

doi : 10.52485/19986173_2021_3_43
УДК 616.9-036.15

^{1,2}Шаповалов К.Г., ¹Степанов А.В., ²Бурдинская Ж.С.,
³Шакирьянова М.В., ³Янченко О.М.

ДИНАМИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРЕПАРАТОМ «ГАМ-КОВИД-ВАК»

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

² ГУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Чита, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Клинический медицинский центр», г. Чита, Российская Федерация

Цель исследования. Установить динамику уровня антител к SARS-CoV-2 после вакцинации препаратом «Гам-Ковид-Вак».

Материалы и методы. 30 медицинским работникам моногоспиталя (средний возраст 41,8 лет) осуществлялась 2-этапная вакцинация против COVID-19 вакциной Гам-Ковид-Вак по стандартной схеме. Начало вакцинации – 12.10.2020 г. Титры IgM и IgG к SARS-CoV-2 определялись методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-бест (Новосибирск). Уровень антител оценивали на 17-й день после введения первого и второго компонента вакцины, на 51-й, 81-й и 201 день после начала вакцинации. Содержание иммуноглобулинов представлено в BAU/мл. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 10,0.

Результаты. Наши исследования показали, что на 17-й день после вакцинации у всех обследованных выявляются IgM к SARS-CoV-2. В дальнейшем их уровень практически не изменялся к 38 дню после начала вакцинации. Однако к 51-му дню наблюдалось снижение содержания IgM к SARS-CoV-2. При изучении ранговых корреляций было показано, что концентрация антител класса IgM к SARS-CoV-2 на 38 день зависела от их содержания на 17 день после вакцинации ($r=0,77$), а на 51 сутки - от их содержания на 17 ($r=0,68$) и 38 сутки ($r=0,80$).

Уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 существенно возрастал после иммунизации 2-м компонентом и до 51-х суток от начала вакцинации не изменялся. К 81 суткам после вакцинации титр IgG к SARS-CoV-2 резко падал (в 5,6 раз). Причем у 8 (27%) человек титр антител применяемой тест-системой не определялся. К 201 суткам после вакцинации титр IgG к SARS-CoV-2 у 9 (31%) обследованных резко возрастал, а у 50% обследуемых антитела выявлялись вновь. Общее повышение титра IgG к SARS-CoV-2 составило от 81 к 201 дню в 3,2 раза.

Содержание IgG к SARS-CoV-2 на 17, 38 и 51 сутки коррелировало с концентрацией IgM, а также с IgG в более ранние сроки. При этом содержание IgG к SARS-CoV-2 на 81 сутки после вакцинации в меньшей степени зависели от концентрации IgM, а наблюдалась сильная корреляция с IgG на 51 сутки ($r=0,82$). На 201 сутки наблюдалась прямая положительная корреляционная связь IgG к SARS-CoV-2 с возрастом людей, участвующих в исследовании ($r=0,44$).

Ключевые слова: вакцинация, вакцина, SARS-CoV-2, IgM, IgG, Гам-Ковид-Вак.

^{1,2}Shapovalov K.G., ¹Stepanov A.V., ²Burdinskaya J.S., ³Shakiryanova M.V., ³Yanchenko O.M.

DYNAMICS OF THE IMMUNE RESPONSE AFTER VACCINATION WITH THE DRUG "GAM-COVID-VAC"

¹ Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000

² City Clinical Hospital No. 1, Chita, Russia

³ Clinical Medical Center, Chita, Russia

The aim of the research. To establish the dynamics of the level of antibodies to SARS-CoV-2 after the start of vaccination with the drug "Gam-Covid-Vac".

Materials and methods. 30 medical workers of the hospital (average age 41.8 years), were vaccinated against COVID-19 with the Gam-Covid-Vac vaccine according to the standard scheme. The beginning of vaccination was 12.10.2020. IgM and IgG titers for SARS-CoV-2 were determined by the ELISA method using the Vector-best test systems (Novosibirsk). The level of antibodies was assessed on the 17th day after the introduction of the first and second components of the vaccine, on the 51st, 81st and 201 days after the

start of vaccination. The content of immunoglobulins is presented in BAU/ml. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0.

Results. Our studies show that on the 17th day after vaccination, IgMs to SARS-CoV-2 are detected in all subjects. Their level practically did not change by the 38th day after the start of vaccination. By day 51, there was a decrease in the content of IgM to SARS-CoV-2. The concentration of IgM antibodies to SARS-CoV-2 on day 38 depended on their content on day 17 after vaccination ($r=0.77$), and on day 51 on their content on day 17 ($r=0.68$), and day 38 ($r=0.80$).

The level of IgG class antibodies to SARS-CoV-2 increased significantly after immunization with the 2nd component and changed from 51 days from the start of vaccination to 81 days after vaccination, the IgG titer to SARS-CoV-2 fell sharply (by 5.6 times). Moreover, in 8 (27%) people, the antibody titer was not determined by the test system used. By 201 days after vaccination, the IgG titer to SARS-CoV-2 in 9 (31%) of the examined patients increased sharply, and in 50% of the examined subjects, antibodies were detected again. The overall increase in the IgG titer to SARS-CoV-2 was from 81 to 201 days by 3.2 times.

The content of IgG to SARS-CoV-2 on days 17, 38 and 51 correlated with the concentration of IgM, as well as with IgG at an earlier time. At the same time, the content of IgG to SARS-CoV-2 on 81 days after vaccination was less dependent on the concentration of IgM, and there was a strong correlation with IgG on 51 days ($r=0.82$). On day 201, a direct positive correlation of IgG to SARS-CoV-2 was observed with the age of the people participating in the study ($r=0.44$).

Key words: vaccination, vaccine, SARS-CoV-2, IgM, IgG, Gam-Covid-Vak.

Вирус SARS-CoV-2 вызвал глобальную пандемию, причем число случаев заболевания в мире продолжает расти. Надежды на то, что будет быстро достигнут коллективный иммунитет, не оправдались. В настоящее время считается, что только эффективная вакцинация позволит справиться с пандемией COVID-19. Необходимо, чтобы у большинства населения имелаась иммунная защита к вирусу SARS-CoV-2. Совместные усилия врачей, академических лабораторий и фармакологических компаний по всему миру в темпах, ранее не имевших себе равных, привели к разработке вакцин от SARS-CoV-2 [1,2,3]. Однако до настоящего времени неизвестно, какой период времени сохраняется эффективная иммунная защита от COVID-19 при вакцинации.

Имеются сведения о сохранении иммунитета у выздоровевших людей. Так установлено, что COVID-19 в легкой форме вызывает образование лимфоцитов памяти, которые сохраняются и демонстрируют функциональные признаки противовирусного иммунитета не менее 3 месяцев. SARS-CoV-2-специфические лимфоциты памяти проявляли характеристики, связанные с мощной противовирусной функцией: Т-клетки памяти секретируют цитокины, и их число увеличивались при повторной встрече с антигеном, а В-клетки памяти запускали выработку антител [4].

В другой работе показан анализ иммунитета сроком до 6 месяцев после заражения. Было установлено, что уровень IgG к спайковому белку был относительно стабильным в течение этого периода. Спайк-специфические В-клетки памяти были более многочисленными через 6 месяцев, чем через 1 месяц после появления симптомов. Количество SARS-CoV-2-специфических CD4 Т-клеток и CD8 Т-клеток снизились наполовину к 3 месяцам [5].

Уровень IgG к SARS-CoV-2 достигал своего пика примерно на 22-28 день после заболевания и удерживался на высоком уровне в течение 4 месяцев, но очень резко снижался через 7 месяцев [6].

Во время фазы выздоровления после перенесенной инфекции падение уровня IgG наблюдалось у пациентов более 100 дней. Несмотря на это снижение, 92,3% пациентов оставались положительными по IgG через 3 месяца после появления симптомов [7].

В работе Zhou W. et al. показано, что концентрация сывороточных IgM и IgG, особенно у пациентов со средней степенью тяжести значительно снижалась в период с 4 по 10 неделю после начала заболевания. Примечательно, что уровни IgG у большого процента пациентов (77,5%) быстро уменьшались вдвое на втором месяце. Пациенты могут иметь устойчивый иммунитет против повторного заражения в течение как минимум 3 месяцев после начала заболевания [8].

Гуморальные иммунные ответы обычно характеризуются реакциями первичных антител IgM, за которыми следуют вторичные ответы антител, связанные с иммунной памятью и состоящие из IgG и IgA. Изучались концентрации антител с 49 по 73 дни после появления клинических симптомов. Показано, что нейтрализующий IgA оставался обнаруживаемым в слюне в течение более длительного времени, чем IgG [9].

Значительно меньше работ посвящено изучению продолжительности гуморального иммунитета при вакцинации к вирусу SARS-CoV-2. Титры нейтрализующих антител против вируса COVID-19 были обнаружены у 90% на 29 день после первой дозы вакцины, независимо от дозы вакцины или возрастной группы, и достигли 96% к 57 дню. Титры оставались стабильными до 71 дня [10]. Содержание IgG к SARS-CoV-2 возрастало до 37 дня после начала вакцинации и сохранялось на этом уровне до 51 дня [11]. Иммунный статус против вируса COVID-19 сохраняется в течение 8 недель после вакцинации у взрослых пациентов в возрасте 18-55 лет [12]. Сывороточные нейтрализующие антитела продолжали обнаруживаться у всех пациентов, получивших вакцину до 119 дня после начала вакцинации [13].

Все эти исследования рассматривают лишь содержание IgG к SARS-CoV-2 в ранние сроки, в основном до 3-4 месяцев. И остается открытым вопрос о времени эффективности вакцины, на которое мы можем рассчитывать. От этого в значительной степени зависит кратность ревакцинаций от SARS-CoV-2, направленных на предотвращение заражения.

Цель исследования. Установить изменения уровня антител к COVID-19 при вакцинации.

При этом решались следующие задачи:

- выявить изменения титра IgM к SARS-CoV-2 на 17-й, 38-й, 51-й день после начала вакцинации.
- установить какие изменения происходят с IgG к SARS-CoV-2 на 17-й, 38-й, 51-й, 81-й и на 201 день после начала вакцинации.

Материалы и методы. Наши наблюдения проведены на 30 сотрудниках городской клинической больницы № 1 г. Читы, переоборудованной в моностационар для помощи больным с SARS-CoV-2. Демографические и антропометрические характеристики медицинских работников приведены в таблице 1.

Таблица 1

Возраст и масса тела людей, включенных в исследование

Показатель	Параметр	Результат исследования
возраст	М	41,8
	25%; 75 % ДИ	35,0; 47,0
	Min	27,0
	Max	58,0
Индекс массы тела	М	24,4
	25%; 75 % ДИ	22,4; 25,7
	Min	20,8
	Max	29,8

Все сотрудники были соматически здоровы, прошли ежегодную иммунизацию против гриппа, обследованы накануне вакцинации методами ПЦР и ИФА на наличие антител или выделения вируса SARS-CoV-2. Критерии не включения в исследование: положительные результаты обследования на наличие в крови иммуноглобулинов к вирусу SARS-CoV-2, выделение РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей.

Включенным в исследование медработникам осуществлялась 2-этапная вакцинация против COVID-19 вакциной Гам-Ковид-Вак по стандартной схеме. Начало вакцинации – 12.10.2020 г. В связи подтвержденным заболеванием COVID-19 в течение первой недели после введения препарата один человек исключен из программы.

Титры IgM и IgG к SARS-CoV-2 определялись методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-бест (Новосибирск) на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе «Текан ГмбХ» Австрия. Уровень антител оценивали на 17-й день после введения первого и второго компонента вакцины, на 51-й, 81-й и 201 день после начала вакцинации. Содержание иммуноглобулинов представлено в ВАУ/мл.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все медицинские работники подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №107 от 27.01.2021). За весь период наблюдения у включенных в исследование лиц не зарегистрировано случаев заболевания COVID-19.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft InC., США). Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (М), межквартильные интервалы (25-го; 75-го перцентилей). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью обнаружения зависимости титра IgG от IgM, а также выявления влияния антропометрических показателей на титр антител к SARS-CoV-2 использовались ранговые корреляции Спирмена.

Полученные результаты и обсуждение. Учитывая двухкомпонентный вариант вакцинации, мы посчитали наиболее приемлемым вариантом изучить уровень IgM и IgG к SARS-CoV-2 на 17-е дни после каждой инъекции. Для оценки сохранения уровня иммунитета также исследовали содержание антител, а именно IgG к SARS-CoV-2 в крови на 51-й, 81-й и 201 день после начала вакцинации.

Наши исследования показывают, что на 17-й день после вакцинации выявляются IgM к SARS-CoV-2 у всех обследуемых. В дальнейшем этот уровень практически не изменялся к 38 дню после начала вакцинации. Однако к 51-му дню наблюдалось снижение содержания IgM к SARS-CoV-2 (табл. 2). Следует отметить, что на 17-й день после иммунизации выявлен значительный разброс в его показателях, что нивелировалось к 38-му дню. Обращает внимание на себя также тот факт, что у 7% обследуемых практически уровень IgM в 10 раз превышал средние величины. При изучении ранговых корреляций было показано, что концентрация антител класса IgM к SARS-CoV-2 на 38 день зависела от их содержания на 17 день после вакцинации ($r=0,77$), а на 51 сутки – от их содержания на 17 ($r=0,68$) и 38 сутки ($r=0,80$). Эти данные вписываются в классические механизмы развития иммунного ответа на антиген.

Таблица 2

Изменение уровня иммуноглобулинов IgM к SARS-CoV-2 при вакцинации.

Параметр	Результат исследования антител на 17 день после вакцинации	Результат исследования антител на 38 день после вакцинации	Результат исследования антител на 51 день после вакцинации
М	1,61	1,76	0,78
25%; 75 % ДИ	0,30; 1,32	0,30; 1,98	0,20; 0,94
p1		0,44	
p2			<0,001

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 17-й и 38 день после начала вакцинации; p2 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 38-й и 51-й день после начала вакцинации.

Совсем другая картина наблюдается с уровнем антител класса IgG к SARS-CoV-2 (табл. 3). Он существенно возрастал после иммунизации 2-м компонентом и до 51-х суток от начала вакцинации не изменялся. Необходимо обратить внимание на то, что после иммунизации 1-м компонентом на 17-й день низкий уровень IgG к SARS-CoV-2 регистрировался у 48%, а после иммунизации 2-м компонентом – только у 10% вакцинированных.

Таблица 3

Изменение уровня иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 при вакцинации

Параметр	17 сутки после вакцинации	38 сутки после вакцинации	51 сутки после вакцинации	81 сутки после вакцинации	201 сутки после вакцинации
М	6,41	12,36	12,47	2,23	7,06
25%; 75 % ДИ	1,19; 9,84	6,12; 16,82	9,68; 15,99	0,97; 3,60	1,32; 15,48
p1		0,0008			
p2			0,72		
p3				0,00013	
p4					0,035

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 17-й и 38 день после начала вакцинации; p2 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 38-й и 51-й день после начала вакцинации; p3 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 51-й и 81 день после начала вакцинации; p4 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 81-й и 201-й день после начала вакцинации.

Следует обратить внимание, что к 81 суткам после вакцинации титр IgG к SARS-CoV-2 резко падал (в 5,6 раз). Причем у 8 (27%) человек титр антител не определялся. К 201 суткам после вакцинации уровень IgG к SARS-CoV-2 у 9 (31%) обследованных резко возрастал, а у 50% обследуемых медиков антитела появлялись вновь. Общее повышение титра IgG к SARS-CoV-2 было от 81 к 201 дню в 3,2 раза. В литературе подобного феномена по SARS-CoV-2 мы не встречали. Возможное увеличение IgG к SARS-CoV-2 у включенных в исследование на 8 месяц после начала вакцинации связано с тем, что все они, работая постоянно с больными с COVID-19, получали дополнительные дозы антигена. Это приводило к стимуляции уже запрограммированного иммунитета. Другим возможным объяснением может быть тот факт, что SARS-CoV-2 сохраняется длительное время в так называемых «забарьерных» органах [14, 15, 16]. В нашем случае вирус мог появиться в организме вследствие регулярного миниконтакта с больными COVID-19. При сохранении вируса в забарьерных органах, возможна его локальная репликация, причем периодически вирус может появляться в кровотоке или же распространяться от мозга к периферии через везикулярный аксональный транспорт и пассивную диффузию через аксональный эндоплазматический ретикулум [17].

Интересные данные получены при сравнении изучаемых показателей. Так, содержание IgG к SARS-CoV-2 на 17, 38 и 51 сутки коррелировало с концентрацией IgM, а также с концентрацией IgG в более ранние изучаемые сроки. А вот содержание IgG к SARS-CoV-2 на 81 сутки после вакцинации в меньшей степени зависело от концентрации IgM, а наблюдалась достаточно высокая корреляция с IgG на 51 сутки ($r=0,82$).

Такая гетерогенность иммунного ответа к SARS-CoV-2, возможно, связана с большим разнообразием вирус-специфического формирования иммунного ответа [18], в том числе к определенным структурам вируса: к белку S, к нуклеопротеиду N, к матриксу и другим структурам [19]. Другим объяснением такой изменчивости может быть то, что организм каждого человека индивидуален [20].

Достаточно необычные результаты получены нами при изучении IgG к SARS-CoV-2 на 201 сутки. Не было никакой зависимости от показателей Ig в предыдущие периоды, тем не

менее наблюдалась прямая положительная корреляционная связь с возрастом людей, участвующих в исследовании ($r=0,44$). Получается, что у пациентов более старшего возраста более длительно сохраняется антителы к SARS-CoV-2. Но здесь необходимо помнить, что группа обследуемых была достаточно однородная в возрасте от 27 до 58 лет. Косвенно об этом свидетельствует исследование Ramasamy M.N. et al., где показано, что пожилые люди легче переносят вакцинацию и титр антител к SARS-CoV-2 у них несколько выше, чем у пациентов более молодого возраста [21]. Имеется исследование по влиянию возраста на силу иммунного ответа, в котором показано более медленная выработка антител от возраста. Однако уровень иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 был прослежен только за 1 месяц после вакцинации [22]. По-видимому, у молодых людей антителы иммунная защита формируется быстрее, но и исчезает в более ранние сроки. Этим, возможно, объясняется тот факт, что в третью волну заболевания COVID-19 появляется большее количество молодых людей, чем ранее.

Таким образом, наши сведения подтверждают, что использование вакцины «Гам-Ковид-Вак» эффективно и приводит к формированию достаточно высокого уровня антител против SARS-CoV-2, сопоставимого с переболевшими COVID-19 пациентами. Динамика уровня антител у вакцинированных зависит от возраста и, возможно, от повторного бессимптомного контакта с вирусом.

Ограничения этого исследования включают небольшой размер выборки и возможность определения не всего спектра иммуноглобулинов, вырабатываемых при вакцинации. Изменение титра антител против SARS-CoV-2 требует дальнейшего уточнения. Клиническая и профилактическая ценность антител все еще нуждается в уточнении и подлежит дальнейшему исследованию.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Дизайн исследования, написание текста – Шаповалов К.Г.; написание текста, статистическая обработка – Степанов А.В.; концепция исследования – Бурдинская Ж.С.; сбор и обработка материала – Шакирьянова М.В., Янченко О.М.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки

Список литературы (References):

1. Castells M.C., Phillips E.J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18. 384(7). 643-649. doi: 10.1056/NEJMra2035343.
2. Awadasseid A., Wu Y., Tanaka Y., Zhang W. Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *Int J Biol Sci.* 2021 Jan 1. 17(1). 8-19. doi: 10.7150/ijbs.52569.
3. Russell R.L., Pelka P., Mark B.L. Frontrunners in the race to develop a SARS-CoV-2 vaccine. *Can J Microbiol.* 2021 Mar. 67(3). 189-212. doi: 10.1139/cjm-2020-0465.
4. Rodda L.B., Netland J., Shehata L., Pruner K.B., Morawski P.A., Thouvenel C.D., Takehara K.K., Eggenberger J., Hemann E.A., Waterman H.R., Fahning M.L., Chen Y., Hale M., Rathe J., Stokes C., Wrenn S., Fiala B., Carter L., Hamerman J.A., King N.P., Gale M. Jr., Campbell D.J., Rawlings D.J., Pepper M. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell.* 2021 Jan 7. 184(1). 169-183.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029.
5. 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 Feb 5. 371(6529). eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.

6. Zhou C., Bu Ge., Sun Y., Ren C., Qu M., Gao Y., Zhu Y., Wang L., Sun L., Liu Y. Evaluation of serum IgM and IgG antibodies in COVID-19 patients by enzyme linked immunosorbent assay *Med Virol*. 2021 Май. 93 (5). 2857-2866. doi.org/10.1002/jmv.26741
7. Maine G.N., Lao K.M., Krishnan S. M., Afolayan-Oloye O., Fatemi S., Kumar S., VanHorn L., Hurand A., Sykes E., Sun Q. Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. *J Clin Virol*. 2020 Декабрь. 133. 104663. doi: 10.1016 / j.jcv.2020.104663.
8. Zhou W., Xu X., Chang Z., Wang H., Zhong X., Tong X., Liu T., Li Y. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 *J Med Virol*. 2021 Февраль. 93 (2). 924-933. doi: 10.1002 / jmv.26353.
9. Sterlin D., Mathian A., Miyara M., Mohr A., Anna F., Claër L., Quentric P., Fadlallah J., Devilliers H., Ghillani P., Gunn C., Hockett R., Mudumba S., Guihot A., Luyt C.E., Mayaux J., Beurton A., Fourati S., Bruel T., Schwartz O., Lacorte J.M., Yssel H., Parizot C., Dorgham K., Charneau P., Amoura Z., Gorochoy G. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med*. 2021 Jan 20. 13(577). eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223.
10. Sadoff J., Le Gars M., Shukarev G., Heerwegh D., Truyers C., de Groot A.M., Stoop J., Tete S., Van Damme W., Leroux-Roels I., Berghmans P.J., Kimmel M., Van Damme P., de Hoon J., Smith W., Stephenson K.E., De Rosa S.C., Cohen K.W., McElrath M.J., Cormier E., Scheper G., Barouch D.H., Hendriks J., Struyf F., Douoguih M., Van Hoof J., Schuitemaker H.N. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 May 13. 384(19). 1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa2034201.
11. Shapovalov K.G., Stepanov A.V., Burdinskaya J.S., Shakiryanova M.V., Yanchenko O.M. Three-month results of vaccination of monostationary health workers with the drug «Gam-Covid-Vac». *Immunologiya*. 2021. 42 (2). 125–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-125-130> (in Russian)
12. Ewer K.J., Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Sharpe H., Makinson R., Morter R., Flaxman A., Wright D., Bellamy D., Bittaye M., Dold C., Provine N.M., Aboagye J., Fowler J., Silk S.E., Alderson J., Aley P.K., Angus B., Berrie E., Bibi S., Cicconi P., Clutterbuck E.A., Chelysheva I., Folegatti P.M., Fuskova M., Green C.M., Jenkin D., Kerridge S., Lawrie A., Minassian A.M., Moore M., Mujadidi Y., Plested E., Poulton I., Ramasamy M.N., Robinson H., Song R., Snape M.D., Tarrant R., Voysey M., Watson M., Douglas A.D. Hill A.V.S., Gilbert S.C., Pollard A.J., Lambe T. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2021 Feb. 27(2). 270-278. doi: 10.1038/s41591-020-01194-5.
13. Widge A.T., Rouphael N.G., Jackson L.A. et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):80-82. doi: 10.1056/NEJMc2032195.
14. Vahedian-Azimi A., Karimi L., Makvandi S., Jamialahmadi T., Sahebkar A. A. Systematic Review of the Assessment of the Presence of SARS-CoV-2 in Human Semen. *Adv Exp Med Biol*. 2021. 1321. 335-342. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_30.
15. Jafari Khaljiri H., Jamalkhah M., Amini Harandi A., Pakdaman H., Moradi M., Mowla A. Comprehensive Review on Neuro-COVID-19 Pathophysiology and Clinical Consequences. *Neurotox Res*. 2021 Jun 25. 1-17. doi: 10.1007/s12640-021-00389-z.
16. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar. 69(3). 488-509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21.
17. Fenrich M., Mrdenovic S., Balog M., Tomic S., Zjalic M., Roncevic A., Mandic D., Debeljak Z., Heffer M. SARS-CoV-2 Dissemination Through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Front Cell Neurosci*. 2020 Aug 5. 14. 229. doi: 10.3389/fncel.2020.00229. eCollection 2020.

18. Paces J., Strizova Z., Smrz D. COVID-19 and the immune system. *Cer ny J.Physiol Res.* 2020. 69(3). 379-388. doi: 10.33549/physiolres.934492.
19. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A., Agudelo M., Barnes C.O., Gazumyan A., Finkin S., Hägglöf T., Oliveira T.Y., Viant C., Hurley A., Hoffmann H.H., Millard K.G., Kost R.G., Cipolla M., Gordon K., Bianchini F., Chen S.T., Ramos V., Patel R., Dizon J., Shimeliovich I., Mendoza P., Hartweger H., Nogueira L., Pack M., Horowitz J., Schmidt F., Weisblum Y., Michailidis E., Ashbrook A.W., Waltari E., Pak J.E., Huey-Tubman K.E., Koranda N., Hoffman P.R., West A.P. Jr., Rice C.M., Hatzioannou T., Bjorkman P.J., Bieniasz P.D., Caskey M., Nussenzweig M.C. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020. 584(7821). 437-442. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9.
20. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, Santos MR, Schuitemaker H, Watson M, Arvin A Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med.* 2020. 12(568). eabe0948. doi: 10.1126/scitranslmed.abe0948.
21. Ramasamy M.N., Minassian A.M., Ewer K.J., Flaxman A.L., Folegatti P.M., Owens D.R., Voysey M., Aley P.K., Angus B., Babbage G., Belij-Rammerstorfer S., Berry L., Bibi S., Bittaye M., Cathie K., Chappell H., Charlton S., Cicconi P., Clutterbuck E.A., Colin-Jones R., Dold C., Emary K.R.W., Fedosyuk S., Fuskova M., Gbesemete D., Green C., Hallis B., Hou M.M., Jenkin D., Joe C.C.D., Kelly E.J., Kerridge S., Lawrie A.M., Lelliott A., Lwin M.N., Makinson R., Marchevsky N.G., Mujadidi Y., Munro A.P.S., Pacurar M., Plested E., Rand J., Rawlinson T., Rhead S., Robinson H., Ritchie A.J., Ross-Russell A.L., Saich S., Singh N., Smith C.C., Snape M.D., Song R., Tarrant R., Themistocleous Y., Thomas K.M., Villafana T.L., Warren S.C., Watson M.E.E., Douglas A.D., Hill A.V.S., Lambe T., Gilbert S.C., Faust S.N., Pollard A.J. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
22. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., Odintsova A.S., Siniavin A.E., Nikiforova M.A., Pochtovyi A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Burgasova O.A. Variant by Vaccine Immune Serum Samples. *JAMA.* Published online July 21, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11656.