

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК [616.98:578.834.1]-085.37-078.083.3:616.12-089.843
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-4-303-313>

Поступило в редакцию 26.05.2025
Received 26.05.2025

**М. М. Зафранская^{1,2}, Д. Б. Нижегородова^{1,2}, Е. М. Назаренко¹, О. Г. Шатова³,
И. И. Русских³, Г. И. Иванчик¹, А. В. Величко^{1,2}, М. Г. Колядко³, Е. К. Курлянская³**

¹*Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины
Белорусского государственного медицинского университета,
Минск, Республика Беларусь*

²*Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета,
Минск, Республика Беларусь*

³*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Минск, Республика Беларусь*

**ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ
И СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АУТОАНТИТЕЛ
У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА
ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

(Представлено членом-корреспондентом И. А. Карповым)

Аннотация. Реципиенты сердечного трансплантата подвергаются повышенному риску неблагоприятного исхода при инфекции COVID-19 вследствие необходимой иммуносупрессии и наличия сопутствующих заболеваний. Эффективность и безопасность профилактики коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантированным сердцем с применением вакцин от COVID-19, включая развитие нежелательных воспалительных и аутоиммунных реакций, изучена недостаточно. В данном исследовании приведена характеристика гуморального иммунитета и результаты анализа продукции аутоантител у реципиентов сердечного трансплантата после вакцинации против коронавирусной инфекции. Основную группу составили пациенты ($n = 40$), которым проведена ортотопическая трансплантация сердца в период с 2009 по 2021 г. на базе РНПЦ «Кардиология» и прошедшие двукратную вакцинацию вакциной Vero Cell (КНР) или 3-этапную вакцинацию с бустерным введением Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, РФ). Показано, что у 63 % вакцинированных лиц, не имевших в анамнезе перенесенную ранее COVID-19 инфекцию, и у 85 % пациентов, имевших в анамнезе COVID-19 инфекцию, формируется гуморальный поствакцинальный иммунитет. Гуморальный ответ у пациентов, у которых отмечалась сероконверсия до вакцинации, сопровождается поддержанием высокого уровня вирус-специфических IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в динамике поствакцинального периода со статистически значимым увеличением данного показателя к 9–12 месяцам после проведения бустерной вакцинации. Вакцинация против коронавирусной инфекции не приводит к увеличению аутоантител (RF IgG и IgA, анти-CCP, к кардиолипину IgG, к β 2-гликопротеину IgG, ANA, ANCA-Pro, анти-SLA/LP, анти-GD-IgA) в сыворотке крови реципиентов сердечного трансплантата. При этом у вакцинированных реципиентов сердечного трансплантата, имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию, отмечалось увеличение уровня антител к IFN- α на период 9–12 месяцев после основной вакцинации, что в ассоциации с аллелями HLA необходимо учитывать для выявления потенциальных пациентов, подверженных риску развития тяжелой формы заболевания.

Ключевые слова: аутоантитела, реципиенты сердечного трансплантата, вакцинация, SARS-CoV-2, COVID-19, гуморальный иммунный ответ

Для цитирования. Гуморальный иммунный ответ и серологический профиль аутоантител у реципиентов сердечного трансплантата после вакцинации против коронавирусной инфекции / М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, Е. М. Назаренко [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 4. – С. 303–313. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-4-303-313>

Marina M. Zafranskaya^{1,2}, Darya B. Nizheharodava^{1,2}, Elizaveta M. Nazaranka¹, Olesya G. Shatova³,
Irina I. Russkih³, Galina I. Ivanchyk¹, Alesya V. Vialichka^{1,2}, Maryna G. Kolyadko³, Elena K. Kurlyanskaya³

¹Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

³National Research and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus

HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND SEROLOGICAL PROFILE OF AUTOANTIBODIES IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS AFTER VACCINATION AGAINST CORONAVIRUS INFECTION

(Communicated by Corresponding Member Igor A. Karpov)

Abstract. Due to the mandatory immunosuppression and concomitant diseases, heart transplant recipients are at an increased risk of an adverse outcome from COVID-19 infection. The efficacy and safety of using vaccines to prevent COVID-19 infection in patients with heart transplants, including the development of undesirable inflammatory and autoimmune reactions, has not been sufficiently studied. This paper presents the characteristics of humoral immunity and the analysis of autoantibody production in heart transplant recipients after vaccination against a coronavirus infection. The main group consisted of patients ($n = 40$) who underwent orthotopic heart transplantation in the period from 2009 to 2021 at the National Research and Practical Center “Cardiology” and received two doses of the Vero Cell vaccine (China) or got a three-step booster Gam-COVID-Vac (Sputnik V, Russian Federation). It has been shown that 63 % of vaccinated individuals with no previous COVID-19 history and 85 % of patients with a history of COVID-19 infection developed humoral post-vaccination immunity. The humoral response in patients who had seroconversion prior to vaccination exhibited elevated levels of virus-specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus S protein during the post-vaccination period, with a statistically significant increase observed by 9–12 months after booster vaccination. Vaccination against the coronavirus infection does not result in an increase of serum autoantibodies (RF IgG and IgA, anti-SSR, cardiolipin IgG, β 2-glycoprotein IgG, ANA, ANCA-Pro, anti-SLA/LP, anti-GD-IgA) in heart transplant recipients. At the same time, vaccinated heart transplant recipients with a history of coronavirus infection showed an increase in the level of antibodies to IFN- α for a period of 9–12 months after the main vaccination. This evidence, when associated with HLA alleles, must be taken into account for identifying patients who may be at risk of developing severe diseases.

Keywords: autoantibodies, heart transplant recipients, vaccination, SARS-CoV-2, COVID-19, humoral immune response

For citation. Zafranskaya M. M., Nizheharodava D. B., Nazaranka E. M., Shatova O. G., Russkih I. I., Ivanchyk G. I., Vialichka A. V., Kolyadko M. G., Kurlyanskaya E. K. Humoral immune response and serological profile of autoantibodies in heart transplant recipients after vaccination against coronavirus infection. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 4, pp. 303–313 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-4-303-313>

Введение. До настоящего времени все крупномасштабные рандомизированные контролируемые испытания для различных вакцин против COVID-19 исключали реципиентов трансплантата солидных органов, вследствие чего эффективность и безопасность профилактики коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантированным сердцем с применением вакцин от COVID-19 изучена недостаточно. Показано, что у реципиентов трансплантата солидных/паренхиматозных органов наблюдается менее устойчивый ответ антител и, в меньшей степени, клеточный ответ на вакцины [1; 2]. Несмотря на неоптимальные показатели сероконверсии, вакцинация связана со снижением риска смерти от COVID-19 [3–5], а также снижением риска симптоматического заболевания на 80 % по сравнению с непривитыми [6]. Клиническая эффективность, постоянный мониторинг редких серьезных нежелательных явлений и данные об иммуногенности вакцин необходимо учитывать при разработке методологии оценки риска и пользы вакцинации для отдельных пациентов с трансплантированным сердцем.

Одним из факторов, влияющих на успешный прогноз при трансплантации сердца, является развитие аутоиммунных реакций. На протяжении всей пандемии регистрировались случаи аутоиммунных заболеваний, связанных с иммунизацией против COVID-19 [7; 8]. Молекулярная мимикрия, выработка определенных аутоантител и роль некоторых вакцинных адъювантов, по-видимому, вносят существенный вклад в развитие аутоиммунных реакций. Показано, что вирус SARS-CoV-2 может индуцировать выработку более 15 типов аутоантител (LAC – Lupus anticoagulant, ANA – Anti-nuclear antibodies, Anti- β 2 GPI – Anti- β 2 glycoprotein I, Anti ACE-2 – Anti-angiotensin-converting enzyme 2 и др.) и развитие 10 различных аутоиммунных заболеваний (антифосфолипидный синдром, синдром Гийена–Барре, болезнь Кавасаки и др.) [9]. Существующая молекулярная мимикрия между SARS-CoV-2 и человеческими пептидами/антигенами не исключает возможности проявления аутоиммунных реакций у вакцинированных людей, включая реципиентов

сердечного трансплантата (СТ), что диктует необходимость рассмотрения стратегии вакцинации для снижения опасности заражения COVID-19 у наиболее восприимчивых людей, наряду с аутоиммунными рисками тяжелых заболеваний.

В данном сообщении приведена характеристика гуморального иммунитета и результаты анализа продукции аутоантител у реципиентов СТ после двукратной основной вакцинации цельной инактивированной вакциной Vero Cell (штамм SARS-CoV-2, 19nCoV-CDC-TanHB02, КНР) и после бустерной вакцинации (3-этапная вакцинация, полный курс вакцинации) комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, РФ).

Материалы и методы исследования. Основную группу составили пациенты ($n = 40$), которым проведена ортотопическая трансплантация сердца в период с 2009 по 2021 г. на базе Республиканского научно-практического центра «Кардиология», Минск, Республика Беларусь. Средний возраст обследованных (м : ж – 38 : 2) на момент начала вакцинации составил 62,0 (56,0; 66,0) года. Из них 19 пациентов (возраст 63,5 (53,2; 68,8)) не имели в анамнезе коронавирусную инфекцию на момент вакцинации (1-я группа, серонегативные) и 21 человек (возраст 62,0 (57,0; 64,5)), переболевший инфекцией COVID-19 (3–6 мес. до начала вакцинации) или с бессимптомным течением болезни (2-я группа, серопозитивные). Все пациенты находились на иммуносупрессивной терапии согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Забор периферической венозной крови для исследований проводился по следующей схеме:

- 1 – перед введением 1-й дозы вакцины (Vero Cell, CoronaVac®);
- 2 – перед введением 2-й дозы вакцины (Vero Cell, CoronaVac®), 21–28 день после первой вакцинации;
- 3 – перед бустерной вакцинацией (4–6 мес. после двукратной основной вакцинации, Спутник V);
- 4.1 – 9–12 мес. после двукратной основной вакцинации (без проведения бустерной вакцинации);
- 4.2 – 9–12 мес. после бустерной вакцинации (3-этапная вакцинация, полный курс вакцинации, Vero Cell и Спутник V).

Хемилюминесцентный анализ. Определение специфических IgG-антител к S-белку коронавируса проводилось хемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Architect (Abbott, США) с использованием диагностического набора SARS-Cov-2 IgGII Quant Reagent Kit. Значения <10 BAU/мл считались отрицательными, значения >10 BAU/мл считались положительными.

Иммуноферментный анализ. Определение аутоантител в сыворотке крови реципиентов СТ проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов, согласно инструкции производителя. Спектр исследуемых антител:

- ревматоидный фактор (RF) класса IgG и IgA (EUROIMMUN, Германия);
- антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (анти-CCP) (HUMAN Diagnostics Worldwide, Германия);
- антитела к кардиолипину класса IgG (NeoMedica, Сербия);
- антитела к β 2-гликопротеину класса IgG (Anti- β 2 GPI IgG) (NeoMedica, Сербия);
- антиядерные антитела (ANA) (NeoMedica, Сербия);
- антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе (ANCA-Pro) (NeoMedica, Сербия);
- антитела к растворимому антигену печени/печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP) (EUROIMMUN, Германия);
- антитела к дефицитным по галактозе IgA (анти-GD-IgA) (MyBioSource, США);
- антитела к интерферону-альфа (Cloud-Clone Corp., Китай).

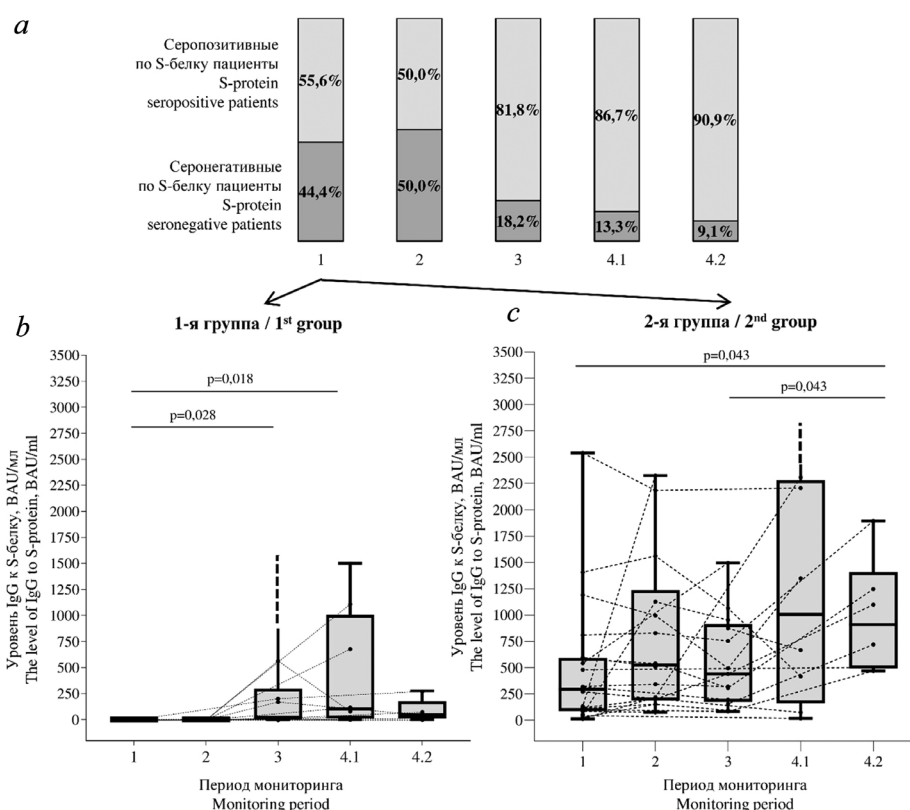
Результаты регистрировали на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan, Австрия) и иммуноанализаторе Naissa (NeoMedica, Сербия) при $\lambda = 450$ нм.

Метод статистической обработки данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$. Для характеристики исследуемых групп использовались показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей (25-й процентиль; 75-й процентиль). Сравнение групп и определение статистической значимости различий осуществлялись непараметрическим

W-критерием Вилкоксона (W) для зависимых и U-критерием Манна–Уитни (M–U) для независимых переменных. Для выявления ассоциаций аллелей генов HLA с повышенным уровнем аутоантител использовался анализ таблиц сопряженности точным тестом Фишера. Отношения шансов (ОШ) и их 95 %-ных доверительных интервалов (ДИ) считались с поправкой в GraphPad Prism методом Woolf logit.

Результаты и их обсуждение. Для характеристики гуморального поствакцинального иммунитета у реципиентов СТ проводилась оценка динамики уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2. Количество серонегативных реципиентов СТ до вакцинации составило 44,4 % (рисунок *a*), а серопозитивных – 55,6 %, что подтверждалось наличием антител к S-белку до вакцинации, в среднем, 464,6 BAU/мл. Вследствие чего обследуемые реципиенты СТ были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили реципиенты СТ, которые до начала вакцинации не болели коронавирусной инфекцией и не определялись специфические IgG-антител к S-белку; 2-ю группу составили реципиенты СТ, переболевшие коронавирусной инфекцией за 3–6 мес. до начала вакцинации, или не болевшие коронавирусной инфекцией, но имевшие положительные значения специфических IgG-антител к S-белку (бессимптомное течение болезни) (рисунок *b, c*).

У вакцинированных лиц 1-й исследуемой группы, начиная с 4–6 мес. после 2-й дозы вакцины, наблюдалось увеличение уровня антител к S-белку с сохранением статистически значимых различий на протяжении 9–12 мес. после вакцинации (0,0 (0,0; 0,07) и 82,0 (18,8; 401,4) BAU/мл, $p = 0,018$ соответственно, W). Однако концентрация антител оставалась достаточно низкой, а 37 % реципиентов СТ 1-й группы не отвечали на вакцинацию. У серопозитивных реципиентов СТ до вакцинации определялся высокий уровень вирус-специфических антител по сравнению



Динамика уровня IgG к S-белку у реципиентов СТ после вакцинации против коронавирусной инфекции:

a – процент серопозитивных и серонегативных реципиентов СТ в динамике после вакцинации;

b – динамика IgG к S-белку у реципиентов СТ 1-й группы; *c* – динамика IgG к S-белку у реципиентов СТ 2-й группы

Dynamics of IgG to S protein levels in HT recipients after vaccination against coronavirus infection:

a – percentage of seropositive and seronegative HT recipients in dynamics after vaccination;

b – dynamics of IgG to S protein in 1st group of HT recipients; *c* – dynamics of IgG to S protein in 2nd group of HT recipients

с лицами, не имевшими в анамнезе Covid-19 (478,8 (129,0; 719,3) и 0,0 (0,0; 0,07) BAU/мл, $p = 0,000...$ соответственно, M–U). При последующей вакцинации 1-й и 2-й дозами вакцины Vero Cell уровень специфических антител оставался стабильным в течение 6 мес. ($p = 0,98$). В отдаленном периоде установлена тенденция к повышению уровня IgG к S-белку через 9–12 мес. после введения 2-й дозы вакцины Vero Cell со статистически значимым увеличением уровня вирус-специфических антител к 9–12 мес. после проведения бустерной вакцинации Спутник V (478,8 (129,0; 719,3) и 1098,0 (500,9; 1894,2) BAU/мл, $p = 0,028$ соответственно, W). При этом количество пациентов, не отвечающих на вакцинацию, составило 15 %, что значительно ниже по сравнению с 1-й группой ($p = 0,02$). Оценка поствакцинального иммунитета у первично серонегативных лиц и переболевших инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, свидетельствует о том, что предшествовавшая вакцинации инфекция COVID-19 способствует перестройке иммунной системы и обеспечивает возможность формирования вторичного иммунного ответа на последующую вакцинацию против SARS-CoV-2 – гибридный иммунитет [4; 10; 11]. При этом гибридный иммунитет у вакцинированных лиц после перенесенной ранее Covid-19 инфекции характеризуется более выраженным регуляторным и функциональным потенциалом и сопровождается поддержанием высокого уровня вирус-специфических IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в динамике поствакцинального периода.

Вероятность существования связи между вакцинацией против COVID-19 и аутоиммунными и воспалительными заболеваниями доказана многочисленными исследованиями. Подобно многим вирусам, таким как вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита и Т-лимфотропный вирус человека-1, SARS-CoV-2 может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний и механизмы индукции аутоиммунных заболеваний при вакцинации против COVID-19 и инфекции SARS-CoV-2 могут быть схожими. При этом одними из распространенных заболеваний, связанных с появлением новых осложнений после вакцинации, регистрировались: иммунная тромбоцитопения, псориаз, миокардит, синдром Гийена–Барре, нефропатия IgA и системная красная волчанка [7–9].

Для исключения неблагоприятных последствий вакцинации против инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, проведено исследование сыворотки крови реципиентов СТ на наличие аутоантител в динамике поствакцинального периода.

В табл. 1 представлены уровни исследуемых аутоантител в сыворотке крови реципиентов СТ после вакцинации. Медианы концентраций всех исследуемых показателей в различные периоды наблюдений после вакцинации регистрировались на уровне референтных значений используемых диагностических тест-систем без статистически значимых изменений.

Т а б л и ц а 1. Уровень исследуемых аутоантител в сыворотке крови реципиентов СТ в динамике после вакцинации, Me (25 %; 75 %)

Table 1. The autoantibodies levels in serum of HT recipients in dynamics after vaccination, Me (25 %; 75 %)

Показатель Parameter	Период наблюдения Monitoring period				
	1	2	3	4.1	4.2
	До вакцинации Before vaccination	21–28 день после 1-й дозы вакцины 21–28 days after 1 st dose	4–6 мес. после 2-й дозы вакцины/бустер 4–6 months after 2 nd dose/booster	9–12 мес. после 2-й дозы вакцины/без бустера 9–12 months after 2 nd dose/ without booster	9–12 мес. после бустерной вакцинации 9–12 months after booster
RF-IgG, RU/мл	38,7 (26,8; 48,4)	36,1 (25,4; 46,5)	34,8 (28,6; 44,1)	36,4 (26,5; 62,9)	34,3 (28,7; 43,1)
RF-IgA, RU/мл	48,1 (24,6; 92,3)	29,3 (13,6; 65,5)	55,8 (19,3; 68,9)	41,8 (13,3; 69,1)	20,0 (17,2; 69,4)
Anti-CCP, U/мл	1,90 (1,50; 3,00)	2,45 (1,78; 6,05)	1,30 (0,92; 2,65)	1,58 (1,27; 2,29)	1,03 (0,75; 1,78)
Anti-cardiolipin IgG, U/мл	1,50 (0,59; 2,47)	2,03 (0,58; 2,73)	1,35 (0,50; 1,96)	0,70 (0,50; 1,09)	2,36 (1,67; 6,95)

Окончание табл. 1

Показатель Parameter	Период наблюдения Monitoring period				
	1	2	3	4.1	4.2
	До вакцинации Before vaccination	21–28 день после 1-й дозы вакцины 21–28 days after 1 st dose	4–6 мес. после 2-й дозы вакцины/бустер 4–6 months after 2 nd dose/booster	9–12 мес. после 2-й дозы вакцины/без бустера 9–12 months after 2 nd dose/ without booster	9–12 мес. после бустерной вакцинации 9–12 months after booster
Anti-β2 GPI IgG, U/мл	2,84 (2,36; 4,78)	4,02 (2,37; 5,09)	2,25 (1,51; 4,31)	4,01 (3,78; 5,47)	5,74 (5,07; 6,81)
ANA (IgG), U/мл	0,14 (0,14; 0,19)	0,15 (0,13; 0,23)	0,16 (0,13; 0,22)	0,14 (0,13; 0,23)	0,16 (0,14; 0,20)
ANCA-Pro, U/мл	0,67 (0,56; 0,89)	0,76 (0,50; 1,35)	0,50 (0,50; 0,69)	0,57 (0,50; 1,29)	0,86 (0,50; 1,01)
anti-SLA/LP, RU/мл	3,02 (0,00; 6,08)	3,36 (2,34; 7,34)	2,34 (0,00; 5,24)	3,02 (2,00; 4,64)	2,34 (0,00; 5,57)
anti-GD-IgA1, нг/мл	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,81)	1,13 (0,86; 1,42)	0,00 (0,00; 0,00)	0,03 (0,02; 0,71)

При проведении индивидуального анализа у двух реципиентов СТ (6,5 %) установлено повышение уровня РФ класса IgA к 4–6 мес. после двукратной вакцинации вакциной Vero Cell (43,5 (41,2; 45,8) против 104,7 (84,1; 125,2) RU/мл) и у пяти реципиентов СТ (16,1 %) на период наблюдения 9–12 мес. после двукратной вакцинации вакциной Vero Cell (30,0 (21,9; 60,5) против 72,8 (57,8; 126,0) RU/мл), которое носило транзиторный характер.

Ревматоидный фактор – аутоантитела, которые нацелены на Fc-область иммуноглобулинов и обнаруживаются как у пациентов с ревматическими заболеваниями, так и у здоровых людей. Многие исследования показывают, что иммунный/вирусный триггер может временно вызывать RF-реакцию [12]. Так как SARS-CoV-2 в первую очередь поражает поверхности слизистых оболочек, что может повлиять на продукцию IgA-RF, требует дальнейшего изучения влияние вакцинации против коронавирусной инфекции на аутоиммунные реакции и наблюдения за реципиентами СТ с повышенным уровнем ревматоидного фактора в поствакцинальный период.

Иммунный ответ против SARS-CoV-2 тщательно изучен и установлено, что дефекты в противовирусных механизмах связаны с тяжестью заболевания. Показано, что нарушение активности IFN I типа у пациентов с COVID-19 связано с неэффективным контролем репликации вируса и чрезмерным воспалением. Генетические дефекты в Toll-подобном рецепторе 3 и рецепторе IFN-α идентифицированы как лежащие в основе недостаточного ответа на IFN в некоторых случаях тяжелого течения COVID-19. Такой дефект может быть вызван либо наследственными генетическими недостатками трансдукции сигнала интерферона I типа (IFN-I) либо появлением циркулирующих аутоантител, направленных против IFN-I. В период пандемии сообщалось о наличии аутоантител к IFN-I примерно у 10 % пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, что привело к аутоиммунной фенокопии врожденных ошибок передачи сигналов IFN I типа [13; 14].

В связи с этим проведена оценка продукции антител к IFN-α у реципиентов СТ после вакцинации (табл. 2). У реципиентов СТ 1-й группы медиана уровня аутоантител (аутоАт) к IFN-α оставалась ниже порогового уровня (≤ 34 нг/мл) на протяжении всего периода наблюдения. При этом количество исследуемых с наличием аутоАт к IFN-α колебалось от 30 % (4–6 мес. после основной 2-кратной вакцинации) до 0 % на момент 9–12 мес. после бустерной вакцинации.

У реципиентов СТ 2-й группы отмечалось статистически значимое увеличение уровня антител к IFN-α на период 9–12 мес. после основной вакцинации с сохранением тенденции к увеличению данного показателя к 9–12 мес. после бустерной вакцинации. Увеличение общего количества антител к IFN-α у исследуемых 2-й группы подтверждается и увеличением процента реципиентов СТ с наличием антител к IFN-α от 28,6 % на момент 21–28 день после введения 1-й дозы вакцины до 83,3 % к 9–12 мес. после основной 2-кратной вакцинации.

Таблица 2. Уровень сывороточных антител к IFN- α у реципиентов СТ после вакцинации против коронавирусной инфекции, нг/мл, Ме (25 %; 75 %)Table 2. The antibodies to IFN- α level in HT recipients after vaccination against coronavirus infection, нг/мл, Ме (25 %; 75 %)

Группа Group	Период наблюдения Monitoring period					p (W)
	1	2	3	4.1	4.2	
	До вакцинации Before vaccination	21–28 день после 1-й дозы вакцины 21–28 days after 1 st dose	4–6 мес. после 2-й дозы вакцины/ бустер 4–6 months after 2 nd dose/booster	9–12 мес. после 2-й дозы вакцины 9–12 months after 2 nd dose	9–12 мес. после бустерной вакцинации 9–12 months after booster	
1-я	15,5 (5,5; 35,2)	19,5 (3,1; 27,1)	16,3 (5,8; 36,2)	15,1 (6,1; 36,0)	5,6 (2,5; 28,3)	$p_{1-5} = 0,068$
2-я	22,4 (10,7; 36,3)	19,2 (4,0; 36,1)	20,9 (8,5; 37,0)	51,8 (40,7; 68,5)	29,8 (15,2; 43,2)	$p_{1-4} = 0,043$ $p_{1-5} = 0,08$
p (M–U)				0,07	0,015	

Используя данные HLA типирования реципиентов СТ проведена оценка повышенного уровня антител к IFN- α в ассоциации с различными вариантами аллелей HLA (табл. 3).

Таблица 3. Ассоциация аллелей генов HLA с повышенным уровнем антител к IFN- α у реципиентов СТ после вакцинацииTable 3. HLA alleles association with increased IFN- α antibody levels in CT recipients after vaccination

HLA-локусы (фенотип) HLA loci (phenotype)	Аллель Allele	Встречаемость, % Occurrence, %	ОШ [95 % ДИ] OR [95 % CI]	p	Ассоциация с HLA HLA association
A	1	11,8	4,75 [0,44–51,11]	0,29	
	2	41,2	0,36 [0,09–1,54]	0,30	
	3	29,4	2,67 [0,59–12,02]	0,27	
	11	17,6	1,42 [0,24–8,26]	>0,99	
	23	2,9	4,24 [0,16–111,7]	0,43	
	24	20,6	0,28 [0,05–1,64]	0,24	
	25	8,8	11,48 [0,54–241,3]	0,07	Предрасположенность
	26	14,7	0,29 [0,03–2,87]	0,37	
	28	8,8	0,64 [0,05–7,83]	>0,99	
	29	2,9	4,24 [0,16–111,7]	0,43	
	30	5,9	1,36 [0,08–23,61]	>0,99	
	31	5,9	1,36 [0,08–23,61]	>0,99	
	32	2,9	0,42 [0,02–11,03]	>0,99	
B	7	26,5	0,58 [0,12–2,85]	0,7	
	8	8,8	2,92 [0,24–35,68]	0,56	
	13	2,9	4,24 [0,16–111,70]	0,43	
	14	2,9	0,42 [0,02–11,03]	>0,99	
	18	20,6	2,06 [0,38–11,04]	0,43	
	27	17,6	0,07 [0,003–1,40]	0,03	Устойчивость
	35	17,6	0,62 [0,10–3,91]	0,68	
	37	5,9	7,59 [0,34–170,80]	0,18	
	38	14,7	2,25 [0,33–15,54]	0,63	
	41	5,9	1,36 [0,08–23,61]	>0,99	
	44	14,7	2,25 [0,33–15,54]	0,63	
	47	2,9	0,42 [0,02–11,03]	>0,99	
	51	8,8	0,64 [0,05–7,83]	>0,99	

Окончание табл. 3

HLA-локусы (фенотип) HLA loci (phenotype)	Аллель Allele	Встречаемость, % Occurrence, %	ОШ [95 % ДИ] OR [95 % CI]	<i>p</i>	Ассоциация с HLA HLA association
	52	2,9	0,42 [0,02–11,03]	>0,99	
	56	2,9	0,42 [0,02–11,03]	>0,99	
	57	14,7	2,25 [0,33–15,54]	0,63	
	58	2,9	4,24 [0,16–111,70]	0,43	
	60	5,9	1,36 [0,08–23,61]	>0,99	
	61	5,9	1,36 [0,08–23,61]	>0,99	
	62	11,8	0,41 [0,04–4,34]	0,62	
C	1	16,7	0,65 [0,05–8,02]	>0,99	
	2	27,8	0,29 [0,03–2,92]	0,37	
	4	44,4	0,76 [0,15–3,92]	>0,99	
	5	16,7	11,87 [0,56–251,00]	0,07	Предрасположенность
	6	44,4	2,96 [0,57–15,40]	0,24	
	7	88,9	1,11 [0,28–4,42]	>0,99	
	9	22,2	0,41 [0,03–4,43]	0,62	
	10	16,7	3,00 [0,24–36,88]	0,56	
DRB1	*01	32,3	0,51 [0,10–2,53]	0,47	
	*03	16,1	25,24 [1,25–509,40]	0,006	Предрасположенность
	*04	16,1	2,55 [0,36–17,96]	0,37	
	*07	12,9	1,55 [0,19–12,64]	>0,99	
	*08	9,7	0,17 [0,01–3,68]	0,25	
	*09	3,2	4,68 [0,18–124,2]	0,41	
	*11	22,6	0,51 [0,08–3,14]	0,67	
	*13	16,1	2,55 [0,36–17,96]	0,37	
	*14	3,2	0,46 [0,02–12,10]	>0,99	
	*15	35,5	0,76 [0,17–3,42]	>0,99	
	*16	19,4	0,23 [0,02–2,28]	0,36	
DQB1	*02	19,4	11,25 [1,13–112,5]	0,03	Предрасположенность
	*03	41,9	0,86 [0,20–3,63]	>0,99	
	*04	6,5	0,26 [0,01–5,86]	0,50	
	*05	48,4	0,32 [0,07–1,43]	0,17	
	*06	45,2	1,18 [0,28–4,88]	>0,99	
	*08	3,2	4,68 [0,18–124,2]	0,41	
	*15	3,2	4,68 [0,18–124,2]	0,41	

У реципиентов СТ установлен протективный эффект аллеля HLA-B27 в отношении повышенного уровня антител к IFN- α . Наряду с этим, носители HLA-DRB1*03 и HLA-DQB1*02 аллелей имели предрасположенность к повышению антител к IFN- α после перенесенной вирусной инфекции или вакцинации. В данном случае по показателю ОШ можно говорить о выявленной ассоциации, но большой размах ДИ свидетельствует о недостаточной выборке, и для более корректной интерпретации результатов и подтверждения установленных взаимосвязей требуются дальнейшие дополнительные исследования.

Заключение. У вакцинированных лиц с трансплантированным сердцем гуморальный поствакцинальный иммунитет формируется у 63 % пациентов, не имевших в анамнезе перенесенную ранее COVID-19 инфекцию, и у 85 % пациентов, имевших в анамнезе COVID-19. При этом гуморальный ответ у пациентов, которые подверглись сероконверсии до вакцинации, сопровождается поддержанием высокого уровня вирус-специфических IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в динамике поствакцинального периода со статистически значимым увеличением данного показателя к 9–12 мес. после проведения бустерной вакцинации.

Вакцинация против коронавирусной инфекции не приводит к увеличению в сыворотке крови реципиентов СТ аутоантител. У части реципиентов СТ (6,5–16,1 %) установлено повышение уровня RF класса IgA к 4–6 мес. на период наблюдения 9–12 мес. после двукратной вакцинации вакциной Vero Cell, которое носило транзитный характер. У реципиентов СТ, имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию, отмечалось статистически значимое увеличение уровня антител к IFN- α на период 9–12 мес. после основной вакцинации, что в ассоциации с аллелями HLA следует учитывать в повседневной практике для определения потенциальных пациентов, подверженных риску развития тяжелой формы заболевания.

Список использованных источников

1. Meta-analysis of immunologic response after COVID-19 mRNA vaccination in solid organ transplant recipients / K. Tang, X. Wu, Y. Luo [et al.] // *Journal of Infection*. – 2022. – Vol. 84, N 5. – P. 73–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.02.016>
2. Israr, J. Introduction to COVID-19 vaccines and kidney transplant recipient / J. Israr, A. Kumar // *OBM Transplantation*. – 2025. – Vol. 9, N 1. – P. 236–258. <https://doi.org/10.21926/obm.transplant.2501236>
3. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients / B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 325, N 21. – P. 2204–2206. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7489>
4. Comparison of SARS-CoV-2 spike antibody quantitative titer reporting using the World Health Organization International Standard Units by four commercial assays / R. Zhuo, C. Charlton, S. Plitt [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2022. – Vol. 156. – Art. 105292. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105292>
5. Two doses of SARS-CoV-2 vaccines reduce risk of death due to COVID-19 in solid organ transplant recipients: preliminary outcomes from a UK registry linkage analysis / R. Ravanani, L. Mumford, I. Ushiro-Lumb [et al.] // *Transplantation*. – 2021. – Vol. 105, N 11. – P. 263–264. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003908>
6. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients / S. Aslam, E. Adler, K. Mekeel, S. J. Little // *Transplant Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 23, N 5. – Art. e13705. <https://doi.org/10.1111/tid.13705>
7. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review / Y. Rodríguez, M. Rojas, S. Beltrán [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2022. – Vol. 132. – Art. 102898. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102898>
8. Segal, Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction / Y. Segal, Y. Shoenfeld // *Cellular and Molecular Immunology*. – 2018. – Vol. 15, N 6. – P. 586–594. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151>
9. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity / A. Dotan, S. Muller, D. Kanduc [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2021. – Vol. 20, N 4. – Art. 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
10. Гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 в условиях доминирования разных вариантов вируса / И. В. Бельская, Т. В. Амвросьева, З. Ф. Богущ [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 523–535. <https://doi.org/10.34883/PL.2023.12.4.004>
11. Механизмы формирования гибридного иммунитета у лиц, переболевших COVID-19 и вакцинированных пептидными антигенами SARS-CoV-2 / Л. П. Сизякина, И. И. Андреева, М. Ф. Харитонов [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 629–640. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOF-2490>
12. Longitudinal rheumatoid factor autoantibody responses after SARS-CoV-2 vaccination or infection / S. Keijzer, N. Oskam, P. Ooijevaar-de Heer [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1314507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1314507>
13. Antibodies against type I interferon: detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients / D. Goncalves, M. Mezidi, P. Bastard [et al.] // *Clinical and Translational Immunology*. – 2021. – Vol. 10, N 8. – Art. e1327. <https://doi.org/10.1002/cti2.1327>
14. Interferon- α 2 auto-antibodies in convalescent plasma therapy for COVID-19 / M. P. Raadsen, A. Charbharan, C. C. E. Jordans [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 42, N 2. – P. 232–239. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01168-3>

References

1. Tang K., Wu X., Luo Y., Wei Z., Feng L., Wu L. Meta-analysis of immunologic response after COVID-19 mRNA vaccination in solid organ transplant recipients. *Journal of Infection*, 2022, vol. 84, no. 5, pp. 73–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.02.016>
2. Israr J., Kumar A. Introduction to COVID-19 vaccines and kidney transplant recipient. *OBM Transplantation*, 2025, vol. 9, no. 1, pp. 236–258. <https://doi.org/10.21926/obm.transplant.2501236>
3. Boyarsky B. J., Werbel W. A., Avery R. K., Tobian A. R., Massie A. B., Segev D. L., Garonzik-Wang J. M. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *Journal of the American Medical Association*, 2021, vol. 325, no. 21, pp. 2204–2206. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7489>
4. Zhuo R., Charlton C., Plitt S., Thompson L. A., Braun S., Day J., Osiowy C., Tipples G., Kanji J. N. Comparison of SARS-CoV-2 spike antibody quantitative titer reporting using the World Health Organization International Standard Units by four commercial assays. *Journal of Clinical Virology*, 2022, vol. 156, art. 105292. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105292>

5. Ravanan R., Mumford L., Ushiro-Lumb I., Callaghan C., Pettigrew G., Thorburn D., Gardiner D., Forsythe J. Two doses of SARS-CoV-2 vaccines reduce risk of death due to COVID-19 in solid organ transplant recipients: preliminary outcomes from a UK registry linkage analysis. *Transplantation*, 2021, vol. 105, no. 11, pp. 263–264. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003908>
6. Aslam S., Adler E., Mekeel K., Little S. J. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 2021, vol. 23, no. 5, art. e13705. <https://doi.org/10.1111/tid.13705>
7. Rodríguez Y., Rojas M., Beltrán S., Polo F., Camacho-Domínguez L., Morales S. D., Gershwin M. E., Anaya J.-M. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *Journal of Autoimmunity*, 2022, vol. 132, art. 102898. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102898>
8. Segal Y., Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cellular and Molecular Immunology*, 2018, vol. 15, no. 6, pp. 586–594. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151>
9. Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 2021, vol. 20, no. 4, art. 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
10. Belskaya I. V., Amvrosieva T. V., Bohush Z. F., Paklonskaya N. V., Anisko L. A., Rogacheva T. A. Humoral immunity against different SARS-CoV-2 variants. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 523–535 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.004>
11. Szyrakina L. P., Andreeva I. I., Kharitonova M. V., Zaitseva N. S., Lyubimov D. S., Zakurskaya V. Ya., Totolian A. A. Mechanisms of formation of hybrid immunity in people who recovered from COVID-19 and were vaccinated with SARS-CoV-2 peptide antigens. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2022, vol. 24, no. 3, pp. 629–640 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOF-2490>
12. Keijzer S., Oskam N., Ooijevaar-de Heer P., Steenhuis M., Keijser J. B. D., Wieske L., van Dam K. P. J., Stalman E. W., Kummer L. Y. L., Boekel L., Kuijpers T. W., ten Brinke A., van Ham S. M., Eftimov F., Tas S. W., Wolbink G. J., Rispens T. Longitudinal rheumatoid factor autoantibody responses after SARS-CoV-2 vaccination or infection. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 15, art. 1314507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1314507>
13. Goncalves D., Mezidi M., Bastard P., Perret M., Saker K., Fabien N., Pescarmona R., Lombard C., Walzer T., Casanova J.-L., Belot A., Richard J.-C., Trouillet-Assant S. Antibodies against type I interferon: detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients. *Clinical and Translational Immunology*, 2021, vol. 10, no. 8, art. e1327. <https://doi.org/10.1002/cti2.1327>
14. Raadsen M. P., Gharbharan A., Jordans C. C. E., Mykityn A. Z., Lamers M. M., van den Doel P. B., Endeman H., van den Akker J. P. C., GeurtsvanKessel C. H., Koopmans M. P. G., Rokx C., Goeijenbier M., van Gorp E. C. M., Rijnders B. J. A., Haagmans B. L. Interferon- α 2 auto-antibodies in convalescent plasma therapy for COVID-19. *Journal of Clinical Immunology*, 2022, vol. 42, no. 2, pp. 232–239. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01168-3>

Информация об авторах

Зафранская Марина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь); гл. науч. сотрудник. НИИ экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: zafranskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8739-8300.

Нижнегородова Дарья Борисовна – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. НИИ экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь); доцент. МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nzh@tut.by. ORCID: 0000-0003-1633-7487.

Назаренко Елизавета Максимовна – мл. науч. сотрудник. НИИ экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: el.m.nazarenko@gmail.com. ORCID: 0009-0003-8620-9445.

Шатова Олеся Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник. РНПЦ «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110б, 220036, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bai1982@mail.ru.

Русских Ирина Ивановна – врач. РНПЦ «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110б, 220036, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ira_russ@tut.by.

Иванчик Галина Ивановна – ст. науч. сотрудник. НИИ экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: immunology.by@gmail.com.

Information about the authors

Zafranskaya Marina M. – D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus); Chief Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zafranskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8739-8300.

Nizheharodava Darya B. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus); Associate Professor. International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nzh@tut.by. ORCID: 0000-0003-1633-7487.

Nazaranka Elizaveta M. – Junior Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: el.m.nazarenko@gmail.com. ORCID: 0009-0003-8620-9445.

Shatova Olesya G. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher. National Research and Practical Center “Cardiology” (110b, Roza Lyuksemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bai1982@mail.ru.

Russkih Irina I. – Doctor. National Research and Practical Center “Cardiology” (110b, Roza Lyuksemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ira_russ@tut.by.

Величко Аlesia Валерьевна – преподаватель. МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь); мл. науч. сотрудник. НИИ экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alesjsworskay@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3742-5996.

Колядко Марина Георгиевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. РНПЦ «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110б, 220036, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mkaliadka@yandex.by. ORCID: 0000-0001-6357-2143.

Курлянская Елена Константиновна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. РНПЦ «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110б, 220036, Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.k.kurlyanskaya@cardio.by.

Ivanchyk Galina I. – Senior Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: immunology.by@gmail.com.

Vialichka Alesya V. – Lecturer. International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus); Junior Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alesjsworskay@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3742-5996.

Kolyadko Maryna G. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory. National Research and Practical Center “Cardiology” (110b, Roza Lyuksemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mkaliadka@yandex.by. ORCID: 0000-0001-6357-2143.

Kurlyanskaya Elena K. – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director. National Research and Practical Center “Cardiology” (110b, Roza Lyuksemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e.k.kurlyanskaya@cardio.by.