

ДИНАМИКА ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ИНФИЦИРОВАНИИ SARS-CoV-2 И/ИЛИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ВАКЦИНОЙ «СПУТНИК V»

Иванов А.В.^{1,2,3}, Уварова М.А.¹, Фролов К.Б.³, Семенова Е.В.⁴

¹ Северо-Западный центр доказательной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

Резюме. Всесторонний анализ адаптивного иммунного ответа на SARS-CoV-2 имеет решающее значение для эпидемиологического мониторинга, отслеживания этапов формирования популяционного иммунитета и стратегий вакцинации. Понимание различий между иммунитетом, индуцированным конкретной вакциной, и иммунитетом, сформировавшимся в результате перенесенного COVID-19, — более частная задача в рамках этой проблемы. Кроме того, несомненный интерес представляет оценка влияния повторяющейся антигенной стимуляции на иммунологическую защиту от SARS-CoV-2.

Целью данной работы является сравнительный анализ развития гуморального иммунитета (анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулины А и G) после естественной инфекции SARS-CoV-2 и/или после вакцинации антиковидной отечественной вакциной «Спутник V».

В исследовании приняли участие 36 добровольцев, из которых 21 человек перенес COVID-19, а затем, спустя ~8-10 месяцев, был вакцинирован (группа 1). У 15 первично вакцинированных человек предшествующее инфицирование SARS-CoV-2 было исключено с помощью периодически проводимых ПЦР- и серологических тестов (группа 2).

Интенсивность гуморального иммунного ответа при первичном естественном заражении корона-вирусной инфекцией и в результате индукции адаптивного иммунитета против SARS-CoV-2 посредством вакцинации вакциной «Спутник V» совпадает в обеих группах. Однако усредненные максимальные значения анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG и скорость развития гуморального иммунного ответа после вакцинации значительно отличаются у ранее болевших COVID-19 и ранее не инфицированных SARS-CoV-2 людей. Мы получили статистически значимые различия между двумя группами участ-

Адрес для переписки:

Иванов Андрей Владимирович
Северо-Западный центр доказательной медицины
196247, Россия, Санкт-Петербург,
Пулковское шоссе, 28а.
Тел.: 8 (931) 360-58-52.
Факс: 8 (812) 625-25-25.
E-mail: gostyatin@gmail.com

Address for correspondence:

Andrei V. Ivanov
North-West Centre for Evidence-Based Medicine
28a Pulkovskoe Highway
St. Petersburg
196247 Russian Federation
Phone: +7 (931) 360-58-52.
Fax: +7 (812) 625-25-25.
E-mail: gostyatin@gmail.com

Образец цитирования:

А.В. Иванов, М.А. Уварова, К.Б. Фролов, Е.В. Семенова
«Динамика гуморального иммунитета при
естественном инфицировании SARS-CoV-2 и/или после
вакцинации вакциной “Спутник V”» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 6. С. 1291-1300.
doi: 10.15789/1563-0625-DOH-2919

© Иванов А.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Ivanov, M.A. Uvarova, K.B. Frolov, E.V. Semenova
“Dynamics of humoral immunity during natural SARS-
CoV-2 infection and/or after vaccination with the ‘Sputnik
V’ vaccine”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 6, pp. 1291-1300.
doi: 10.15789/1563-0625-DOH-2919

© Ivanov A.V. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DOH-2919

ников по t-критерию Стьюдента при сравнении усредненных максимальных уровней IgA после вакцинации ($p < 0,05$). Для IgG эти различия несколько меньше.

В первой группе усредненные максимальные значения уровней специфических IgA и IgG после естественного инфицирования SARS-CoV-2 и после последующей вакцинации различаются более чем в 2 раза. Временной интервал, за который уровень антител в крови достигал максимальных значений после вакцинации у ранее перенесших COVID-19 людей, оказался существенно меньшим, чем у ранее не сталкивавшихся с инфекцией SARS-CoV-2 людей. А по времени развития антительного ответа IgG после вакцинации и в случае диагностированного COVID-19 в первой группе мы получили статистически значимое различие по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Таким образом, у людей с предшествующей естественной инфекцией развивается более быстрый, сильный и устойчивый ответ на вакцину «Спутник V», чем у не инфицированных ранее лиц.

Ключевые слова: анти-SARS-CoV-2 антитела, вакцинация, вакцина «Спутник V», гуморальный иммунитет, коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19

DYNAMICS OF HUMORAL IMMUNITY DURING NATURAL SARS-CoV-2 INFECTION AND/OR AFTER VACCINATION WITH THE “SPUTNIK V” VACCINE

Ivanov A.V.^{a, b, c}, Uvarova M.A.^a, Frolov K.B.^c, Semenova E.V.^d

^a North-West Centre for Evidence-Based Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b N. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^d B. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, NRC Kurchatov Institute, Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

Abstract. Comprehensive analysis of adaptive immune response to SARS-CoV-2 is critical for epidemiological monitoring, as well as for tracking immune response stages and vaccination strategies. Understanding the differences between immunity formed after COVID-19 infection and vaccine-induced immunity is a specific task within this problem. Moreover, the obvious task is to assess the effect of repeated antigenic stimulation on immunological defense against SARS-CoV-2. The aim of present study was a comparative analysis of humoral immunity (anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG) developing after natural infection with SARS-CoV-2 and/or after vaccination with anti-COVID vaccine “Sputnik V”. The study involved 36 volunteers. 21 of them had COVID-19 and were vaccinated 8-10 months later (group 1). In 15 primarily vaccinated persons, previous SARS-CoV-2 infection was excluded by means of regular PCR screening and serological testing (group 2). Results: Intensity of humoral immune response to the primary natural SARS-CoV-2 infection and similar indexes of antiviral adaptive immunity after vaccination with “Sputnik V” vaccine were similar in both groups. However, both maximal values of anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG and the rates of post-vaccination humoral immune response differed significantly between the persons who have previously had COVID-19 and those who have not previously been infected with SARS-CoV-2. We've got statistically significant differences between two groups of participants using Student's t test comparing the average maximum IgA levels after vaccination ($p < 0.05$). For IgG levels, these differences are less pronounced. In the first group, the average maximal values of specific IgA and IgG levels after natural infection with SARS-CoV-2 and after subsequent vaccination differed by more than 2 times. The time intervals for reaching maximal antibody levels after vaccination proved to be significantly shorter in the subjects who had a story of COVID-19, than in persons who did not report a clinical COVID-19 infection. Concerning the terms of arising IgG antibody response after vaccination versus cases of COVID-19 in the first group, we obtained a statistically significant difference by the Student's t-test ($p < 0.05$). Hence, the persons with a previous natural COVID-19 infection develop a faster, stronger and more durable response to the “Sputnik V” vaccine than the subjects who had no such infection in their history.

Keywords: SARS-CoV-2, infection, vaccine, Sputnik V, humoral immunity

Введение

Одно из стратегических направлений в борьбе с вирусной пандемией — разработка и внедрение специфических вакцин. Эффективные вакцины против COVID-19 на различных платформах, индуцирующие образование анти-SARS-CoV-2 антител и демонстрирующие почти полную защиту от тяжелых форм заболевания и госпитализации, были созданы в рекордно короткие сроки во многих странах [3]. При этом как для оптимизации программ вакцинации против COVID-19, так и для общественного здравоохранения в целом важно понимание различий между иммунитетом, индуцированным конкретной вакциной, и иммунитетом, сформировавшимся в результате перенесенного COVID-19.

Сохранение более года защитного гуморального иммунитета, вызванного коронавирусами предыдущих поколений и другими острыми вирусными инфекциями, считается нормой. Адаптивный иммунитет к SARS-CoV-2, за некоторыми исключениями, будет развиваться и затухать аналогичным образом [2]. После инфицирования SARS-CoV-2, как правило, формируется устойчивый пул специфических антител, и риск повторного заражения существенно снижается [3, 10].

Появляющиеся в последнее время публикации позволяют предположить, что антитела, индуцированные антиковидными вакцинами, в значительной степени напоминают антитела, индуцированные естественной инфекцией [3]. При этом у людей с предшествующей естественной инфекцией SARS-CoV-2 развивается более быстрый и устойчивый ответ на мРНК-вакцины против COVID-19, чем у неинфицированных ранее лиц [3, 4, 6, 13, 16]. Показано, что после перенесенного даже в легкой форме COVID-19 достаточно введения только первой дозы двухкомпонентных мРНК-вакцин для достижения мощного иммунного ответа [3, 6, 16]. При этом людям, ранее не инфицированным SARS-CoV-2, требуются как первичные, так и бустерные инъекции для получения высоких титров антител [16].

Наше исследование посвящено долгосрочному мониторингу развития и затухания гуморального звена адаптивного иммунитета после вакцинации отечественной антиковидной вакциной на основе аденовирусного вектора «Спутник V» у людей, не инфицированных ранее SARS-CoV-2, и у людей, перенесших COVID-19 за несколько месяцев до вакцинации, и сравнительному анализу этих показателей.

Материалы и методы

Участники проекта

В исследовании приняли участие 36 добровольцев из числа 180 участников масштабного проекта по изучению особенностей гуморального иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2, продолжавшемся почти 2 года (с мая 2020 по апрель 2022) в клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург) [1, 7, 8]. Из них 21 человек до вакцинации перенес COVID-19, а у 15 человек предшествующее инфицирование SARS-CoV-2 было исключено с помощью периодически проводимых ПЦР- и серологических тестов. Средний период времени между положительным ПЦР-тестом, подтверждающим инфекцию SARS-CoV-2, и введением первой дозы вакцины составил $8,33 \pm 2,46$ месяца. Один человек (женщина 28 лет) с диагностированным COVID-19 впоследствии прошла вакцинацию дважды (через 11 месяцев после постановки диагноза и через 6 месяцев после получения первого компонента первой вакцинации).

Все участники вакцинировались вакциной «Спутник V» (АО «Биокад», Санкт-Петербург). «Спутник V» (регистрационное наименование — Gam-COVID-Vac; регистрационное свидетельство № ЛП-006395 от 11.08.2020, выданное Министерством Здравоохранения РФ) — комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [9], разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи (Москва) на основе аденовирусного вектора со встроенным в него фрагментом генетического материала SARS-CoV-2, несущим информацию о структуре S-белка шипа вируса. Препарат состоит из двух компонентов (технология «гетерологический прайм-буст», в состав которых входят рекомбинантные аденовирусные векторы на основе двух различающихся сборок аденовируса человека. Второй компонент вакцины «Спутник V» вводится на 21-й день после введения первой дозы.

Вакцинацию проводили в августе-сентябре 2021 г. Уровни анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов А и G в первые дни после вакцинации определяли с интервалом 3-4 дня (не менее 3 измерений), затем с интервалом 10-12 дней (не менее 2 измерений), в дальнейшем — через каждые 14-20 дней с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) или иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛ).

Вакцина хорошо переносилась всеми участниками исследования, без существенной разницы в частоте связанных с вакцинацией побочных эффектов.

Заявление о соблюдении этических норм и стандартов работы с человеческим биоматериалом

Авторы заявляют, что использование человеческого биологического материала (кровь и смывы со слизистых оболочек носа и горла) было одобрено Комитетом по биомедицинской этике клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета 16.07.2020 № 07/20. Все измерения проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 1975 года. Все участники исследования заполнили и подписали информированное согласие на участие в этом исследовательском проекте и на публикацию результатов. Все данные обезличены.

Генетический анализ

Анализ наличия РНК вируса SARS-CoV-2 проводился из смывов со слизистых оболочек носа и зева методом ПЦР в реальном времени. Использовалась полностью автоматическая платформа Cobas 6800 и реагенты производства Roche (Швейцария). Все реакции проводились в соответствии с инструкцией изготовителя.

Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) с использованием рекомбинантного S1 домена гликопротеина шипа SARS-CoV-2 в качестве антигена для количественного определения анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG проводился с помощью наборов реагентов Euroimmun (Германия). Венозная кровь забиралась натощак с использованием вакуумных пробирок с активатором свертывания и гелем Lind-Vac (Эстония). Применялись автоматический микропланшетный вошер HydroFlex, ридер Infinite F50 и программное обеспечение Magelan (Tecan, Швейцария).

Евроиммун рекомендует интерпретировать результаты следующим образом: ratio менее 0,8 — отрицательно как для IgA, так и для IgG. Ratio рассчитывается по следующей формуле: экстинкция контрольной пробы или образца пациента/экстинкция калибратора.

Иммунохемилюминесцентный анализ

Иммунохемилюминесцентные исследования для количественного определения анти-SARS-CoV-2 IgG проводился с помощью наборов реагентов SARS-CoV-2 IgG II Quant Abbott (Ирландия). Для оценки уровня специфических антител применялся иммунохимический автоматический

анализатор Architect i2000SR (Abbott, США) с собственным программным обеспечением. Результаты измерений представлены в виде условных единиц Arbitrary Unit на мл (AU/mL). Для пересчета в ratio применялась формула Иванова—Крышени для унификации данных Euroimmun и Abbott [7].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных статистических функций электронных таблиц Microsoft Excel 2007 (статистический пакет Microsoft Office 97 для Windows, Редмонд, США) и онлайн-калькулятора для расчета статистических критериев «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Сравнение между группами проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

В нашем исследовании, посвященном сравнительному анализу развития гуморального иммунитета после COVID-19 и/или после вакцинации вакциной «Спутник V», приняли участие 2 группы добровольцев. В первую группу вошел 21 человек, вакцинированные спустя 8-10 месяцев после диагностированного COVID-19. У участников исследования из 1-ой группы подтверждено наличие устойчивого гуморального иммунного ответа после перенесенного заболевания.

Вторую группу составили 15 людей, с отрицательным гуморальным иммунным ответом на новый коронавирус SARS-CoV-2 и с отрицательными результатами ПЦР-тестов за предшествующий вакцинации период наблюдения с апреля 2020 года по август-сентябрь 2021 года.

По гендерному составу и возрастным характеристикам эти 2 группы очень близки. В состав 1-ой группы (вакцинированные после болезни) вошли 12 мужчин и 9 женщин, средний возраст для мужчин $35,75 \pm 5,5$ года, для женщин $34 \pm 9,89$ года; 2-ой группы (здоровые люди) — 8 мужчин и 7 женщин, средний возраст для мужчин 32 ± 6 лет, для женщин $33,43 \pm 5,03$ года.

На рисунке 1 приведены характерные примеры развития и затухания гуморального иммунного ответа после вакцинирования «Спутник V» для представителей обеих групп.

В таблице 1 представлены сравнительные данные максимальных уровней анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов классов IgA и IgG и усредненные времена достижения этих максимумов, полученные в случаях естественного инфициро-

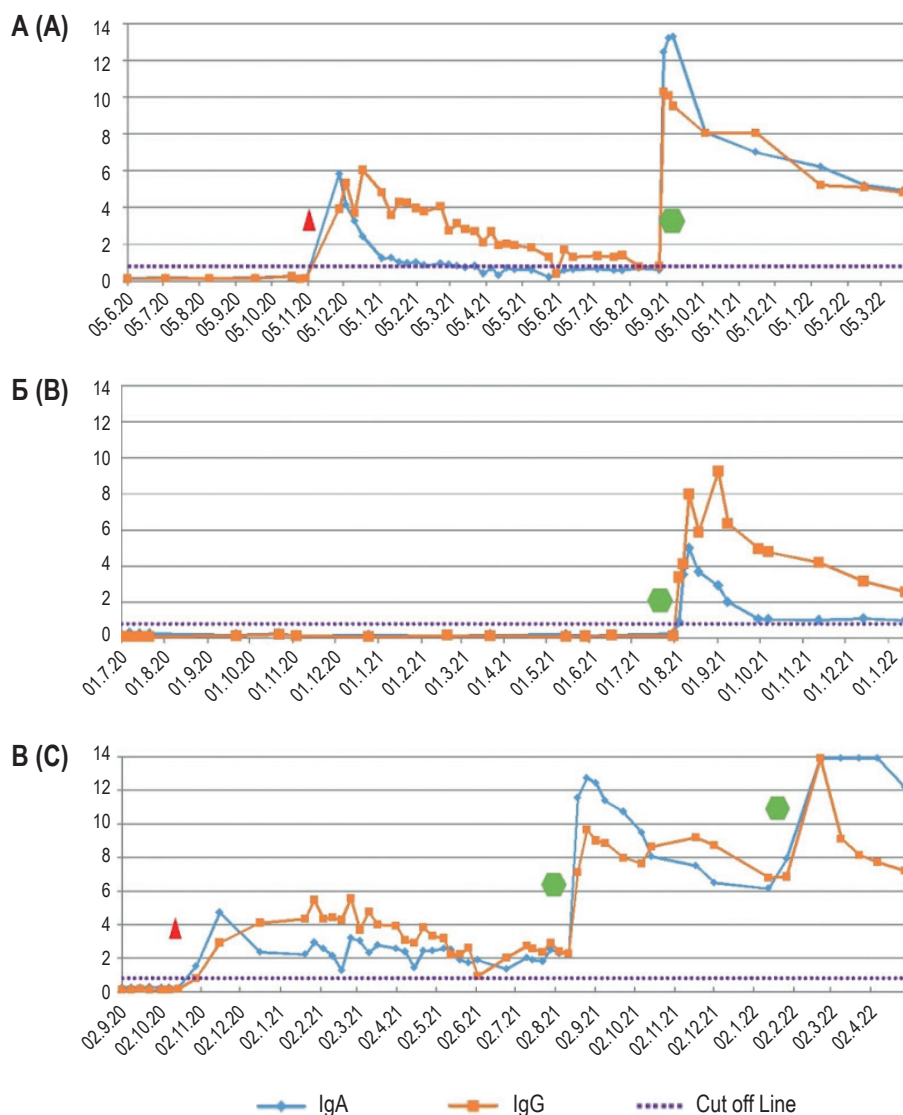


Рисунок 1. Примеры развития и затухания гуморального иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 после вакцинирования «Спутником V»

Примечание. А – характерный пример динамики уровней специфических IgA и IgG у участника проекта, перенесшего COVID-19 и вакцинированного спустя 10 месяцев после первичного подтверждения инфекции SARS-CoV-2 с помощью ПЦР-теста. Б – пример динамики уровней анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG у участника проекта, не инфицированного новым коронавирусом до вакцинации. В – пример динамики уровней анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG у участника проекта, перенесшего COVID-19 и вакцинированного дважды. Первый раз спустя 10 месяцев после первичного подтверждения инфекции SARS-CoV-2 с помощью ПЦР-теста и второй раз спустя 6 месяцев после первой вакцинации. После второй вакцинации уровень IgA превышает верхний предел тест-системы. По оси абсцисс – даты проведения анализов; по оси ординат – ratio иммуноглобулинов. Синие значки – IgA, красные значки – IgG. Красный треугольник – дата подтверждения заболевания COVID-19 с помощью ПЦР-теста. Зеленый гексагон – дата введения первой дозы вакцины «Спутник V». Пунктирная линия – линия отсечки нормальных показателей уровней специфических иммуноглобулинов.

Figure 1. Development and extinction examples of humoral immune response to SARS-CoV-2 infection after vaccination with “Sputnik V”

Note. A is a typical example of specific IgA and IgG levels dynamics in a project participant who had COVID-19 and was vaccinated 10 months after the initial confirmation of SARS-CoV-2 infection using a PCR test. B is an example of anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG levels dynamics in a project participant who was not infected with the new coronavirus before vaccination. C is an example of anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG levels dynamics in a project participant who had COVID-19 and was vaccinated twice. The first time it was 10 months after the initial confirmation of SARS-CoV-2 infection using a PCR test and the second time it was 6 months after the first vaccination. After the second vaccination the IgA level exceeds the test system upper limit. The abscissa shows the dates of tests; the ordinate is Ig ratio. Blue icons are IgA, red icons are IgG. The red triangle is the date of COVID-19 disease confirmation using a PCR test. The green hexagon is the date of “Sputnik V” vaccine first dose administration. The dotted line is the cut-off line for normal levels of specific Ig.

ТАБЛИЦА 1. МАКСИМАЛЬНЫЕ УРОВНИ АНТИ-SARS-CoV-2 IgA и IgG и УСРЕДНЕННЫЕ ВРЕМЕНА ДОСТИЖЕНИЯ ЭТИХ МАКСИМУМОВ В СЛУЧАЯХ ЕСТЕСТВЕННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ КОРОНАВИРУСОМ (ПЕРЕНЕСЕННЫЙ COVID-19) И/ИЛИ ВАКЦИНАЦИИ ВАКЦИНОЙ «СПУТНИК V»

TABLE 1. ANTI-SARS-CoV-2 IgA AND IgG MAXIMUM LEVELS AND AVERAGE TIMES TO REACH THESE MAXIMUM LEVELS OBTAINED IN CASES OF NATURAL INFECTION WITH CORONAVIRUS (COVID-19) AND/OR "SPUTNIC V" VACCINATION

	Заболевание COVID-19 COVID-19 illness cases				Вакцинация «Спутник V» "Sputnic V" vaccination				Отношение максимальных уровней антител Ratio of maximum antibody levels	
	IgA		IgG		IgA		IgG		IgA	IgG
	ratio	Время, дни Time, days	ratio	Время, дни Time, days	ratio	Время, дни Time, days	ratio	Время, дни Time, days	ratio	ratio
Переболевшие COVID-19 пациенты COVID-19 recovered patients n = 21	7,08 ± 3,19	17,4 ± 2,5	5,30 ± 2,19	41,80 ± 12,88 a	13,45 ± 1,35 b	12,10 ± 3,68	9,43 ± 2,71	11,90 ± 3,91 a1	2,33 ± 1,21	2,05 ± 0,76
Вакцинированные здоровые люди Vaccinated healthy people n = 15					6,42 ± 1,78 b1	8,00 ± 0,82	7,53 ± 1,32	15,75 ± 5,38		

Примечание. a, a1; b, b1 $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

Note. a, a1; b, b1 $p < 0.05$ by Student's t-test.

вания коронавирусом (перенесенный COVID-19) и/или вакцинации.

Точка начала мониторинга уровней анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов в случае болезни — дата первого положительного ПЦР-теста, в случае вакцинации — дата введения первого компонента вакцины. Анализировалось 3 варианта развития гуморального иммунного ответа: заболевание, вакцинация людей, ранее переболевших COVID-19, и вакцинация людей, ранее не болевших COVID-19.

Как видно из представленных данных, усредненные максимальные значения анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG и скорость развития гуморального иммунного ответа после вакцинации значительно отличаются у ранее болевших COVID-19 и ранее не инфицированных SARS-CoV-2 людей.

Для IgA максимальный зафиксированный уровень ratio для вакцинированных участников проекта после перенесенного COVID-19 более чем в 2 раза (13,45 против 6,42) превышает этот показатель для вакцинированных доноров, ранее не болевших COVID-19. Мы получили статистически значимые различия между двумя группами

по t-критерию Стьюдента при сравнении усредненных максимальных уровней IgA после вакцинации ($p = 0,003489$; $p < 0,05$). Для IgG эти различия несколько меньше (9,43 против 7,53).

Усредненные максимальные значения уровней специфических IgA и IgG после естественного инфицирования SARS-CoV-2 и после вакцинации в группе ранее не болевших COVID-19 доноров различаются незначительно (7,08 против 6,42 для IgA и 5,3 против 7,53 для IgG). Т.е. интенсивность гуморального иммунного ответа при первичном естественном заражении коронавирусом и в результате индукции адаптивного иммунитета против SARS-CoV-2 посредством вакцинации вакциной «Спутник V» совпадает в обеих группах.

В первой группе усредненные максимальные значения уровней специфических IgA и IgG после естественного инфицирования SARS-CoV-2 и после последующей вакцинации различаются более чем в 2 раза. По-видимому, это свидетельствует о значительном усилении антителого ответа после вторичного контакта с SARS-CoV-2.

Среднее время, за которое уровень антител в крови достигал максимальных значений по-

сле вакцинации у ранее перенесших COVID-19 людей, оказалось менее продолжительным, чем у ранее не сталкивавшихся с инфекцией SARS-CoV-2 людей (12,1 против 8 дней для IgA и 11,9 против 15,75 дня для IgG). При этом в обеих группах максимальное значение анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов А и G после вакцинации первым компонентом достигается до введения второй дозы вакцины.

Еще большая разница по этому показателю (усредненное время, за которое достигнут максимальный уровень специфических иммуноглобулинов) наблюдается при сравнении данных в первой группе в случае первичного заболевания COVID-19 и вакцинации после перенесенного заболевания. Обращает на себя внимание разница в скорости нарастания антительного ответа IgG. После вакцинации ранее перенесших COVID-19 людей максимальное значение уровня IgG достигается за 11,9 дня против 41,8 дня при естественном инфицировании SARS-CoV-2. Это статистически значимое различие по t-критерию Стьюдента ($p = 0,032204$; $p < 0,05$).

Несомненный интерес представляют результаты мониторинга уровней специфических иммуноглобулинов единственного участника проекта, который после перенесенного COVID-19 прошел вакцинацию дважды (через 11 месяцев после постановки диагноза и через 6 месяцев после получения первого компонента первой вакцинации). Это женщина 28 лет, которая была отнесена нами к группе с характерной для вирусных инфекций динамикой гуморального иммунного ответа. Период времени до достижения максимальных уровней антител:

- при COVID-19 — для IgA — 26 дней, для IgG — 34 дня;
- при первой вакцинации — для IgA и IgG — 9 дней;
- при второй вакцинации — для IgA и IgG — 4 дня.

Т. е. с каждым новым случаем столкновения с генетическим материалом коронавируса иммунная реакция организма становится все более стремительной, что подтверждает сохранение иммунологической памяти SARS-CoV-2 [4]. Соотношение максимальных уровней антител при COVID-19 и после первой вакцинации — для IgA = 2,69, для IgG = 1,76; при COVID-19 и после второй вакцинации — для IgA = 2,95, для IgG = 2,59; после первой и второй вакцинации — для IgA = 1,09, для IgG = 1,47. Видно, что при повторных контактах с SARS-CoV-2 происходит постепенное усиление гуморального ответа, в дальнейшем, по-видимому, выходящее на плато

по максимальным значениям антительного ответа. Кроме того, если при естественной инфекции по прошествии 6 месяцев после постановки диагноза COVID-19 мы фиксировали существенное снижение уровней анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG, то после первой вакцинации эти показатели все еще оставались на высоком уровне.

Обсуждение

Сегодня нет ясного понимания различий между иммунитетом, индуцированным вакциной, и иммунитетом в результате естественного инфицирования SARS-CoV-2, отсутствует консолидированное мнение относительно продолжительности действия эффекта вакцинации для не сталкивавшихся ранее с инфекцией новым коронавирусом людей и людей, перенесших COVID-19.

Основываясь на результатах нашего исследования, можно сделать вывод, что вакцинация вакциной «Спутник V» после перенесенного COVID-19 вызывает более сильный и, по-видимому, более длительный антительный ответ по сравнению с иммунной реакцией на вакцинацию у ранее не болевших COVID-19 людей. При этом гуморальный иммунный ответ нарастает значительно быстрее после вакцинации в обеих группах (у не инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 до вакцинации участников проекта и у участников проекта, перенесших COVID-19 до вакцинации) по сравнению со скоростью развития в результате естественного инфицирования, и максимальные значения уровней анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов А и G достигаются еще до введения второй дозы вакцины. Т. е. с каждым новым случаем столкновения с генетическим материалом коронавируса иммунная реакция организма становится все более стремительной.

Следует отметить, что интенсивность гуморального иммунного ответа при первичном естественном заражении коронавирусной инфекцией и в результате индукции адаптивного иммунитета против SARS-CoV-2 посредством вакцинации вакциной «Спутник V» совпадает в обеих группах. При этом усредненные максимальные значения и скорость развития гуморального иммунного ответа после вакцинации значительно отличаются у ранее болевших COVID-19 и ранее не инфицированных SARS-CoV-2 людей. Значения максимальных уровней как IgA, так и IgG после вакцинации в первой группе более чем в 2 раза превышали эти показатели вследствие естественного инфицирования (табл. 1). Кроме того, если при естественной инфекции по прошествии

6 месяцев после постановки диагноза COVID-19 мы фиксировали существенное снижение уровней анти-SARS-CoV-2 IgA и IgG, то после первой вакцинации эти показатели все еще оставались на высоком уровне. В случае повторного вакцинирования после перенесенного COVID-19 максимальные значения уровней специфических иммуноглобулинов еще увеличивались относительно уровней после первой вакцинации, но уже не так существенно (рис. 1B).

Быстрый и устойчивый ответ специфических антител на вакцинацию подтверждает сохранение иммунологической памяти SARS-CoV-2 [4].

Недавние исследования мРНК-вакцин Pfizer/BioNTech и Moderna против COVID-19 также показали более высокие титры антител у вакцинированных с предшествующей инфекцией, чем у не сталкивавшихся до вакцинации с SARS-CoV-2 людей [6, 11, 12, 14]. Однако существуют и противоположные мнения, согласно которым перенесенный COVID-19 способствует формированию более интенсивного и более динамичного, по сравнению с первичной вакцинацией, гуморального иммунного ответа, особенно у людей с тяжелой формой заболевания [16]. При этом бустерная вакцинация индуцирует значительно более высокие титры нейтрализующих антител и, вероятно, более устойчивый по сравнению с COVID-19 антительный ответ. Важно, что все исследователи сходятся в главном, подтверждая эффективность вакцинации, а также предполагая, что вакцинация обеспечивает большую защиту от SARS-CoV-2 по сравнению с иммунными последствиями COVID-19. Кроме того, зафиксирована положительная корреляция между уровнем анти-S-RBD IgG и количеством клонов Т-клеток, специфичных для белка SARS-CoV-2S, у вакцинированных вакциной BNT162b2 людей, что подтверждает представление о параллельной мобилизации обоих звеньев адаптивного иммунитета (гуморального и клеточного), опосредованной вакцинацией [16].

В связи с этим обращает на себя внимание существенное уменьшение времени достижения максимальных уровней анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов после вакцинации по сравнению со временем развития гуморального иммунного ответа при естественном инфицировании (табл. 1). Причем если для не сталкивавшихся с инфекцией SARS-CoV-2 людей из 2-й группы и людей из первой группы с ранее диагностированным COVID-19 значения этих параметров после введения первого компонента вакцины близки, то для вакцинированных участников проекта из 1-й группы мы фиксируем большее расхождение

для IgA и статистически значимое различие ($p < 0,05$) для IgG.

Наши результаты согласуются с результатами аналогичных исследований, продемонстрировавших, что у всех людей с ранее существовавшим иммунитетом через неделю после введения первой дозы мРНК-вакцины BNT162b2 наблюдалось быстрое увеличение плазменных IgG против RBD SARS-CoV-2 [16]. Кроме того, у ранее инфицированных лиц титры антител через 7 дней после введения первой дозы вакцины существенно не отличались от титров, наблюдаемых у ранее не инфицированных людей через 7 дней после введения второй дозы вакцины, что позволяет предположить достаточность одной дозы вакцины для эффективного иммунного ответа у людей с ранее диагностированным COVID-19 [6]. Отметим, что в представленной нами работе пиковые уровни уровней анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов А и G достигаются еще до введения второй дозы вакцины «Спутник V» в обеих группах вакцинированных, что согласуется с данными других авторов для мРНК-вакцины Pfizer/BioNTech [4, 15]. Т. е. существенная иммунная защита, вероятно, срабатывает уже после первой инъекции, независимо от платформы, на основе которой разработана та или иная вакцина, предполагая, что вторая доза может быть введена здоровым людям молодого/среднего возраста (например, < 65 лет) через несколько месяцев после первой прививки [15]. Действительно, многокомпонентные вакцины, например вакцины против вирусов гепатита, вируса папилломы человека и вируса кори (использующие разные вакцинные платформы), вводятся с интервалом в несколько месяцев или даже лет [5]. Однако, учитывая, что различные платформы вакцин по-разному воздействуют на иммунную систему, стратегия отсрочки введения второй дозы антиковидной вакцины потребует тщательно спланированных клинических испытаний.

Заключение

Резюмируя, повторяющаяся антигенная стимуляция усиливает иммунологическую защиту от SARS-CoV-2, однако эффективность вакцины будет снижаться по мере распространения вирусов, несущих мутации в ключевых эпитопах нейтрализующих антител, что позволит SARS-CoV-2 частично уклоняться от распознавания антител. Т. е. необходимо обновление вакцин, индуцирующих мощные иммунные ответы против новых штаммов коронавируса по аналогии с вакцинацией против сезонного гриппа [3].

Список литературы / References

1. Семенова Е.В., Павлюк В.В., Уварова М.А., Иванов А.В. Особенности гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19// Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 341-354. [Semenova E.V., Pavliuk V.V., Uvarova M.A., Ivanov A.V. Features of humoral immunity after COVID-19. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022. Vol. 24, no. 2, pp. 337-350. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-FOH-2452.
2. Baumgarth N., Nikolich-Zugich J., Lee F.E.-H., Bhattacharya D. Antibody responses to SARS-CoV-2: let's stick to known knowns. *J. Immunol.*, 2020, Vol. 205, no. 9, pp. 2342-2350.
3. Castro Dopico X., Ols S., Loré K., Karlsson Hedestam G.B. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J. Intern. Med.*, 2022, Vol. 291, no. 1, pp. 32-50.
4. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., Hastie K.M., Yu E.D., Faliti C.E., Grifoni A., Ramirez S.I., Haupt S., Frazier A., Nakao C., Rayaprolu V., Rawlings S.A., Peters B., Krammer F., Simon V., Saphire E.O., Smith D.M., Weiskopf D., Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021, Vol. 371, no. 6529, eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
5. Gallagher K.E., Kadokura E., Eckert L.O., Miyake S., Mounier-Jack S., Aldea M., Ross D.A., Watson-Jones D. Factors influencing completion of multi-dose vaccine schedules in adolescents: a systematic review. *BMC Public Health*, 2016, Vol. 16, 172. doi: 10.1186/s12889-016-2845-z.
6. Gobbi F., Buonfrate D., Moro L., Rodari P., Piubelli C., Caldrea S., Riccetti S., Sinigaglia A., Barzon L. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 3, 422. doi: 10.3390/v13030422.
7. Ivanov A., Kryshen E., Semenova E. Nonlinear interdependence of the results of measuring anti-SARS-CoV-2 IgG levels using Abbott and Euroimmun test systems. *J. Clin. Virol.*, 2023, Vol. 164, 105448. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105448.
8. Ivanov A., Semenova E. Long-term monitoring of the development and extinction of IgA and IgG responses to SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, pp. 5953-5960.
9. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., Grousova D.M., Erokhova A.S., Kovyrshina A.V., 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., Lubenets N.L., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Morozova L.F., Smolyarchuk E.A., Kryukov E.V., Babira V.F., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*, 2020, Vol. 396, no. 10255, pp. 887-897.
10. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E., Matthews P.C., Howarth A., Hatch S.B., Marsden B.D., Cox S., James T., Warren F., Peck L.J., Ritter T.G., de Toledo Z., Warren L., Axten D., Cornall R.J., Jones E.Y., Stuart D.I., Srean G., Ebner D., Hoosdally S., Chand M., Crook D.W., O'Donnell A.-M., Conlon C.P., Pouwels K.B., Walker A.S., Peto T.E.A., Hopkins S., Walker T.M., Jeffery K., Eyre D.W. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 384, no. 6, pp. 533-540.
11. Manisty C., Otter A.D., Treibel T.A., McKnight Á., Altmann D.M., Brooks T., Noursadeghi M., Boyton R.J., Semper A., Moon J.C. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10279, pp. 1057-1058.
12. Prendecki M., Clarke C., Brown J., Cox A., Gleeson S., Guckian M., Randell P., Dalla Pria A., Lightstone L., Xu X.-N., Barclay W., McAdoo S.P., Kelleher P., Willicombe M. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10280, pp. 1178-1181.
13. Rapaka R.R., Hammershaimb E.A., Neuzil K.M. Are some COVID vaccines better than others? Interpreting and comparing estimates of efficacy in trials of COVID-19 vaccines. *Clin. Infect. Dis.*, 2021. Vol. 74, no. 2, pp. 352-358.
14. Stamatatos L., Czartoski J., Wan Y.-H., Homad L.J., Rubin V., Glantz H., Neradilek M., Seydoux E., Jennewein M.F., MacCamy A.J., Feng J., Mize G., De Rosa S.C., Finzi A., Lemos M.P., Cohen K.W., Moodie Z., McElrath M.J., McGuire A.T. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*, 2021, Vol. 372, no. 6549, pp. 1413-1418.
15. Terpos E., Trougakos I.P., Apostolou F., Charitaki I., Sklirou A.D., Mavrianou N., Papanagnou E.D., Liacos C.I., Gumeni S., Rentziou G., Korompoki E., Papassotiriou I., Dimopoulos M.A. Age-dependent and gender-dependent antibody responses against SARS-CoV-2 in health workers and octogenarians after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. *Am. J. Hematol.*, 2021, Vol. 96, no. 7, pp. E257-E259. doi: 10.1002/ajh.26185.

16. Trougakos I.P., Terpos E., Zirou C., Sklirou A.D., Apostolakou F., Gumeni S., Charitaki I., Papanagnou E.D., Bagratuni T., Liacos C.I., Scorilas A., Korompoki E., Papassotiriou I., Kastritis E., Dimopoulos M.A. Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients. *BMC Med.*, 2021, Vol. 19, no. 1, 208. doi: 10.1186/s12916-021-02090-6.

Авторы:

Иванов А.В. — к.б.н., руководитель лаборатории трансляционной биомедицины, Северо-Западный центр доказательной медицины; биолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; доцент кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Уварова М.А. — биолог, Северо-Западный центр доказательной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Фролов К.Б. — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Семенова Е.В. — к.б.н., научный сотрудник отдела молекулярной и радиационной биологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

Authors:

Ivanov A.V., PhD (Biology), Head, Translation Biomedicine Laboratory, North-West Centre for Evidence-Based Medicine; Biologist, N. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University; Associate Professor, Medical Biology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Uvarova M.A., Biologist, North-West Centre for Evidence-Based Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Frolov K.B., PhD (Biology), Associate Professor, Medical Biology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Semenova E.V., PhD (Biology), Research Associate, Department of Molecular and Radiation Biology, B. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, NRC Kurchatov Institute, Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

Поступила 20.10.2023
Принята к печати 10.01.2024

Received 20.10.2023
Accepted 10.01.2024