

СРАВНЕНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ SARS-CoV-2 В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ НАЧАЛА ВАКЦИНАЦИИ И ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ

Астраханцева И.В.

Научный центр генетики и наук о жизни АНО ВО «Университет “Сириус”», г. Сочи, Краснодарский край, Россия

Резюме. Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) стимулировала разработку, испытания и широкое применение профилактических вакцин, созданных на различных платформах. Нами было проведено прямое сравнение иммуногенности различных вакцин на небольших группах в одном исследовании в течение шести месяцев после вакцинации и ревакцинации.

Иммунный статус вакцинированных аденовирусной вакциной «Спутник V», мРНК вакцинами и цельновирioнной вакциной «КовиВак» был оценен с помощью иммуноферментного анализа. С помощью клеточной тест-системы с использованием псевдовирioсной технологии была проведена оценка нейтрализующей способности антител.

Все вышеупомянутые вакцины вызывали иммунный ответ против RBD SARS-CoV-2, однако титр антител и их нейтрализующая способность отличались в зависимости от типа вакцины. Наиболее иммуногенными оказались мРНК вакцины, эффективность иммунного ответа на аденовирусную вакцину «Спутник V» была ниже, однако через 6 месяцев после вакцинации эффективность нейтрализации вируса антителами индуцированными этими вакцинами не отличалась. Цельновирioнная вакцина «КовиВак», эффективность которой была подтверждена в независимых эпидемиологических исследованиях, в меньшей степени индуцировала антительный иммунный ответ против RBD-белка. Серопозитивные участники исследования, как ранее перенесшие заболевание COVID-19, так и вакцинированные, характеризовались выработкой антител в высоком титре уже после первой дозы вакцины «Спутник V» и значительно более высоким титром антител через 6 месяцев после повторной иммунизации по сравнению с начальным уровнем антител, при этом титр антител прямо коррелировал с их нейтрализующей активностью.

Ключевые слова: вакцинация, коронавирус, антитела, ревакцинация, иммунный ответ, нейтрализующие антитела

Адрес для переписки:

*Астраханцева Ирина Владимировна
Научный центр генетики и наук о жизни АНО ВО
«Университет “Сириус”»
354340, Краснодарский край, г. Сочи,
Адлерский район, ул. Ленина, 2, а/я 234.
Тел.: 8 (862) 241-98-44.
E-mail: astrakhansevairina@gmail.com*

Address for correspondence:

*Irina V. Astrakhanseva
2 Lenin St, p/o 234
Sochi, Krasnodar Region
354340 Russian Federation
Phone: +7 (862) 241-98-44.
E-mail: astrakhansevairina@gmail.com*

Образец цитирования:

*И.В. Астраханцева «Сравнение иммунного ответа на различные вакцины против SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев после начала вакцинации и после ревакцинации» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 665-670.
doi: 10.46235/1028-7221-13943-COI*

© Астраханцева И.В., 2023

*Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*I.V. Astrakhanseva “Comparison of immune response to various SARS-CoV-2 vaccines within 6 months after starting vaccination and following revaccination”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 665-670.
doi: 10.46235/1028-7221-13943-COI*

© Astrakhanseva I.V., 2023

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

DOI: 10.46235/1028-7221-13943-COI

COMPARISON OF IMMUNE RESPONSE TO VARIOUS SARS-CoV-2 VACCINES WITHIN 6 MONTHS AFTER STARTING VACCINATION AND FOLLOWING REVACCINATION

Astrakhantseva I.V.

Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University, Sochi, Krasnodar Region, Russian Federation

Abstract. The pandemic of coronavirus infection (COVID-19) has stimulated the development, testing and widespread use of preventive vaccines based on various platforms. Our aim was to perform a direct comparison of immunogenicity of various vaccines within a single study in small groups within six months of SARS-CoV-2 vaccination and revaccination.

The study group included subjects vaccinated with Sputnik V adenovirus vaccine, mRNA vaccines, and CoviVac whole-virion vaccine. Their immune status was assessed by enzyme immunoassay as specific antibody levels. Moreover, the neutralizing ability of detected antibodies was assessed using a cell test system based on pseudoviral technology.

All of the mentioned vaccines were shown to elicit an immune response against SARS-CoV-2 RBD antigen, however, appropriate antibody titers and neutralizing capacities differed depending on the type of vaccine. The mRNA vaccines proved to be the most immunogenic, the effectiveness of the immune response to the Sputnik V adenovirus-based vaccine was lower. However, 6 months after vaccination, the effectiveness of virus neutralizing antibodies induced by these vaccines did not differ. The whole-virion CoviVac vaccine with proven efficiency by independent epidemiological studies, induced an antibody response against the RBD protein to a lesser extent.

The seropositive participants of the study, both previously exposed to COVID-19 disease or vaccinated, exhibited high-titer production of antibodies already after the first dose of the Sputnik V vaccine, and a significantly higher antibody titer 6 months after the booster immunization as compared with initial level of antibodies, along with direct correlation between the antibody titers and their neutralizing activity.

Keywords: vaccination, coronavirus, antibodies, revaccination, immune response, neutralizing antibodies

Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект ИМБ-НИР-2103).

Введение

За последние 20 лет три значимых эпидемии были вызваны β -коронавирусами SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Эти вирусы принадлежат к семейству коронавирусов (Coronaviridae), которое включает в себя оболочечные РНК вирусы с положительной полярностью, вызывающие инфекции верхних и нижних дыхательных путей [5, 9]. Наиболее значительной и масштабной стала пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2.

Противовирусный иммунный ответ на коронавирусную инфекцию стал изучаться многими исследовательскими группами после вспышки

SARS-CoV в 2002 году [10, 11, 12]. Нейтрализующие антитела и Т-клеточный ответ, главным образом, были направлены против S-белка, который участвует в распознавании рецептора и проникновении вируса в клетку-мишень и играет важную роль в адаптивной эволюции вируса [4].

Оказалось, что геном SARS-CoV-2 гомологичен геному SARS-CoV примерно на 79% [7]. В связи с этим большинство исследований, которые были сделаны в области разработки вакцин против SARS-CoV, могли быть применимы к новой коронавирусной инфекции. Это позволило менее чем за год, после идентификации нового патогена, выпустить в третью фазу испытаний целый спектр вакцин на различных платформах.

Целью данной работы было изучить наличие, длительность циркуляции и нейтрализующую активность антител, индуцированных «Спутником V» по сравнению с другими вакцинами.

Материалы и методы

Этика и сбор образцов. Проведение исследования было разрешено Комитетом по Биоэтике АНО ВО «Университет «Сириус» (протокол от 5.02.2021). Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании до начала сбора биоматериала. Для выделения сыворотки периферическую кровь собирали в пробирки IMPROVacutainer с активатором свертывания объемом 5 мл (IMPROVE, КНР).

Подробная характеристика групп представлена в таблице 1.

Следуя рекомендациям Роспотребнадзора, часть участников (n = 18) прошли ревакцинацию, и их иммунный статус был также исследован.

Оценка уровня антител. С помощью иммуноферментной тест-системы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА» (ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России, K153G) производилась оценка уровня антител против RBD согласно инструкции производителя. В образцах, показавших наличие

антител, проводили полуколичественную оценку их титра. Для этого исследуемые образцы титровали 3-кратными разведениями (1:100, 1:300, 1:900 т. д.), а затем наличие антител оценивали в той же тест-системе. Титром считали последнее разведение сыворотки, в котором детектировались антитела. Результаты представляли, как десятичный логарифм от определенного значения титра.

Оценка нейтрализации трансдукции PVPs проводилась, как описано ранее [1] для Уханьского варианта вируса.

Статистический анализ данных проводился с помощью GraphPad Prism 9.3.1.

Результаты и обсуждение

Спустя полтора месяца после первых симптомов ($49,2 \pm 12,3$ дней) у всех участников исследования, перенесших COVID-19 детектировались IgG-антитела против рецептор-связывающего домена вируса, при этом титры IgG были досто-

ТАБЛИЦА 1. ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

TABLE 1. STUDY GROUPS OF VOLUNTEERS

Количество исследований Number of studies	Группа Group	SARS-CoV-2	Спутник V* Sputnik V*	SARS-CoV-2 Спутник V* SARS-CoV-2 Sputnik V*	КовиВак* CoviVac*	мРНК* (BNT162b2 или mRNA-1273) mRNA (BNT162b2 and mRNA-1273)
Участники (N) Participants (N)		36	42	24	20	20 (14+8)
Образцы перед второй дозой (N) Samples before second dose of vaccine (N)		–	11	13	6	–
1-я точка (дней, mean \pm SD/N) 1 st point (days, mean \pm SD/N)		49,2 \pm 12,3/13	47,8 \pm 5,7/27	54,0 \pm 6,2/17	40,4 \pm 6,4/19	53,3 \pm 10,4/12
2-я точка (дней, mean \pm SD/N) 2 nd point (days, mean \pm SD/N)		120,2 \pm 17,9/18	116,5 \pm 10,7/23	112,5 \pm 8,8/12	117,5 \pm 13,5/4	122,2 \pm 9,0/12
3-я точка (дней, mean \pm SD/N) 3 rd point (days, mean \pm SD/N)		216,4 \pm 26,4/17	217,1 \pm 21,1/23	217,5 \pm 24,3/14	174 \pm 31/4	232,2 \pm 20,8/8

Примечание. * – участники тестировались на наличие антител IgG против RBD SARS-CoV-2 перед вакцинацией, в случае если образец сыворотки перед вакцинацией был недоступен, оценивалось наличие антител к N-белку в последующих пробах.

Note. *, participants were tested for the presence of IgG antibodies against RBD SARS-CoV-2 before vaccination, if a pre-vaccination serum sample was not available, the presence of antibodies to N-protein in subsequent samples was assessed.

верно выше у участников, которые переболели 3-4 месяца или более 6 месяцев назад (рис. 1А, см. 3-ю стр. обложки).

В группе участников, вакцинированных мРНК вакцинами, максимальные титры IgG против RBD детектировались через полтора месяца ($53,3 \pm 10,4$ дней) после начала вакцинации с последующим плавным снижением в течение 7-8 месяцев (рис. 1А, см. 3-ю стр. обложки). У вакцинированных «Спутником V» наблюдался достаточно гетерогенный ответ, и, достоверных отличий в титре IgG против RBD между различными временными точками не наблюдалось (рис. 1А, см. 3-ю стр. обложки). Цельновирионная вакцина «КовиВак» вызывала детектируемый IgG ответ против RBD только у 35% (7/20) участников (рис. 1А, см. 3-ю стр. обложки) и титр был существенно ниже, чем в других исследуемых группах.

Однако способность к нейтрализации вируса максимальной через месяц после инфекции/вакцинации. Для вакцинированных мРНК вакцинами в первые три месяца была характерна высокая способность к нейтрализации вируса, что коррелировало с высокими титрами антител. К шести месяцам после вакцинации или инфекции во всех группах наблюдалось снижение нейтрализующей способности антител и не было существенных различий между группами (рис. 1Б, см. 3-ю стр. обложки).

У серопозитивных участников, которых вакцинировали «Спутником V», максимальный титр антител наблюдался уже после первой дозы вакцины. Также важно отметить, что даже через полгода после вакцинации титр антител и их нейтрализующая эффективность оставались существенно выше, чем до вакцинации (рис. 1В, см. 3-ю стр. обложки). Другой группой исследователей ранее было также показано, что одна доза вакцины «Спутника V» вызывала быстрый и сильный иммунный ответ у серопозитивных участников с нейтрализующими титрами, которые превышали таковые у серонегативных участников, получивших две дозы [8].

В связи с тем, что через шесть месяцев после вакцинации у большинства вакцинированных происходило существенное падение уровня антител к вирусу SARS-CoV-2, была рекомендована повторная вакцинация. У участников, первично вакцинированных «Спутником V», а затем также ревакцинированных той же вакциной, было отмечено существенное повышение титра IgG про-

тив RBD по крайней мере в течение трех месяцев после ревакцинации (рис. 1Г, слева; см. 3-ю стр. обложки), что сопровождалось резким повышением способности антител нейтрализовать вход вируса в клетку (рис. 1Г, справа; см. 3-ю стр. обложки).

Все изученные вакцины были иммуногенными, однако количественные параметры иммунных реакций различались. Цельновирионная вакцина «КовиВак» вызывала слабый ответ на RBD, что также коррелировало со слабой нейтрализацией трансдукции псевдовирусных частиц несущих S-белок (данные не показаны), однако ранее было продемонстрировано, что эта вакцина индуцирует высокий гуморальный ответ на S2 субъединицу белка шипа [1] и вызывает сильный Т-клеточный ответ на вирус, имеющий решающее значение, в том числе в нейтрализации варианта «Омикрон» (данные в печати). В то же время вакцины созданные как на платформе мРНК, так и на аденовирусной платформе («Спутник V») вызывали сильный антительный ответ на RBD домен. У вакцинированных «Спутником V» титры несущественно снижались в течение полугода, в то время как у вакцинированных мРНК вакцинами изначально высокие титры антител, к шести месяцам демонстрировали резкое снижение. Такое же наблюдение было сделано при сравнении векторной вакцины ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca) и мРНК вакцины BNT162b2 в недавнем исследовании [2]. Также следует отметить, что титры антител прямо коррелировали с их нейтрализующей активностью и через 6 месяцев нейтрализующая способность антител у вакцинированных «Спутником V» не отличалась от нейтрализующей способности антител, индуцированных мРНК вакцинами.

Заключение

В недавних эпидемиологических исследованиях было показано, что и «Спутник V» и «КовиВак» эффективно защищают от тяжелого течения болезни и поражения легких, вызванных различными вариантами вируса, включая вариант «Омикрон» [3], несмотря на различный профиль антительного иммунного ответа [1], что указывает на то, что несомненную защитную роль играет и Т-клеточный иммунный ответ, который эф-

фективно стимулируется как вакцинацией субъединичными, так и цельновирионными вакцинами [6].

Отдельно следует отметить, что повторная иммунизация как перенесших инфекцию COVID-19, так и вакцинированных различными вакцинами, вызывала сильный иммунный ответ, который в течение 6 месяцев сохранялся на более высоком уровне, чем до повторной иммунизации. При этом высокие титры антител обеспечивали более высокую нейтрализацию новых вариантов вируса.

Благодарности

Автор благодарит Г.А. Ефимова, А.В. Боголюбову-Кузнецову, А.А. Круглова, Д.А. Мазурова, Н.А. Круглову за предоставленные реактивы для исследования, М.С. Друцкую, А.В. Кривцова, М.А. Лагарькову, Д.В. Шевырева и В.П. Терещенко за помощь в сборе материала, В.Г. Круть, И.Н. Никонен, М.Ю. Боброва и А.Н. Шумеева за проведения экспериментов по нейтрализации и С.А. Недоспасова за общее руководство проектом.

Список литературы / References

1. Астраханцева И.В., Круть В.Г., Чувпило С.А., Шевырев Д.В., Шумеев А.Н., Рыбцов С.А., Недоспасов С.А. Об иммунологических исследованиях в Научно-технологическом университете «Сириус» // Молекулярная Биология. 2023. Т. 57, №2. С. 232-242. [Astrakhanseva I.V., Krut' V.G., Chuvpilo S.A., Shevyrev D.V., Shumeev A.N., Rybtsov S.A., Nedospasov S.A. On Immunological Studies at Sirius University of Science and Technology. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology*, 2023, Vol. 57, no. 2, pp. 225-234. (In Russ.)]
2. Augustyniak A., Szymański T., Porzucek F., Mieloch A.A., Semba J.A., Hubert K.A., Grajek D., Krela R., Rogalska Z., Zalc-Budziszewska E., Wysocki S., Sobczak K., Kuczyński L., Rybka J.D. A cohort study reveals different dynamics of SARS-CoV-2-specific antibody formation after Comirnaty and Vaxzevria vaccination. *Vaccine*, 2023, S0264-410X(23)00665-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.06.008.
3. Barchuk A., Bulina A., Cherkashin M., Berezina N., Rakova T., Kuplevatskaya D., Skougarevskiy D., Okhotin A. Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona, and CoviVac effectiveness against lung injury during Delta and Omicron variant surges in St. Petersburg, Russia: a test-negative case-control study. *Respir. Res.*, 2022, Vol. 23, no. 1, 276. doi: 10.1186/s12931-022-02206-3.
4. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009, Vol. 7, no. 3, pp. 226-236.
5. Hartenian E., Nandakumar D., Lari A., Ly M., Tucker J.M., Glaunsinger B.A. The molecular virology of coronaviruses. *J. Biol. Chem.*, 2020, Vol. 295, no. 37, pp. 12910-12934.
6. Jacobsen H., Cobos Jiménez V., Sitaras I., Bar-Zeev N., Čičin-Šain L., Higdon M.M., Deloria-Knoll M. Post-vaccination T cell immunity to omicron. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 944713. doi: 10.3389/fimmu.2022.944713.
7. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuam J., Xie Z., Ma Z., Liu W., Wang D., Xu W., Holmes E., Gao G., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10224, pp. 565-574.
8. Rossi A.H., Ojeda D.S., Varese A., Sanchez L., Gonzalez Lopez L., Mazzitelli I., Alvarez Julia A., Oviedo Rouco S., Pallares H., Costa Navarro G., Rasetto N.B., Garsia C.I., Wenker S.D., Ramis L.Y., Bialer M.G., de Leone M.J., Hernando C.E., Sosa S., Bianchimano L., Rios A.S., Treffinger Cienfuego M., Caramelo J.J., Longueira Y., Laufer N., Alvarez D.E., Carradori J., Pedrozza D., Rima A., Echegoyen C., Ercole R., Gelpi P., Marchetti S., Zubieta M., Docena G., Kreplak N., Yanovsky M., Geffner J., Pifano M., Gamarnik A.V. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Rep. Med.*, 2021, Vol. 2, no. 8, 100359. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100359.
9. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G.F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.*, 2016, Vol. 24, no. 6, pp. 490-502.
10. Zhong N., Zheng B., Li Y., Poon L., Xie Z., Chan K., Li P., Tan S., Chang Q., Xie J., Liu X., Xu J., Li D., Yuen K., Peiris J., Guan Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*, 2003, Vol. 362, no. 9393, pp. 1353-1358.

11. Zhong X., Yang H., Guo Z., Sin W., Chen W., Xu J., Fu L., Wu J., Mak C., Cheng C., Yang Y., Cao S., Wong T., Lai S., Xie Y., Cuo Z. B-Cell responses in patients who have recovered from severe acute respiratory syndrome target a dominant site in the S2 domain of the surface spike glycoprotein. *J. Virol.*, 2005, Vol. 79, no. 6, pp. 3401-3408.
12. Zhu M. SARS Immunity and vaccination. *Cell. Mol. Immunol.*, 2004, Vol. 1, no. 3, pp. 193-198.

Автор:

Астраханцева И.В. — к.б.н., старший научный сотрудник, направление «Иммунобиология и биомедицина», Научный центр генетики и наук о жизни АНО ВО «Университет “Сириус”», Краснодарский край, г. Сочи, Россия

Author:

Astrakhtantseva I.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunobiology and Biomedicine, Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University, Sochi, Krasnodar Region, Russian Federation

Поступила 10.07.2023
Принята к печати 12.07.2023

Received 10.07.2023
Accepted 12.07.2023
