданию естественного и индуцированного вакциной иммунитета против SARS-CoV-2 и вызываемого им заболевания COVID-19. Вакцины от SARS-CoV-2 показали свою эффективность, особенно в предотвращении тяжелых форм заболеваний и госпитализации [12, 15, 22]. Лечение подобного типа инфекционных заболеваний является дорогостоящим и влечет серьезные социально-экономические последствия для государства. Широко распространенная профилактическая вакцинация играет важную роль в эффективной защите людей от вирусных инфекций и может снизить экономические затраты государства.

Вакцины от COVID-19, применяемые в настоящее время в мире, классифицируются на комбинированные векторные вакцины на основе рекомбинантных аденовирусных частиц, содержащих ген S-белка SARS-CoV-2 (Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), AstraZeneca AZD1222, Johnson & Johnson Ad26.COVS.2, JNJ-78436735), мРНК вакцины (Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273), однокомпонентные адъювантные пептидные вакцины (ЭпиВакКорона), цельные инактивированные вакцины (КовиВак).

Первой в мире зарегистрированной вакциной от COVID-19, одобренной 11.08.2020 Министерством здравоохранения Российской Федерации, стала вакцина Гам-КОВИД-Вак — вакцина на основе нереплицирующегося ДНК-вируса с встроенным фрагментом ДНК вируса SARS-CoV-2 [14].

Появление разных штаммов коронавирусов на фоне сообщений о снижении уровня антител после перенесенного заболевания предыдущим штаммом SARS-CoV-2 повысило неуверенность в устойчивости иммунной памяти после вакцинации, поэтому в данной работе мы исследовали уровень антител и клеточные иммунные ответы у пациентов через 3 месяца после вакцинации Гам-КОВИД-Вак.

Цель исследования — изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и выраженности гуморального ответа у вакцинированных Гам-КОВИД-Вак.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 352 пациента, из которых 194 (119 женщин и 75 мужчин) проведена оценка иммунного

статуса и определение уровня антител к SARS-CoV-2. Базой для проведения исследования явился ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были: возраст 18–59 лет для мужчин и 18–49 лет для женщин с сохраненной менструальной функцией; отрицательные результаты исследования РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и тестов на антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие в анамнезе заболевания COVID-19 и контакта с заболевшими в течение не менее 14 дней до вакцинации.

Также условиями включения в исследование были отрицательные тесты на ВИЧ, сифилис, гепатит В и гепатит С, отсутствие в анамнезе выраженных поствакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений на предыдущее применение любых иммунобиологических препаратов.

Критериями невключения были противопоказания к вакцинации Гам-КОВИД-Вак согласно инструкции и для женщин — беременность или период лактации, морбидное ожирение ($ИМТ \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$) для всех категорий пациентов, острые воспалительные и инфекционные заболевания в течение 3-х недель от момента полного выздоровления до периода включения в исследование, ревматические болезни, онкологические заболевания любой локализации, наличие в течение менее 3 месяцев до включения в исследование иммуномодулирующей терапии, иной вакцинации.

Критериями исключения выступали побочные проявления после введения первого компонента вакцины, требующие наблюдения, проведение процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования, отказ пациента от продолжения участия в исследовании или от введения 2-го компонента вакцины.

У пациентов исследование субпопуляционного состава лимфоцитов было проведено дважды — до вакцинации и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак.

Взятие крови осуществляли натощак из периферической вены. Оценивали общее число лейкоцитов и лимфоцитов, субпопуляционный состав лимфоцитов по следующим маркерам дифференцировки: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^-CD56^+CD16^+$, $CD3^+CD56^+CD16^+$, $CD19^+CD5^+$, $CD56^+$, а также содержание активированных лимфоцитов с фенотипом $CD3^-HLA-DR^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD25^+$, $CD3^+CD147^+$, $CD19^+CD147^+$.

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществляли методом проточ-

ной цитометрии с помощью моноклональных антител (mAb), меченных FITC или PE, против антигенов CD3(FITC), CD4(PE), CD5(PE), CD8(PE), CD16+CD56(PE), CD19(FITC), CD56(PE), CD25(FITC), HLA-DR(FITC), CD147(APC) (Becton Dickinson и eBioscience, США). Лимфоцитарный гейт, позволяющий исключить из анализа другие клетки крови, выявлялся с помощью mAb к CD45, меченных PerCP (Dako, Дания). Для оценки позитивно окрашенных субпопуляций использовались соответствующие FITC- или PE-меченные изотипические IgG. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Gallios (Beckman Coulter, США) с использованием программы Kaluza.

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование (n = 220)

Table 1. Characteristics of female patients included in the study (n = 220)

Параметр Parameter	Значение параметра Parameter range
Возраст, лет* Age, years*	33 (26–39)
Возраст ≥ 37 лет** Age ≥ 37 years**	72 (32,7%)
Рост, м* Height, m*	1,67 (1,63–1,70)
Масса тела, кг* Body mass, kg*	62 (55–70)
ИМТ, кг/м ² * BMI, kg/m ² *	22,4 (19,9–25,0)
ИМТ ≥ 25 кг/м ² ** BMI ≥ 25 kg/m ² **	56 (25,4%)
Хронические заболевания легких** Chronic lung disease**	9 (4%)
Сердечно-сосудистые заболевания** Cardiovascular diseases**	15 (6,8%)
Артериальная гипертензия** Arterial hypertension**	3 (1,4%)
Хронические заболевания ЖКТ** Chronic diseases of the GIT**	43 (19,5%)
Хронические урологические заболевания** Chronic urological diseases**	13 (5,9%)
ЛОР-заболевания** Diseases of ENT**	30 (13,6%)
Эндокринные заболевания** Endocrine diseases**	15 (6,8%)
Аллергические заболевания** Allergic diseases**	66 (30%)
ТЭО в анамнезе** TEC in anamnesis**	3 (1,4%)

Примечание. *Me(min-max), **abs. (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ТЭО — тромбоемболические осложнения.
Note. *Me(min-max), **abs. (%), GIT — gastrointestinal tract, TEC — thromboembolic complications.

До вакцинации определение антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 проводили с помощью набора реагентов для экспресс-выявления суммарных IgM- и IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) и цельной крови иммунохроматографическим методом («ХЕМАТест анти-SARS-CoV-2» производства ООО «ХЕМА», Россия).

Через 90 дней проводили повторное взятие периферической крови для определения антител IgG к SARS-CoV-2 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке (плазме) крови с использованием тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)» (НПО «Диагностические системы», Россия). Учет результатов осуществляли на спектрофотометре Infinite F50 (Tecan, Австрия). Согласно

Таблица 2. Характеристика мужчин, включенных в исследование (n = 132)

Table 2. Characteristics of male patients included in the study (n = 132)

Параметр Parameter	Значение параметра Parameter range
Возраст, лет* Age, years*	34,5 (27,5–41)
Возраст ≥ 37 лет** Age ≥ 37 years**	55 (41,6%)
Рост, м* Height, m*	1,80 (1,78–1,85)
Масса тела, кг* BMI, kg/m ² *	77 (85–91,5)
ИМТ, кг/м ² * BMI, kg/m ² *	25,3 (23,6–27,9)
ИМТ ≥ 25 кг/м ² ** BMI ≥ 25 kg/m ² **	69 (52,3%)
Хронические заболевания легких** Chronic lung disease**	6 (4,5%)
Сердечно-сосудистые заболевания** Cardiovascular diseases**	5 (3,8%)
Артериальная гипертензия** Arterial hypertension**	3 (2,3%)
Хронические заболевания ЖКТ** Chronic diseases of the GIT**	10 (7,5%)
Хронические урологические заболевания** Chronic urological diseases**	3 (2,3%)
ЛОР-заболевания** Diseases of ENT**	6 (4,5%)
Эндокринные заболевания** Endocrine diseases**	4 (3%)
Аллергические заболевания** Allergic diseases**	20 (15,1%)

Примечание. *Me(min-max) **abs. (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
Note. *Me(min-max), **abs. (%), GIT — gastrointestinal tract.

инструкции компании-производителя, тест предназначен для качественного и полуколичественного определения антител, для интерпретации результата используется индекс позитивности (ИП), который рассчитывается по формуле: $ИП = ОП \text{ образца} / Cut-off$, где ОП образца — величина оптической плотности образца. При $ИП > 1,2$ — образец положительный, при $ИП < 0,8$ — образец отрицательный. При значении ИП, лежащем в промежутке от 0,8 до 1,2, результат сомнительный (неопределенный).

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью таблиц «Microsoft Excel» и MedCalc® (версия 16.8). Для анализа количественных данных в группах сравнения определяли вид распределения данных с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Данные представлены средней арифметической величиной и стандартным отклонением [M (SD)], при отклонении распределения данных от нормального применяли методы непараметрической статистики с оценкой медианы и верхней, и нижней квартили [Me (Q1; Q3)]. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Вилкоксона для попарных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все включенные в исследование соответствовали критериям включения, средний возраст женщин составил $33,2 \pm 7,8$ года, средний индекс массы тела — $23,1 (20,1–25,0)$ кг/м². Средний возраст мужчин составил $35,5 \pm 9,1$ года, средний индекс массы тела — $25,3 (23,6–27,9)$ кг/м².

Изначально в исследование были включены 250 женщин, подходящих по критериям включения и подписавших добровольное информированное согласие на вакцинацию и участие в исследовании. Из 250 женщин 30 не пришли на повторное обследование. Таким образом, полное обследование было проведено 220 (88%) женщинам. Клинико-anamnestические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33 года, при этом $\frac{1}{3}$ пациенток были старше 37 лет. Средний ИМТ составил $22,4$ кг/м², при этом $\frac{1}{4}$ пациенток имели избыточную массу тела (≥ 25 кг/м²).

Изначально в исследование были включены 150 мужчин, подходящих по критериям включения и подписавших добровольное информированное согласие на вакцинацию и участие в исследовании. Из 150 мужчин 18 не пришли на повторное обследование. Таким образом, полностью были обследованы 132 (88%) мужчины. Клинико-anamnestические данные муж-

Таблица 3. ПППИ у пациентов, включенных в исследование [абс. (%)]

Table 3. SEAI in patients included in the study [abs. (%)]

ПППИ SEAI	Характеристика ПППИ Characteristics of SEAI			
	у женщин (n = 220) females (n = 220)		у мужчин (n = 132) males (n = 132)	
	после 1-го компонента after component 1	после 2-го компонента after component 2	после 1-го компонента after component 1	после 2-го компонента after component 2
Общее число пациентов с ПППИ Total number of patients with SEAI	78 (35,4%)	84 (38,2%)	47 (35,6%)	58 (43,9%)
Местные реакции (боль, отек, краснота) Local reactions (pain, edema, redness)	31 (14,1%)	43 (19,5%)	8 (6,1%)	11 (8,3%)
Лихорадка > 38°C Fever > 38°C	10 (4,5%)	10 (4,6%)	7 (5,3%)	1 (0,7%)
Лихорадка 37–38°C Fever 37–38°C	67 (30,5%)	63 (28,6%)	38 (28,8%)	43 (32,7%)
Лихорадка всего Fever of everything	77 (35%)	73 (33,2%)	45 (34,1%)	44 (33,4%)
Системные реакции (недомогание, головная боль, миалгии) Systemic reactions (malaise, headache, myalgia)	42 (19,1%)	49 (22,3%)	27 (20,5%)	30 (22,7%)

Примечание. ПППИ — побочные проявления после иммунизации.
Note. SEAI — side effects after immunization.

чин, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил 34,5 года, при этом более 1/3 пациентов были старше 37 лет. Средний ИМТ составил 25,3 кг/м², при этом 1/2 пациентов имели избыточную массу тела (≥ 25 кг/м²).

В целом вакцинация переносилась пациентами хорошо, не было отмечено серьезных побочных проявлений после иммунизации (ПППИ). Варианты ПППИ на вакцинацию представлены в табл. 3.

У 1/3 пациентов обоего пола отмечалась лихорадка, причем фебрильная лихорадка чаще

наблюдалась после введения 1-го компонента вакцины. У 1/5 пациентов отмечались системные реакции в виде недомогания, головной боли или миалгии, более часто — после введения 2-го компонента. У 15% женщин и 7% мужчин (в 2 раза реже) отмечалась местная реакция в месте введения вакцины в виде боли, отека и красноты. Более редкое указание мужчинами на местные проявления может быть связано с меньшими субъективными ощущениями, что характерно для лиц мужского пола. Реакция на введение вакцины чаще отмечалась после введения 2-го компонента и была кратковременной (1–2 дня).

Таблица 4. Параметры иммунограммы всех попарно обследованных до и после вакцинации [Me (Q1; Q3)]

Table 4. All pairwise immunogram parameters examined before and after vaccination [Me (Q1; Q3)]

Параметры Parameters	До вакцинации Before vaccination (n = 194)	После вакцинации After vaccination (n = 194)	p-значения p-values
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	6,32 (5,37; 7,52)	6,33 (5,37; 7,24)	0,1620
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	32,75 (28,35; 38,88)	34,35 (29,10; 38,93)	0,0913
Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs.	2,05 (1,77; 2,46)	2,10 (1,76; 2,49)	0,7657
CD3 ⁺ , абс.	1,51 (1,24; 1,78)	1,52 (1,31; 1,85)	0,1825
CD3 ⁺ , %	73,70 (68,45; 77,40)	74,15 (69,48; 78,33)	0,0457
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , абс.	0,86 (0,69; 1,06)	0,91 (0,73; 1,09)	0,1853
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,20 (37,80; 47,20)	43,40 (38,60; 48,63)	0,0050
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , абс.	0,54 (0,42; 0,71)	0,56 (0,44; 0,71)	0,1586
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,40 (22,50; 31,45)	27,50 (22,88; 31,73)	0,3012
CD19 ⁺ , абс.	0,21 (0,15; 0,27)	0,21 (0,16; 0,28)	0,3882
CD19 ⁺ , %	9,70 (7,75; 12,70)	10,20 (8,10; 13,03)	0,3419
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , абс.	0,02 (0,02; 0,04)	0,03 (0,01; 0,04)	0,4852
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	1,10 (0,70; 1,70)	1,15 (0,70; 1,70)	0,5029
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , абс.	0,23 (0,15; 0,36)	0,19 (0,12; 0,31)	< 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	11,20 (7,50; 16,35)	9,50 (6,20; 14,0)	< 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , абс.	0,04 (0,03; 0,08)	0,04 (0,02; 0,06)	< 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	2,30 (1,30; 3,70)	1,70 (1,0; 2,90)	< 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , абс.	0,08 (0,05; 0,15)	0,08 (0,04; 0,13)	0,0345
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,20 (2,40; 6,40)	3,70 (2,20; 5,90)	0,0047
CD56 ⁺ , абс.	0,37 (0,27; 0,51)	0,32 (0,23; 0,47)	0,0042
CD56 ⁺ , %	18,10 (13,60; 23,10)	15,80 (11,68; 21,30)	< 0,0001
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , абс.	0,05 (0,03; 0,07)	0,05 (0,03; 0,07)	0,3489
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	2,40 (1,70; 3,40)	2,45 (1,60; 3,30)	0,1968
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , абс.	0,26 (0,19; 0,33)	0,25 (0,19; 0,31)	0,1768
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	12,20 (9,70; 15,10)	12,10 (9,78; 14,80)	0,2655
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , абс.	0,09 (0,05; 0,13)	0,13 (0,10; 0,17)	< 0,0001
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	4,50 (2,30; 6,55)	6,20 (4,80; 7,80)	< 0,0001
CD25 ⁺ , абс.	0,11 (0,06; 0,16)	0,15 (0,11; 0,20)	< 0,0001
CD25 ⁺ , %	5,20 (2,80; 7,80)	7,35 (5,68; 9,70)	< 0,0001
CD147/CD3, MFI	4,20 (3,80; 4,68)	3,82 (3,38; 4,13)	0,0007
CD147/CD19, MFI	3,35 (3,05; 3,74)	3,08 (2,80; 3,48)	0,0297

Примечание. Оценка значимости различий параметров до и после вакцинации у одних и тех же пациентов осуществляли с помощью критерия Вилкоксона.

Note. The significant difference in parameters before and after vaccination was assessed using the Wilcoxon test.

Параметры иммунограммы были проанализированы у 194 пациентов (119 женщин и 75 мужчин) до и после вакцинации. Результаты представлены в табл. 4.

При сравнении показателей иммунограммы до и после вакцинации отмечалось повышение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺), снижение абсолютного и относительного содержания субпопуляций естественных киллеров (NK-клеток, CD3-CD56⁺CD16⁺) и Т-клеток

с функциями естественных киллеров (NKT-клеток, CD3⁺CD56⁺CD16⁺, CD3⁺CD56⁺), повышение абсолютного и относительного содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD25⁺, а также снижение экспрессии рецептора CD147 на Т-и В-лимфоцитах.

При сравнительном анализе иммунограмм у женщин до и после вакцинации (рис. 1) было отмечено увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов,

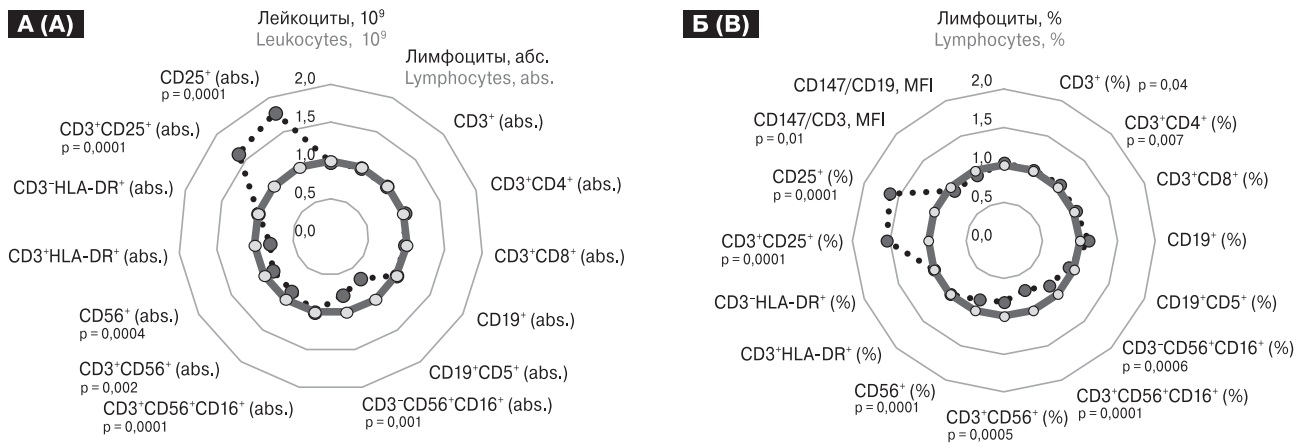


Рисунок 1. Параметры иммунограммы женщин до и после вакцинации

Figure 1. Immunogram parameters of females before and after vaccination

Примечание. Данные представлены как отношения медиан содержания конкретной субпопуляции в периферической крови обследованного после вакцинации к медианам той же субпопуляции до вакцинации: А — отношения медиан абсолютного содержания субпопуляции; Б — отношения медиан относительного содержания субпопуляции. Темно-серой линией указан уровень равенства отношений.

Note. The data are presented as ratio between the median level for any peripheral blood cell subset examined after and before vaccination: A — the ratio between medians of the absolute cell subset level; B — the ratio between medians of the relative cell subset level. The dark grey line indicates the level of relation equality.

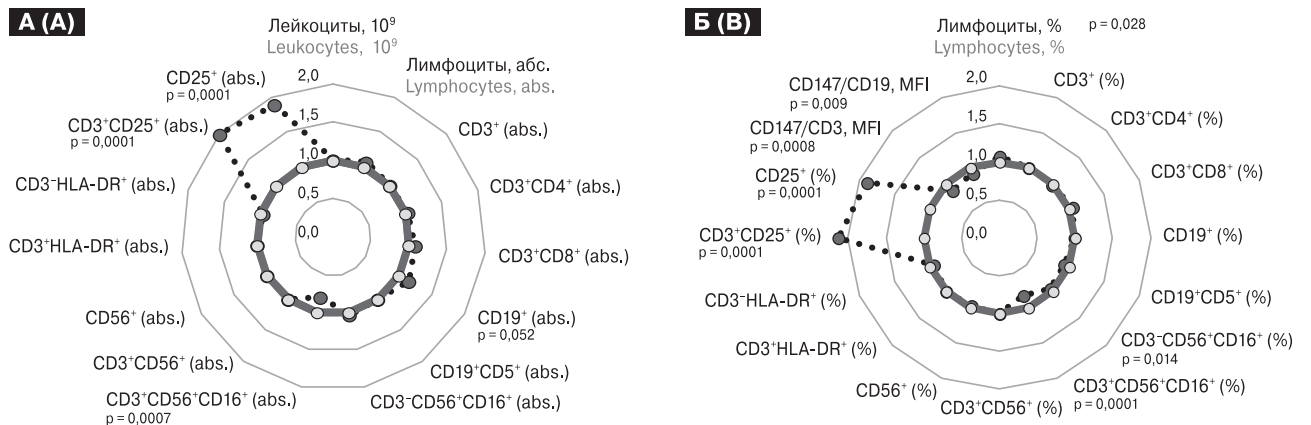


Рисунок 2. Параметры иммунограммы мужчин до и после вакцинации

Figure 2. Immunogram parameters of males before and after vaccination

Примечание. Данные представлены как отношения медиан содержания конкретной субпопуляции в периферической крови, обследованного после вакцинации к медианам той же субпопуляции до вакцинации: А — отношения медиан абсолютного содержания субпопуляции; Б — отношения медиан относительного содержания субпопуляции. Темно-серой линией указан уровень равенства отношений.

Note. The data are presented as ratio between the median level for any peripheral blood cell subset examined after and before vaccination: A — the ratio between medians of the absolute cell subset level; B — the ratio between medians of the relative cell subset level. The dark grey line indicates the level of relation equality.

повышение абсолютного и относительного содержания активированных Т-лимфоцитов, снижение абсолютного и относительного содержания субпопуляций естественных киллеров, естественных киллерных Т-клеток, а также снижение экспрессии рецептора CD147 на Т-лимфоцитах.

Сходные закономерности выявлены и при исследовании иммунограммы у мужчин (рис. 2), за исключением увеличения содержания лимфоцитов и снижения экспрессии рецептора CD147 как на Т-, так и на В-лимфоцитах. Изменений в показателях Т-клеточного звена иммунитета выявлено не было.

Высокая эффективность вакцины подтверждалась образованием специфических противовирусных антител класса G к SARS-CoV-2 у 97,5% вакцинированных женщин и у 92,3% вакцинированных мужчин. Индекс позитивности у женщин составил 9,65 (5,0–11,6), у мужчин — 9,5 (4,8–11,6).

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают иммуногенность вакцины Гам-КОВИД-Вак: у иммунизированных людей были обнаружены антитела против SARS-CoV-2, что представляется закономерным, поскольку именно эта вакцина обеспечивает представление антигенных детерминант S-белка коронавируса и по I и по II классу МНС и, следовательно, вызывает формирование полноценного гуморального иммунного ответа.

В результате проведенной работы были выявлены изменения в иммунограмме после вакцинации в виде повышения уровня активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$) и уменьшение содержания в периферической крови натуральных киллерных клеток ($CD56^+$ и $CD16^+$). $CD25^+$ является маркером ранней активации субпопуляций Т-лимфоцитов и представляет собой α -цепь рецептора IL-2. Данный показатель отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке, характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$) [2]. В клинической практике часто исследуют субпопуляцию $CD3^+CD25^+$ Т-лимфоцитов. Повышение их количества, так же, как и общей популяции $CD25^+$ -лимфоцитов может свидетельствовать, с одной стороны, о ранней стадии воспалительного процесса любой природы [10], а с другой — о формировании среди этих клеток минорной субпопуляции Т-лимфоцитов с естественной регуляторной функцией и экспрессией транскрипционного фактора FOXP3 и о затухании (супрессии) воспалительного процесса любой природы. В анализируемом случае повышение содержания активи-

рованных Т-лимфоцитов (с маркером $CD25^+$) может свидетельствовать о формировании субпопуляции супрессорных Т-лимфоцитов, способствующих снижению интенсивности воспалительного процесса, вызванного вакцинацией.

Поскольку вакцинация Гам-КОВИД-Вак вызывает процесс, аналогичный вирусному инфекционному процессу, снижение в периферической крови вакцинированных спустя 2–3 месяца после вакцинации содержания субпопуляций с естественной киллерной активностью (клеток с маркерами $CD56^+$ и $CD16^+$) может свидетельствовать о затухании воспалительного процесса вирусной природы, что подтверждает высказанное выше предположение. С другой стороны, в настоящее время считается установленным, что при стрессе у здоровых людей наблюдается временное изменение показателей функций иммунной системы [1]. Введение антигена в организм само по себе вызывает реакцию, напоминающую стресс. Известно, что субпопуляции клеток с естественной киллерной активностью ($CD56^+$ и $CD16^+$) могут снижаться на фоне стресса при временном снижении сопротивляемости организма к стрессорным факторам [6, 20], одним из которых также может быть вакцинация, тем более что все выявленные значения содержания NK-клеток у обследованных и до и после вакцинации были в пределах референсных диапазонов ($CD3^+CD56^+CD16^+$ (абс.) — 0,08–0,76; $CD3^+CD56^+CD16^+$ — 8–19%). Нельзя исключить влияния и других дополнительных стрессорных факторов, поскольку исследование иммунного статуса осуществлялось через 2–3 месяца после введения 2-го компонента вакцины.

Кроме того, в представленном исследовании выявлено снижение после вакцинации экспрессии CD147 на лимфоцитах. CD147 — трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся не только на всех лейкоцитах, но и на тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Известно, что он может действовать как корецептор для SARS-CoV-2, связываясь с рецептор-связывающим доменом S-белка шипа (RBD) [9, 19]. И хотя на сегодняшний день не выявлено прямого взаимодействия между RBD и CD147, тем не менее выявленное нами снижение экспрессии CD147 может отражать формирование после вакцинации защиты клеток хозяина от проникновения вируса SARS-CoV-2.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о том, что вакцинация индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ, который определяется через 3 месяца после вакцинации, а во-вторых, не приводит к серьезным

нарушениям в функционировании иммунной системы, которые могли бы найти отражение в субпопуляционном составе лимфоцитов.

Таким образом, из представленных данных можно сделать вывод об эффективности вакцинации Гам-КОВИД-Вак. Однако следует продолжать наблюдения для оценки безопасности вакцинации против SARS-CoV-2, вероятности последующей заболеваемости и характера течения COVID-19, поскольку известно, что им-

мунный ответ часто бывает гетерогенным и варьируется у разных людей в зависимости от возраста, окружающей среды и индивидуального состояния здоровья не только на конкретный патоген, но и на вакцинацию [3, 5].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Гаврилов Ю.В., Корнеева Е.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем при стрессе // Медицинский академический журнал. 2009. Т. 9, № 1. С. 11–27. [Gavrilov Yu.V., Korneeva E.A. Interaction of the nervous and immune systems under stress. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*, 2009, vol. 9, no. 1, pp. 11–27. (In Russ.)] doi: 10.17816/MAJ9111-27
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (In Russ.)]
3. Bajgain K.T., Badal S., Bajgain B.B., Santana M.J. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: a rapid review of current literature. *Am. J. Infect. Control*. 2021, vol. 49, no. 2, pp. 238–246. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.213
4. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019, vol. 17, no. 3, pp. 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
5. Davies N.G., Klepac P., Liu Y., Prem K., Jit M.; CMMID COVID-19 working group, Eggo R.M. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 8, pp. 1205–1211. doi: 10.1038/s41591-020-0962-9
6. Dorin Dragos D., Tanasescu M. The effect of stress on the defense systems. *J. Med. Life*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 10–18.
7. Fani M., Teimoori A., Ghafari S. Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections. *Futur. Virol.*, 2020. doi: 10.2217/fvl-2020-0050
8. Florindo H.F., Kleiner R., Vaskovich-Koubi D., Acurcio R.C., Carreira B., Yeini E., Tiram G., Liubomirski Y., Satchi-Fainaro R. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat. Nanotechnol.*, 2020, vol. 15, no. 8, pp. 630–645. doi: 10.1038/s41565-020-0732-3
9. Guillot S., Delaval P., Brinchault G., Caulet-Maugendre S., Depince A., Lena H., Delatour B., Lagente V., Martin-Chouly C. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis. *Exp. Lung Res.*, 2006, vol. 32, no. 3–4, pp. 81–97. doi: 10.1080/01902140600710512
10. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, vol. 299, no. 5609, pp. 1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
11. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Gen. Intern. Med.*, 2020, vol. 35, no. 5, pp. 1545–1549. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w
12. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10275, pp. 642–643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4
13. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 172, no. 9, pp. 577–582. doi: 10.7326/M20-0504
14. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Gushchin V.A., Smolyarchuk E.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10275, pp. 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
15. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature*, 2021, vol. 595, no. 7867, pp. 339–40. doi: 10.1038/d41586-021-01813-2
16. Petersen E., Koopmans M., Go U., Hamer D.H., Petrosillo N., Castelli F., Storgaard M., Al Khalili S., Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 9, pp. e238–e244. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9
17. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
18. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br. Med. J.*, 1965, vol. 1, no. 5448, pp. 1467–1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467
19. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.M., Nan G., Jiang J.L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.H., Zhang K., Miao J.L., Cui H.Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.F., Lu Y., Liu Y.Y., Wang Q.Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.N. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345

20. Whiteside T.L., Herberman R.B. Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin. Diagnostic. Lab. Immunol.*, 1994, vol. 1, no. 2, pp. 125–133. doi: 10.1128/cdli.1.2.125-133.1994
21. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
22. Zhou Y., Jiang S., Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine HHS Public Access. *Expert Rev. Vaccines.*, 2018, vol. 17, no. 8, pp. 677–686. doi: 10.1080/14760584.2018.1506702

Авторы:

Инвиева Е.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России), Москва, Россия;

Вторушина В.В., к.м.н., врач иммунолог-аллерголог ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Драпкина Ю.С., к.м.н., врач отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Кречетова Л.В., д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Долгушина Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора — руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Хайдуков С.В., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории углеводов ФНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.

Authors:

Inviyeva E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Vtorushina V.V., PhD (Medicine), Immunologist-Allergist, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Drapkina J.S., PhD (Medicine), Obstetrician-Gynecologist, B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Krechetova L.V., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Dolgushina N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director — Head of R&D Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Khaidukov S.V., PhD, MD (Biology), Senior Researcher, Carbohydrate Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry named after M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov RAS, Moscow, Russian Federation.