



Иммунологическая эффективность бустерной вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A)

Е. С. Корсак, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалёв, И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить иммуногенность бустерной дозы вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) у взрослых, ранее вакцинированных против COVID-19.

Методы и методы. В исследовании приняли участие 98 человек. Иммуногенность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) изучалась при помощи измерения концентрации IgG к SARS-CoV-2 иммуноферментным методом (ИФА) до вакцинации, через 42 дня, 90 дней и 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A).

Результаты. Участники исследования были разделены на группы по типу вакцины, которая использовалась в качестве первичной иммунизации: 1) «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт»; 2) «Sinopharm» (BBIBP-CorV), 3) «Sinopharm» (BBIBP-CorV) + «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт». Наиболее высокий уровень IgG наблюдался через 90 дней после введения бустерной дозы ($p < 0,001$), через 180 дней после введения «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень IgG значительно снизился по сравнению с уровнем, который был зафиксирован через 90 дней ($p = 0,02$), однако остался выше уровня IgG до вакцинации ($p < 0,001$). Через 90 дней наблюдения уровень IgG был выше в группе ранее привитых вакцинами «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» + «Sinopharm» (BBIBP-CorV), однако в этой группе отмечался более высокий уровень IgG до введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A). Через 42 дня после вакцинации наиболее высокий уровень IgG был у участников группы «старше 45 лет», через 180 дней более высокий уровень IgG был в группе «старше 45 лет» в сравнении с уровнем IgG в группе «25–45 лет» ($p = 0,048$).

Заключение. Вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) обладает достаточной иммуногенностью. Наиболее высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 отмечен на 90-й день ($p < 0,001$), через 180 дней он остался выше уровня IgG до вакцинации ($p < 0,001$). Через 90 дней участники, первично иммунизированные вакциной «Sinopharm» (BBIBP-CorV), имели более низкий уровень антител по сравнению с участниками, первично иммунизированными «Sinopharm» (BBIBP-CorV) + «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» ($p = 0,042$).

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, бустер, иммуногенность

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки в проведении исследования.

Для цитирования: Корсак ЕС, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Ковалёв АА, Стома ИО. Иммунологическая эффективность бустерной вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A). Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):26–36. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-03>

Immunological effectiveness of the booster Soberana Plus vaccine (FINLAY-FR-1A)

Katsiaryna S. Korsak, Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina,
Alexey A. Kovalev, Igor O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To assess the efficacy of immunogenicity of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine in adults previously vaccinated against COVID-19.

Materials and methods. A total of 98 participants participated in the study. The immunogenicity of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine was studied by measuring IgG concentration to SARS-CoV-2 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at 4 study sites: day 0, in 42 days, 90 days and 180 days after the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) administration.

Results. Participants of the study were divided into groups based on their primary immunization: 1) Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light; 2) Sinopharm (BBIBP-CorV); 3) Sinopharm (BBIBP-CorV) + Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light. The highest IgG level was observed in 90 days after administration of booster dose ($p < 0,001$), in 180 days after the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) administration, IgG levels significantly decreased compared to the “90 days” point ($p = 0,02$), but remained higher than IgG level before vaccination ($p < 0,001$).

At the “90 day” point, IgG levels were higher in the previously vaccinated with Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light + Sinopharm (BBIBP-CorV), however, this group had higher IgG levels before the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) administration. In 42 days after vaccination, participants of the age group “45 plus” had the highest IgG level, and in 180 days participants of the age group “45 plus” had the highest IgG level compared to the age group “25-45 years old” ($p = 0,048$).

Conclusion. Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine is quite immunogenic. The highest level of IgG to SARS-CoV-2 marked on day 90 ($p < 0,001$), 180 days later, it remained above the pre-vaccination IgG level ($p < 0,001$). In 90 days, participants primary immunized with Sinopharm (BBIBP-CorV) had lower level of antibodies compared to the participants primary immunized with Sinopharm (BBIBP-CorV) + Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light ($p = 0,042$).

Keywords: COVID-19, vaccination, booster, immunogenicity

Authors contributions. All authors contributed substantially to the research and analysis work, and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Korsak KS, Voropaev EV, Osipkina OV, Kovalev AA, Stoma IO. Immunological effectiveness of the booster Soberana Plus vaccine (FINLAY-FR-1A). *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):26–36. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-03>

Введение

Пандемия COVID-19 повлекла за собой значительные человеческие, экономические и социальные потери [1]. Ход пандемии изменила разработка и внедрение вакцин, в том числе с использованием новых, ранее не применявшихся платформ. Производство различных типов вакцин способно увеличить к ним доступ и повысить охват вакцинацией [2]. Массовая вакцинация населения ощутимо снизила заболеваемость и смертность, а также уменьшила тяжесть течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1, 3]. Однако несмотря на эффективность программ вакцинации, популяционный иммунитет постепенно ослабевает. По мере эволюционирования вируса SARS-CoV-2 появляются новые штаммы, способные уклоняться от иммунной защиты [4]. Стоит также отметить, что уровень антител снижается схожим образом как у переболевших, так и у привитых независимо от вакцинной платформы [5]. Учитывая продолжающуюся циркуляцию вируса SARS-CoV-2, целесообразно сохранять иммунную прослойку при помощи периодического повторного введения вакцины [6, 7]. Таким образом, возникла потребность в создании бустерных вакцин [2]. Однако способность бустерной дозы повысить уровень антител к вирусу SARS-CoV-2 также недолговечна. Данное обстоятельство может создать благоприятные условия для появления новых волн инфекции COVID-19 [4]. При применении вакцины в качестве бустера важными вопросами для изучения являются периодичность введения, способность индуциро-

вать перекрестно-нейтрализующие антитела в отношении актуальных штаммов вируса, циркулирующих в популяции, а также возможное влияние на иммуногенность типа вакцины, которая использовалась в качестве первичной иммунизации [5]. Необходимость обеспечивать коллективный иммунитет в отношении циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 предполагает повторную иммунизацию, часто с использованием вакцины другого типа [8]. В ряде публикаций сообщается, что иммунный ответ в отношении гетерологичных вакцин в качестве бустера формируется в течение более короткого времени и отличается большей интенсивностью по сравнению с гомологичными вакцинами [3, 6, 7, 9, 10].

Цель исследования

Изучить иммуногенность бустерной вакцины «Soberana Plus».

Материалы и методы

Исследование иммуногенности вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) (производство Республики Куба) было проведено в научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Поствакцинальный иммунный ответ на введение вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) оценивался при помощи измерения концентрации IgG к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра «Sunrise Tecan» (Австрия). Материалом для исследования была плазма крови

пациентов. Забор крови осуществлялся 4 раза: непосредственно перед введением первой дозы вакцины, через 42 дня, через 90 дней и через 180 дней после введения вакцины. Все участники были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах, и все они дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Количественное определение IgG к SARS-CoV-2 проводилось с использованием реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Российская Федерация) методом иммуноферментного анализа «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ». В конструкции набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» используется рекомбинантный полноразмерный тримеризированный гликопротеин S (Spike) вируса SARS-CoV-2, полученный с помощью эукариотической системы экспрессии. Набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» выявляет пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен.

Количественная оценка результата анализа выявления антител к SARS-CoV-2 осуществляется в соответствии с Первым международным стандартом ВОЗ (NIBSC код:20/136) и выражается в международных единицах (BAU/ml).

Проведен расчет средних геометрических иммунного ответа на введение вакцины (Geometric mean concentration, GMC). GMC рассчитывается как: $GMC = \text{анти-}\log_{10}(\text{среднее значение } [\log_{10} X_i])$, где X_i — результат анализа для субъекта i . 95 % доверительные интервалы GMC рассчитывались исходя из логарифмически нормального распределения. Также рассчитано среднее геометрическое кратное изменение концентрации антител до вакцинации к концентрации антител после вакцинации (GMFR): $GMFR = \text{анти-}\log_{10}(\text{среднее значение } [\log_{10} Y_i/B_i])$, где Y_i представляет собой результат анализа после введения дозы для субъекта i , и B_i представляет собой исходный результат анализа для субъекта i . Эти параметры характеризуют выраженность эффекта увеличения концентрации/титра антител после введения вакцины по сравнению с базовым уровнем (до вакцинации).

Каждый участник исследования заполнил анкету, где необходимо было указать дату рождения, анамнез по COVID-19. В исследование включались лица, первично иммунизированные от COVID-19: ранее вакцинированные (более 4 месяцев с момента вакцинации от COVID-19) либо имеющие случай/случаи COVID-19 в анамнезе.

Статистическая обработка данных проведена с помощью языка программирования для статистической обработки данных и работы с

графикой R (версия 4.2.1), для анализа использовался пакет tidyverse (version 1.3.2). Описательная статистика включает среднее значение, стандартное отклонение для количественных переменных, распределение которых соответствует модели нормального распределения; медиану, квартили, максимальное и минимальное значения, если распределение признака отлично от нормального. Анализ соответствия распределения значений признака модели нормального распределения осуществлялся с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для категориальных и порядковых признаков описание представлено в виде абсолютного и относительного (доли) количества значений признака. Сравнение двух независимых выборок выполнено с применением критерия Стьюдента (t-критерия). Если распределение признака отлично от нормального, то сравнение независимых групп выполнено с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Сравнение трех и более независимых групп выполнено с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) в случае незначительного отклонения распределения значений признака от модели нормального распределения или с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями (с применением поправки на множественные сравнения) групп попарно тестом Данна с применением поправки на множественные сравнения методом Холма. Сравнение трех и более связанных групп осуществлялось с применением непараметрического критерия Фридмана с последующими апостериорными сравнениями (с применением поправки на множественные сравнения) групп с помощью теста Дарбина — Коновера. Анализ различия долей значений признака в группах будет осуществляться с помощью критерия независимости χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, количественная оценка силы связи между категориальными признаками осуществлялась с помощью коэффициента V Крамера (Cramer's V).

Результаты

В исследовании приняли участие 98 человек. Медиана возраста составила 21 год [19,25; 22,0]: 85,71 % (84 человека) участников были младше 25 лет, 8,16 % (8 человек) участников были в возрасте 25–45 лет, 6,12 % (6 человек) — старше 45 лет. Участники были разделены на группы, исходя из того, какая вакцина им была введена при первичной иммунизации против COVID-19: 1) 55,10 % (54 человека) были ранее привиты вакциной «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» (далее в тексте — «Спутник V»); 2) 21,43 % (21 человек) были привиты вакциной

«Sinopharm» (BBIBP-CorV) (далее в тексте — «Sinopharm»); 3) 19,39 % (19 человек) были привиты вакцинами «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» и «Sinopharm» (BBIBP-CorV) (далее в тексте — «Спутник V» + «Sinopharm»); 4) 4,08 % (4 человека) указали другие вакцины либо были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of the study participants

Характеристика	N (абс.)	%
Общее число участников, чел.	98	100
Медиана возраста, лет	21 год [19,25; 22,0]	—
Возрастные группы:		
менее 25 лет;	84	85,7
25–45 лет;	8	8,2
более 45 лет	6	6,1
Пол:		
мужчины;	19	19,39
женщины	79	80,61
Первичная вакцинация:		
«Спутник V» / «Спутник Лайт»;	54	55,10
«Sinopharm»;	21	21,43
«Спутник V» / «Спутник Лайт» + «Sinopharm»;	19	19,39
Другие вакцины / не привиты (имели COVID-19 в анамнезе)	4	4,08

В ходе исследования у его участников изменяли концентрацию IgG 4 раза: до введения вакцины (в день вакцинации), через 42 дня, через 90 дней и через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A).

На рисунке 1 видно, что уровень IgG к SARS-CoV-2 через 42 дня после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) существенно вырос по сравнению с уровнем до

вакцинации ($p < 0,001$) и значимо не изменился на 90-й день после вакцинации по сравнению с показателем уровня через 42 дня ($p = 0,219$). Через 180 дней после вакцинации уровень IgG к SARS-CoV-2 снизился по сравнению с показателем, полученным через 90 дней ($p = 0,02$), однако остался выше уровня IgG до вакцинации ($p < 0,001$).

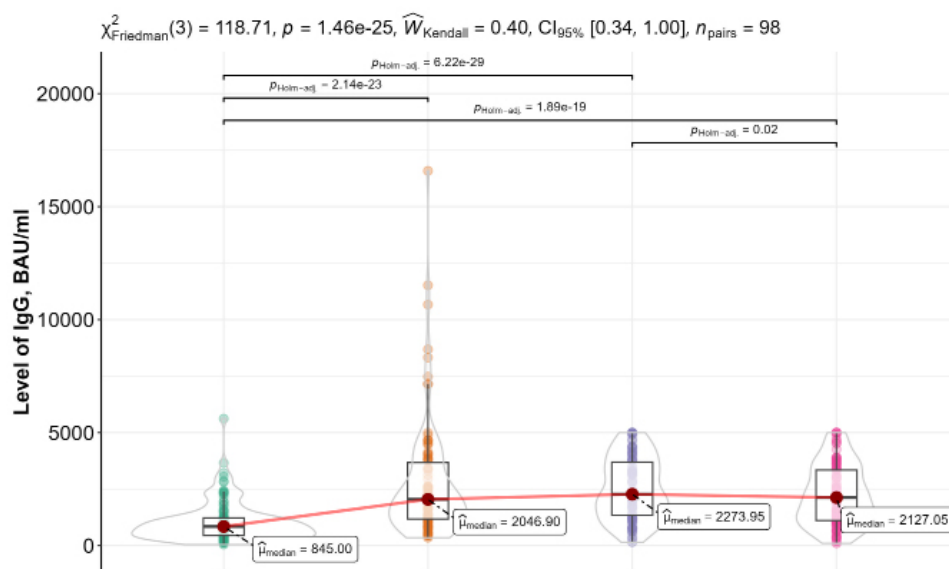


Рисунок 1. Уровень IgG к SARS-CoV-2 у привитых «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) участников исследования: до вакцинации, через 42 дня, 90 дней, 180 дней после введения вакцины

Figure 1. IgG levels to SARS-CoV-2 in vaccinated with Soberana Plus (FINLAY-FR-1A): before vaccination, in 42 days, 90 days, and 180 days after vaccine administration

Было проведено сравнение уровней IgG к SARS-CoV-2 у участников исследования в зави-

симости от их выбора вакцины для первичной иммунизации от COVID-19 (рисунок 2).

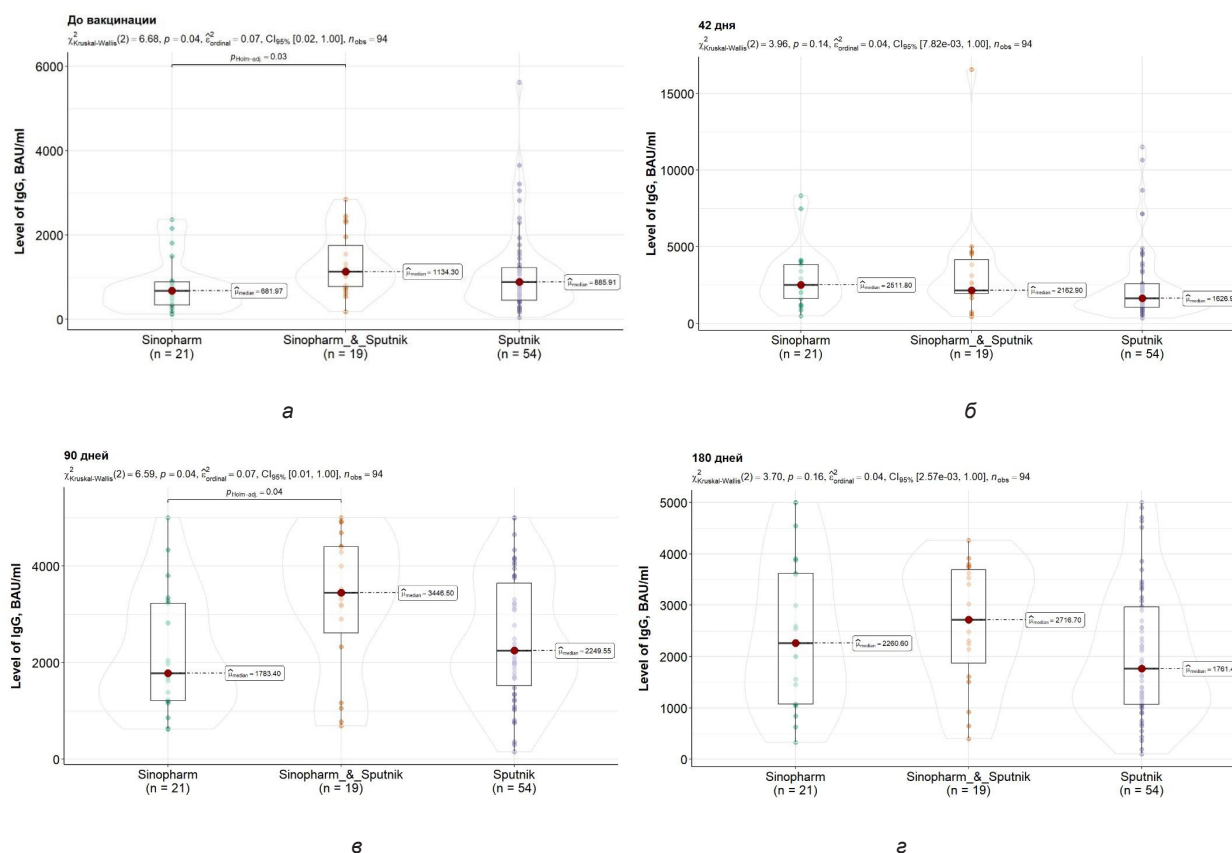


Рисунок 2. Сравнение уровней IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от вакцины, которая была использована в качестве первичной вакцинации участников исследования: а — до вакцинации; б — через 42 дня после введения вакцины; в — через 90 дней после введения вакцины; г — через 180 дней после введения вакцины
 Figure 2. Comparison of IgG levels to SARS-CoV-2, depending on the vaccine that was used as primary vaccination of the study participants: a — before vaccination; b — in 42 days after vaccination; c — in 90 days after vaccination; d — in 180 days after vaccination

До введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень IgG к SARS-CoV-2 участников был значимо ниже в группе первично иммунизированных вакциной «Sinopharm» по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Sinopharm» + «Спутник V» ($p = 0,042$) (рисунок 2в). Через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровни IgG к SARS-CoV-2 не имели значимых различий ($p = 0,16$) (рисунок 2г).

Также иммунологическую эффективность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) оценили в трех возрастных группах: «до 25 лет», «25–45 лет» и «старше 45 лет» (рисунок 3).

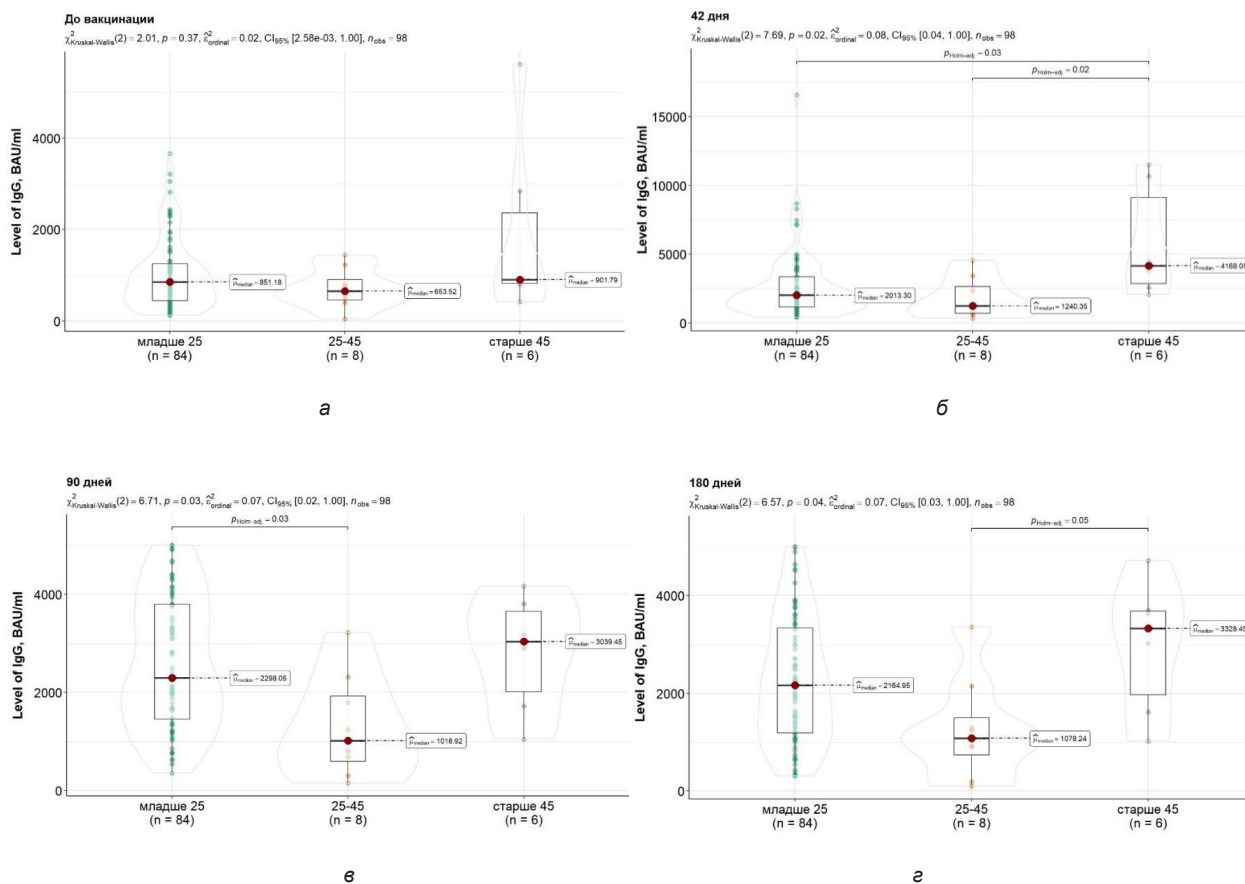


Рисунок 3. Сравнение уровней IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от возраста участников исследования («младше 25 лет», «25–45 лет», «старше 45 лет»): а — до вакцинации; б — через 42 дня после введения вакцины; в — через 90 дней после введения вакцины; г — через 180 дней после введения вакцины
 Figure 3. Comparison of IgG levels to SARS-CoV-2, depending on the age group of study participants (“under 25 years old”, “25–45 years old”, “45 plus years old”): а — before vaccination; б — in 42 days after vaccination; в — 90 days after vaccination; г — in 180 days after vaccination

До введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровни IgG к SARS-CoV-2 в трех возрастных группах значимо не различались ($p = 0,37$) (рисунок 3а). Через 42 дня после вакцинации уровень IgG к SARS-CoV-2 участников группы «старше 45 лет» был значимо выше по сравнению с группой «25–45 лет» и группой «младше 25 лет». Сопоставление групп «младше 25 лет» и «25–45 лет» по уровню IgG к SARS-CoV-2 не выявило статистически значимых различий ($p = 0,246$) (рисунок 3б). Через 90 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень IgG к SARS-CoV-2 был значимо ниже в группе «25–45 лет» по сравнению с уровнем IgG к SARS-CoV-2 в группе «младше 25 лет» ($p = 0,034$) (рисунок 3в). Дальнейшее сопоставление уровней IgG к SARS-CoV-2 в возрастных группах по отношению к показателю 90 дней не выявило статистически значимых различий. Через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) отмечен более высокий уровень IgG к SARS-CoV-2

в группе «старше 45 лет» в сравнении с уровнем IgG к SARS-CoV-2 в группе «25–45 лет» ($p = 0,048$) (рисунок 3г).

Исследование также предусматривало оценку уровня сероконверсии (суммарная доля лиц, выраженная в процентах, с четырехкратным приростом концентрации антител после вакцинации). Оценка этого показателя была проведена через 42 дня, 90 дней и 180 дней.

При оценке уровня сероконверсии в ответ на введение вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) четырехкратное увеличение концентрации антител через 42 дня достигнуто у 23,47 % участников (23 человека), у 76,53 % участников (75 человек) концентрация антител увеличилась менее чем в 4 раза. Через 90 дней после вакцинации доля участников с четырехкратным увеличением концентрации антител составила 27,55 % (27 человек), у большинства участников исследования (71 человек, или 72,45 %) концентрация антител была увеличена менее чем в 4 раза. Через 180 дней после вак-

цинации четырехкратное увеличение выявлено у 18,37 % участников (18 человек), у 81,63 % участников (80 человек) четырехкратное увели-

чение концентрации антител не было достигнуто (таблица 2).

Таблица 2. Уровни сероконверсии через 42 дня, 90 дней и 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A)

Table 2. Seroconversion rates in 42 days, 90 days, and 180 days after administration of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine

Временной промежуток	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз
0–42 дня	23,47 % (23 человека)	76,53 % (75 человек)
0–90 дней	27,55 % (27 человек)	72,45 % (71 человек)
0–180 дней	18,37 % (18 человек)	81,63 % (80 человек)

Выбор вакцины для первичной иммунизации оказал влияние на уровень сероконверсии. Четырехкратное и более увеличение концентрации антител к SARS-CoV-2 через 42 дня после вакцинации достигнуто у 33,33 % участников (7 человек), привитых вакциной «Sinopharm», 20,37 % (11 человек) — привитых вакциной «Спутник V», 15,79 % (3 человека) — привитых вакцинами «Спутник V» и «Sinopharm», и 50 % участников (2 человека), которые были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) либо указали другие вакцины в качестве первичной иммунизации (рисунок 4а). Через 90 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень сероконверсии с четырехкратным и более увеличением концентрации антител отмечен у 33,33 % (7 человек) привитых вакциной «Sinopharm», 27,78 % (15 человек) привитых вакциной

«Спутник V», 21,05 % (4 человека) привитых вакцинами «Спутник V» и «Sinopharm» и у 25,0 % (1 человек) участников, которые были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) либо указали другие вакцины в качестве первичной иммунизации (рисунок 4б). Через 180 дней четырехкратное и более увеличение концентрации антител в результате введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) сохранилось у 38,1 % участников (8 человек), привитых вакциной «Sinopharm», у 12,96 % (7 человек) — привитых вакциной «Спутник V», у 5,26 % (1 человек) — привитых вакцинами «Спутник V» и «Sinopharm», и у 50,0 % (2 человека) участников, которые были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) либо указали другие вакцины в качестве первичной иммунизации (рисунок 4в) (таблица 3).

Таблица 3. Уровни сероконверсии через 42 дня, 90 дней и 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A), в зависимости от первичной иммунизации

Table 3. Seroconversion rates in 42 days, 90 days, and 180 days after administration of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine, depending on the primary immunization

Первичная иммунизация	Временной промежуток					
	0–42 дня		0–90 дней		0–180 дней	
	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз
«Спутник V»	20,37 % (11 человек)	79,63 % (43 человека)	27,78 % (15 человек)	72,22 % (39 человек)	12,96 % (7 человек)	87,04 % (47 человек)
«Спутник V» + «Sinopharm»	15,79% (3 человека)	84,21 % (16 человек)	21,05 % (4 человека)	78,95 % (15 человек)	5,26 % (1 человек)	94,74 % (18 человек)
«Sinopharm»	33,33 % (7 человек)	66,67 % (14 человек)	33,33 % (7 человек)	66,67 % (14 человек)	38,1 % (8 человек)	61,9 % (13 человек)
Другое	50,0 % (2 человека)	50,0 % (2 человека)	25,0 % (1 человек)	75,0 % (3 человека)	50,0 % (2 человека)	50,0 % (2 человека)

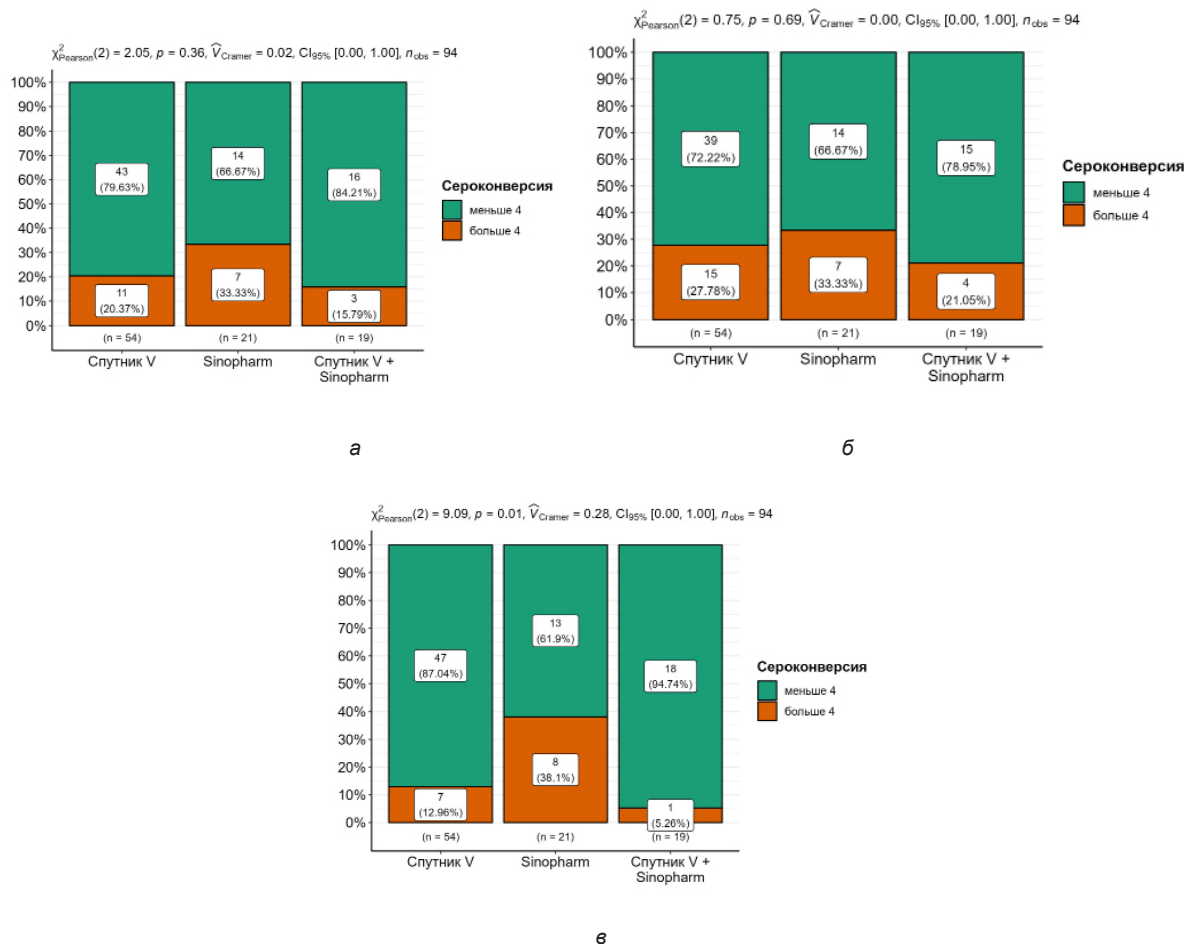


Рисунок 4. Сравнение уровней сероконверсии, в зависимости от вакцины, выбранной в качестве первичной иммунизации («Спутник V», «Sinopharm», «Спутник V» + «Sinopharm»): а — через 42 дня после введения вакцины; б — через 90 дней после введения вакцины; в — через 180 дней после введения вакцины

Figure 4. Comparison of seroconversion rates, depending on the vaccine selected as primary immunization (Sputnik V, Sinopharm, Sputnik V + Sinopharm: a — in 42 days after vaccination; b — in 90 days after vaccination; c — in 180 days after vaccination

Проведен расчет GMC IgG к SARS-CoV-2 на введение вакцины и GMFR. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Средние геометрические концентрации IgG к SARS-CoV-2 через 42 дня, 90 дней и 180 дней после вакцинации

Table 4. Geometric mean concentrations of IgG to SARS-CoV-2 in 42 days, 90 days, and 180 days after vaccination

Показатель	До вакцинации	42 дня	GMFR
GMC	773,56	1991,05	2,57
95 % ДИ	652,43–917,19	1699,09–2333,18	2,21–3,0
Показатель	До вакцинации	90 дней	GMFR
GMC	773,56	2078,68	2,69
95 % ДИ	652,43–917,19	1808,20–2389,61	2,31–3,13
Показатель	До вакцинации	180 дней	GMFR
GMC	773,56	1772,18	2,29
95 % ДИ	652,43–917,19	1517,29–2069,89	1,97–2,66

Обсуждение

Белковые субъединичные вакцины применяются для профилактики гриппа, гепатита В и других инфекционных заболеваний с 1980-х гг. Такие вакцины содержат часть возбудителя и могут включать полноразмерные антигены или представлять собой конструкции белков, образующих вирусоподобные частицы. Сравнительно меньшая иммуногенность белковых вакцин нивелируется при помощи адъюванта в их составе, а также введения большего количества доз [10].

Вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) (производство Республики Куба) представляет собой димер RBD (50 мкг), адсорбированный на 1250 мкг оксида алюминия [16]. Вакцина предназначена для использования в качестве бустерной дозы у ранее привитых и/или переболевших COVID-19 взрослых и детей старше 2 лет для профилактики симптоматической инфекции (в том числе тяжелых форм), вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также смерти от COVID-19. FINLAY-FR-2 и FINLAY-FR-1A получили разрешение на экстренное использование в Республике Куба, Иране, Мексике, Никарагуа и Венесуэле. Вакцины FINLAY-FR-2 и FINLAY-FR-1A разрабатываются и производятся в Институте вакцин Финли на Кубе под торговыми марками «Pastovac» и «Pastovac Plus» [17]. Агентство AFP 27 июля 2022 г. сообщило, что Беларусь стала первой европейской страной, разрешившей использование «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в чрезвычайных ситуациях.

Результаты клинических исследований показали, что вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) безопасна, обладает достаточной иммуногенностью и низкой частотой поствакцинальных реакций [18]. Уровень сероконверсии после введения бустерной дозы «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) составил 96,8 %. Введение «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) значительно повысило титры нейтрализующих анти-RBD IgG к SARS-CoV-2. В фазе 2b четырехкратная сероконверсия анти-RBD IgG к SARS-CoV-2 у 758 добровольцев составила 96,8 % по сравнению с 7,3 % в группе плацебо [16]. Исследование вакцины в отношении детей показало, что бустерная доза «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) увеличила как выработку антител, так и их нейтрализующую способность, превзойдя иммунный ответ у переболевших. В возрастных подгруппах сероконверсия составила 99,4 % (95 % ДИ: 96,5; 99,9) у детей 3–11 лет и 93,1 % (95 % ДИ: 88,0; 96,5) в возрасте 12–18 лет [19]. Нейтрализующие антитела IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены против вариантов (VOC) Alpha, Beta, Delta и Omicron. Специфические функциональные антитела обнаруживались через 7–8 месяцев после введения бустерной

дозы [18]. Эффективность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в отношении симптоматической инфекции COVID-19 составила 92,0 % (95 % ДИ: 80,4–96,7) [16]. В исследовании, проведенном в Иране, изучалась клиническая эффективность бустерной дозы вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A). Эффективность составила: для предотвращения случаев заболевания COVID-19 с положительным ПЦР 64,9 % (95 % ДИ: 49,7–59,5), в отношении тяжелого течения инфекции — 96,6 % (95 % ДИ: 72,2–99,6), в отношении госпитализации — 96,6 % (95 % ДИ: 72,2–99,6) [17].

Наше исследование показало, что вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) достаточно иммуногенна: уровень IgG к SARS-CoV-2 значимо вырос через 42 дня и существенно не изменился через 90 дней после вакцинации, на 180-й день уровень IgG к SARS-CoV-2 снизился, однако был выше значения до вакцинации.

В нашем исследовании сопоставлялась иммуногенность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в зависимости от возраста участников. Отмечается тенденция к более высокому уровню IgG к вирусу SARS-CoV-2 в группе участников возрастной категории «старше 45 лет»: через 42 дня уровень IgG к SARS-CoV-2 у них был значимо выше по сравнению с остальными возрастными группами, через 180 дней отмечен более высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 в группе «старше 45 лет» в сравнении с уровнем IgG к SARS-CoV-2 в группе «25–45 лет». Однако в нашем исследовании не прослеживается корреляция уровня IgG к SARS-CoV-2 с возрастом участников, так как наименьший уровень IgG к SARS-CoV-2 отмечен в возрастной группе «25–45 лет». Полученные данные требуют дальнейшего изучения.

В нашем исследовании также изучалась иммуногенность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в зависимости от вакцины, выбранной участниками для первичной иммунизации («Спутник V», «Спутник V» + «Sinopharm», «Sinopharm»). Уровень IgG к SARS-CoV-2 имел значимые различия только с уровнем, зафиксированным через 90 дней — участники, первично иммунизированные вакциной «Sinopharm», имели более низкий уровень антител по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Спутник V» + «Sinopharm». Однако наибольший процент участников с четырехкратным увеличением уровня антител после вакцинации отмечен в группе первично иммунизированных вакциной «Sinopharm» во всех временных периодах исследования. Через 180 дней после вакцинации доля участников с четырехкратным и более увеличением уровня антител в группах первично привитых вакцинами

«Спутник V» и «Спутник V» + «Sinopharm» снизилась, а в группе первично привитых вакциной «Sinopharm» доля участников с четырехкратным и более увеличением уровня антител возросла. Учитывая, что доля привитых с четырехкратным увеличением уровня антител в группе первично иммунизированных обеими вакцинами («Спутник V» + «Sinopharm») наименьшая во всех временных периодах, возможно, в данной группе влияет дополнительный фактор, который не учитывался в исследовании.

Недостатком данного исследования можно считать размер выборки (98 человек) и возраст участников (большинство были в возрастной категории «до 25 лет»).

Заключение

Вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) обладает достаточной иммуногенностью. Уро-

вень IgG к SARS-CoV-2 сохранялся на 90-й день ($p < 0,001$), через 180 дней уровень IgG к SARS-CoV-2 снизился по сравнению с уровнем, зафиксированным через 90 дней ($p = 0,02$), однако остался выше уровня IgG к SARS-CoV-2 до вакцинации ($p < 0,001$). Уровень IgG к SARS-CoV-2 имел значимые различия только с уровнем, достигнутым через 90 дней, — участники, первично иммунизированные вакциной «Sinopharm», имели более низкий уровень антител по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Sinopharm» + «Спутник V» ($p = 0,042$). Однако наибольший процент участников с четырехкратным увеличением уровня антител отмечен в группе первично иммунизированных вакциной «Sinopharm» во всех периодах исследования. Отмечается тенденция к более высокому уровню IgG к вирусу SARS-CoV-2 в группе участников возрастной категории «старше 45 лет».

Список литературы / References

1. Kuriyama K, Murakami K, Masuda T, Sugiura K, Sakui S, Schuring RP, et al. Immunogenicity and safety of a single booster dose of NVX-CoV2373 (TAK-019) in healthy Japanese adults who had previously received a primary series of COVID-19 mRNA vaccine: Primary analysis report of a phase 3 open-label trial. *Vaccine*. 2023;41(25):3763-3771. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.001>
2. Raiser F, Davis M, Adelglass J, Cai MR, Chau G, Cloney-Clark S, et al. Immunogenicity and safety of NVX-CoV2373 as a booster: A phase 3 randomized clinical trial in adults. *Vaccine*. 2023;41(41):5965-5973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.07.056>
3. Jaggaiahgari S, Munigela A, Mitnala S, Gujjarlappudi D, Simhadri V, D NR. Heterologous Booster Dose with CORBEVAX following Primary Vaccination with COVISHIELD Enhances Protection against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12):2146. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10122146>
4. Qassim SH, Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Population immunity of natural infection, primary-series vaccination, and booster vaccination in Qatar during the COVID-19 pandemic: an observational study. *eClinicalMedicine*. 2023;62:102102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102102>
5. Tabarsi P, Anjidani N, Shahpari R, Roshanzamir K, Fallah N, Andre G, et al. Immunogenicity and safety of SpikoGen®, an adjuvanted recombinant SARS-CoV2 spike protein vaccine as a homologous and heterologous booster vaccination: A randomized placebocontrolled trial. *Immunology*. 2022;167(3):340-353. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13540>
6. Kaabi NA, Yang YK, Zhang J, Xu K, Liang Y, Kang Y, et al. Immunogenicity and safety of NVSI-06-07 as a heterologous booster after priming with BBIBP-CorV: a phase 2 trial. *Signal Transduction Targeted Therapy*. 2022;7:172. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13540>
7. Wang XY, Mahmood SF, Jin F, Cheah WK, Ahmad M, Sohail MA, et al. Efficacy of heterologous boosting against SARS-CoV-2 using a recombinant interferon-armed fusion protein vaccine (V-01): a randomized, double-blind and placebo-controlled phase III trial. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;11(1):1910-1919. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2088406>
8. Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(11):1565-1576. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00420-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00420-0)
9. Estephan L, Lin YC, Lin YT, Chen YH, Pan SC, Hsieh SM, et al. Safety and immunogenicity of homologous versus heterologous booster dose with AZD1222, mRNA-1273, or MVC-COV1901 SARS-CoV-2 vaccines in adults: An observer-blinded, multi-center, phase 2 randomized trial. *Vaccine*. 2023;41(23):3497-3505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.029>
10. Marchese AM, Kalkeri R, Vadivale M, Suntronwong N, Toback S, Poovorawan Y. Pivoting to protein: the immunogenicity and safety of protein-based NVX-CoV2373 as a heterologous booster for inactivated and viral vector COVID-19 vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2023;22(1):620-628. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2232020>
11. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*. 2019;4(43):1686. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
12. Kassambara A. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.1. Published: 2023.02.01. [date of access 2024 august 18]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>
13. Pohlert T. PMCMRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended. R package version 1.9.4. [date of access 2024 august 18]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=PMCMRplus>
14. Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software*. 2021;6(61):3167. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.03167>
15. Kassambara A. ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots. R package version 0.4.0. (2020). [date of access 2024 august 18]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr>
16. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González M, et al. Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical

trial. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2022;18:100423.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>

17. Mostafavi E, Eyboosh S, Karamouzian M, Khalili M, Haji-Maghsoudi S, Salehi-Vaziri M, et al. Efficacy and Safety of a Protein-Based SARS-CoV-2 Vaccine. *JAMA Network Open*. 2023;6(5):e2310302.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.10302>

18. Toledo-Romani ME, García-Carmenate M, Verdecia-Sánchez L, Pérez-Rodríguez S, Rodríguez-González M, Valenzuela-Silva C, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 heterologous scheme with SOBERANA 02 and

SOBERANA Plus vaccines: Phase IIb clinical trial in adults. *Med (N Y)*. 2022;3(11):760-773.e5.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.001>

19 Puga-Gómez R, Ricardo-Delgado Y, Rojas-Iriarte C, Céspedes-Henriquez L, Piedra-Bello M, Vega-Mendoza D, et al. Open-label phase I/II clinical trial of SARS-CoV-2 receptor binding domain-tetanus toxoid conjugate vaccine (FINLAY-FR-2) in combination with receptor binding domain-protein vaccine (FINLAY-FR-1A) in children. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;126:164-173.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.016>

Информация об авторах / Information about the authors

Корсак Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-3246>

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gsmu.by

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@gsmu.by

Ковалёв Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, инженер-программист центра науки, медицинской информации и клинических испытаний, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Katsiaryna S. Korsak, Assistant Lecturer at the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-3246>

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-rector for Scientific Work, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gsmu.by

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@gsmu.by

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Software Engineer at the Center for Science, Medical Information and Clinical Trials, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Корсак Екатерина Сергеевна

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Katsiaryna S. Korsak

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Поступила в редакцию / Received 07.08.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 23.09.2024

Принята к публикации / Revised 20.11.2024