

DOI: 10.34921/amj.2023.4.016

COVID-19-un PROFİLAKTİKASI ÜÇÜN AZD1222 VƏ RAD26-S KOMBİNASİYASININ TƏTBİQİ

A.B.Həsənov, N.M.Quliyeva, G.Ə.İsmaylova, Z.Q.Quliyev,
S.Ə.İsmaylova, L.H.Qalimova, R.F.Məmmədov, A.M.Cabbarova
"Bakı Sağlamlıq Mərkəzi", Bakı, Azərbaycan

Xülasə. Orqanizmin immun reaksiyasını öyrənmək və peyvəndlərin birgə istifadəsinin təhlükəsizliyini müəyyən etmək məqsədi daşıyan tədqiqata protokola uyğun olaraq AZD1222 (replikasiya etməyən ChAdOx1 vektoru əsasında) və rAd26-S (rekombinant adenovirus 26-cı tip peyvəndi Gam-COVID-Vac komponenti), Sputnik V (AstraZeneca tərəfindən təsdiq edilmiş tədqiqat protokoluna uyğun olaraq, Rusiya Səhiyyə Nazirliyinin N.F.Qamaleya adına Epidemiologiya və Mikrobiologiya Milli Tədqiqat Mərkəzi, Böyük Britaniyada qeydiyyatdan keçmiş Britaniya-İsveç əczaçılıq şirkəti tərəfindən istehsal edilmişdir) vasitəsilə yaşı 18-dən yuxarı olan 100 nəfər vaksinasıya edilmişdir. İmmun reaksiya peyvənddən əvvəl və peyvənddən 15, 29, 57 və 180 gün sonra qan nümunələrindəki anticisimciklərin səviyyəsi, S-protein və RBD (reseptor birləşdirici sahə), həmçinin neytrallaşdırıcı SARS-CoV-2 virusuna qarşı anticisimciklərin səviyyəsi ilə qiymətləndirilib. Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, AZD1222 və rAd26-S vaksinlərinin birgə istifadəsi heteroloji ilkin buster immunizasiya kimi güclü immun reaksiyaya səbəb olub, həmçinin optimal tolerantlığa və idarə olunan təhlükəsizlik profilinə malikdir.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, профилактика

Açar sözlər: COVID-19, vaksinasıya, profilaktika

Key words: COVID-19, vaccination, prevention

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ AZD1222 И rAD26-S ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

A.B.Гасанов, Н.М.Гулиева, Г.А.Исмаилова, З.Г.Гулиев,
С.А.Исмаилова, Л.Г.Галимова, Р.Ф.Мамедов, А.М.Джаббаров
«Бакинский Центр Здоровья», Баку, Азербайджан

Резюме. В исследование, целью которого было изучение иммунного ответа организма и оценка безопасности применения комбинации вакцин, было включено 100 субъектов старше 18 лет, которые получили вакцины AZD1222 (на основе нереплицирующегося вектора ChAdOx1) и rAd26-S (компонент рекомбинантного аденовируса 26 типа вакцины Gam-COVID-Vac, Спутник V: Производство AstraZeneca – британо-шведская фармацевтическая компания, зарегистрированная в Великобритании, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф.Гамалеи Минздрава России) в соответствии с утвержденным протоколом исследования. Иммунный ответ оценивали по уровню антител в образцах крови до вакцинации и 15, 29, 57 и 180 дней после вакцинации, по уровню антител к S-белку и RBD (рецептор связывающий домен), а также нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2.

Результаты исследования показали, что применение комбинации компонентов вакцин AZD1222 и rAd26-S в качестве гетерологичной первичной прайм-бустерной иммунизации индуцировало сильный иммунный ответ в отношении антигенов белков SARS-CoV-2 и характеризовалось благоприятным и управляемым профилем безопасности.

Вспышка коронавирусной инфекции, вызванной новым зоонозным вирусом SARS-CoV-2, началась в середине декабря 2019 года с обнаружения пневмонии неизвестного

происхождения среди местного населения в городе Ухань в Центральной части Китая. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила офи-

циальное название инфекции - COVID-19 ("Coronavirus disease 2019"), а 11 марта 2020 г. объявила о пандемии коронавируса. Первый случай COVID-19 в Азербайджане был зарегистрирован 28 февраля 2020 года [1]. Риск заражения COVID-19, тяжелого течения болезни или смертельного исхода угрожает любому человеку независимо от возраста [2]. С целью борьбы с пандемией COVID-19 Организация Объединенных Наций (ООН) привлекла специализированные учреждения и научные круги к разработке новейших технологий для борьбы с коронавирусной инфекцией [3]. Распоряжением Кабинета министров от 16 января 2021 года в соответствии со «Стратегией вакцинации от COVID-19 в Азербайджанской Республике на 2021-2022 годы» с 18 января 2021 года был начат процесс вакцинации населения [1].

В последние годы в Азербайджане, также как и в других странах ближнего зарубежья были проведены многочисленные исследования по изучению различных аспектов диагностики, лечения и профилактики COVID-19 [4-7].

Вакцины AstraZeneca (AZD1222) и ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России (Гам-КОВИД-Вак) были разработаны для профилактики заболевания COVID-19. AZD1222 основана на дефектном по репликации аденовирусе шимпанзе, в то время как Гам-КОВИД-Вак в качестве вектора использует человеческий аденовирус. Стоит помнить, что аденовирусные вакцины требуют повторной иммунизации через небольшой промежуток времени для формирования стойкого иммунного ответа и, в следствии этого, возникает вероятность продукции антител в ответ на сам аденовирус. Немаловажным фактом является то, что аденовирусы распространены в популяции человека во всем мире, а значит повышается риск формирования антител к тому или иному вектору, что в свою очередь приводит к риску частичной нейтрализации введенной вакцины [8]. Избежать формирования антительного ответа при повторной иммунизации может гетерологичная бустерная вакцина.

Бустер (повторная вакцинация) необходим для повышения иммуногенности и

создания более стойкого и длительного ответа при возможном инфицировании [9]. Новые данные свидетельствуют о том, что первичную иммунизацию бустерной вакциной можно проводить с использованием разных типов вакцин, содержащих одни и те же антигены [10]. Во многих случаях гетерологичная прайм-буст иммунизация считается более эффективным подходом к усилению иммуногенности вакцин, чем гомологичная [11]. Гетерологичная первичная вакцинация представляет собой новый способ иммунизации, который может обеспечить формирование стойкого иммунного ответа при низком риске развития хорошо контролируемых нежелательных явлений.

С целью облегчения интерпретации исследований иммунного статуса, в том числе связанного с вакцинацией, летом 2021 года ВОЗ утвердила международный стандарт измерения иммуноглобулина к возбудителю инфекции SARS-CoV-2 – First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human), с единицей измерения BAU – «binding antibody units» («единицы связывающих антител») [12].

В феврале 2021 г. Министерством Здравоохранения Азербайджанской Республики было одобрено проведение первого в стране клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности применения комбинации вакцин AZD1222 и rAd26-S для профилактики коронавирусной инфекции у лиц старше 18 лет на базе Публичного юридического лица «Бакинского Центра Здоровья» (выписка из протокола №01 заседания Этической Комиссии при Министерстве Здравоохранения от 05.02.2021 г.).

Материалы и методы исследования.

Данное исследование представляло собой открытое нерандомизированное несравнительное клиническое исследование II фазы с участием 100 добровольцев старше 18 лет, которые согласно протоколу получили 2 дозы вакцин с четырёхнедельным интервалом: одна внутримышечная инъекция вакцины AZD1222 (вакцина на основе нереплицирующегося вектора ChAdOx, 5×10^{10} вирусных частиц (номинальное количество) и одна внутримышечная инъекция rAd26-S (компонент рекомбинантного аденовируса 26 типа вакцины Gam-COVID-Vac, $[1,0 \pm 0,5] \times 10^{11}$ вирусных частиц). Целью исследования являлась оценка безопасности и иммуногенности комби-

нации вакцин AZD1222 и rAd26-S, вводимых по схеме гетерологический прайм-буст.

После введения первой дозы вакцины AZD1222 участники должны были находиться в исследовании на протяжении 6 месяцев (170-190 дней), в течение которых они посещали медицинское учреждение (не менее 8 визитов за весь период исследования) и предоставляли сведения о своем здоровье врачу по телефону (2 плановых телефонных контакта). Иммунный ответ оценивали по уровню антител в образцах крови до вакцинации и 15, 29, 57 и 180 дней после вакцинации, по уровню антител к S-белку и RBD (рецептор связывающий домен), а также нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2. Первичной конечной точкой исследования являлся уровень сероконверсии (4-х кратный прирост относительно исходных значений) антител к S-белку SARS-CoV-2 к 29 дню после введения второй дозы.

Дополнительными поисковыми целями исследования были оценка частоты случаев инфицирования SARS-CoV-2 после введения первой дозы вакцины, оценка частоты асимптомных случаев SARS-CoV-2 инфекции, основанная на доле участников с сероконверсией к N-белку, а также оценка анти-векторного иммунного ответа (антитела к вектору ChAdOx1 в составе AZD1222 и AD26 в составе rAd26-S). Безопасность применения новой комбинации вакцин оценивалась на основании данных реактогенности (активно выявляемые, заранее определенные протоколом, локальные и системные реакции в течение 7 дней после каждой вакцинации на основании данных дневников участников и результатов очных визитов), данных по активно не выявляемым нежелательным явлениям (НЯ) в течение 29 дней после каждой вакцинации, данных по нежелательным явлениям особого интереса (НЯОИ) и серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) до завершения исследования (день 180). Тяжесть активно выявляемых НЯ оценивалась согласно модифицированной сокращенной шкале оценки токсичности, разработанной по материалам руководства FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов) США (FDA, 2007). Процедуры оценки безопасности включали в себя: результаты физикального осмотра, оценку витальных функций и результатов лабораторных исследований (клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Клиническое исследование проводилось в соответствии с директивой Международного совета по гармонизации (ICH) и руководством по надлежащей клинической практике (GCP). Период проведения исследования: с 5 марта

2021 г. по 18 марта 2022 г. Спонсором исследования являлась компания АО «Р-Фарм», Россия.

Результаты исследования и их обсуждение. *Популяция:* Большинство включенных в исследование участников являлись мужчинами (62,0%) (62 пациентов), женщины составили 38,0% (38 пациентов). Медиана возраста – 39 лет (диапазон 18-64). Все участники относились к европеоидной расе и имели стабильное, с медицинской точки зрения, состояние на момент включения в исследование.

Все 100 участников исследования получили обе дозы вакцин AZD1222 и rAdS-26, при этом по данным скрининга большинство вакцинированных субъектов (72,0%) (72 пациентов) были серонегативными в отношении SARS-CoV-2 до вакцинации, 28,0% (28 пациентов) – оказались серопозитивными. В связи с этим результаты исследования иммуногенности представлены с учетом обобщения по исходному серостатусу участников. Геометрические средние концентрации (Geometric Mean Concentration, GMC) антител против антигенов S и RBD в день 1 составляли 5,07 BAU/mL (95%ДИ: 4,93; 5,22) и 8,33 BAU/mL (95%ДИ: 7,69; 9,02) соответственно для серонегативных субъектов, и значительно более высокие значения – до 152,29 BAU/mL (95%ДИ: 81,55; 284,38) и 121,27 BAU/mL (95%ДИ: 63,60; 231,25) соответственно для серопозитивных. Геометрический средний титр (GMT) нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 на исходном уровне (день 1) составил 5,00 (95%ДИ: 5,00; 5,00) и 11,04 (95%ДИ: 7,56; 16,11) у серонегативных и серопозитивных участников соответственно.

Через четыре недели после первичной иммунизации вакциной AZD1222 (день 29) как у серонегативных, так и у серопозитивных лиц наблюдалось существенное увеличение содержания антител IgG к S- и RBD-антигенам, нейтрализующих антител по сравнению с исходным уровнем. Серопозитивные субъекты имели значительно более высокие значения GMC для S и RBD – 2831,80 BAU/mL (95%ДИ: 1850,64; 4333,14) и 1976,20 BAU/mL (95%ДИ: 1239,87; 3149,82) – по сравнению с серонегативной подгруппой – 229,69 BAU/mL (95%ДИ:

173,93; 303,32) и 81,89 BAU/mL (95%ДИ: 58,20; 115,23) соответственно. Однако в группе серопозитивных участников показатели сероконверсии были ниже в сравнении с серонегативными добровольцами (78,6% против 100% для антигена S; 75% против 78,9% для антигена RBD соответственно) (см. Табл.1). Аналогичные тенденции наблюдались для показателя кратности повышения геометрических средних (GMFR) против S-антигена (18,59 против 45,28 у серопозитивных и серонегативных субъектов), но не для RBD (16,30 против 9,82 соответственно). Для серопозитивных участников GMT нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 стремительно повысился после первичной вакцинации и к 29 дню составил 256,09 единицы измерения (95%ДИ: 157,59; 416,15) с уровнем сероконверсии 92,9%, в группе серонегативных добровольцев повышение титра было менее значимым – 9,07 единицы измерения (95%ДИ: 7,39; 11,13), при этом уровень сероконверсии составил 23,9%.

Через 4 недели (в день 57) после введения вакцины rAd26-S уровень антител к S и RBD антигенам в группе серонегативных участников продолжал увеличиваться и составил 692,54 BAU/mL (95%ДИ: 561,06; 854,82) и 1067,65 BAU/mL (95%ДИ: 856,71; 1330,53) соответственно. В то время как для серопозитивных участников не было выявлено столь же значимого нарастания уровня антител – 2487,99 BAU/mL (95%ДИ: 1913,14; 3235,57) и 2659,69 BAU/mL (95%ДИ: 2148,33; 3292,77) против S и RBD антигенов соответственно. Показатели сероконверсии против S антигена на день 57 составили 100,0% и 81,5%, кратность при-

роста геометрических средних (GMFR) в группе серонегативных и серопозитивных участников – 138,51 единицы измерения и 15,76 единицы измерения соответственно (см. Табл. 1).

В отношении RBD антигена уровень сероконверсии составил 100,0% и 85,2% в группе серонегативных и серопозитивных участников соответственно. Показатель GMFR был значительно выше в группе серонегативных участников в сравнении с серопозитивными – 126,05 единицы измерения и 21,19 единицы измерения соответственно. В группе серопозитивных участников на день 57 после введения вакцины rAd26-S, а также на момент окончания исследования (день 180) титры нейтрализующих антител оставались на высоком уровне – 253,98 (95%ДИ день 57: 166,31; 387,88 и 95%ДИ день 180: 168,40; 383,06). Изменения уровня нейтрализующих антител в группе серонегативных участников были менее значимыми, однако, GMT продолжал увеличиваться после второй вакцинации и составил 22,87 (95%ДИ: 18,06; 28,96) и 33,11(95%ДИ: 20,68; 53,02) в день 57 и 180 соответственно.

Геометрическая средняя концентрация (GMC) анти-S-антител снизилась с 2487,99 BAU/mL (95%ДИ: 1913,14; 3235,57) в день 57 до 1857,75 BAU/mL (95%ДИ: 1365,86; 2526,77) в день 180 у серопозитивных участников и с 692,54 BAU/mL (95%ДИ: 561,06; 854,82) в день 57 до 410,40 BAU/mL (95%ДИ: 259,91; 648,04) в день 180 у серонегативных участников. В то же время не наблюдалось снижения уровня антител к RBD: GMC в день 57-2659,69 BAU/mL

Таблица 1. Уровень сероконверсии антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 после вакцинации

Визит	Статистические параметры	Серонегативные субъекты (N=72) min-max	Серопозитивные субъекты (N=28) min-max	Общее число субъектов (N=100) min-max
День 29	N1	71	28	99
	сероконверсия, (%)	71 (100%)	22 (78,6)	93 (93,9)
	95% ДИ	(94,9; 100,0)	(59,0; 91,7)	(87,3; 97,7)
День 57	N1	62	27	89
	сероконверсия, (%)	62 (100,0)	22 (81,5)	84 (94,4)
	95% ДИ	(94,2; 100,0)	(61,9; 93,7)	(87,4; 98,2)

N1 - количество субъектов, у которых были достоверные измерения как на исходном уровне, так и на соответствующем визите; ДИ – доверительный интервал.

(95%ДИ: 2148,33; 3292,77), в день 180-2830,76 BAU/mL (95%ДИ: 2316,68; 3458,91) у серопозитивных субъектов; 1067,65 (95%ДИ: 856,71; 1330,53) и 1025,89 (95%ДИ: 769,14; 1368,37) у серонегативных субъектов соответственно. На 180-й день уровень сероконверсии составил от 75,0% против 96,4% для антигена S и 83,3% против 100% для антигена RBD у серопозитивных и серонегативных участников соответственно.

Таким образом, после прайм-бустерной иммунизации и у серонегативных, и у серопозитивных участников наблюдалось существенное повышение уровней антител к S, RBD антигенам, нейтрализующих антител к вирусу, однако группы имели отличия в характере изменения перечисленных параметров во времени.

В ходе исследования было зарегистрировано 5 случаев COVID-19 – все в группе серонегативных участников. Все зарегистрированные случаи заболевания сопровождались клиническими симптомами инфекции. Практически все (4 из 5) случаи COVID-19 развились через 3-4 месяца после повторной вакцинации и характеризовались среднетяжелым течением заболевания с последующим выздоровлением.

Результаты оценки безопасности. О развитии местных и системных активно выявляемых НЯ в течение 7 дней после вакцинации, сообщили 66,0% и 70,0% участников соответственно (см. Табл. 2). Частота местных и системных НЯ была выше после вакцинации AZD1222 (61,0% и 65,0% соответственно), чем после вакцинации rAd26-S (26,3% и 34,3% соответственно). Боль в месте инъекции (табл. 2) была наиболее частой сообщаемой местной реакцией (58,0% – после введения AZD1222 и 25,3% – после введения rAd26-S). Миалгия, головная боль и утомляемость были наиболее частыми системными реакциями, о которых сообщили 36,0%, 40,0% и 36,0% участников соответственно после вакцинации AZD1222 и 19,2%, 18,2%, 18,2% субъектов после вакцинации rAd26-S (табл. 4). Большинство

реактогенных явлений были легкой или умеренной степени тяжести. У одного субъекта возникла боль в месте инъекции тяжелой степени после вакцинации AZD1222. Большинство событий было зарегистрировано в 1-й и 2-й день после вакцинации.

Минимум об одном НЯ, возникшем в течение 29 дней после любой вакцинации сообщили 50,0% субъектов (см. Табл. 2). У 43,0% субъектов хотя бы одно НЯ было расценено как связанное с исследуемой вакциной. Подобно НЯ реактогенности, НЯ связанные с вакциной, чаще возникали после вакцинации AZD1222 (37,0%), чем после вакцинации rAd26-S (17,0%). Утомляемость была наиболее частым НЯ после любой вакцинации и репортирована у 25,0% участников после вакцинации AZD1222 и 13,0% после вакцинации rAd26-S. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Тяжелые НЯ, связанные с вакциной, были зарегистрированы у 4-х (4,0%) субъектов после вакцинации AZD1222 и у 2-х (2,0%) субъектов после вакцинации rAd26-S, и включали утомляемость у 2-х субъектов (2,0%) и тромбоцитопению (НЯОИ) у 2-х субъектов (2,0%) после вакцинации AZD1222, а также утомляемость у 2-х субъектов (2,0%) и гипергидроз у 1-го субъекта (1,0%) после вакцинации rAd26-S. Случаев смерти, других СНЯ или НЯ, приведших к прекращению исследования, не наблюдалось. У 3-х участников (3,0%) наблюдалась вакциноассоциированная тромбоцитопения в течение первых 4 недель после вакцинации AZD1222, расцененная как связанное с вакцинацией НЯОИ. Следует отметить, что более высокая частота НЯ при вакцинации AZD1222 по сравнению с rAd26-S, отмеченная в этом исследовании, согласуется с результатами исследований гомологичной схемы с двумя дозами вакцины AZD1222, где частота НЯ после основной дозы была выше, чем после ревакцинации и, таким образом, является ожидаемой [13].

Таблица 2. Общее резюме по нежелательным явлениям, наблюдаемым в ходе исследования

	После первой дозы (N=100) n (%) / E	После второй дозы (N=100) n (%) / E	После любой дозы (N=100) n (%) / E
Любое активно не выявляемое НЯ в ходе исследования	46 (46,0)/87	24 (24,0)/48	52 (52,0)/135
Любое активно не выявляемое НЯ в ходе исследования, связанное с исследуемым препаратом	37 (37,0)/47	17 (17,0)/26	43 (43,0)/73
Любое активно не выявляемое НЯ в течение 29 дней после вакцинации	46 (46,0)/85	21 (21,0)/43	50 (50,0)/128
Любое активно не выявляемое НЯ, связанное с исследуемым препаратом, в течение 29 дней после вакцинации	37 (37,0)/47	17 (17,0)/26	43 (43,0)/73
Любое СНЯ в ходе исследования	0/0	0/0	0/0
Любое активно не выявляемое НЯОИ в ходе исследования	3 (3,0)/3	0/0	3 (3,0)/3
Любое активно не выявляемое НЯОИ в ходе исследования, связанное с исследуемым препаратом	3 (3,0)/3	0/0	3 (3,0)/3
	После первой дозы (N=100) n (%) / E	После второй дозы (N=100) n (%) / E	После любой дозы (N=100) n (%) / E
Активно выявляемые НЯ			
Любое активно выявляемое НЯ в течение 7 дней после вакцинации	76 (76,0)	40 (40,4)	80 (80,0)
Степень тяжести ≥ 3	8 (8,0)	6 (6,1)	13 (13,0)
Любое активно выявляемое местное НЯ в течение 7 дней после вакцинации	61 (61,0)	26 (26,3)	66 (66,0)
Степень тяжести ≥ 3	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Любое активно выявляемое системное НЯ в течение 7 дней после вакцинации	65 (65,0)	34 (34,3)	70 (70,0)
Степень тяжести ≥ 3	7 (7,0)	6 (6,1)	12 (12,0)

Примечание:

N: количество участников в популяции получивших хотя бы одну дозу вакцины и получивших дозу соответствующей вакцины

n: количество участников с по крайней мере одним НЯ в соответствующей категории. Проценты рассчитаны как $(100 \times n/N)$.

Для активно выявляемых НЯ проценты рассчитаны на основании участников, для которых оценены активно выявляемые НЯ после дозы соответствующей вакцины.

E: Количество активно не выявляемых НЯ, репортированных в специфичных категориях.

Таблица 3. Активно выявляемые местные нежелательные явления

	После первой дозы (N=100)	После второй дозы (N=100)	После любой дозы (N=100)
<i>Любое активно выявляемое местное НЯ в течение 7 дней после вакцинации</i>	61 (61,0)	26 (26,3)	66 (66,0)
<i>Легкой степени*</i>	50 (50,0)	19 (19,2)	49 (49,0)
<i>Умеренной степени</i>	10 (10,0)	7 (7,1)	16 (16,0)
<i>Тяжелой степени</i>	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Боль в месте инъекции	58 (58,0)	25 (25,3)	64 (64,0)
Легкой степени	48 (48,0)	19 (19,2)	49 (49,0)
Умеренной степени	9 (9,0)	6 (6,1)	14 (14,0)
Тяжелой степени	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Болезненность в месте инъекции	16 (1,0)	11 (11,1)	18 (18,0)
Легкой степени	11 (11,0)	10 (10,1)	12 (12,0)
Умеренной степени	5 (5,0)	1 (1,0)	6 (6,0)
Уплотнение/припухлость в месте инъекции	4 (4,0)	2 (2,0)	6 (6,0)
Легкой степени	4 (4,0)	2 (2,0)	6 (6,0)
Эритема/покраснение в месте инъекции	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Умеренной степени	1 (1,0)	0	1 (1,0)

* Оценка тяжести активно выявляемых НЯ проводилась согласно модифицированной шкале оценки тяжести из руководства FDA США для здоровых добровольцев, включенных в клинические исследования профилактических вакцин (FDA, 2007).

Таблица 4. Активно выявляемые системные нежелательные явления

	После первой дозы (N=100)	После второй дозы (N=100)	После любой дозы (N=100)
1	2	3	4
<i>Любое активно выявляемое системное НЯ в течение 7 дней после вакцинации</i>	65 (65,0)	34 (34,3)	70 (70,0)
<i>Легкой степени*</i>	36 (36,0)	17 (17,2)	30 (30,0)
<i>Умеренной степени</i>	22 (22,0)	11 (11,1)	28 (28,0)
<i>Тяжелой степени</i>	7 (7,0)	6 (6,1)	12 (12,0)
Миалгия	36 (36,0)	19 (19,2)	46 (46,0)
Легкой степени	25 (25,0)	13 (13,1)	29 (29,0)
Умеренной степени	11 (11,0)	5 (5,1)	16 (16,0)
Тяжелой степени	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Головная боль	40 (40,0)	18 (18,2)	46 (46,0)
Легкой степени	27 (27,0)	15 (15,2)	30 (30,0)
Умеренной степени	11 (11,0)	3 (3,0)	14 (14,0)
Тяжелой степени	2 (2,0)	0	2 (2,0)
Утомляемость	36 (36,0)	18 (18,2)	45 (45,0)
Легкой степени	23 (23,0)	11 (11,1)	27 (27,0)
Умеренной степени	11 (11,0)	6 (6,1)	15 (15,0)
Тяжелой степени	2 (2,0)	1 (1,0)	3 (3,0)
Озноб	28 (28,0)	13 (13,1)	33 (33,0)
Легкой степени	21 (21,0)	11 (11,1)	25 (25,0)
Умеренной степени	7 (7,0)	2 (2,0)	8 (8,0)

	После первой дозы (N=100)	После второй дозы (N=100)	После любой дозы (N=100)
1	2	3	4
Лихорадка (> 100°F [> 37.8 °C])	22 (22,0)	14 (14,1)	28 (28,0)
Легкой степени	12 (12,0)	8 (8,1)	12 (12,0)
Умеренной степени	6 (6,0)	3 (3,0)	9 (9,0)
Тяжелой степени	4 (4,0)	3 (3,0)	7 (7,0)
Недомогание	12 (12,0)	7 (7,1)	12 (12,0)
Легкой степени	6 (6,0)	6 (6,1)	6 (6,0)
Умеренной степени	3 (3,0)	0	3 (3,0)
Тяжелой степени	3 (3,0)	1 (1,0)	3 (3,0)
Повышение температуры тела	14 (14,0)	5 (5,1)	18 (18,0)
Легкой степени	14 (14,0)	5 (5,1)	18 (18,0)
Тошнота	9 (9,0)	5 (5,1)	13 (13,0)
Легкой степени	6 (6,0)	3 (3,0)	8 (8,0)
Умеренной степени	3 (3,0)	1 (1,0)	4 (4,0)
Тяжелой степени	0	1 (1,0)	1 (1,0)

* Оценка тяжести активно выявляемых НЯ проводилась согласно модифицированной шкале оценки тяжести из руководства FDA США для здоровых добровольцев, включенных в клинические исследования профилактических вакцин (FDA, 2007).

По результатам физикального осмотра, оценки витальных параметров и лабораторных показателей после вакцинации AZD1222 и rAd26-S не было выявлено никаких явных тенденций или клинически значимых находок.

Поствакцинальные НЯ были основной причиной сопутствующей терапии во время исследования. Наиболее часто назначались препараты группы «Анальгетики и жаропонижающие» (32,0%) и «НПВС» (25,0%). Среди них наиболее часто назначались парацетамол (20,0%) и нимесил (19,0%).

Таким образом, комбинация вакцин AZD1222 и rAd26-S, применяемая в режиме прайм-бустера, показала свою потенциальную эффективность для индукции

иммунного ответа против COVID-19 у здоровых добровольцев независимо от исходного серостатуса. Комбинация вакцин хорошо переносилась и наблюдаемый профиль безопасности соответствовал ранее описанному для обоих компонентов, их совместное применение не привело к появлению каких-либо сигналов безопасности.

Заключение. Результаты исследования показали, что применение комбинации вакцин AZD1222 и rAd26-S в качестве гетерологичной первичной прайм-бустерной иммунизации индуцировало сильный иммунный ответ в отношении антигенов белков SARS-CoV-2 и характеризовалось благоприятным и управляемым профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayramov, Ş.Q., & Bayramova, N. Azərbaycanca COVID-2019 epidemiyasının nəzəri modelləşdirilməsi. *Azerbaijan Medical Journal*, (1), 2023, 129–133. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.1.021>
2. World Health Organization. (2022). WHO COVID-19: case definitions: updated in Public health surveillance for COVID-19, 22 July 2022. In WHO COVID-19: case definitions: updated in Public health surveillance for COVID-19, 22 July 2022.
3. Qian, Xu, et al. "Fighting against the common enemy of COVID-19: a practice of building a community with a shared future for mankind." *Infectious Diseases of Poverty* 9.02 (2020): 8-13.
4. Isayev J.P., Ibrahimova G.Kh. Gastrointestinal disorders ith SARS-CoV-2 infections // *Azerbaijan Medical Journal*, 2021, № 4, p. 41-49

5. Sultanova M.I. Chest X-ray in COVID-19 pneumonia: radiological appearances and clinical correlation // Azerbaijan Medical Journal, 2021, № 2, p. 64-74
6. Huseynova I.E. Clinical and laboratory characteristics of SARS-CoV-2 infection in children // Azerbaijan Medical Journal, 2023, № 2, p. 61-67
7. Sovhira S.N., Filenko B.N., Boyko M.V. COVID-19-related aspects of morphological and pathophysiological changes in the kidneys // Azerbaijan Medical Journal, 2022, № 1, p. 125-130
8. Mennechet FJD, et al, Edouard Tuillon & Eric J. Kremer (2019) A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence, Expert Review of Vaccines, 2019; 18(6): 597-613 DOI:10.1080/14760584.2019.1588113
9. Stovba L.F., Krotkov V.T., Paveli'ev D.I., Mel'nikov S.A., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Analysis and Prospects of Using Recombinant Vaccinia Virus MVA Strain as a Vector in the Development of the Vaccines against Human and Simian Immunodeficiency Virus Diseases. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2019;(2):37-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-37-44>
10. Sapkota B, Saud B, Shrestha R, Al-Fahad D, Sah R, Shrestha S, Rodriguez-Morales AJ. Heterologous prime-boost strategies for COVID-19 vaccines // J Travel Med. 2022 May 31;29(3):taab191. doi: 10.1093/jtm/taab191. PMID: 34918097; PMCID: PMC8754745.
11. Kimia Kardani, Azam Bolhassani, Sepideh Shahbazi, Prime-boost vaccine strategy against viral infections: Mechanisms and benefits 2016 Jan 20;34(4):413-423. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.062. Epub 2015 Dec 13
12. Baydamirova A. Therapeutic effect of doxophylline in patients with post-covid respiratory syndrome. Azerbaijan Medical Journal, 2023, (1), 36–41. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.1.005>
13. Falsey A.R., Sobieszczyk M.E., Hirsch I. et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine // N Engl J Med // 2021, 385(25):2348-2360. doi: 10.1056/NEJMoa2105290.

USE OF THE COMBINATION OF AZD1222 AND RAD26-S FOR THE PREVENTION OF COVID-19

**A.B.Hasanov, N.M.Guliyeva, G.A.İsmayilova, Z.G.Guliyev, S.A.İsmayilova,
L.H.Galimova, R.F.Mammadov, A.M.Jabbarova**
"Baku Health Center", Baku, Azerbaijan

Summary. The study, which aimed to study the body's immune response and evaluate the safety of the vaccine combination, included 100 subjects over 18 years of age who received AZD1222 (based on the non-replicating vector ChAdOx1) and rAd26-S (a component of the recombinant adenovirus type 26 Gam-COVID vaccine) - Vac, Sputnik V: Manufacturing - AstraZeneca is a British-Swedish pharmaceutical company registered in the UK, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F.Gamaleya of the Russian Ministry of Health) in accordance with the approved research protocol. The immune response was assessed by the level of antibodies in blood samples before vaccination and 15, 29, 57 and 180 days after vaccination, by the level of antibodies to the S-protein and RBD (receptor binding domain), as well as neutralizing antibodies to the SARS-CoV-2 virus. The results of the study showed that the use of a combination of vaccine components AZD1222 and rAd26-S as a heterologous prime-booster immunization induced a strong immune response against SARS-CoV-2 protein antigens and was characterized by a favorable and manageable safety profile.

Адрес для корреспонденции:

Гулиева Нурана Мамед кызы - «Бакинский Центр Здоровья», Баку, Азербайджан

E-mail: nurana.guliyeva@bakisaglamliq.az