

Определение антител класса G к SARS-CoV-2 после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V», НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи

Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина, Н. А. Бардышева, Н. М. Калинина, С. С. Алексанин

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Провели лабораторное обследование 83 человек после вакцинации против нового коронавируса с применением вакцины «Гам-КОВИД-Вак», НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи (Москва) с целью определения наличия поствакцинальных антител класса G к SARS-CoV-2. Использовали систему реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», г. Новосибирск). По данным производителя, система реагентов выявляет пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен, что обеспечивает специфичность этого метода для оценки поствакцинального иммунного ответа. В исследовании приняли участие 36 мужчин и 47 женщин, средний возраст участников составил $48,40 \pm 1,15$ года. Промежуточный анализ сыворотки крови 51 участника через 21 день после введения первой дозы вакцины показал наличие антитела IgG к SARS-CoV-2 у 45 (88,24%) человек. Через 42 дня у всех 83 (100%) человек обнаружили антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2. Целесообразно продолжить исследование для оценки динамики уровня поствакцинальных антител в течение 6 месяцев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антитела IgG к SARS-CoV-2, IgG, вакцина, «Гам-КОВИД-Вак», поствакцинальные антитела.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ и финансовая поддержка. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Determination of class G antibodies to SARS-CoV-2 after application of 'Gam-COVID-Vac' or 'Sputnik V' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamaleya

N. A. Alkhutova, N. A. Kovязина, N. A. Bardysheva, N. M. Kalinina, S. S. Alexanin

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

We conducted a laboratory examination of 83 people after vaccination against the new coronavirus with the use of the 'Gam-COVID-Vac' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamaleya (Moscow, Russia), in order to determine the presence of post-vaccination class G antibodies to SARS-CoV-2. The reagent system 'SARS-CoV-2-IgG – ELISA-BEST' (Vector-Best Co., Novosibirsk, Russia) was used. According to the manufacturer, the reagent system detects a pool of class G immunoglobulins synthesized to all antigenic determinants of protein S, including the RBD domain, which ensures the specificity of this method for assessing the post-vaccination immune response. The study involved 36 men and 47 women, with an average age of 48.40 ± 1.15 years. An interim analysis of the blood serum of 51 participants 21 days after the first dose of the vaccine showed the presence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in 45 (88.24%) people. After 42 days, all 83 (100%) people were found to have IgG antibodies to SARS-CoV-2 virus. It is advisable to continue the study to assess the dynamics of the level of postvaccinal antibodies for 6 months.

KEY WORDS: antibodies IgG to SARS-CoV-2, IgG, 'Gam-COVID-Vac' vaccine; postvaccinal antibodies.

CONFLICT OF INTEREST and financial support. The authors acknowledge that they have no conflicts of interest or financial support to report.

На момент написания статьи новой коронавирусной инфекцией в мире заболели 125 млн человек, выздоровели 71 млн умерли 2,75 млн человек. Первую дозу вакцины получил 26780 131 человек, что составляет 0,34% населения Земли. Полную вакцинацию прошли 92139 715 человек – всего лишь 1,18% всего населения [2]. Российская вакцина на основе аденовирусного вектора была зарегистрирована Министерством здравоохранения России 11 августа 2020 года и стала первой зарегистрированной вакциной против нового коронавируса SARS-CoV-2. Использование аденовирусов человека в качестве векторов считается безопасным, так как данные вирусы существуют в природе более тысячи лет и обычно вызывают ОРВИ или кишечную инфекцию. Использование векторной платформы на основе аденовирусов позволяет упростить и ускорить создание новых вакцин путем мо-

дификации исходного вектора – носителя с генетическим материалом от новых опасных для человека вирусов и получать вакцины в более короткие сроки. Человеческие аденовирусы считаются одними из самых простых для модификации в качестве векторов.

Функция вектора состоит в переносе генетического материала от вирусов в клетку человека. Так, из аденовируса – вектора был удален генетический материал, вызывающий развитие аденовирусной инфекции в организме человека, и встроена генетическая последовательность поверхностного гликопротеина S вируса SARS-CoV-2, несущая информацию о белке шипа коронавируса. Для обеспечения более длительного иммунитета российские ученые, создатели вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи), предложили использовать два разных типа аденовирусных векторов для первого

и второго этапов вакцинации с целью усиления и пролонгированного действия вакцины: векторы рекомбинантного аденовируса типа 26 (rAd26-S) и рекомбинантного аденовируса типа 5 (rAd5-S) [4].

Оба вектора содержат ген шипа коронавируса *SARS-CoV-2* (rAd26-S и rAd5-S). Есть сведения, что вакцины, созданные по такому принципу, вызывают сильный ответ со стороны иммунной системы человека [4]. Однако следует отметить, что протективный уровень антител класса G к *SARS-CoV-2* после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи) находится в процессе изучения. Считается, что встроенная в аденовирус-вектор последовательность белка вируса *SARS-CoV-2* не обладает патогенностью.

Цель исследования: оценить наличие поствакцинальных антител после применения двухдозовой вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи).

Материалы и методы

Представленные результаты получены в лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики ФГБУ «ВЦЭРМ имени А. М. Никитова» МЧС России. Мы провели лабораторное обследование сотрудников нашего центра до и после вакцинации против нового коронавируса с применением вакцины НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи, «Гам-КОВИД-Вак» с целью определения наличия поствакцинальных антител класса G к *SARS-CoV-2*. В исследовании приняли участие 83 человека, из них мужчин – 36, женщин – 47, средний возраст участников – $48,40 \pm 1,15$ года.

Вакцинации подлежали только участники, получившие отрицательный результат на наличие антител к *SARS-CoV-2* – IgG и *SARS-CoV-2* – IgM.

Вакцина вводилась дважды (по 0,5 мл доза) внутримышечно через 21-дневный интервал между первой и второй дозой. Обе дозы вакцины содержали ген полнотражного гликопротеина *SARS-CoV-2* S.

Двухвекторная вакцина от коронавируса

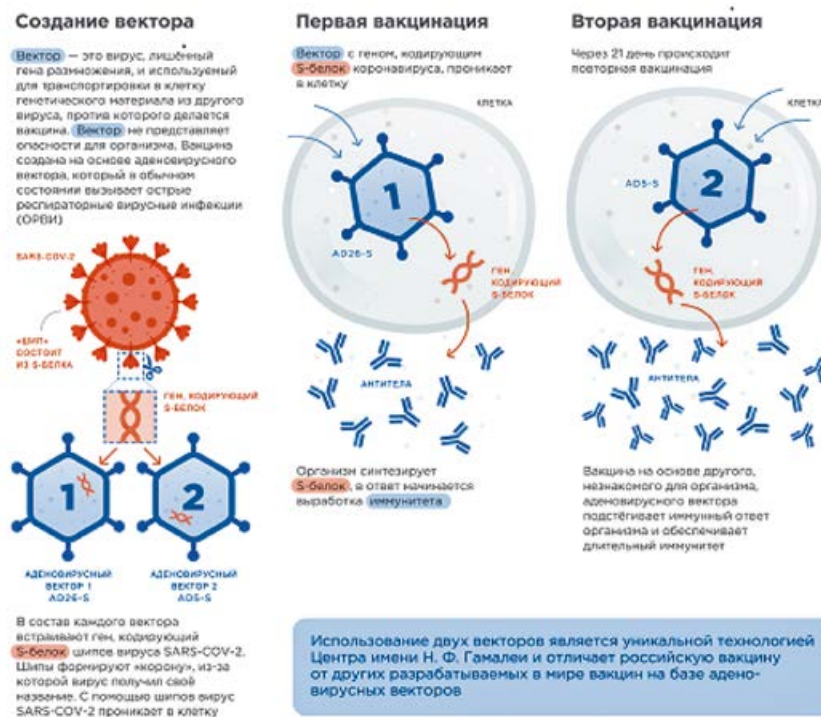


Рисунок 1. Строение двухвекторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи).

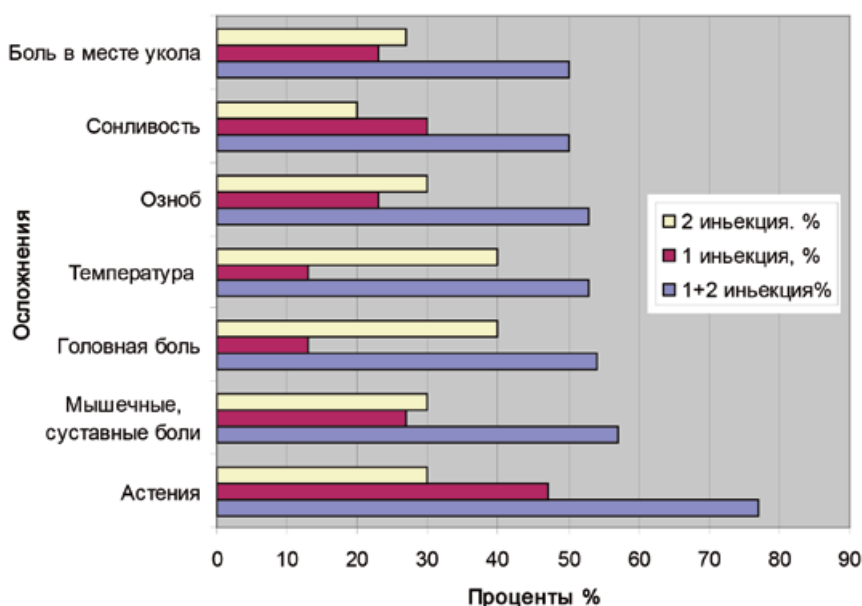


Рисунок 2. Частота встречаемости побочных эффектов после применения вакцины «Гам-Ковид-Вак».

30 человек предоставили дневники фиксации побочных эффектов после первой и второй дозы вакцины. Наиболее распространенными побочными явлениями (суммарно после введения первой и второй дозы вакцины) были: астения (77%), головная боль (54%), гипертермия (53%), мышечные боли (57%), боль в месте инъекции (50%), которые носили кратковременный характер и не зависели ни от пола, ни от возраста участников вакцинации.

Побочные явления присутствовали у большинства участников вакцинации как после введения первой дозы вакцины, так и после второго этапа вакцинации. Однако после введения второй дозы побочные эффекты отмечались чаще (рис. 2, 3).

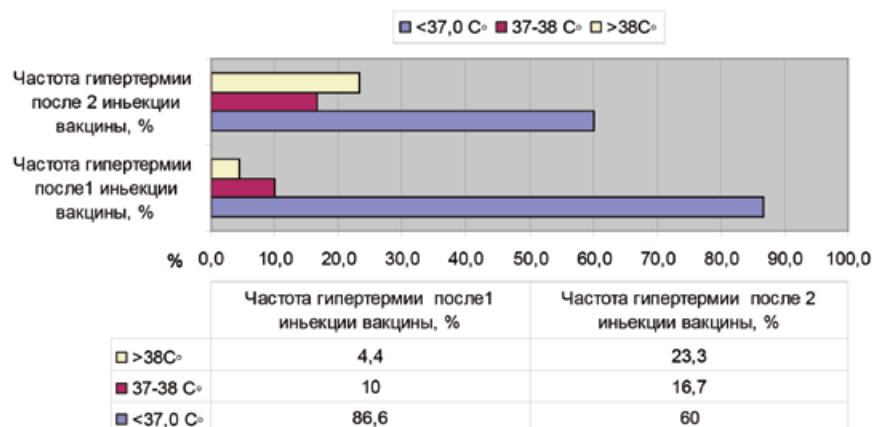


Рисунок 3. Частота встречаемости гипертермии после применения первой и второй дозы вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

Так, частота гипертермической реакции увеличилась с 14,4 до 40,0 % (рис. 3). Побочные явления длились в большинстве случаев от нескольких часов до суток и обращения за медицинской помощью не требовали.

Определение антител проводили с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение COVID-19...» в многочисленных исследованиях показано, что более 80 % вирус-нейтрализующих антител направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка *SARS-CoV-2*. При оценке напряженности поствакцинального протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа авторы рекомендуют определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD-антител) [1].

Производитель используемых нами систем реагентов (АО «Вектор-Бест») предоставил информацию о том, что в производстве реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» использовали рекомбинантный полноразмерный тримеризованный поверхностный гликопротеин S (Spike) вируса *SARS-CoV-2*, полученный с использованием эукариотической системы экспрессии. По данным производителя, система реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» выявляет пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен, что обуславливает специфичность этого метода для оценки поствакцинального иммунного ответа. Также производитель сообщает, что данная тест-система выявляет специфические антитела для оценки поствакцинального иммунного ответа при иммунизации вакцинными препаратами, основанными на различных технологиях (векторная, mRNA, инактивированная цельновирионная).

В сентябре 2020 года Национальный институт биологических стандартов и контроля (NIBSC, Великобритания) получил CE-марку и начал выпуск панели Anti-SARS-CoV-2, предназначенной для верификации серологических анализов на COVID-19. В нее включены 37 образцов плазмы крови: 23 из них получены от реконвалесцентов COVID-19 и 14 проб, не содержащих антител к SARS-CoV-2. Панель была охарактеризована 13 ведущими производителями средств медицинской диагностики *in vitro*. Специалисты АО «Вектор-Бест» провели сравнительную оценку качества наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» с помощью верификационной панели Anti-SARS-CoV-2 Verification panel for Serologi Assay, NIBSC code: 20/B770 и получили 100 %-ное совпадение трактовки 23 положительных (высокотитражных и низкотитражных) и 14 отрицательных образцов плазмы [3].

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Подготовка биоматериала проводилась в соответствии с инструкцией к системе реагентов.

Оценка результатов проводилась полуколичественным методом с использованием индекса позитивности (ИП), который рассчитывали математическим способом. Для этого сначала вычисляли критическое значение оптической плотности ($OP_{крит.}$) по формуле: $OP_{крит.} = OP_{ср.} K + 0,2$, а затем вычисляли индекс позитивности (ИП) по формуле $ИП = OP_{обр.} / OP_{крит.}$, где $OP_{обр.}$ – значение оптической плотности в лунке с контролем или анализируемым образцом. Результат

анализа считали положительным, если $ИП_{обр.} \geq 1,1$; считали отрицательным, если $ИП_{обр.} < 0,8$; результат признавался сомнительным, если $0,8 \leq ИП_{обр.} < 1,1$.

Диагностическая чувствительность выявления IgG к *SARS-CoV-2* – 100 % (интервал 95,7–100,0 % с доверительной вероятностью 95 %), диагностическая специфичность теста – 100 % (интервал 98,5–100,0 %, с доверительной вероятностью 95 %).

Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ». Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel 2000 и Statistica 7.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$, Me (M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 1-й и 3-й квартили [q]). Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Связи между исследованными показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

С декабря 2020 по конец февраля 2021 года 83 человека получили две дозы вакцины. Перед вакцинацией в сыворотке крови участников не было обнаружено антител, специфичных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен.

Промежуточный анализ сыворотки крови 51 участника через 21 день после введения первой дозы вакцины показал, что антитела IgG к *SARS-CoV-2* были выявлены у 45 (88,24 %) человек. Среднее значение ИП у всех (51) участников вакцинации составило $3,49 \pm 0,87$. У 4 (7,8 %) человек результат был сомнительным (И.П. = 0,88–0,99) и только у двоих – отрицательный (4,0 %). При распределении этой группы по полу обнаружили более низкие значения ИП у мужчин относительно женщин ($2,23 \pm 1,24$ и $4,45 \pm 1,14$ соответственно) (рис. 4). Хотя различия ИП в группах мужчин и женщин после первой дозы вакцины не достигли достоверности, обращает на себя внимание, что и медиана значений ИП у мужчин значительно

но ниже, чем в группе женщин (4,43 и 9,23 соответственно). При определении антител у участников в этих же группах через 42 дня после начала вакцинации значение индексов позитивности у мужчин и женщин было сопоставимо ($11,28 \pm 1,25$ и $11,55 \pm 0,49$ соответственно).

Через 42 дня после первой дозы вакцины у 83 человек провели определение антител IgG к вирусу SARS-CoV-2. Исследование сыворотки крови обследуемых показало наличие антител у всех 83 (100%) человек. Мы разделили участников вакцинации на пять возрастных групп (30–40, 41–50, 51–60 и более 60 лет). При стратификации этой группы, в зависимости от пола и возраста, обнаружили снижение продукции антител у мужчин с увеличением возраста (средний ИП = $14,4 \pm 2,07$ в группе 30–40 лет и средний ИП = $8,71 \pm 0,89$ в группе мужчин старше 60 лет). При делении группы по возрасту отметили, что в возрастных группах до 30–40 и 41–50 лет (смешанные, мужчины и женщины) ИП специфических антител IgG к SARS-CoV-2 имели более высокие значения, чем в группах участников вакцинации старше 50 лет.

Наибольшие значения ИП были обнаружены в группе женщин 41–50 лет и составили $16,55 \pm 0,27$ (рис. 5).

В целом промежуточный анализ через 42 дня после начала вакцинации показал высокую (100%) способность вакцины инициировать гуморальный ответ. У большинства мужчин и у женщин в возрасте от 30 лет и старше мы обнаружили высокие значения ИП специфических антител IgG к SARS-CoV-2.

В журнале *The Lancet Respiratory Medicine* 4 сентября 2020 года профессор экспериментальной медицины Имперского колледжа Лондона Питер Опеншоу усомнился, что высокий уровень иммунного ответа сам по себе гарантирует защиту от инфекции [5]. Однако необходимо отметить, что на данный момент ученые не пришли к единому мнению о длительности и напряженности иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции.

ВОЗ определила требования для вакцин COVID-19, которые включают: эффективность не менее 50 %, при-

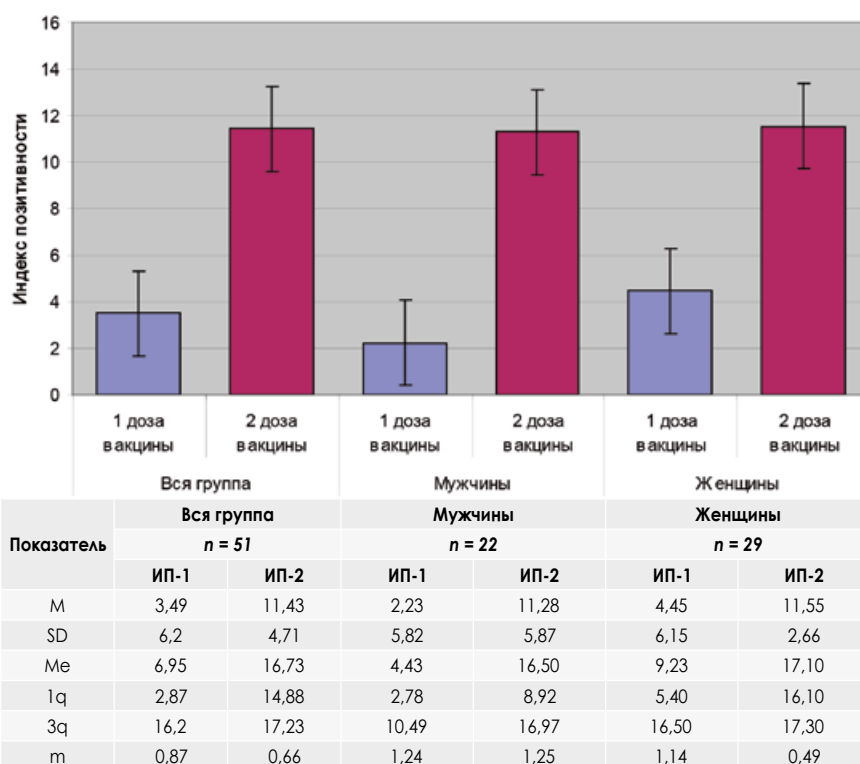


Рисунок 4. Индексы позитивности антител к SARS-CoV-IgG группам мужчин и женщин после применения первой и второй дозы вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

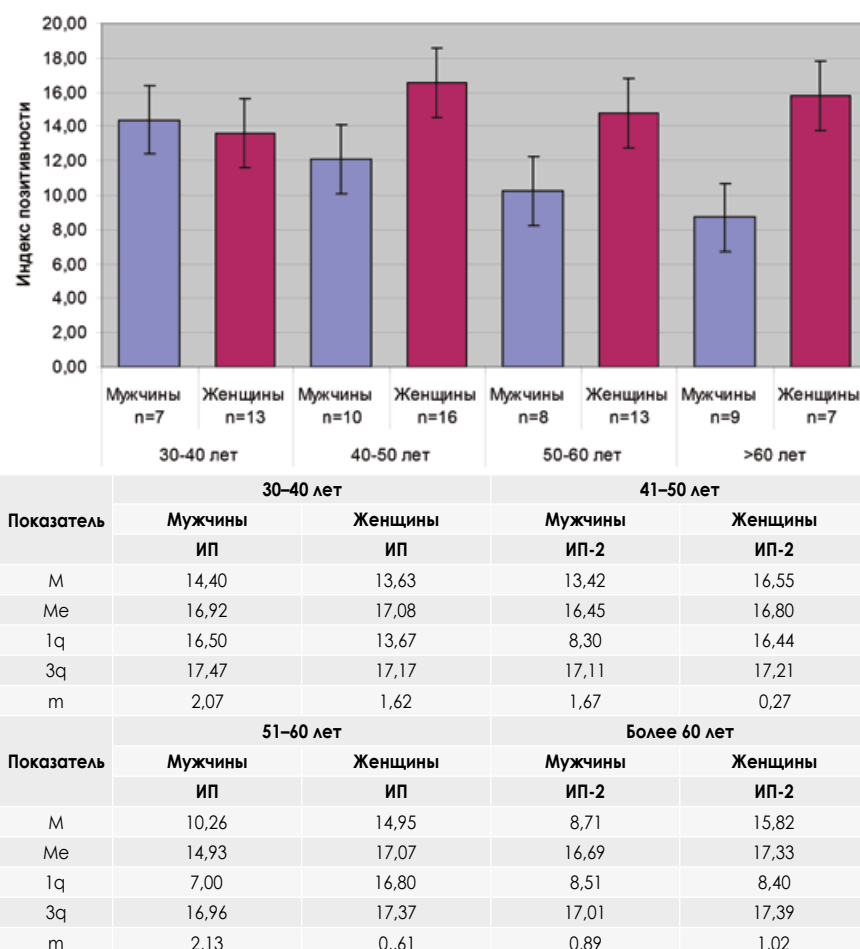


Рисунок 5. Индексы позитивности антител к SARS-CoV-IgG группам мужчин и женщин после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

годность для использования у пожилых людей, максимум двухдозовый режим введения и поддержание протективного иммунитета до 6 месяцев [4]. В нашем исследовании мы определили 100%-ное наличие антител (IgG) к SARS-CoV-2 у 83 человек через 42 дня после введения вакцины «Гам-КОВИД-Вак», НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи.

Выводы

Система реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) пригодна для определения антител после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи, Москва).

Вакцина «Гам-Ковид-Вак» или «Спутник V» на основе векторов рекомбинантных аденовирусов типа 26 (rAd26) и 5 (rAd5) показала 100%-ную способность инициировать продукцию антител.

Целесообразно продолжить исследование для оценки динамики уровня поствакцинальных антител в течение 6 месяцев.

Список литературы / References

1. <https://www.rosminzdrav.ru>. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10. <https://www.rosminzdrav.ru>. Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19), v. 10.
2. <https://index.minfin.com.ua>.
3. Кувшинова И. Н., Молодых С. В., Ливецкая Н. И. и др. Оценка качества наборов реагентов ОА «Вектор Бест» для выявления антител к SARS-CoV-2 с помощью верификационной панели Anti-SARS-CoV-2 (NIBSC, Великобритания). Kuvshinova I. N., Molodykh S. V., Livitskaya N. I. and others. Assessment of the quality of reagent kits OA "Vector Best" for the detection of antibodies to SARS-CoV-2 using the Anti-SARS-CoV-2 verification panel (NIBSC, UK).
4. Denis Y. Logunov, Inna V. Dolzhikova, Olga V. Zubkova, Amir I. Tukhvatullin, Dmitry V. Shcheblyakov, et. al. (2021). Безопасность и эффективность векторной гетерологичной вакцины COVID-19 на основе rAd26 и rAd5: промежуточный анализ рандомизированного контролируемого исследования фазы 3 в России. Russia. The Lancet. 397. p. 671–681. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
5. Denis Y. Logunov, Inna V. Dolzhikova, Olga V. Zubkova, Amir I. Tukhvatullin, Dmitry V. Shcheblyakov, et. al. (2021). Safety and efficacy of the vector heterologous vaccine COVID-19 based on rAd26 and rAd5: an interim analysis of a phase 3 randomized controlled trial in Russia. Russia. The Lancet. P. 397671–681. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
5. Talha Khan Burki. (2020). The Russian vaccine for COVID-19. The Lancet Respiratory Medicine. 8, e85–e86.

Статья поступила / Received 19.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.04.2021

Принята в печать / Accepted 23.04.2021

Сведения об авторах

Алхутова Наталья Александровна, к.б.н., с.н.с. лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Ковязина Надежда Алексеевна, к.м.н., зав. лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nakovzn@gmail.com.

Бардышева Наталья Анатольевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики.

Калинина Наталья Михайловна, д.м.н., проф., г.н.с.

Алексанин Сергей Сергеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор. E-mail: medicine@nrcrm.ru.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Алхутова Наталья Александровна. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

About authors

Alkhutova Natalia A., PhD Bio Sci, senior researcher at Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Laboratory Diagnostics' Dept. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Kovyzina Nadezhda A., PhD Med, head of Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Laboratory Diagnostics' Dept. E-mail: nakovzn@gmail.com.

Baradysheva Natalya A., PhD Med, MD of clinical laboratory diagnostics at Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Laboratory Diagnostics' Dept.

Kalinina Natalia M., DM Sci, prof., senior researcher.

Aleksanin Sergey S., Corresponding Member RAS, DM Sci, prof., director. E-mail: medicine@nrcrm.ru.

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n. a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Alkhutova Natalia A., E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Для цитирования: Алхутова Н. А., Ковязина Н. А., Бардышева Н. А., Калинина Н. М., Алексанин С. С. Определение антител класса G к SARS-CoV2 после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи. Медицинский алфавит. 2021; (13): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-36-40>

For citation: Alkhutova N. A., Kovyzina N. A., Baradysheva N. A., Kalinin N. M., Alexanin S. S. Determination of class G antibodies to SARS-CoV2 after application of 'Gam-COVID-Vac' or 'Sputnik V' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamaleya. Medical alphabet. 2021; (13): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-36-40>



25–27 мая 2021 года

АКАДЕМИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ: НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

I ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПО ФУНДАМЕНТАЛЬНОМУ
ПРОБЛЕМАМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Московская область, Красногорск, МБЦ "Урокус Эпидио", Павильон, Атриум, 20 зал

«ЛАБЭКСПО-2021»

МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЙ
ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Цель Конгресса – выделить и обсудить самые актуальные направления развития клинической лабораторной диагностики: от разработок на этапе фундаментальных исследований до создания новейших автоматизированных диагностических систем.

Организаторы

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России

Кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России

ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России

Регистрация участников

Николай Скибин, reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111), +7 (929) 646-51-66

Участие в выставке

Менеджер проекта – Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112), +7 (926) 611-23-94
<https://lab.mediexpo.ru/>