

КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ ГАМ- КОВИД-ВАК

Инвиева Е. В.¹,
Вторушина В. В.¹,
Драпкина Ю. С.¹,
Кречетова Л. В.¹,
Долгушина Н. В.¹,
Хайдуков С. В.²

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

² ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук

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 of Ministry of Healthcare of Russian Federation
Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

^b Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry

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

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

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: i) vaccination induces a specific humoral immune response determined three months post-vaccination, and ii) 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.

Keywords: vaccination, immune response, antibodies, SARS-CoV-2, COVID-19, Gam-COVID-Vac

1 **ВВЕДЕНИЕ.** Коронавирусы впервые были обнаружены в 1960-х годах [18] и
2 названы в честь коронообразной структуры шиповидных белков на их
3 поверхности. Согласно имеющимся данным, все коронавирусы человека
4 имеют животное происхождение [4] и могут вызывать целый ряд заболеваний
5 — от легких форм ОРВИ до тяжелого острого респираторного синдрома.
6 Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и
7 коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV),
8 возникшие в 2002 и 2012 годах соответственно [7], более заразны и опасны как
9 для детей, пожилых людей, так и пациентов с ослабленным иммунитетом.
10 SARS-CoV-2 был идентифицирован как бета-коронавирус с близким
11 генетическим сходством с SARS-CoV [21]. SARS-CoV-2 менее смертоносен,
12 чем SARS-CoV, но передается гораздо легче и быстрее [16], а длительный
13 инкубационный период и отсутствие симптомов или их умеренное проявление
14 затрудняют диагностику, лечение и прогноз заболевания [13]. Известно, что
15 инкубационный период после первого контакта с SARS-CoV-2 составляет от
16 2 до 14 дней и, вероятно, зависит от возраста, а также от наличия
17 сопутствующих заболеваний [17]. Подобно SARS-CoV и MERS-CoV, SARS-
18 CoV-2 преимущественно поражает дыхательные пути, вызывая симптомы и
19 заболевания от легких респираторных инфекций до тяжелого острого
20 респираторного синдрома, который может приводить к полиорганной
21 недостаточности у ряда пациентов и, в конечном итоге, к смерти
22 [16]. Наиболее распространенными симптомами COVID-19 являются
23 лихорадка, сухой кашель, утомляемость и одышка, а тяжелые формы
24 сопровождаются пневмонией и синдромом системного воспалительного
25 ответа (ССВО) [11].

26 В настоящее время, по мере развития пандемии SARS-CoV-2 все больше
27 внимания уделяется созданию естественного и индуцированного вакциной
28 иммунитета против SARS-CoV-2 и вызываемого им заболевания COVID-19.
29 Вакцины от SARS-CoV-2 показали свою эффективность, особенно в

30 предотвращения тяжелых форм заболеваний и госпитализации [22, 15, 12].
31 Лечение подобного типа инфекционных заболеваний является дорогостоящим
32 и имеет огромное экономическое и социальное бремя для государства.
33 Широко распространенная профилактическая вакцинация играет важную роль
34 в эффективной защите людей от вирусных инфекций и может снизить
35 экономические затраты государства.

36 Вакцины от COVID-19, применяемые в настоящее время в мире,
37 классифицируются на комбинированные векторные вакцины, содержащие
38 рекомбинантные аденовирусные частицы, содержащие ген белка S SARS-
39 CoV-2 (Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), AstraZeneca 19 AZD1222, Johnson &
40 Johnson Ad26.COV2.S, JNJ-78436735), мРНК вакцины (Pfizer/BioNTech
41 BNT162b2, Moderna mRNA-1273), однокомпонентные адъювантные
42 пептидные вакцины (ЭпиВакКорона), цельные инактивированные вакцины
43 (КовиВак).

44 Первой в мире зарегистрированной вакциной от COVID-19, одобренной
45 11.08.2020 Министерством здравоохранения Российской Федерации, стала
46 вакцина Гам-КОВИД-Вак - вакцина на основе нереплицирующегося ДНК-
47 вируса с встроенным фрагментом ДНК вируса SARS-CoV-2 [14].

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

54 **Цель исследования.** Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов
55 периферической крови и выраженности гуморального ответа у
56 вакцинированных Гам-КОВИД-Вак.

57 **Материал и методы исследования.** В проспективное исследование были
58 включены 352 пациента, из которых 194 (119 женщин и 75 мужчин) проведено

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

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

72 Критериями невключения были противопоказания к вакцине Гам-
73 КОВИД-Вак согласно инструкции и для женщин - беременность или период
74 лактации, морбидное ожирение ($ИМТ \geq 40,0$ кг/м²) для всех категорий
75 пациентов, острые воспалительные и инфекционные заболевания в течение 3-
76 х недель от момента полного выздоровления до периода включения в
77 исследование, ревматические болезни, онкологические заболевания любой
78 локализации, наличие в течение менее 3 месяцев до включения в исследование
79 иммуномодулирующей терапия, иной вакцинаций.

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

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

88 Взятие крови осуществляли натошак из периферической вены.
89 Оценивали общее число лейкоцитов и лимфоцитов, субпопуляционный состав
90 лимфоцитов по следующим маркерам дифференцировки: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺,
91 CD3⁺CD8⁺, CD19⁺, CD3⁻CD56⁺CD16⁺, CD3⁺CD56⁺CD16⁺, CD19⁺CD5⁺, CD56⁺,
92 а также содержание активированных лимфоцитов с фенотипом CD3⁻HLA-DR⁺,
93 CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD25⁺, CD25⁺, CD3⁺CD147⁺, CD19⁺CD147⁺.

94 Фенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществляли на
95 проточном цитофлуориметре Gallios (Beckman Coulter, США) с
96 использованием программы Kaluza моноклональных антител (mAb), меченных
97 FITC или PE, против антигенов CD3(FITC), CD4(PE), CD5(PE), CD8(PE),
98 CD16+CD56(PE), CD19(FITC), CD56(PE), CD25(FITC), HLA-DR(FITC),
99 CD147(APC) (Becton Dickinson и eBioscience, США). Лимфоцитарный гейт,
100 позволяющий исключить из анализа другие клетки крови, выявлялся с
101 помощью mAb к CD45, меченных PerCP (Dako, Дания). Для оценки позитивно
102 окрашенных субпопуляций использовались соответствующие FITC или PE-
103 меченые изотипические IgG.

104 До вакцинации определение антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2
105 проводили с помощью набора реагентов для экспресс-выявления суммарных
106 IgM и IgG антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) и цельной
107 крови иммунохроматографическим методом («ХЕМАТест анти- SARS-CoV-
108 2» производства ООО «ХЕМА», Россия).

109 Через 90 дней проводили повторное взятие периферической крови для
110 определения антител IgG к SARS-CoV-2 методом твердофазного
111 иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке (плазме) крови «ДС-ИФА-
112 АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)» производства НПО «Диагностические системы»,
113 Россия. Учет результатов осуществляли на спектрофотометре Infinite F50
114 (ТЕКАН, Австрия). Согласно инструкции компании-производителя, тест
115 предназначен для качественного и полуколичественного определения антител,
116 для интерпретации результата используется индекс позитивности (ИП),

117 который рассчитывается по формуле: $ИП = ОП \text{ образца} / \text{Cut-off}$, где ОП
118 образца - величина оптической плотности образца. При $ИП > 1,2$ – образец
119 положительный, при $ИП < 0,8$ – образец отрицательный. При значении ИП,
120 лежащем в промежутке от 0,8 до 1,2, результат сомнительный
121 (неопределенный). Образцы с сомнительным результатом были повторно
122 протестированы через 1-2-дня из другой порции крови.

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

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

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

139 Изначально в исследование были включены 250 женщин, подходящих
140 по критериям включения и подписавших добровольное информированное
141 согласие на вакцинацию и участие в исследовании. Из 250 женщин 30 не
142 пришли на повторное обследование. Таким образом, полное обследование
143 было сделано у 220 (88%) женщин. Клинико-anamнестические данные
144 пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

145 **Таблица 1.**

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

149 Изначально в исследование были включены 150 мужчин, подходящих по
150 критериям включения и подписавших добровольное информированное
151 согласие на вакцинацию и участие в исследовании. Из 150 мужчин 18 не
152 пришли на повторное обследование. Таким образом, полное обследование
153 было сделано у 132 (88%) мужчин. Клинико-anamнестические данные мужчин,
154 включенных в исследование, представлены в таблице 2.

155 **Таблица 2.**

156

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

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

164 **Таблица 3.**

165 У 1/3 пациентов обоего пола отмечалась лихорадка, причем фебрильная
166 лихорадка чаще отмечалась после введения 1-го компонента вакцины. У 1/5
167 пациентов отмечались системные реакции в виде недомогания, головной боли
168 или миалгии, более часто - после введения 2-го компонента. У 15% женщин и
169 7% мужчин (в 2 раза реже) отмечалась местная реакция в месте введения
170 вакцины в виде боли, отека и красноты. Более редкое указание мужчинами на
171 местные проявления может быть связано с меньшими субъективными
172 ощущениями, характерными для мужского пола. Реакция на введение вакцины
173 чаще отмечалась после введения 2-го компонента и была кратковременной (1-

174 2 дня).

175 Параметры иммунограммы были проанализированы у 194 пациентов
176 (119 женщин и 75 мужчин) до и после вакцинации. Результаты представлены
177 в таблице 4.

178 **Таблица 4.**

179 При сравнении показателей иммунограммы до и после вакцинации
180 отмечалось повышение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺),
181 снижение абсолютного и относительного содержания субпопуляций
182 естественных киллеров (NK-клеток, CD3-CD56⁺CD16⁺) и Т-клеток с
183 функциями естественных киллеров (NKT-клеток, CD3⁺CD56⁺CD16⁺,
184 CD3⁺CD56⁺), повышение абсолютного и относительного содержания
185 активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD25⁺, а также снижение
186 экспрессии рецептора CD147 на Т-и В-лимфоцитах.

187 При сравнительном анализе иммунограммы у женщин до и после
188 вакцинации (рисунок 1) было отмечено увеличение относительного
189 содержания Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов, повышение
190 абсолютного и относительного содержания активированных Т-лимфоцитов,
191 снижение абсолютного и относительного содержания субпопуляций
192 естественных киллеров, естественных киллерных Т-клеток, а также снижение
193 экспрессии рецептора CD147 на Т-лимфоцитах.

194 **Рисунок 1**

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

199

200 **Рисунок 2**

201 Высокая эффективность вакцины подтверждалась образованием
202 специфических противовирусных антител класса G к SARS-CoV-2 у 97,5%

203 вакцинированных женщин и у 92,3% вакцинированных мужчин. Индекс
204 позитивности у женщин составил 9,65 (5,0-11,6), - у мужчин 9,5(4,8-11,6).

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

212 В результате проведенной работы были выявлены изменения в
213 иммунограмме после вакцинации в виде повышения активированных Т-
214 лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$) и уменьшение содержания в периферической крови
215 натуральных киллерных клеток ($CD56^+$ и $CD16^+$). $CD25^+$ является маркером
216 ранней активации субпопуляций Т-лимфоцитов и представляет собой α -цепь
217 рецептора ИЛ2. Данный показатель отражает способность лимфоцитов к
218 пролиферации и дифференцировке, характеризует функциональное состояние
219 активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$) [2]. В клинической практике
220 часто исследуют субпопуляцию $CD3^+CD25^+$ Т-лимфоцитов. Повышение их
221 количества, так же, как и общей популяции $CD25^+$ -лимфоцитов может
222 свидетельствовать, с одной стороны, о ранней стадии воспалительного
223 процесса любой природы [10], а с другой - о формировании среди этих клеток
224 минорной субпопуляции Т-лимфоцитов с естественной регуляторной
225 функцией и экспрессией транскрипционного фактора FOXP3 и о затухании
226 (супрессии) воспалительного процесса любой природы. В анализируемом
227 случае повышение содержания активированных Т-лимфоцитов (с маркером
228 $CD25^+$) может свидетельствовать о формировании субпопуляции
229 супрессорных Т-лимфоцитов, способствующих снижению интенсивности
230 воспалительного процесса, вызванного вакцинацией.

231 Поскольку вакцинация Гам-Ковид-Вак вызывает процесс, аналогичный
232 вирусному инфекционному процессу, то снижение в периферической крови
233 вакцинированных спустя два-три месяца после вакцинации содержания
234 субпопуляций с естественной киллерной активностью (клеток с маркерами
235 CD56⁺ и CD16⁺) может свидетельствовать о затухании воспалительного
236 процесса вирусной природы, что подтверждает высказанное выше
237 предположение. С другой стороны, в настоящее время считается
238 установленным, что при стрессе у здоровых людей наблюдается временное
239 изменение показателей функций иммунной системы [1] Введение антигена в
240 организм само по себе вызывает реакцию, напоминающую стресс. Известно,
241 что субпопуляции клеток с естественной киллерной активностью (CD56⁺ и
242 CD16⁺) могут снижаться на фоне стресса при временном снижении
243 сопротивляемости организма к стрессорным факторам [20,6], которой также
244 может быть вакцинация, тем более что все выявленные значения содержания
245 НК-клеток у обследованных и до и после вакцинации были в пределах
246 референсных диапазонов (CD3⁻CD56⁺CD16⁺(abc)-0,08-0,76; CD3⁻
247 CD56⁺CD16⁺-8-19%). Нельзя исключить влияния и других дополнительных
248 стрессорных факторов, поскольку исследование иммунного статуса
249 осуществлялось через 2-3 месяца после введения 2-го компонента вакцины.

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

259 **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о том,
260 что вакцинация индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ,
261 который определяется через три месяца после вакцинации, а во-вторых, не
262 приводит к серьезным нарушениям в функционировании иммунной системы,
263 которые могли бы найти отражение в субпопуляционном составе лимфоцитов.

264 Таким образом, из представленных данных можно сделать вывод об
265 эффективности Гам-КОВИД-Вак. Однако следует продолжать наблюдения
266 для оценки безопасности вакцинации против SARS-CoV-2, вероятности
267 последующей заболеваемости и характера течения COVID-19, поскольку
268 известно, что иммунный ответ часто бывает гетерогенным и варьируется у
269 разных людей в зависимости от возраста, окружающей среды и
270 индивидуального состояния здоровья не только на конкретный патоген, но и
271 на вакцинацию[3,5].

272

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

275

276 Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта
277 интересов.

ТАБЛИЦЫ

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*	33 (26 – 39)
Age, years*	
Возраст ≥ 37 лет**	72 (32,7%)
Age, ≥ 37 years**	72 (32.7%)
Рост, м*	1,67 (1,63-1,70)
Height, m*	1.67 (1.63-1.70)
Масса тела, кг*	62 (55-70)
Body mass, kg*	
ИМТ, кг/м ² *	22,4 (19,9-25,0)
BMI, kg/m ² *	22.4 (19.9-25.0)
ИМТ ≥ 25 кг/м ² **	56 (25,4%)
BMI ≥ 25 kg/m ² **	56 (25.4%)
Хронические заболевания легких**	9 (4%)
Chronic lung disease**	
Сердечно-сосудистые заболевания**	15 (6,8%)
Cardiovascular diseases**	15 (6.8%)
Артериальная гипертензия**	3 (1,4%)
Arterial hypertension**	3 (1.4%)
Хронические заболевания ЖКТ**	43 (19,5%)

Параметр Parameter	Значение параметра Parameter range
Chronic diseases of the GIT **	43 (19.5%)
Хронические урологические заболевания**	13 (5,9%)
Chronic urological diseases**	13 (5.9%)
ЛОР-заболевания**	30 (13,6%)
ENT Diseases **	30 (13.6%)
Эндокринные заболевания**	15 (6,8%)
Endocrine diseases**	15 (6.8%)
Аллергические заболевания**	66 (30%)
Allergic diseases**	
ТЭО в анамнезе**	3 (1,4%)
TEC in anamnesis **	3 (1.4%)

Примечание: *Me(min-max), **abc (%), ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ТЭО – тромбоэмболические осложнения

Notes: *Me(min-max), **abs (%), GIT-gastrointestinal tract, TEC-thromboembolic complications

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 value
Возраст, лет*	34,5 (27,5 – 41)
Age, years*	34.5 (27.5 – 41)

Параметр Parameter	Значение параметра Parameter value
Возраст ≥ 37 лет**	55 (41,6%)
Age, ≥ 37 years**	55 (41.6%)
Рост, м*	1,80 (1,78-1,85)
Height, m*	1.80 (1.78-1.85)
Масса тела, кг*	77 (85-91,5)
BMI, kg/m ² *	77 (85-91.5)
ИМТ, кг/м ² *	25,3 (23,6-27,9)
BMI, kg/m ² *	25.3 (23.6-27.9)
ИМТ ≥ 25 кг/м ² **	69 (52,3%)
BMI ≥ 25 kg/m ² **	69 (52.3%)
Хронические заболевания легких**	6 (4,5%)
Chronic lung disease**	6 (4.5%)
Сердечно-сосудистые заболевания**	5 (3,8%)
Cardiovascular diseases**	5 (3.8%)
Артериальная гипертензия**	3 (2,3%)
Arterial hypertension**	3 (2.3%)
Хронические заболевания ЖКТ**	10 (7,5%)
Chronic diseases of the GIT **	10 (7.5%)
Хронические урологические заболевания**	3 (2,3%)
Chronic urological diseases**	3 (2.3%)
ЛОР-заболевания**	6 (4,5%)
Diseases of ENT **	6 (4.5%)
Эндокринные заболевания**	4 (3%)
Endocrine diseases**	4 (3%)
Аллергические заболевания**	20 (15,1%)
Allergic diseases**	20 (15.1%)

Примечание: *Me(min-max) **abc (%), ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Notes: *Me(min-max), **abs (%), GIT-gastrointestinal tract

Таблица 3. ПППИ у пациентов, включенных в исследование (abc (%))

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

ПППИ SEAI	Характеристика ПППИ			
	Characteristics of SEAI			
	у женщин (n=220)		у мужчины (n=132)	
	females (n=220)		males (n=132)	
	после 1-го компонента	после 2-го компонента	после 1-го компонента	после 2-го компонента
	after component 1	after component 2	after component 1	after component 2
Общее число пациентов с ПППИ	78 (35,4%)	84 (38,2%)	47 (35,6%)	58 (43,9%)
Total number of patients with SEAI	78 (35.4%)	84 (38.2%)	47 (35.6%)	58 (43.9%)
Местные реакции (боль, отёк, краснота)	31 (14,1%)	43 (19,5%)	8 (6,1%)	11 (8,3%)
Local reactions (pain, edema, redness)	31 (14.1%)	43 (19.5%)	8 (6.1%)	11 (8.3%)
Лихорадка (> 38 ⁰ C)	10 (4,5%)	10 (4,6%)	7 (5,3%)	1 (0,7%)
Fever (> 38 ⁰ C)	10 (4.5%)	10 (4.6%)	7 (5.3%)	1 (0.7%)
Лихорадка (37-38 ⁰ C)	67 (30,5%)	63 (28,6%)	38 (28,8%)	43 (32,7%)
Fever (37-38 ⁰ C)	67 (30.5%)	63 (28.6%)	38 (28.8%)	43 (32.7%)
Лихорадка всего	77 (35%)	73 (33,2%)	45 (34,1%)	44 (33,4%)
Fever of everything		73 (33.2%)	45 (34.1%)	44 (33.4%)

Системные реакции (недомогание, головная боль, миалгии)	42 (19,1%)	49 (22,3%)	27 (20,5%)	30 (22,7%)
Systemic reactions (malaise, headache, myalgia)	42 (19.1%)	49 (22.3%)	27 (20.5%)	30 (22.7%)

Примечание: SEAI - побочные эффекты после иммунизации

Notes: SEAI - side effects after immunization

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 (n=194) Before vaccination	После вакцинации (n=194) After vaccination	<i>p</i> -значения p-values
Лейкоциты, 10* ⁹ Leukocytes, 10* ⁹	6,32(5,37;7,52) 6.32(5.37;7.52)	6,33(5,37;7,24) 6.33(5.37;7.24)	0,1620 0.1620
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	32,75(28,35;38,88) 32.75(28.35;38.88)	34,35(29,10;38,93) 34.35(29.10;38.93)	0,0913 0.0913
Лимфоциты, абс Lymphocytes, abs	2,05(1,77;2,46) 2.05(1.77;2.46)	2,10(1,76;2,49) 2.10(1.76;2.49)	0,7657 0.7657
CD3 ⁺ (абс) CD3+ (abs)	1,51(1,24;1,78) 1.51(1.24;1.78)	1,52(1,31;1,85) 1.52(1.31;1.85)	0,1825 0.1825
CD3 ⁺ (%)	73,70(68,45;77,40)	74,15(69,48;78,33)	0,0457
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (абс) CD3+CD4+ (abs)	0,86(0,69;1,06) 0.86(0.69;1.06)	0,91(0,73;1,09) 0.91(0.73;1.09)	0,1853 0.1853

CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	42,20(37,80;47,20)	43,40(38,60;48,63)	0,0050
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (аbc)	0,54(0,42;0,71)	0,56(0,44;0,71)	0,1586
CD3+CD8+ (abs)	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 ⁺ (аbc)	0,21(0,15;0,27)	0,21(0,16;0,28)	0,3882
CD19+ (abs)	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 ⁺ (аbc)	0,02(0,02;0,04)	0,03(0,01;0,04)	0,4852
CD5+CD19+ (abs)	0.02(0.02;0.04)	0.02(0.02;0.04)	0.4852
CD19 ⁺ CD5 ⁺ (%)	1,10(0,70;1,70)	1,15(0,70;1,70)	0,5029
CD3 ⁻ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (аbc)	0,23(0,15;0,36)	0,19(0,12;0,31)	<0,0001
CD3-CD56+CD16+(abs)	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 ⁺ (аbc)	0,04(0,03;0,08)	0,04(0,02;0,06)	<0,0001
CD3+CD56+CD16+(abs)	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 ⁺ (аbc)	0,08(0,05;0,15)	0,08(0,04;0,13)	0,0345
CD3+CD56+(abs)	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 ⁺ (аbc)	0,37(0,27;0,51)	0,32(0,23;0,47)	0,0042
CD56+ (abs)	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 ⁺ (аbc)	0,05(0,03;0,07)	0,05(0,03;0,07)	0,3489
CD3+HLA-DR+(abs)	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 ⁺ (аbc)	0,26(0,19;0,33)	0,25(0,19;0,31)	0,1768
CD3-HLA-DR+(abs)	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 ⁺ (аbc)	0,09(0,05;0,13)	0,13(0,10;0,17)	<0,0001
CD3+CD25+ (abs)	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 ⁺ (аbc)	0,11(0,06;0,16)	0,15(0,11;0,20)	<0,0001
CD25+ (abs)	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.

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

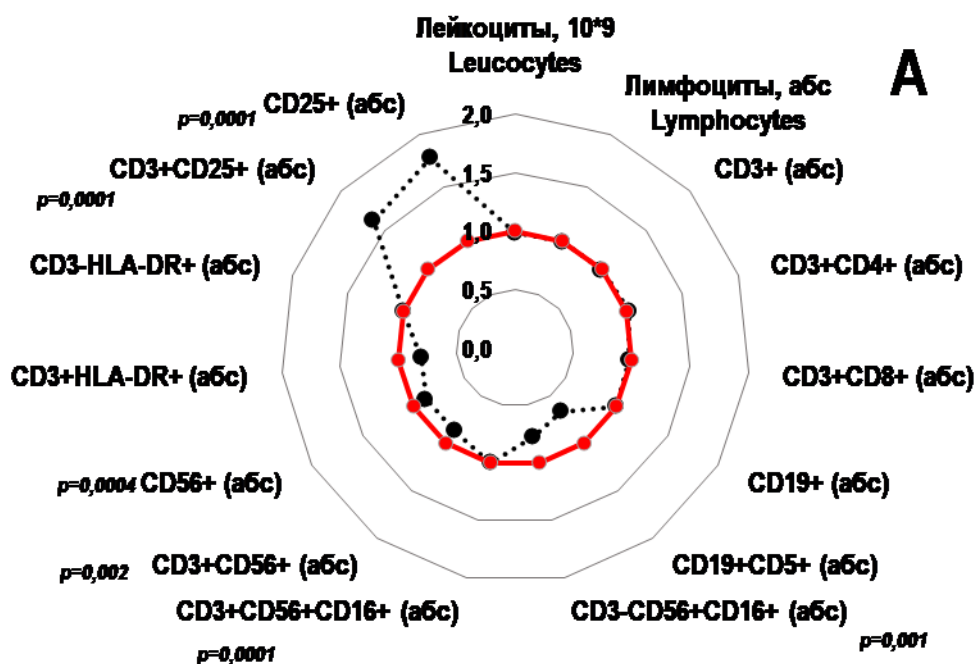
РИСУНКИ

Рис.1. Параметры иммунограммы женщин до и после вакцинации

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. Красной линией указан уровень равенства отношений.

Fig.1. Immunogram parameters of females before and after vaccination

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 red line indicates the level of relation equality.



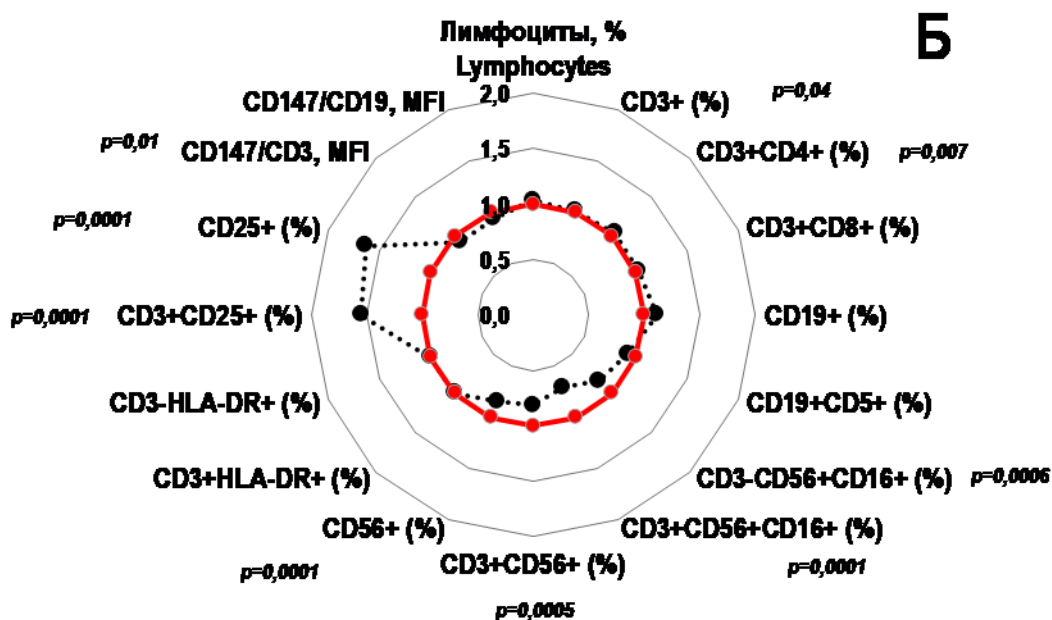


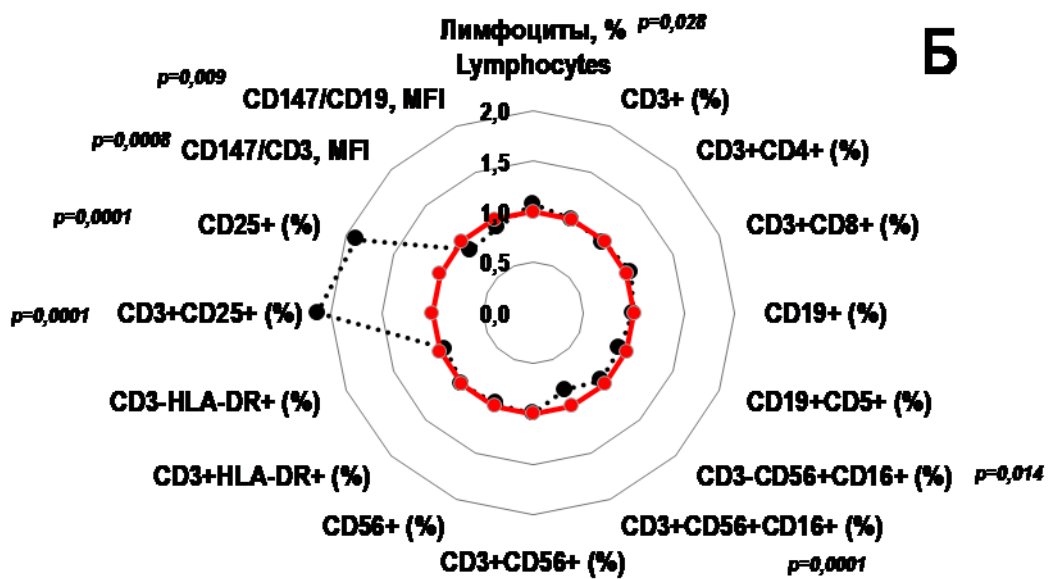
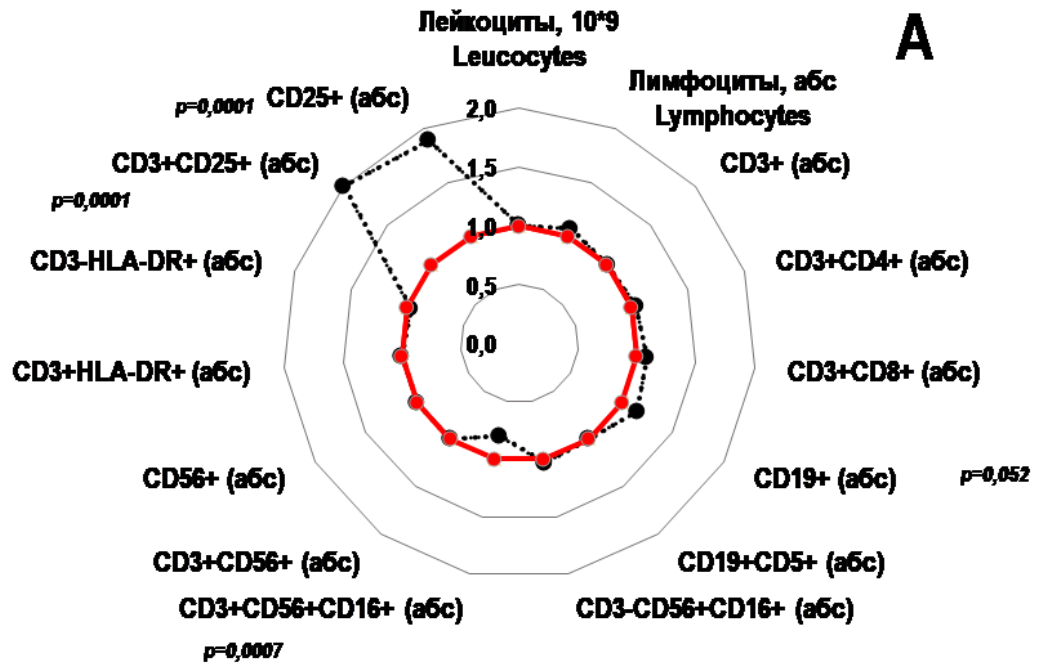
Рис. 2. Параметры иммунограммы мужчин до и после вакцинации

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. Красной линией указан уровень равенства отношений.

Fig.2.

Immunogram parameters of males before and after vaccination

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 red line indicates the level of relation equality.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

ИНВИЯЕВА ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА – 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, Москва; 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Тел: 8(495)438 11 83; E-mail: e_inviyaeva@oparina4.ru

INVIYAЕVA E.V. – PhD, leading researcher of the laboratory of clinical immunology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation; 117997, Russian Federation, Moscow, Ulitsa Academician Oparina 4; Phone: 8(495)438 11 83; E-mail: e_inviyaeva@oparina4.ru

Блок 2. Информация об авторах

ВТОРУШИНА ВАЛЕНТИНА ВАЛЕНТИНОВНА – к.м.н., врач иммунолог-аллерголог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

VTORUSHINA V.V. – PhD, immunologist-allergist doctor National Medical
Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of
Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ДРАПКИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА – к.м.н., врач отделения
вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В.
Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

DRAPKINA J.S. – PhD, obstetrition-gynecologist at the B.V. Leonov department
of assisted technologies for the treatment of infertility, V.I.Kulakov NMRC for
OG&P Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

КРЕЧЕТОВА ЛЮБОВЬ ВАЛЕНТИНОВНА – д.м.н., заведующая
лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

KRECHETOVA L.V. – PhD, MD(Medicine), Head of the laboratory of clinical
immunology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and
Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian
Federation

ДОЛГУШИНА НАТАЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА – д.м.н., профессор, заместитель
директора – руководитель департамента организации научной деятельности
Russian Journal of Infection and Immunity

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва,
Российская Федерация

DOLGUSHINA NATALIYA VITALIEVNA – M.D., Ph.D., M.P.H., Head of
R&D Department, Kulakov NMRC OGP, Ministry of Healthcare of the Russian
Federation, Moscow
Russian Federation

ХАЙДУКОВ СЕРГЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ – д.б.н., старший научный сотрудник
лаборатории углеводов ФГБУН «Институт биоорганической химии имени
академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии
наук, Москва, Российская Федерация

KHAIDUKOV S.V. – PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory
of Carbohydrates, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Research Institute of
Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ
IMMUNE RESPONSE AFTER VACCINATION

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

Keywords: vaccination, immune response, antibodies, SARS-CoV-2, COVID-19,
Gam-COVID-Vac

Оригинальная статья

Количество страниц текста – 4, количество таблиц – 4, количество рисунков – 4.

Дата поступления: 08.06.2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
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. // Medical academic journal. 2009. T.9, No.1. pp.11-27.	URL: https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/9327 [doi.org/10.17816/MAJ9111-27]
2.	Ярилин А.А. Иммунология, Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752с.	Yarilin A.A. Immunology, Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752p.	ISBN: 978-5-9704-1319-7
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, 49(2):238-246.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659414/ [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.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/

	2019; 17(3):181–192.		[doi:10.1038/s41579-018-0118-9]
5.	Davies N.G., Klepac P., Liu Y., Prem K., Jit M., C.C.-W. Group, R.M. Eggo Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. <i>Nat. Med.</i> 2020; 26(8):1205–1211.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546824/ [doi:10.1038/s41591-020-0962-9]
6.	Dorin Dragos D., Tanasescu M. The effect of stress on the defense systems. <i>J Med Life.</i> 2010;3(1):10-8.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20302192/
7.	Fani M., Teimoori A., Ghafari S. Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections. <i>Futur. Virol.</i> 2020		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238751/ [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. <i>Nat. Nanotechnol.</i> 2020; 15(8):630–645.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661375/ [doi:10.1038/s41565-020-0732-3]
9.	Guillot S., Delaval P., Brinchault G., Caulet-Maugendre S., Depince A., Lena H., et al. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis. <i>Exp Lung Res.</i> 2006; 32(3–4):81–97.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754474/ [doi:10.1080/01902140600710512]
10.	Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. <i>Science.</i> 2003;		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522256/

	299(5609):1057–61.		[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; 35(5):1545–1549.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133578/ [doi:10.1007/s11606-020-05762-w]
12.	Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. Lancet. 2021; 397(10275):642–643.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545098/ [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; 172(9):577–582.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/ [doi: 10.7326/M20-0504]
14.	Logunov D.Y., Dolzhikova I. V, Shcheblyakov D. V, Tukhvatulin A.I., Zubkova O. V, Dzharullaeva A.S., et al. 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; 397(10275):671–681.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545094/ [doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8]

15.	Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. <i>Nature</i> . 2021; 595(7867):339–40.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230663/ [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. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 2020;20(9): e238–e244.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628905/ [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. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> 2020; 20(6):363–374.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/ [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. <i>Br. Med. J.</i> 1965; 1(5448):1467–1470.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14288084/ [doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467]
19.	Wang K, Wei Chen, Yu-Sen Zhou, Jian-Qi Lian, Zheng Zhang, Peng Du, Li Gong, Yang Zhang, Hong-Yong Cui, Jie-Jie Geng, Bin Wang, Xiu-Xuan Sun, Chun-Fu Wang, Xu Yang, Peng Lin, Yong-Qiang Deng, Ding Wei, Xiang-Min Yang,		https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1 [doi.org/10.1101/2020.03.14.988345]

	Yu-Meng Zhu, Kui Zhang, Zhao-Hui Zheng, Jin-Lin Miao, Ting Guo, Ying Shi, Jun Zhang, Ling Fu, Qing-Yi Wang, Huijie Bian, Ping Zhu, Zhi-Nan Chen. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. <i>BioRxiv.</i> – 2020.		
20.	Whiteside T.L., Herberman R.B. Role of human natural killer cells in health and disease. <i>Clin Diagnostic Lab Immunol.</i> 1994; 1(2):125–33.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496932/ [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. <i>Nature.</i> 2020; 579(7798):270–273.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/ [doi: 10.1038/s41586-020-2012-7]
22.	Zhou Y., Jiang S., Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine HHS Public Access. <i>Expert Rev Vaccines.</i> 2018; 17(8):677–686.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058403/ [doi:10.1080/14760584.2018.1506702]