

На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола

Б. В. Каральник^{*1, 2}

¹Общественное Объединение «Научно-медицинское общество», Республика Казахстан

²Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, филиал Национального Центра общественного здравоохранения, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Высокая вариабельность защиты от инфекций, контролируемых вакцинацией, включая COVID-19, является одной из актуальных проблем инфектологии. **Цель.** На основе анализа результатов научных публикаций и отчетов проанализирована роль факторов возраста и пола, их взаимодействия и основных механизмов в иммунном ответе на вакцины, в совершенствовании вакцин и схем вакцинации. **Заключение.** Показано, что вакцинопрофилактика всегда развивалась в направлении индивидуализации, проходя этапы определения целевых групп и разработки схем иммунизации различных групп. Проанализированы полученные в последние десятилетия важные данные о значении генетических и внешних факторов, в частности, возраста и пола, в вариабельности ответа на вакцины. Анализ роли таких факторов выполнен также для коронавирусных вакцин. Обсуждены необходимость и возможности очередных действий, которые могут обеспечить оптимальные ответы различных людей на вакцинацию.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, вариабельность, эффективность, влияние возраста и пола, роль врожденного и адаптивного иммунитета, сопутствующие заболевания, беременность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Каральник Б. В. На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 88–99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-88-99>.

Благодарность

В. Б. Каральнику за оказанную техническую поддержку при оформлении данной работы.

On the Road to Individualization of Vaccination: the Significance of Age and Sex

BV Karalnik^{*1, 2}

¹Public Association «Medical Scientific Society», Republic of Kazakhstan

²Kh. Zhumatov Scientific Center for Hygiene and Epidemiology, branch of the National Center for Public Health, Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance. The high variability of protection against vaccine-controlled infections, including COVID-19, is one of the actual problem of infectology. **Aim.** Based on the results of scientific publications and reports, the role of age and sex factors, their interactions and the main mechanisms in the immune response to vaccines, in the improvement of vaccines and vaccination regimens, has been analyzed. **Conclusion.** It has been shown that vaccine prophylaxis has always developed in the direction of individualization, going through the stages of defining target groups and developing immunization schemes for various groups. The important data obtained in recent decades on the importance of genetic and external factors, in particular, age and sex, in the variability of response to vaccines are analyzed. Analysis of the role of such factors has also been performed for coronavirus vaccines. The necessity and possibilities of next steps that can provide optimal responses of different people to vaccination were discussed.

Keywords: COVID-19, vaccination, variability, efficiency, influence of age and sex, the role of innate and adaptive immunity, concomitant diseases, pregnancy

No conflict of interest to declare.

For citation: Karalnik BV. On the road to individualization of vaccination: the significance of age and sex. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(6): 88–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-88-99>.

Acknowledgment

Mr VB Karalnik for technical support in the design of this work.

* Для переписки: Каральник Борис Вольфович, д. м. н. (микробиология), профессор (иммунология), главный научный сотрудник, Общественное Объединение «Научно-медицинское общество, 050035, Алматы, 11 микрорайон, дом 4, кв. 16. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ©Каральник Б. В.

** For correspondence: Karalnik Boris V., Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher Public Association «Medical Scientific Society», Republic of Kazakhstan, of. 16, 11 microregion House 4, Almaty, 050035, Republic of Kazakhstan. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ©Karalnik BV

Введение

Более 200 лет назад Э. Дженнер разработал препарат для прививки против натуральной оспы и назвал эту процедуру вакцинацией [1]. По существу, путь к индивидуализации вакцинации начался тогда же с определения целевых групп: ученый заметил, что доярки не заражаются оспой. Соответственно их, в отличие от всех других, можно было не вакцинировать.

Более поздний пример индивидуализации вакцинации представляют так называемые детские инфекции, например, корь, коклюш. Они получили такой статус по причине широкого распространения этих инфекций, высокой (особенно у кори) заразительности и развития пожизненной защиты от повторного заражения. Поэтому после разработки вакцин против таких инфекций вакцинацию в течение многих десятилетий проводили только детям, защищать взрослых вакцинами практически уже не было необходимости.

Природная очаговость многих возбудителей обусловила еще один пример выделения целевых групп для вакцинации. При наличии вакцин против опасных инфекций целесообразно иммунизировать проживающих или приезжающих на эндемичные территории в эпидемический сезон. Близки к такой мотивации целевые группы, включающие работающих с возбудителями и больными опасными инфекциями, передающимися от человека к человеку. К особым целевым группам можно отнести медицинских работников и персонал, обслуживающий пациентов, с повышенной восприимчивостью к инфекциям и с потенциально высокой вероятностью неблагоприятного исхода в силу ослабленного по различным причинам иммунитета [2,3]. Защита персонала вакцинацией снижает риск заноса инфекций в медицинские организации и в идеале должна служить допуском к работе с иммуносупрессированными пациентами. По аналогичной причине следует защищать вакцинацией тех, кто контактирует с иммунокомпрометированными лицами в домашних условиях.

Фактически элементы индивидуализации очевидны уже при вакцинации лиц перечисленных целевых групп. Дифференцированный подход к иммунизации заключается в учете временных и постоянных противопоказаний к иммунизации конкретной вакциной из-за индивидуальных особенностей человека, и/или состава вакцины, а также показаний в связи с территорией проживания. И хотя индивидуализация вакцинального процесса постоянно совершенствуется, сохраняются еще неиспользованные резервы, определяемые новыми достижениями медико-биологических наук. К таким резервам можно, в частности, отнести более полный учет возрастных и половых особенностей иммунной системы, что может позволить совершенствовать как разработку вакцин, так и схемы вакцинопрофилактики [4]. Известно, течение заболевания соматической, инфекционной зависит

в большой степени от возраста и пола, как и реакция на вакцинацию. Но чрезвычайные эпидемические ситуации, особенно пандемия COVID-19, побуждают медико-биологическое сообщество резко интенсифицировать исследования в этой сфере. Например, китайские врачи уже через 3 месяца после первого диагностированного больного COVID-19 опубликовали доказательства того, что риски цитокинового шторма оказались самыми высокими у пожилых мужчин [5]. В связи с пандемией COVID-19 в настоящем обзоре особое внимание уделяется результатам, полученным в период данной пандемии, опубликованным в 2020–2021 гг.

Роль возраста

Менее выраженный ответ на вакцинацию у пожилых лиц хорошо известен [6–8 и другие]. Fisman DN с соавт. (2002) провели метаанализ 24 опубликованных испытаний и исследований, в которых оценивалась связь возраста с ответом на вакцинацию против гепатита В с использованием модели случайных эффектов. Объединение результатов исследований свидетельствует о значительном возрастании риска отсутствия ответа на вакцинацию против гепатита В среди пожилых людей (относительный риск 1,76; 95% ДИ 1,48–2,10) [9]. В пожилом возрасте растет негативное влияние на эффективность вакцинации не только хронических воспалительных заболеваний и другой патологии, но и хронического стресса, что было показано еще более 20 лет тому назад [10]. Однако механизмы старения иммунной системы изучены недостаточно [11–13].

Тем не менее ряд важных фактов уже выявлен. В сбалансированной по возрасту и полу когорте из 1000 здоровых людей проводился поиск детерминант вариабельности иммунного ответа, индуцированного бактериями, грибами и вирусами. Было обнаружено, что возраст и пол влияют на транскрипционный ответ большинства генов, связанных с иммунной системой, причем возраст играет более специфичную роль в стимуляции ответа по сравнению с полом. Однако влияние возраста и пола слабее, чем генетических факторов, хотя последние влияют на меньший набор генов [14]. Имеются также данные о том, что влияние возраста на иммунный ответ на гриппозную вакцинацию связан с уровнем метилирования ДНК в геноме мононуклеаров периферической крови: в возрастной группе 50+ он примерно в 2 раза выше, чем в возрастной группе 19–50 лет. Это свидетельствует о большем эпигенетическом ремоделировании в возрасте после 50 лет [15].

В последнее десятилетие опубликованы данные, показывающие определенную конвергенцию врожденного и адаптивного иммунитета при старении человека: стареющие $\alpha\beta$ CD8⁺ Т-клетки приобретают характерные признаки врожденно-подобных Т-клеток и используют приобретенные рецепторы NK-клеток как альтернативный

механизм обеспечения быстрого эффекторного ответа [16–18]. Таким образом, изучение влияния старения на иммунный ответ показало, что непреодолимой грани между врожденной и адаптивной иммунными системами, по-видимому, нет.

На основании результатов экспериментов на мышах рекомендовано учитывать возраст не только в клинических, но и в доклинических исследованиях противогриппозных инактивированных вакцин, независимо от платформы, на которой они созданы. После вакцинации у взрослых мышей были выше, чем у пожилых, не только титры антител, но и их avidность. Пассивного переноса сыворотки от взрослых мышей пожилым было недостаточно для защиты последних от гриппозной инфекции. Возраст, заключают авторы, является фундаментальной характеристикой иммунной системы [19].

К выводу о негативном влиянии старения иммунной системы пришли практически все исследователи, изучавшие влияние возраста на эффективность вакцинации. Имеющиеся немногие исключения [например, 20] обусловлены молодым возрастом всех сравниваемых групп (до 25 лет – старение иммунной системы еще практически не развилось) и, возможно, способом оценки эффективности (4-кратное увеличение титра после трех инъекций вакцины). Ursin RL с соавт. (2020) обнаружили, что в США в эпидемический сезон гриппа 2017–2018 гг. более высокий уровень нейтрализующих антител был у молодых людей и лиц женского пола на прививки вакцинами, в которых вакцинный штамм вируса выращивался на куриных эмбрионах, этот феномен не был выявлен при культивировании вакцинного штамма вируса в клетках [21]. Исследователи связывают такое различие с мутацией вируса при культивировании в эмбрионах птиц. Видимо, особенности вакцины, включая технологию ее производства, нужно учитывать и при анализе роли возраста прививаемых в эффективности вакцинации, во всяком случае – при высоком потенциале изменчивости возбудителя.

Изменения иммунной системы происходят не только в пожилом возрасте или в результате влияния тех или иных факторов в течение жизни. Начало формирования иммунной системы человека происходит в защищенной от внешних факторов внутриматочной среде. Новорожденный сразу сталкивается с огромным количеством антигенов и колонизацией организма разнообразным микробиомом. Неонатальные иммунные реакции на этой стадии отличаются от реакций взрослых, их обычно считают незрелыми. Антигенпрезентирующие клетки и фагоциты врожденного иммунитета часто функционально и количественно недостаточны. Возрастное созревание иммунной системы и защиты тканей от повреждения обусловлены, во-первых, эпигенетическим перепрограммированием и памятью иммунных клеток под влиянием антигенов

внешней среды и микробиома и, во-вторых, развивающейся активацией эффекторных регуляторных механизмов [22,23]. Показано, что вакцинация против гепатита В в возрасте 1 года ведет к более высокому и продолжительному антительному (анти-HBsAg) ответу, чем вакцинация в возрасте трех месяцев [24–26]. На иммунную реакцию привитых новорожденных влияют также материнские антитела и чрезмерный сдвиг в сторону Th2-ответа [27]. Продолжающееся исследование развития иммунной системы в младенческом возрасте и в ближайшие годы, очевидно, может помочь совершенствовать принципы и схемы вакцинации детей. При этом важно учитывать, что накапливающаяся база данных о возрастной зависимости ответа на вакцинацию – не единственная детерминанта, определяющая выбор схем вакцинации. Важно принимать во внимание эпидемиологические параметры заболеваемости каждой инфекцией на конкретной территории.

Сегодня роль возраста уже учитывается в производстве некоторых вакцин и в разработке схем вакцинации, что отражено даже в популярных публикациях для населения. В США в 2000 г. создан Образовательный центр по вопросам вакцинации, осуществляющий публикацию научных и образовательных материалов (vaccine.chop.edu; vaccine.chop.edu/parents). В одном из изданий этого Центра приведены следующие данные: вакцины против дифтерии и столбняка различаются по качественному и количественному составу антигенов и схемам вакцинации в зависимости от возраста детей и взрослых. Вакцины против гриппа для детей и взрослых могут различаться по технологии выращивания вируса. Вакцины против заболевания, вызванного вирусом ветряной оспы (ветрянка – у детей и опоясывающий лишай – у взрослых), резко, в 14 раз, различаются по дозе аттенуированного вируса [28].

Роль пола

Роль пола в функционировании иммунной системы кажется очевидной уже потому, что на мембране иммунных клеток (как лимфоцитов, так и миелоидных клеток), имеются рецепторы для половых гормонов [29]. Так, В- и Т- лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, натуральные киллеры, тучные клетки имеют рецепторы для эстрогена альфа.

В 2008 г. Cook IF сообщил, что к моменту написания им обзора были опубликованы данные 97 исследований полового диморфизма гуморального ответа на вакцины против 13 инфекций, в которых не были получены однозначные результаты [30]. И до, и после этого обзора было выполнено много исследований, позволивших прийти к выводу, что женщины (дети и взрослые) интенсивнее, чем мужчины, отвечают на вакцинацию, например, против гриппа, вирусной герпетической инфекции типа 2, гепатита В, желтой лихорадки, бешенства,

ветряной оспы и других инфекций [31–34]. В возрасте трех лет у девочек после вакцинации лучше, чем у мальчиков, вырабатываются антитела и В-клетки памяти [35]. Более активный ответ женщин на вакцинацию против гриппа подтвержден и в других исследованиях [36 и другие]. При анализе иммунного ответа на пневмококковые конъюгированные и ряд других вакцин различие по полу также подтверждено [37,38 и другие]. Klein SL, как и многие другие исследователи, обоснованно считает, что биологические различия, связанные с полом индивидуума, являются основным источником вариаций, влияющих на иммунный ответ после прививки [32].

У женщин и мужчин как врожденный, так и адаптивный иммунитет различаются [33,39,40]. Половые гормоны, влияя на иммунocyты врожденной системы иммунитета, обуславливают отличающуюся защитную реакцию при респираторных вирусных инфекциях [41]. Эти различия ответа врожденной системы иммунитета реализуются в значительной степени через Toll-подобные рецепторы [2,3,5,7], их активация соответствующими лигандами играет также информативную роль в управлении адаптивным иммунным ответом. Таким образом, влияние пола сказывается на всей многоуровневой иммунной системе [42].

Пол влияет не только на иммунный ответ, но также на вероятность проявления и выраженность неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде [32,43]. В ряде работ показано, как половые гормоны влияют на поствакцинальный иммунный ответ [36,44,45]. Анδροгены супрессируют дендритные клетки и макрофаги, активируют супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) и Т-регуляторные клетки (Treg). Так как большинство генов, регулирующих иммунные процессы, локализовано в X-хромосоме [46], у женщин сильнее антительный ответ и лучше иммунная память [47]; в крови женщин повышена экспрессия воспалительных цитокинов, коррелирующая с уровнями фосфорилированных белков STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3) в моноцитах; гены, участвующие в биосинтезе липидов, активируются тестостероном, что связано с более слабой вируснейтрализующей активностью у мужчин [36].

Изучение половых различий у пожилых людей в ответе на вакцинацию против сезонного гриппа позволило установить, что половые гормоны женщин (эстрадиол, прогестерон) определяют различия в иммунном ответе на вакцинацию у женщин и мужчин: экспрессия генов Т- и NK-клеток связана с более высоким содержанием CD4+ Т-клеток и более низким NK-клеток у женщин [48,49].

При проведении цитометрии крови 86 человек после 15 иммунных стимулов *in vivo* у женщин наблюдали усиление передачи MAPK (активированные митогеном протеинкиназы) сигналов в воспалительных путях иммунocyтов врожденной

системы иммунитета, а также более высокую общую координацию иммунных клеточных ответов, по сравнению с мужчинами. У мужчин, напротив, выявили более сильные ответы STAT1 (преобразователь сигнала и активатора транскрипции) и TBK1 (TANK-связывающая киназа) [50].

Некоторые иммунные половые различия присутствуют в течение всей жизни, а другие проявляются только после полового созревания и сохраняются до репродуктивного старения, но все они влияют на эффективность вакцинации [39]. В целом связанные с X-хромосомой гены имеют существенное значение в детерминировании половых различий ответов на вакцинацию.

Различия микробиома женщин и мужчин, по-видимому, также имеет особое значение в формировании гуморального иммунитета [51].

Наряду с влиянием пола на активность антительного ответа на вакцинацию важно выяснить, играет ли пол какую-либо роль в сохранении антител. Сегодня эта задача особенно актуальна при вакцинации против SARS-CoV2. На момент подготовки данного обзора такими окончательными данными для сравнения различных вакцин против SARS-CoV2 мы не располагаем. Но опубликован препринт о выявлении половых различий в снижении нейтрализующих антител к S- и N-белкам SARS-CoV2 при обследовании 308 человек, перенесших COVID-19 в легкой форме. Авторы препринта сообщили, что, независимо от возраста, у мужчин снижение активности нейтрализующих антител к этим белкам вируса было более быстрым, чем у женщин. Это дает основание предполагать, что сходный результат влияния пола окажется характерным и для какой-то части вакцинированных [52].

Есть исследования, в которых не обнаружили влияния пола на иммунологическую эффективность вакцинации. В работе Beeslaar J с соавт., в которой также анализировалось влияние возраста, не выявлена роль пола, что обусловлено схемой исследования – трехдозовая иммунизация, оценка по 4-кратному увеличению титра антител, возраст вакцинированных до 25 лет, что, конечно, повлияло на результат [20]. Действительно, еще раньше (2008 г.), при однократной иммунизации людей в возрасте 18–49 лет одной или половинной дозой гриппозной сезонной инактивированной трехвалентной вакциной у женщин сформировались в 2 раза более высокие титры антигемагглютининов, чем у мужчин [53]. Отсюда следует, что для выявления роли пола при иммунизации важна ранжировка схемы вакцинации не только по полу и возрасту, но и по дозе вакцины. Очевидно, что, с учетом важного значения пола, в планировании и проведении как профилактических, так и лечебных мероприятий для максимально возможной оптимизации исходов эпидемических и клинических ситуаций необходимо анализировать и учитывать роль дозы [54]. Ряд исследователей считают, что

изучение и учет половых различий в иммунном ответе может иметь существенное значение и должно учитываться при разработке новых вакцин и схем иммунизации против вновь появляющихся инфекций [55,56].

Иммунные ответы на вакцинацию в человеческих популяциях сильно различаются, и эта изменчивость создает проблемы при разработке вакцин. Для решения этой проблемы был создан специальный международный консорциум (Milieu interieur consortium) [57]. В рамках этого консорциума были внедрены стандартизированные инструменты для мониторинга функциональных иммунных ответов на протеомном и транскрипционном уровнях, которые были применены к когорте 1000 здоровых доноров. Предварительные результаты о влиянии пола, а также возраста и генетики уже могут быть учтены при совершенствовании имеющихся вакцин и моделировании новых. В целом нужно согласиться с мнением Klein SL и соавт.: «Включение пола в фундаментальные исследования стимулирует открытия» [58].

Различные факторы (возраст, пол и другие) влияют на эффективность вакцинации во взаимодействии. Так, антительный ответ на вакцинацию против гепатита В у девочек, в сравнении с мальчиками, резче выражен в возрасте 1 года, чем в 3 месяца [26]. Конечно, на эпидемиологическую эффективность вакцинации оказывает влияние и существующая эпидемиологическая ситуация. Поэтому при выборе схемы вакцинации необходимо учитывать и ее характеристики, и сопоставлять плюсы и минусы различных решений.

При разработке и применении вакцин против инфекций, передающихся половым путем, нужно учитывать различия между иммунными ответами – клеточными и гуморальными, учитывая уникальный потенциал слизистых репродуктивных трактов, влияние половых гормонов, роль микробиоты женщин и мужчин, а также взаимодействие всех этих факторов [59]. Видимо, при вакцинации женщин репродуктивного возраста целесообразно учитывать даже фазу менструального цикла: во время фолликулярной фазы, например, специфические IgA и IgG вырабатываются лучше, чем в лютеиновую фазу; имеет значение и фактор сексуальной активности [60,61]. Так как после менопаузы у женщин снижается уровень эстрогена, который активирует процесс элиминации вирусов [39], преимущества женщин, в сравнении с мужчинами, в пожилом возрасте уменьшаются [62]. Эти примеры наглядно демонстрируют взаимодействие факторов пола, возраста и динамики физиологических процессов в ответе на вакцинацию.

Роль возраста и пола в вакцинации против COVID-19

Еще до получения конкретных данных о роли возраста и пола в ответе на коронавирусные вакцины было очевидным, что уже выявленные

возрастные и половые особенности иммунопатогенеза COVID-19 определяют не только эпидемиологические и клинические характеристики COVID-19 [63]. Но в предварительной публикации А. Л. Гинцбурга, Д. Ю. Логунова, И. В. Должниковой и соавт. половые различия в эффективности вакцины Спутник V не были выявлены [64,65]. Возможно, это обусловлено тем, что высокоэффективный ответ на вакцину может маскировать влияние пола, а также сравнением опытной и контрольной групп по показателям клинической эффективности (относительная частота случаев заболеваний и смерти).

В исследовании, проведенном в Израиле, оценивалась эффективность вакцины BNT162b2 COVID-19 по клиническим показателям, которые существенно не различались между женщинами и мужчинами, однако снижение уровня антител в зависимости от возраста было отмечено больше у мужчин [66].

В целом же, анализируя уже имеющиеся данные о пандемии COVID-19, роль возраста и пола в заболеваемости, степени тяжести летальности, а теперь и ответа на коронавирусные вакцины становится очевидной. Очень быстро не только были созданы вакцины, но и резко интенсифицировалось и изучение механизмов влияния возраста, пола и других факторов на эффективность и безопасность вакцинации. Во многих исследованиях было обнаружено, что ген, кодирующий белок рецептора ACE2 (ангиотензин конвертирующий фермент), связывающего S-белок возбудителя COVID-19, а также некоторые гены, кодирующие иммунорегуляторные белки, например, такие, как TLR7, расположены в X-хромосоме [67].

При анализе результатов вакцинации медработников в Израиле группы иммунизированных стратифицировали по возрасту, полу, этнической принадлежности и предшествующему инфекционному статусу (COVID-19). У женщин после первой прививки mRNA вакцины BNT162b2 mRNA COVID-19 в целом титр антител оказался выше, чем у мужчин; с возрастом иммунный ответ ослаблялся [68]. В этом же исследовании подтверждено, что недавно хорошо документированное быстрое уменьшение IgG к нуклеокапсидам после острой инфекции COVID-19 [69] не обязательно означает потерю иммунитета. Бустер-подобный ответ, наблюдаемый среди ранее инфицированных людей в этой когорте, предполагает, что опосредованная В-клетками иммунная память сохраняется независимо от статуса IgG. Авторы полагают, что в условиях недостаточной доступности вакцины большинство людей с предшествующими признаками инфекции не являются приоритетными для вакцинации, независимо от уровней IgG до вакцинации. Однако поскольку инфекция защищает переболевших от повторного заражения не на 100% [70], вакцинация этих людей может обеспечить дополнительную защиту, как рекомендуют (с учетом растущей доступности вакцин) специалисты

общественного здравоохранения. В то же время, поскольку развитие гипериммунного ответа по существу является предиктором риска возникновения в последующем аутоиммунной патологии, к этой рекомендации, по нашему мнению, целесообразно относиться, ориентируясь на оценку предварительно измеренной активности антител, давность перенесенной COVID-19, а также учитывая отсутствие аутоиммунной патологии.

Как влияют сопутствующие заболевания – например, онкологические, и их лечение на эффективность вакцинации против COVID-19? Такие данные постепенно накапливаются. Антительный ответ на две прививки BNT162b2 mRNA COVID-19 вакциной был только у 39,5% пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией при 100% у здоровых. При стандартизации сравниваемых групп (больные и здоровые) по возрасту и полу частота антительного ответа у больных оказалась несколько выше (52%). Вакцинация пациентов в периоде ремиссии обеспечила наивысшую для этой группы активность ответа (79,2%), а во время лечения – минимальной (13,6–16,0% в зависимости от алгоритма лечения) [71]. К принципиально таким же выводам пришли Herishanu Y. с соавт. в аналогичном исследовании «CME Clinical Trials & Observations» [72]. Полученные ими результаты соответствуют ранее сформулированным рекомендациям по защите вакцинацией пациентов с онкологическими заболеваниями от инфекций [3,73].

Показана важность второй, через 21 день после первой, прививки вакциной SARS-CoV-2 BNT162b2 для больных с онкопатологией: первая прививка была малоэффективной [74].

Рассматривая в обзоре связанные с полом аспекты относительно пандемий, вызванных бета-коронавирусами (SARS-CoV-1 – тяжелый острый респираторный синдром, MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром и тяжелый острый респираторный синдром COVID-19), Rahimi G и соавт. приходят к следующему обоснованному заключению. Принимая во внимание связанные с полом вариации ответа на вакцинацию против COVID-19, как и против других инфекций, и учитывая в целом очень существенную роль пола в системе иммунитета, использование уже имеющихся знаний будет очень полезно в разработке и производстве вакцин, в том числе против COVID-19 [75].

На иммунный ответ на вакцинацию влияют не только сопутствующие заболевания, но и физиологические состояния. Физиологические, иммунологические и эндокринные изменения, связанные с беременностью, обычно подвергают беременных женщин и их плод повышенному риску серьезных осложнений, вызванных инфекционными заболеваниями. Поэтому и в США, и в РФ, и в ряде других стран предусмотрена вакцинация беременных инактивированными вакцинами [76,77]. Поскольку, по данным CDC, США, четверть женщин репродуктивного возраста (то есть в возрасте

15–49 лет), госпитализированных с COVID-19 с 1 марта по 22 августа 2020 г., были беременны, и им чаще, чем небеременным, требовалась искусственная вентиляция легких. Проблема защиты вакцинацией беременных и их плода от COVID-19 очень актуальна. В то же время испытание вакцин против COVID-19 на беременных по этическим соображениям, как правило, не проводили. Теперь некоторые исследователи считают оправданным для уменьшения риска вакцинации беременных (для разработки оптимальной схемы иммунизации беременных против COVID-19) провести клинические испытания коронавирусных вакцин и у беременных [78]. Аналогичное предложение относительно группы пожилых людей рассмотрено в работе Sadarangani M. и соавт. (2021) [79]. Такие предложения оправданы тем, что тщательность наблюдения за вакцинированными при испытаниях вакцины, несомненно, превышает таковую при рутинной вакцинации. Альтернативой может быть совмещение испытания и третьей фазы клинических испытаний.

При пандемии особенно важно определение приоритетных для вакцинации групп риска. Для этого нужна научная оценка эффективности вакцинации различных групп населения вместе с оценкой ряда эпидемиологических показателей (восприимчивость к возбудителю, характеристика больных и носителей по уровню опасности в качестве распространителей инфекции, распределение больных по степени тяжести и исходу заболевания и т.д.). Особенно важны такие исследования при респираторных инфекциях пандемического характера, тем более что оценки меняются в динамике пандемии в зависимости от удельного веса переболевших и охвата предшествующей вакцинацией, достаточности вакцин и т.п. Собственно иммунологических оценок эффективности вакцинации становится все больше. Например, проанализировав значительное количество данных по вакцинации препаратом BNT162b2 mRNA COVID-19 здоровых медицинских работников, итальянские эксперты выявили, что имеется различие в выработке антител между исходно серопозитивными и серонегативными лицами. Через 3 недели после первой прививки у серопозитивных содержание антител более чем в 3 раза было выше по сравнению с серонегативными. Видимо, это предопределило противоположный эффект после второй прививки – у исходно серонегативных лиц прирост оказался существенно более высоким (эффект низкого старта). При этом ожидаемая связь с возрастом и полом (у молодых лиц и женщин антител больше) была характерной для обеих групп [80]. Авторы этой работы считают, что полученные результаты могут быть полезными при выборе приоритетных групп для вакцинации. В другом исследовании Pellini R. и соавт. в группе из 248 медицинских работников выявили общую активность антител через 7 дней после второй прививки вакциной

BNT162b2. Интересно, что среднее геометрическое значение концентрации антител среди вакцинированных после бустерной дозы (285,9 АЕ/мл) было выше, чем в сыворотке выздоравливающих от COVID-19 людей (39,4 АЕ/мл). Показано, что женщины, худощавые и молодые люди обладают большей способностью формировать гуморальный иммунный ответ по сравнению с мужчинами, людьми с избыточным весом и пожилыми. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований, но уже установленные результаты могут иметь важное значение для разработки стратегий вакцинации от COVID-19, особенно у людей с ожирением [81].

При ограниченных начальных поставках вакцины против SARS-CoV-2 для решения задачи – как расставить приоритеты доступности прививки, Bubar M. и соавт. разработали математическую модель для сравнения пяти стратегий расстановки приоритетов с разбивкой по возрасту. Высокоэффективная вакцина, блокирующая передачу вируса, предназначенная для взрослых в возрасте от 20 до 49 лет, сводила к минимуму совокупную заболеваемость. Но смертность и потерянные годы жизни были сведены к минимуму в большинстве сценариев, если вакцина была приоритетной для взрослых старше 60 лет. Использование тестов определения антител с целью приоритетного отбора серонегативных лиц для вакцинации улучшило предельную эффективность каждой прививки, потенциально уменьшая существующее неравенство в отношении воздействия на распространенность COVID-19. Хотя стратегии установления приоритетов для достижения максимального эффекта от вакцинации в целом были одинаковыми для разных стран, но скорость внедрения вакцинации и некоторые другие эпидемиологические характеристики ситуации в странах могут различаться [82].

Старение вызывает многочисленные физиологические изменения в иммунной системе. Bajaj V. и соавт. отмечают, что в широком смысле их можно разделить на старение собственно иммунной системы и изменение процессов воспаления. Эти факторы ответственны за прогрессирующее снижение способности иммунной системы бороться с латентными и новыми инфекциями и обеспечить адекватный ответ на вакцины [83].

Имеет ли значение пол для гетерологичной защиты от COVID-19 в результате предшествующей вакцинации живыми аттенуированными вакцинами? Интересные результаты влияния пола на частоту COVID-19 получены у медицинских работников после проведенной недавно вакцинации против кори (2018–2020 гг; в 2018 г. в США и других странах была вспышка кори). Результаты показали, что вакцинация MMR (корь, краснуха, паротит) за 2,5 года до проведения мониторинга случаев COVID-19 в целом (независимо от пола) не выявила существенного защитного эффекта

против инфекции SARS-CoV-2. Однако при стратифицированном по полу анализе риск положительного результата тестов на COVID-19 у мужчин, до этого вакцинированных MMR, значительно снизился, в отличие от женщин. Авторы считают, что факторы, специфичные для женщин (более интенсивный иммунный ответ), маскируют потенциальные защитные эффекты вакцинации MMR [84]. Такое объяснение в целом соответствует хорошо известному эффекту гетерологичной защиты живыми вакцинами [85–87].

Общие выводы

Неоднородность иммунных реакций людей на вакцинацию является убедительным указанием на необходимость развития индивидуализации вакцинации/персонализированной вакцинологии [88]. В течение более чем 200 лет (начиная от открытия Дженнера) вакцинопрофилактика проходит, по существу, первый этап индивидуализации – выделение для вакцинации целевых групп и групп риска. К настоящему времени накоплен огромный объем научных данных об индивидуальных особенностях иммунного ответа не только на возбудителей инфекций, но и на вакцинацию. Это делает возможными следующие шаги по пути индивидуализации. Хотя индивидуализация вакцинации в целом требует немалых затрат на исследования, производство и организацию работы на новом уровне (включая подготовку кадров), движение по этому пути неизбежно. Это практически видно по многочисленным научным публикациям и признается во многих странах, включая Россию [например, 89 и другие].

Хорошо известно, что многие инфекции вызывают более высокую заболеваемость и смертность у пожилых. Но то, что вакцины, разработанные для детей, могут быть менее эффективны у взрослых, особенно пожилых, было осознано и учтено не сразу [90]. Что нужно и можно предпринимать для компенсации сниженного из-за старения иммунной системы иммунного ответа, в том числе – на вакцинацию, у пожилых? Совершенно очевидно, что необходима дальнейшая интенсификация исследований в этом направлении. Возможны различные пути – продолжение поиска и использование активаторов иммунного ответа, особенно врожденного, изучение возможностей модуляции некоторых иммунных клеток, например, Treg и миелоидных супрессорных клеток [91] и т.п. Ясно, что исследование таких возможностей требует значительного времени. Вместе с тем существует простая, доступная уже сегодня возможность. Биологам, изучающим циркадные ритмы, давно известно, что вакцинация пожилых людей против гриппа эффективнее в утренние часы [92,93]. Этот вывод был позднее надежно подтвержден результатами прямого сравнительного исследования [94]. В опытах на миелоидных клетках мышей и человека было выявлено, что врожденный иммунный ответ

на липополисахариды также подчинен циркадно-му ритму и выше в утренние часы [95]. Можно быть уверенным, что использование возможности утренней иммунизации хотя бы частично позволит снизить негативные эффекты старения иммунной системы, активировать иммунный ответ у лиц мужского пола и у людей с иммуносупрессией – как мужчин, так и женщин.

Циркадные ритмы важно учитывать и при воздействии внешних факторов. Например, работа в ночную смену здоровых рабочих уменьшила гуморальный ответ на иммунизацию менингококковой конъюгированной вакциной [96]. Авторы полагают, что нарушение синхронизации циркадного ритма, как и продолжительности сна, связаны с гуморальным иммунитетом. Мы полагаем, что важно проверить этот вывод с учетом вероятной роли факторов возраста и пола, а также ответа на вакцинацию врожденной и адаптивной систем иммунитета.

Хотя бурное развитие вакцинологии продолжается, все же основное внимание разработчиков вакцин и сейчас сосредоточено на исследовании иммуногенов. Пример с разработкой гриппозных вакцин показывает, что характеристикам вируса уделяется основное внимание, а реципиента (возраст, пол, гормональный фон, иммунный анамнез и др.) – существенно меньше [97]. Конечно, нужно отметить, что сегодня само понятие «иммуноген» уже следует расширить. В него пора либо включить гены, которые будут запускать синтез иммуногена в организме вакцинированного (генетические вакцины), либо ввести для генетических вакцин новое понятие – «проиммуноген». Также нельзя не согласиться с мнением Dhakal S и Klein SL: «Учет особенностей вакцинируемого, которые влияют на иммунитет, индуцированный противогриппозной вакциной, может улучшить вакцины против гриппа, предоставив эмпирические данные для оптимизации или даже персонализации типа вакцины, дозы

и использования адъювантов для нынешних сезонных и будущих универсальных вакцин против гриппа» [97]. Конечно, в равной степени это следует отнести и к другим вакцинам и их применению.

Характерно, что наиболее часто половые различия наблюдались у взрослых (18–64 лет), а у детей до 10 лет они не выявлены. Это наблюдение показывает значение половых гормонов в регуляции как специфических, так и побочных негативных эффектов, возможно, связанных с вакцинацией. Как отмечено выше, исследование роли генетических и негенетических (влияние внешней среды, стресса и др.) факторов в иммунном ответе на микробные стимулы показало, что влияние возрастных эффектов на транскрипционный ответ более специфично для стимула, по сравнению с эффектами пола [14].

Заключение

Для реализации новой парадигмы вакцинации нужно учитывать влияние различных факторов (пол, возраст, эпидемиологическую ситуацию и другие, включая внешние) и при этом принимать во внимание возможность более широкого, чем целевой, спектра защиты, обусловленной предыдущей иммунизацией рядом вакцин. Предстоит научиться прогнозировать относительную вероятность развития защитного ответа и вероятность нежелательных побочных эффектов у конкретного человека. Это – дальнейшее развитие системной вакцинологии и вакцинопрофилактики. Путь к индивидуализации вакцинации – нелегкий путь, ниша у него нет. Но сколь бы сложным он ни был, по нему нужно постоянно продвигаться. Бурное развитие в последние десятилетия научных представлений о значении индивидуальных характеристик, особенно роли возраста и пола, в ответе людей и животных на различные вакцины демонстрирует растущее понимание важности такого движения.

Литература

1. Jenner E An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, A Disease Discovered in Some of the Western Countries of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox - London. 1798
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Inf. Dis.* 2014;59(1):144. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
3. Каральник Б. В, Рамазанова Б. А. Защита от инфекций групп риска вакцинацией. На чем основаны правила вакцинации групп риска? Методические рекомендации. Алматы. Научное издание. 2018. 44 с.
4. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, et al. Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: Individualized vaccinology in the 21st century *Seminars in Immunology* 2013;25(2):89–103 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.04.007>
5. Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *Med. Virol.* 2020;92(11):2684–2692. <https://doi.org/10.1002/jmv.26137>
6. Wtinnberger B, Heinder-Brandstetter D, Schwanninger A, et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(7):1078–84
7. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, et al. Vaccination in the elderly: an immunological perspective *Trends Immunol.* 2009;30(7):351–9.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Goldacre B, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020;584:430–436.
9. Senden Th.F Response to intradermal hepatitis B vaccination: differences between males and females? *Vaccine.* 1990;8(6):612–613. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(90\)90037-m](https://doi.org/10.1016/0264-410X(90)90037-m)
10. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *PNAS* 1996;93(7):3043–3047. <https://doi.org/10.1073/pnas.937.3043>
11. Gieffing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14:309–321. [doi: 10.1111/acer.12326](https://doi.org/10.1111/acer.12326)
12. Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route. *Immunity and Ageing.* 2020;17:9. [doi: 10.1186/s12979-020-00179](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00179)
13. Marquez EJ, Chung Ch-h, Marches R, et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nature Communications.* 2020;11(1):751. [doi: 10.1038/s41467-020-14396-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14396-9)
14. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges *PNAS.* 2018;115(3):E488–E497. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714765115>
15. Gensous N, Franceschi C, Blombtug BB, et al. Responders and non-responders to influenza vaccination: a DNA methylation approach on blood cells. *Exp. Gerontology.* 2018;105:94–100.
16. Paul WE. Bridging innate and adaptive immunity *Cell.* 2011;147(6):1212–1215 [doi:10.1016/j.cell.2011.11.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.036)

17. Seyda M, Elkhail A, Quante M, et al. T cells going innate. *Trends Immunol.* 2016;37(8):546–556. doi:10.1016/j.it.2016.06.004
18. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. *Front. Immunol.* 2016; Nov 4;7:445. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00445>.
19. Deshpande S. Effect of biological sex and age on universal influenza vaccine induced immunity in mice. Available at: <https://scholarship.library.jhu.edu/handle/1774.2/62647>
20. Beeslaar J, Peyrani P, Absalon J, et al. Sex, age, and race effects on immunogenicity of MenB-FHbp, a bivalent meningococcal B vaccine: pooled evaluation of clinical trial data. *Inf. Dis. and Therapy.* 2020;9:625–639. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00322-5>
21. Ursin RL, Liu H, Powell HR, et al. Differential antibody recognition of H3N2 vaccine and seasonal influenza virus strains based on age, vaccine status, and sex in the 2017–2018 season. *J. Inf. Dis.* 2020;222(8):1371–1382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa289>
22. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2016;43:395–407. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.001
23. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of neonatal immune system. *Front. Pediatr.* 2020. Jan 28;8:5. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00005>
24. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, et al. Hepatitis B vaccination at three months of age. A successful strategy? *Vaccine.* 2013;31(13):1696–1700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.046>
25. Verso MG, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, et al. Predictors of hepatitis B surface antigen titres two decades after vaccination in a cohort of students and post-graduates of the Medical School at the University of Palermo, Italy. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017;24:303–306. <https://doi.org/10.26444/aaem/74716>
26. Trevisan A, Giuliani A, Scapellato ML, et al. Sex disparity in response to hepatitis B vaccine related to the age of vaccination. *Int. J. Environ. Res.* 2020;17(1):327. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010327>
27. Morris MC, Surendran N. Neonatal vaccination: Challenges and intervention strategies. *Neonatology.* 2016;109:161–169. <https://doi.org/10.1159/000442460>
28. Прививки. Вакцины и взрослые. Здоровье на всю жизнь. (перевод 3-го издания). *Vaccinations. Vaccines and adults.* Health for Life. Philadelphia. 2013:47.
29. Fischer J, Ung N, Robinson N, et al. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 2015;43(4):399–403. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0791-9>
30. Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccines.* 2008;26:3551–3555. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.054>
31. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(21):1652–1661. DOI: 10.1056/NEJMoa011915
32. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet inf dis* 2010;10(5):338–349. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70049-9)
33. Robert-Guroff M. Immunologic correlates of sexual dimorphism in human and simian immunodeficiency virus vaccine efficacy. *Future virology.* 2018;13(12):editorial. <https://doi.org/10.2217/fvl-2018-0179>
34. Klein S, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biology of sex differences* 2020;11:24. <https://doi.org/10.1186/s13293-029-00301-y>
35. Voysey M, Barker CHS, Snape MD, et al. Sex-dependent immune responses to infant vaccination: an individual participant data meta-analysis of antibody and memory B cells. *Vaccine* 2016;34:1657–1664. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.036>
36. Furman D, Hejblum BP, Simon N, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *PNAS.* 2013;111(2):869–874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
37. Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Vlamincx BJ, et al. Sex differences in invasive pneumococcal diseases and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. 2004 to 2015. *Euro Surveillance.* 2017;22(10):30481. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30481>
38. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2017;33:577–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
40. Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. *Ital J Gender Med.* 2016;2(3):93–98. <http://dx.doi.org/10.1723/2625.26991>
41. Kadel S, Kovats S. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol.* 2018; Jul 20;9:1653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01653>
42. Douling DK, Mancell E. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clinical and translation immunology.* 2016 May 20;5(5):e85. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>
43. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, et al. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:464–470. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x>
44. Rechten A, Altfeld M. Sexual dimorphism in HIV-1 infection. *Semin. Immunopathol.* 2018. doi:10.1007/s00281-018-0704-y
45. Trigunait AR, Dimo J, Jørgensen TN, et al. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell. Immunology* 2015;294(2):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.celimm.2015.02.004>
46. Waller LA, McGregor AJ. Sex and gender specific observations and implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21:507–509. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47536>
47. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol.* 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01.1931>
48. Beadley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003;38:13–22. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00202-5)
49. Voigt EA, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, et al. Sex differences in older adults immune responses to seasonal influenza vaccination. *Frontiers in immunology. Vaccines and molecular therapeutics.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00180>
50. Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, et al. Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol. Sex Differ.* 2013;4(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-4-10>
51. Fragiadakis GK, Bjornson-Hooper ZB, Madhiredy D, et al. Variation of immune cell responses in humans reveals sex-specific coordinated signaling across cell types. <https://doi.org/10.1101/567784>
52. Grgelak L, Velay A, Madek Y, et al. Sex differences in the decline in the neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230466>
53. Engler RJ, Nelson MR, Klotz MM, et al. Half-vs full dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405–2414. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.513>
54. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11:29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-09>
55. Fathi A, Addo MM, Dahlke Ch. Sex differences in immunity: implications for the development of novel vaccines against emerging pathogens. *Front Immunol.* 2020;11:601170. doi: 10.3389/fimmu.2020.601170
56. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *J. Immun.* 2020;53(3):487–495. <https://doi.org/10.1016/j.jimmuni.2020.08.003>
57. Duffy D. Milieu interieur: Defining the boundaries of a healthy immune response for improved vaccination strategies. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2018;14(9):2217–2221. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1466764>
58. Klein SL, Schiebinger L, Stefanik ML, et al. Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery. *PNAS* 2015;112(17):5257–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502843112>
59. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, et al. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract. Challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine.* 2014;32:1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.010>
60. Kozłowski PA, Williams SB, Lynch RM, et al. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in woman after nasal, rectal, vaginal immunization influence of the menstrual cycle. *J. Immunol.* 2002;169:566–574. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.566>
61. Lorenz TK, Demas GE, Heiman Jr. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiology & Behavior* 2015;152:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.018>
62. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14(3):309–321. <https://doi.org/10.1111/acel.12326>
63. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
64. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
65. Jones I, Roy P, Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet* 2021;397(10275):642–643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
66. Yelin I, Katz R, Herzl E, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253686>
67. Li AJ, Li X. Sex-dependent immune response and lethality of COVID-19. *Stem Cell Res.* 2021;50:102116. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.102116> PMID: 33352531
68. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro surveillance* 2021;26(6). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>
69. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):e699–e709. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab004>
70. Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: 4 June to November 2020. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>

71. Roeker LE, Knor DA, Thompson MC, et al. Efficacy of the Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*.2021;5808.Accesses54. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
72. Herishanu Y, Avivi I, Aharon, A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165–3173. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
73. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *C58lin infect dis*. 2014;58(3):309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
74. Monin IL, Laing AG, Muñoz MM, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncology* 2021;22(22):765–778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
75. Rahimi G, Rahimi B, Panahi M, et al. An overview of Betacoronaviruses-associated severe respiratory syndromes, focusing on sex-type-specific immune responses *International Immunopharmacology*. 2021;92:107365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107365>
76. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. ECGC Technical report European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. ECDC.2012;68.
77. Черданцев А. П., Костинов М. П., Кусельман А. И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний. Руководство для врачей.3-е издание. Москва. «Группа МДВ» «Карнавал Стайл».2018. 143 С.
78. Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J. Clin. Invest*. 2021;131(5):e147553. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>
79. Sadarangani M, Raya BA, Conway JM, et al. Importance of COVID-19 vaccine efficacy in older age groups. *Vaccine*.2021;39(15):2020–2023. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.020>
80. Salvagno GL, Henry BM, Piazza G, et al. Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2. *Vaccination*.2021 May 4;11(5):832.doi: 10.3390/diagnostics11050832.
81. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, et al. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.21251664>
82. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science* 2021;371(6532):916–921 doi: 10.1126/science.abe6959
83. Bajaj Y, Gadi N, Spihlman AP, et al. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front. Physiol*.2021;11:571416. Publ: 12 Jan 2021 <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
84. Lundberg L, Bygdell M, GS, et al. Recent MMR vaccination in health care workers and Covid-19: A test negative case-control study. *Vaccine* Available online 22 June 2021. in press. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.045>
85. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1459–1467.
86. Zimmermann P, Curtis N Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections *BMJ Arch Dis Childhood* 2020;106(5):5–10. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>
87. Каральник БВ, Алимбекова БИ, Ералиева Л. Т. Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. Москва. 2020;19(5):18–24. <https://doi.org/10.31631/2073-046-2020-19-5-18-24>
88. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.062>
89. Медуницын НВ, Яковлева ТВ. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*.2012;3:66–78.
90. Vaccines for older adults: current practices and future opportunities. Ed. Weinberger B. In: *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics* Vol. 43 Ed. T. Fulop 2020;X+254. <https://www.karger.com/Article/Pdf/511782>
91. Перфильева ЮВ, Каральник БВ, Остапчук ЕО, и др. Возрастное снижение эффективности вакцинации: потенциальная роль миелоидных супрессорных клеток. *Успехи геронтологии*. Санкт-Петербург. 2020;33(4):785–795.
92. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med*.1995;123:518–527. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008>
93. Grubeck-Loebenstein B. Fading immune protection in old age: vaccination in the elderly. *J. Comp. Pathol*. 2010;142(Suppl 1):S116–S119. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.10.002>
94. Long JE, Drayson MI, Taylor AE, et al. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomized trial. *Vaccine*. 2016;34:2679–2685. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.032>
95. Curtis AM, Fagundes CT, Yang G, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1. *PNAS* 2015;112(23):7231–7236. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501327112>
96. Ruiz FS, Rosa DS, Zimberg IZ, et al. Night shift work and immune response to the meningococcal conjugate vaccine in healthy workers: a proof of concept study. *Sleep Medicine*. 2020;263–275. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.032>
97. Dhakal S, Klein SL, Coyne CB Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal Influenza vaccine programs. *J. Virol*. 2019 Oct 15;93(21):e00797–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00797-19>

References

1. Jenner E An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, A Disease Discovered in Some of the Western Countries of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox - London. 1798
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Inf. Dis*. 2014;59(1):144. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
3. Karalnik BV, Ramazanova BA Zashchita ot infektsiy grupp riska vaksinatsey. Na chem osnovany pravila vaksinatsey grupp riska? Metodicheskiye rekomendatsii Almaty: Nauchnoye izdaniye Almaty. 2018;44 (In Russ.).
4. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, et al. Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: Individualized vaccinology in the 21st century *Seminars in Immunology* 2013;25(2):89–103 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.04.007>
5. Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *Med. Virol*.2020;92(11):2684–2692. <https://doi.org/10.1002/jmv.26137>
6. Wtinerberger B, Heinder-Brandstetter D, Schwanninger A, et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin. Infect. Dis*.2008;46(7):1078–84
7. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, et al. Vaccination in the elderly: an immunological perspective *Trends Immunol*. 2009;30(7):351–9.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Goldacre B, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature*.2020;584:430–436.
9. Senden Th.F Response to intradermal hepatitis B vaccination: differences between males and females? *Vaccine*. 1990;8(6):612–613. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(90\)90037-m](https://doi.org/10.1016/0264-410X(90)90037-m)
10. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *PNAS* 1996;93(7):3043–3047. <https://doi.org/10.1073/pnas.937.3043>
11. Gieffing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*.2015;14:309–321. doi: 10.1111/accel.12326.
12. Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route. *Immunity and Ageing*.2020;17::9. doi: 10.1186/s12979-020-00179
13. Marquez EJ, Chung Ch-h, Marches R, et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nature Communications*. 2020;11(1):751. doi: 10.1038/s41467-020-14396-9.
14. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges *PNAS*.2018;115(3):E488–E497. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714765115>
15. Gensous N, Franceschi C, Blombtug BB, et al. Responders and non-responders to influenza vaccination: a DNA methylation approach on blood cells. *Exp.Gerontology*. 2018;105:94–100.
16. Paul WE. Bridging innate and adaptive immunity *Cell*. 2011;147(6):1212–1215 doi:10.1016/j.cell.2011.11.036
17. Seyda M, Elkhail A, Quante M, et al. T cells going innate. *Trends Immunol*.2016;37(8):546–556. doi:10.1016/j.it.2016.06.004
18. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. *Front. Immunol*. 2016; Nov 4;7:445. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00445>
19. Deshpande S. Effect of biological sex and age on universal influenza vaccine induced immunity in mice. Available at: <https://scholarship.library.jhu.edu/handle/1774.2/62647>
20. Beeslaar J, Peyrani P, Absalon J, et al. Sex, age, and race effects on immunogenicity of MenB-FHbp, a bivalent meningococcal B vaccine: pooled evaluation of clinical trial data. *Inf. Dis. and Therapy*.2020;9:625–639. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00322-5>
21. Ursin RL, Liu H, Powell HR, et al. Differential antibody recognition of H3N2 vaccine and seasonal influenza virus strains based on age, vaccine status, and sex in the 2017–2018 season. *J. Inf. Dis*.2020;222(8):1371–1382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa289>
22. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life *Clin Perinatol*.2016;43:395–407. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.001
23. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of neonatal immune system. *Front. Pediatr*. 2020. Jan 28;8:5. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00005>
24. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, et al. Hepatitis B vaccination at three months of age. A successful strategy? *Vaccine*. 2013;31(13):1696–1700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.046>

25. Verso MG, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, et al. Predictors of hepatitis B surface antigen titres two decades after vaccination in a cohort of students and post-graduates of the Medical School at the University of Palermo, Italy. *Agri. Environ. Med.* 2017;24:303–306. <https://doi.org/10.26444/aeam/74716>
26. Trevisan A, Giuliani A, Scapellato ML, et al. Sex disparity in response to hepatitis B vaccine related to the age of vaccination. *Int. J. Environ. Res.* 2020;17(1):327. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010327>
27. Morris MC, Surendran N. Neonatal vaccination: Challenges and intervention strategies. *Neonatology.* 2016;109:161–169. <https://doi.org/10.1159/000442460>
28. Vaccinations. Vaccines and adults. Health for life. The Children Hospital of Philadelphia. Vaccine Education Center. 2013;47 (In Russ.).
29. Fischer J, Ung N, Robinson N, et al. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 2015;43(4):399–403. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0791-9>
30. Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccines.* 2008;26:3551–3555. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.054>
31. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(21):1652–1661. DOI: 10.1056/NEJMoa011915
32. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet inf dis* 2010;10(5):338–349. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70049-9)
33. Robert-Guroff M. Immunologic correlates of sexual dimorphism in human and simian immunodeficiency virus vaccine efficacy. *Future virology.* 2018;13(12):editorial. <https://doi.org/10.2217/fvl-2018-0179>
34. Klein S, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biology of sex differences* 2020;11:24. <https://doi.org/10.1186/s13293-029-00301-y>
35. Voysey M, Barker CHS, Snape MD, et al. Sex-dependent immune responses to infant vaccination: an individual participant data meta-analysis of antibody and memory B cells. *Vaccine* 2016;34:1657–1664. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.036>
36. Furman D, Hejblum BP, Simon N, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *PNAS.* 2013;110(2):869–874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
37. Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Vlamincx BJ, et al. Sex differences in invasive pneumococcal diseases and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. 2004 to 2015. *Euro Surveillance.* 2017;22(10):30481. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30481>
38. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2017;33:577–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
40. Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. *Ital J Gender Med.* 2016;2(3):93–98. <http://dx.doi.org/10.1723/2625.26991>
41. Kadel S, Kovats S. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol.* 2018; Jul 20;9:1653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01653>
42. Douling DK, Mancell E. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clinical and translation immunology.* 2016 May 20;5(5):e85. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>
43. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, et al. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:464–470. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x>
44. Rechten A, Altfeld M. Sexual dimorphism in HIV-1 infection. *Semin. Immunopathol.* 2018. doi:10.1007/s00281-018-0704-y
45. Trigunaite AR, Dima J, Jørgensen TN, et al. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell. Immunology* 2015;294(2):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.celimm.2015.02.004>
46. Waller LA, McGregor AJ. Sex and gender specific observations and implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21:507–509. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47536>
47. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol.* 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01.1931>
48. Beadley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003;38:13–22. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00202-5)
49. Voigt EA, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, et al. Sex differences in older adults immune responses to seasonal influenza vaccination. *Frontiers in immunology. Vaccines and molecular therapeutics.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00180>
50. Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, et al. Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol. Sex Differ.* 2013;4(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-4-10>
51. Fragiadakis GK, Bjornson-Hooper ZB, Madhiredy D, et al. Variation of immune cell responses in humans reveals sex-specific coordinated signaling across cell types. <https://doi.org/10.1101/567784>
52. Grgelak L, Velay A, Madek Y, et al. Sex differences in the decline in the neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230466>
53. Engler RJ, Nelson MR, Klotz MM, et al. Half-vs full dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405–2414. doi:10.1001/archinternmed.2008.513
54. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11:29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-09>
55. Fathi A, Addo MM, Dahlke Ch. Sex differences in immunity: implications for the development of novel vaccines against emerging pathogens. *Front Immunol.* 2020;11:601170. doi: 10.3389/fimmu.2020.601170
56. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *J. Immun.* 2020;53(3):487–495. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
57. Duffy D. Milieu interieur: Defining the boundaries of a healthy immune response for improved vaccination strategies. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2018;14(9):2217–2221. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1466764>
58. Klein SL, Schiebinger L, Stefanick ML, et al. Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery. *PNAS* 2015;112(17):5257–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502843112>
59. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, et al. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract. *Challenges for vaccine development against sexually transmitted infections.* *Vaccine.* 2014;32:1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.010>
60. Kozlowski PA, Williams SB, Lynch RM, et al. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in woman after nasal, rectal, vaginal immunization influence of the menstrual cycle. *J. Immunol.* 2002;169:566–574. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.566>
61. Lorenz TK, Demas GE, Heiman JR. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiology & Behavior* 2015;152:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.018>
62. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperding R, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14(3):309–321. <https://doi.org/10.1111/ace.12326>
63. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
64. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
65. Jones I, Roy P, Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet* 2021;397(10275):642–643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
66. Yelin I, Katz R, Herzel E, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253686>
67. Li AJ, Li X. Sex-dependent immune response and lethality of COVID-19. *Stem Cell Res.* 2021;50:102116. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.102116> PMID: PMC7837330 PMID: 33352531
68. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro surveillance* 2021;26(6). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>
69. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):e699–e709. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab004>
70. Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: 4 June to November 2020. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>
71. Roeker LE, Knor DA, Thompson MC, et al. Efficacy of the Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia.* 2021;5808. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
72. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021;137(23):3165–3173. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
73. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *C58lin infect dis.* 2014;58(3):309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
74. Monin IL, Laing AG, Muñoz MM, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncology* 2021;22(22):765–778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
75. Rahimi G, Rahimi B, Panahi M, et al. An overview of Betacoronavirus-associated severe respiratory syndromes, focusing on sex-type-specific immune responses. *International Immunopharmacology.* 2021;92:107365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107365>
76. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. ECDC Technical report European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. ECDC.2012;68

77. Cherdantsev AP, Kostinov MP, Kusel'man AI. Vaksinatitsiya beremennykh protiv grippa i drugikh infektsionnykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlya vrachey. 3-ye izdaniye. Moscow. «Gruppa MDV», «Karnaval Stayl». 2018; 143 (In Russ.).
78. Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J. Clin. Invest.* 2021;131(5):e147553. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>
79. Sadarangani M, Raya BA, Conway JM, et al. Importance of COVID-19 vaccine efficacy in older age groups. *Vaccine* 2021;39(15):2020–2023. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.020>
80. Salvagno GL, Henry BM, Piazza G, et al. Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2. *Vaccination*. 2021 May 4;11(5):832. doi: 10.3390/diagnostics11050832.
81. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, et al. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.21251664>
82. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science* 2021;371(6532):916–921 doi: 10.1126/science.abe6959
83. Bajaj V, Gadi N, Spilman AP, et al. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front. Physiol.* 2021;11:571416. Publ: 12 Jan 2021 <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
84. Lundberg L, Bygdell M, GS, et al. Recent MMR vaccination in health care workers and Covid-19: A test negative case-control study. *Vaccine Available online 22 June 2021*. in press. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.045>
85. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(12):1459–1467
86. Zimmermann P, Curtis N Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections *BMJ Arch Dis Childhood* 2020;106(5):5–10. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>
87. Karalnik B.V., Alimbekova B.I., Eralieva L.T. Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5):18–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>
88. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.062>
89. Medunitsyn NV, Yakovleva TV. Improving approaches to vaccine prophylaxis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;3:66–78 (In Russ.).
90. Vaccines for older adults: current practices and future opportunities. Ed. Weinberger B. In: *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics Vol. 43*. Ed. T. Fulop 2020;X+254. <https://www.karger.com/Article/Pdf/511782>
91. Perfilieva SV, Karalnik BV, Ostapchuk EO, et al. Age-related decline in vaccine efficacy: the potential role of myeloid suppressor cells. *Advances in Gerontology*. St. Petersburg. 2020;33(4):785–795 (In Russ.).
92. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1995;123:518–527. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008>
93. Grubeck-Loebenstein B. Fading immune protection in old age: vaccination in the elderly. *J. Comp. Pathol.* 2010;142(Suppl 1):S116–S119. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.10.002>
94. Long JE, Drayson MI, Taylor AE, et al. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomized trial. *Vaccine*. 2016;34:2679–2685. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.032>
95. Curtis AM, Fagundes CT, Yang G, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1. *PNAS* 2015;112(23):7231–7236. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501327112>
96. Ruiz FS, Rosa DS, Zimberg IZ, et al. Night shift work and immune response to the meningococcal conjugate vaccine in healthy workers: a proof of concept study. *Sleep Medicine*. 2020;263–275. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.032>
97. Dhakal S, Klein SL, Coyne CB. Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal Influenza vaccine programs. *J. Virol.* 2019 Oct 15;93(21):e00797–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00797-19>

Об авторе

- **Борис Вольфович Каральник** – д. м. н. (микробиология), профессор (иммунология), главный научный сотрудник, Общественное Объединение «Научно-медицинское общество», Республика Казахстан. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104.

Поступила: 06.09.2021. Принята к печати: 12.10.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Boris V. Karalnik** – Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher Public Association «Medical Scientific Society», Republic of Kazakhstan. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104

Received: 06.09.2021. Accepted: 12.10.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

27 декабря – Международный день противоэпидемиологической готовности

Пресс-релиз 27.12.2021 г. (с сокращениями)

Генеральной Ассамблеей ООН в декабре прошлого года принята резолюция об учреждении новой памятной даты – Международный день противоэпидемиологической готовности.

В современном мире единственным глобальным инструментом предупреждения и контроля чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического и биологического характера являются Международные медико-санитарные правила (ММСП, 05 г.), направленные, прежде всего, на создание и поддержание уровня национального здравоохранения и противоэпидемиологических служб государств, адекватного современным угрозам биологического характера.

Российская Федерация успешно внедрила принципы ММСП и последовательно наращивает усилия в рамках межгосударственных объединений и двухсторонних соглашений по реализации программ поддержки стран-партнеров в вопросах внедрения и реализации ММСП.

В Российской Федерации выстроена глубоко эшелонированная система санитарно-эпидемиологической службы, включающая научно-обоснованную систему эпидемиологического надзора за инфекциями, санитарной охраны территории Российской Федерации; трехуровневую систему мониторинга и индикации биологических угроз, базирующуюся на сети Центров индикации, референс-центров и центров верификации и современных диагностических и информационных технологиях.

В 2006 г. Российской Федерацией была предложена инициатива по укреплению системы реагирования на угрозы биологического характера, в основу которой положен базовый опыт нашей страны по борьбе с особо опасными инфекционными болезнями. Ключевым звеном этой инициативы стала модернизация технической и технологической базы специализированных противоэпидемиологических бригад (СПЭБ) Роспотребнадзора. Сегодня СПЭБ – мобильные формирования оперативного реагирования Роспотребнадзора, имеющие высококвалифицированный кадровый состав, способные решать задачи по предупреждению и ликвидации угроз биологической безопасности, что не раз было продемонстрировано как во время международных миссий (2014–2016 гг, Гвинейская Республика, эпидемия БВБЭ; 2020 г. Ливанская Республика, техногенная катастрофа на фоне пандемии COVID-19), так и при обеспечении сани-

тарно-эпидемиологического благополучия населения в ходе различных массовых мероприятий с международным участием, проходящих в Российской Федерации. < ...>

< ...> Российский опыт борьбы с COVID-19 и другими вспышками опасных инфекций востребован на глобальном международном уровне. Российская Федерация провела свыше 20 миссий по оказанию методической и практической помощи странам ближнего и дальнего зарубежья в борьбе с COVID-19. На днях в Южно-Африканской Республике завершилась Российско-Южноафриканская научная миссия по изучению клинико-эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции, вызываемой генетическим вариантом «Омикрон». Она была организована по результатам договоренностей президентов России и ЮАР.

Российская сторона постоянно оказывает материально-техническую поддержку странам-партнерам. В более 50 стран мира за последние 2 года поставлено более 4 млн. российских диагностических препаратов, вакцин, лабораторного оборудования. В странах СНГ и странах дальнего зарубежья для диагностики COVID-19 эффективно используются мобильные лаборатории, произведенные Роспотребнадзором. Всего с 2015 г поставлено 31 мобильная лаборатория (включая мобильные лаборатории I поколения СПЭБ) в 10 стран. < ...>

Подтверждением высокой оценки роли и опыта Российской Федерации в реагировании на чрезвычайные ситуации санитарно-эпидемиологического характера стало присвоение 12 ноября 2021 г. Российскому научно-исследовательскому противочумному институту «Микроб» Роспотребнадзора статуса Сотрудничающего центра ВОЗ по реагированию на вспышки инфекционных болезней.

Роспотребнадзор продолжит работу по поддержанию в Российской Федерации высокого уровня противоэпидемиологической готовности, а также реализацию программ, направленных на профилактику и борьбу с инфекциями за рубежом.

Источник: https://www.rospotrebнадzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=20182