

УДК 571.27

МРНТИ 34.43.59

DOI: 10.53065/d0607-4262-7007-z

Поступил в редакцию: 25.01.2023.

Принято к публикации: 30.06.2023.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Ю.Р. АБДУСАТТАРОВА<sup>1,2</sup>, Д.С. ЭБЕН<sup>1,2</sup>, Н. АБДОЛЛА<sup>1</sup>, Р.Т. ТЛЕУЛИЕВА<sup>1</sup>, А. КАЛИ<sup>1</sup>,  
Ю.В. ПЕРФИЛЬЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МНВО РК, г. Алматы

<sup>2</sup> Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы

**Аннотация.** В декабре 2019 года впервые был зафиксирован вирус SARS-CoV-2, положивший начало пандемии COVID-19. Это инфекционное заболевание поражает дыхательную систему человека, вызывая различные осложнения со стороны жизненно важных органов человека. За пару лет коронавирусная инфекция привела к многочисленным смертям, нанося огромный вред иммунной системе людей. В частности, вирус наиболее опасен для пожилых людей, которые составляют группу риска заражения инфекцией. В последние годы наблюдается увеличение доли людей пожилого возраста практически во всех странах. Наиболее эффективным способом борьбы с COVID-19 является вакцинация. Возрастной фактор и сопутствующие болезни пациентов могут играть значительную роль в эффективности вакцинации от COVID-19. Поэтому важно изучить влияние вакцин на иммунный ответ у пожилых людей при хронических воспалительных заболеваниях. В данном обзоре предоставляется обобщение имеющейся информации об эффективности вакцинации у пожилых людей с наиболее часто встречающимися хроническими воспалительными заболеваниями: сахарным диабетом, ожирением, остеопорозом и атеросклерозом.

**Ключевые слова:** COVID-19, вакцинация, пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, остеопороз, атеросклероз.

**Введение.** Глобальная пандемия, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привела к страданиям во всем мире и многочисленным смертям от коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) [1, 2, 3, 4]. Бета-коронавирус SARS-CoV-2 таксономически принадлежит к семейству коронавирусов, другие члены которого, как известно, вызывают респираторные инфекции у людей [5]. SARS-CoV-2 обладает высокой идентичностью последовательностей с вирусом SARS, происходящим от летучих мышей и панголинов, что предполагает его зоонозное происхождение [6]. Передача SARS-CoV-2 обычно происходит воздушно-капельным путем, а средний инкубационный период составляет 4-6 дней [7]. Вирус способен вызывать тяжелый острый респираторный синдром, характерную гипервоспалительную реакцию, повреждение сосудов, микроангиопатию, лимфопению, ангиогенез и распространенный тромбоз, также атакует дыхательную систему, вызывая у инфицированных пневмонию [8, 9]. Люди пожилого возраста (65 лет и старше) и

пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями наиболее восприимчивы к серьезным последствиям для здоровья при COVID-19, включая активацию цитокинов и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [10, 11]. Так, смертельные случаи, связанные с COVID-19, в основном происходят среди пожилых людей и людей с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, респираторные заболевания, гипертония, диабет и др. [12, 13].

На настоящее время, самым эффективным средством предотвращения вспышек COVID-19 является вакцинация. Пожилые люди представляют собой уязвимую группу населения, для которой вакцинация против COVID-19 должна быть приоритетной [14]. На основе изученной информации мы предоставляем литературный обзор по эффективности вакцинации от COVID-19 при различных хронических воспалительных заболеваниях, часто встречающихся у людей пожилого возраста, таких как сахарный диабет (СД), ожирение, остеопороз и атеросклероз.

### **1. Особенности иммунного ответа при COVID-19 у лиц пожилого возраста**

Доказано, что тяжелому течению заболевания COVID-19 в основном подвержены люди пожилого возраста, а также сравнительно молодые люди с преморбидными состояниями в виде СД, гипертонической болезни, сердечной, печеночной, почечной недостаточности и другими хроническими заболеваниями [15]. Процесс старения сопровождается так называемым «инфламэйджингом», характеризующимся хроническим вялотекущим воспалением, апоптозом, окислительным стрессом, накоплением повреждений ДНК, нарушением регуляции клеточного цикла и митохондриальной дисфункцией, а также потерей физической формы и повышенной слабостью. Сочетание этих процессов в совокупности с развитием хронических метаболических, обменных и деструктивных воспалительных процессов и определяет тяжелое, а нередко и фатальное развитие COVID-19 у лиц пожилого возраста. Интересно, что на фоне заражения COVID-19 отмечается повышенная восприимчивость и к другим инфекциям, что может быть связано с активностью или, наоборот, подавлением экспрессии генов, образующих геронтом, и со снижением реактивности иммунной системы у пожилых людей [16].

Следует отметить, что основные рецепторы для SARS-CoV-2 — CD26 и ACE-2 (Angiotensin-converting enzyme 2; ангиотензинпревращающий фермент 2) усиленно активируются в стареющих клетках и при этом легче связываются с вирусом [17]. К числу других факторов, способствующих развитию тяжелого состояния и даже летального исхода при COVID-19, относятся снижение содержания CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, повышение уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоз, нейтрофилия, тромбоцитопения [18].

Значительную роль в ухудшении прогноза течения и исхода COVID-19 у людей пожилого возраста может играть дефицит витамина D. Регрессионное моделирование показывает, что относительно высокая смертность от COVID-19 наблюдается в северных странах и в северном полушарии: после поправки на возраст населения отмечается возрастание на 4,4 % смертности на каждый градус северной широты ( $p=0,031$ ), что, очевидно, связано с недостаточностью ультрафиолетового облучения, действующего непосредственно на синтез витамина D. Витамин D активирует экспрессию многих генов,

вовлеченных в поддержку иммунитета против коронавирусов и других одноцепочечных РНК-вирусов (интерферон-зависимая защита) [19].

### **1.1. Вакцининдуцированный иммунный ответ**

Индукция антиген-специфических ответов Т- и В-клеток зависит от их активации профессиональными антиген-презентирующими клетками (АПК), представляющими Т-клеткам комплекс, который состоит из пептида вирусного антигена и продуктов генов гистосовместимости I или II класса. При распознавании указанного комплекса Т-клетки активируются, затем пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые различаются спектром продуцируемых ими цитокинов и отвечают за развитие иммунного ответа в определенном направлении: Th1 - ответственны за развитие клеточного иммунитета, который направлен на элиминацию внутриклеточных инфекционных агентов; Th2 - ответственны за развитие гуморального иммунитета, направленного против внеклеточных возбудителей инфекции. Активированные Т-клетки начинают продуцировать интерферон (ИФ), являющийся одним из важных факторов противовирусного иммунитета. Он не оказывает прямого действия на вирус, но усиливает экспрессию антигена главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома и специфическое подавление трансляции вирусной мРНК, что препятствует накоплению вируса в клетке-мишени [20].

Для большинства противовирусных вакцин, по современным представлениям, свойственно развитие гуморального иммунитета, который обеспечивает защиту за счет вируснейтрализующих антиген-специфических антител, которые направлены на поверхностные антигены вируса. Антитела воздействуют на клетки, инфицированные вирусом или непосредственно на вирус, в первом случае наблюдается лизис инфицированных клеток, при помощи иммунокомпетентных клеток, во втором — нейтрализация вируса. Чтобы обеспечить продолжительную защиту необходимо как сохранить антитела, так и генерировать клетки иммунологической памяти [21]. Введение живых противовирусных вакцин, содержащих аттенуированные микроорганизмы, утратившие патогенные свойства на генетическом уровне, способствует образованию длительного и выраженного иммунитета, по напряженности приближающегося к постинфекционному. Так, аттенуированные вирусные вакцины активируют разные семейства паттернраспознающих рецепторов (pattern-recognition receptors, PRR), включая толлподобные рецепторы (toll-like receptors, TLR). Доказано, что у отдельных вакцинированных лиц специфические антитела, после однократного введения вакцины, сохраняются в течение 30–35 лет [22]. При введении вакцин на основе рекомбинантных антигенов или инактивированных возбудителей репликация микроорганизмов отсутствует, а высокоочищенные компоненты вакцин, как правило, не содержат весь диапазон патоген-ассоциированных мембранных структур (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs). Следовательно, активация системы врожденного иммунитета не происходит на уровне, необходимом для формирования выраженного адаптивного иммунитета [23]. По сравнению с живыми аттенуированными вакцинами, на которые образуется пожизненная иммунологическая память, инактивированные рекомбинантные вакцины в большинстве случаев необходимо вводить бустерными дозами для поддержания напряженного защитного иммунитета [20].

## 2. Вакцинация от COVID-19 и хронические воспалительные заболевания

С момента начала пандемии COVID-19 количество разрабатываемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 стремительно растет. Необходимо отметить, что за последние десятилетия успехи ученых в таких областях как молекулярная биология, иммунология, биотехнология и др. смежных дисциплинах позволили значительно усовершенствовать подходы к разработке вакцин. Вакцины, разработанные для профилактики COVID-19, представляют собой: живые аттенуированные вакцины, инактивированные, рекомбинантные, синтетические пептидные и субъединичные вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК- и мРНК-вакцины. Большинство вакцин против SARS-CoV-2, применяемых во всем мире, являются мРНК-вакцинами, например, BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA1273 (Moderna), кодирующие полноразмерный шиповидный белок SARS-CoV2 [24]. В Казахстане, в основном, использовались российская вакцина Sputnik V, известная также как Гам-КОВИД-Вак, представляющая собой вирусную векторную вакцину на основе аденовируса человека, и казахстанская вакцина QazVac, или QazCovidin, созданная на основе инактивированного вируса SARS-CoV-2.

Показано, что вакцины от COVID-19 на основе мРНК и векторов, являющиеся наиболее часто используемыми в мире, вызывают надежный гуморальный и клеточный иммунный ответ у здоровых людей [25], но данных о реакции на вакцину у пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями в настоящее время мало. Небольшое исследование 26 таких пациентов показало развитие анти-SARS-CoV-2 IgG антител в ответ на вакцинацию [26] без влияния на активность основного заболевания. Более крупные исследования позволили предположить, что у части пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями реакция на вакцинацию мРНК может быть нарушена. Снижение гуморального иммунного ответа на вакцины у пациентов с такими заболеваниями, повидимому, проявляется уже после первой вакцинации, так среди 120 пациентов, получивших вакцины на основе мРНК или вирусных векторов, у 15% участников, получавших иммуномодулирующие препараты, и особенно у пациентов, принимавших обычные лекарства, такие как метотрексат, не развились обнаруживаемые концентрации анти-SARS-CoV-2 антител [27]. В другом исследовании среди пациентов с системными аутовоспалительными синдромами, получавших ингибиторы интерлейкина-1 (IL-1), сообщалось о хороших ответах и безопасности после вакцинации COVID-19, при этом не было доказательств вспышек заболевания, вызванных вакциной [28]. Исследования вакцинации против гриппа показали, что анти-CD20 терапия притупляет гуморальный иммунный ответ на вакцины. Аналогичные результаты были получены и при вакцинации против SARS-CoV-2: в одном исследовании было продемонстрировано, что ни у одного из пациентов, получавших терапию, направленную на В-клетки, не развился серологический ответ хотя бы на одну дозу вакцинации. Хотя гуморальный иммунный ответ на вакцину SARS-CoV-2 ослаблен или отсутствует у пациентов с низким уровнем В-клеток, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что Т-клеточный ответ не нарушен, что позволяет предположить, что вакцинацию против SARS-CoV-2 можно и нужно проводить и у пациентов, принимающих эти препараты [29].

## 2.1. Иммунный ответ при сахарном диабете и COVID-19

СД — это сложное хроническое заболевание, характеризующееся дисрегуляцией глюкозы, вызванной абсолютным или относительным дефицитом инсулина [30]. Было доказано негативное воздействие СД на иммунитет хозяина, что увеличивает риск инфекционной восприимчивости и тяжести заболевания [31]. Данные из нескольких стран показали более высокую заболеваемость и смертность от COVID-19 среди лиц с СД [32].

Существует два самых известных типа СД. Это сахарный диабет 1 типа (СД1), на долю которой приходится лишь 5–10% больных диабетом, также известный, как «инсулинозависимый диабет», «диабет 1 типа» или «диабет с юношеским началом», возникающий в результате клеточно-опосредованного аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Маркеры иммунной деструкции  $\beta$ -клеток включают аутоантитела к островковым клеткам, аутоантитела к инсулину, аутоантитела к GAD (GAD65) и аутоантитела к тирозинфосфатазам IA-2 и IA-2 $\beta$ .

На долю сахарного диабета 2 типа (СД2) приходится около 90–95% больных диабетом, ранее называвшимся «инсулинонезависимым диабетом», «диабетом 2 типа» или «диабетом взрослых», охватывающий лица с резистентностью к инсулину, и обычно имеющих относительный (а не абсолютный) дефицит инсулина. Часто на протяжении всей жизни эти люди не нуждаются в лечении инсулином, чтобы выжить. Хотя конкретная этиология неизвестна, аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток не происходит [33, 34, 35].

Пациенты с СД чаще болеют инфекциями, чем лица без СД. Течение инфекций в этой группе больных также более сложное. Считается, что как нарушение врожденного иммунного ответа (включая дисфункцию нейтрофилов и макрофагов), так и дисфункция адаптивного иммунного ответа (включая Т-клетки) ответственны за слабость иммунной системы против вторжения патогенов у больных диабетом [36]. У пациентов с СД наблюдается более длительная госпитализация при COVID-19 и смерть от осложнений [37]. В самом большом исследовании, включающем 72 314 случаев COVID-19 у пациентов с диабетом, была более высокая смертность (7,3% при диабете против 2,3% в целом). Недавние данные из Италии показали, что более двух третей умерших от COVID-19 страдали диабетом [31].

У пациентов с COVID-19 наблюдается сниженное количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Секреция фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  и провоспалительных цитокинов IL-2, IL-2, IL-10, IL-17 значительно выше у пациентов с тяжелыми симптомами по сравнению со здоровым контролем [38, 39]. Случаи диабета указывали на более высокие уровни цитокинов IL-2R, IL6, IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$ , а также отчетливо сниженное соотношение цитокинов Т-хелперов 1 и 2 типа (Th1/Th2) по сравнению с недиабетическими пациентами. Количество периферических общих Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки и NK-клетки были заметно ниже у пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета [40, 41]. Количество лимфоцитов у пациентов с диабетом значительно ниже, чем у пациентов с COVID-19 без диабета, в то время как количество нейтрофилов заметно выше [42].

Имеются данные о том, что людям с диабетом может потребоваться больше времени для выведения вируса, о чем свидетельствует обнаружение стойкой положительной реакции на SARS-CoV-2 в респираторных выделениях. В Италии из 100 пациентов с COVID-19 более длительная персистенция SARS-CoV-2 (оцененная с

помощью первого отрицательного ПЦР-теста) и более высокий уровень смертности был зарегистрирован у 13 человек с СД2.

### **2.1.1. Эффективность вакцинации от COVID-19 у пожилых людей с сахарным диабетом**

К сожалению, на настоящий момент нет точных данных и исследований об эффективности вакцинации от COVID-19 у пожилых людей с сахарным диабетом. Тем не менее показано, что вакцинация против сезонного гриппа, также инфекционного заболевания, как COVID-19, снижает риск госпитализации и смертности у пациентов с диабетом, особенно в возрасте  $\geq 65$  лет [43]. Среди пациентов с диабетом в возрасте 65 лет и старше вакцина против гриппа снижает смертность от всех причин на 38% и более. Тем не менее, избыточная смертность, связанная с гриппом, оценивается в 5-10% [44]. ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию против гриппа для групп высокого риска, куда входят пожилые люди старше 65 лет с хроническими заболеваниями, как сахарный диабет [45].

Сообщалось о нескольких случаях развития нового СД1 после вакцинации против SARS-CoV-2. Первый случай впервые возникшего СД1 был зарегистрирован в Японии у 51-летней пациентки через 6 недель после получения первой дозы вакцины рибонуклеиновой кислоты (Moderna mRNA1273) от COVID-19. Предполагается, что вакцинация COVID-19 спровоцировала развитие СД1, так как пациент имел генетическую предрасположенность к этому заболеванию. Также возможно, что начало диабета просто совпало с вакцинацией против COVID-19 [46]. Сообщалось о пациенте 52 лет с 8-летним СД2, у которого через 4 недели после введения вакцины BNT162B2 (Pfizer-BioNTech) были симптомы лихорадки, потери веса, астении и тиреотоксикоза. Клиническое и биохимическое исследования выявили болезнь Грейвса и аутоиммунный СД1 [47]. Было сделано предположение, что возникновение этих нарушений может быть частично объяснено аутоиммунным/воспалительным синдромом, индуцированным адъювантами (синдром ASIA) [48]. На данный момент описано 5 случаев болезни Грейвса с новым диагнозом аутоиммунного СД1 после вакцинации против SARS-CoV-2, где средний возраст пациентов близок к пожилому [49]. Это представляет собой новую область для изучения.

Несмотря на вышеописанные случаи возникновения СД1 после вакцинации от COVID-19, нет точных доказательств того, что причиной развития диабета послужила именно вакцинация. Во всех случаях у пациентов также имели место другие факторы, такие, как генетическая предрасположенность, случайное совпадение или синдром ASIA. Также, на примере гриппа, была доказана эффективность вакцинации от инфекционных заболеваний у пожилых людей с диабетом. Таким образом, можем сделать предположение, что вакцинация против COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом, особенно у пожилых людей, необходима для снижения риска возникновения тяжелых осложнений, таких как госпитализация или смерть.

### **2.2. Иммунный ответ при ожирении и COVID-19**

Ожирение — распространенная и серьезная проблема со здоровьем во всем мире, которая вызывает каскад заболеваний, включая гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), СД и хроническую болезнь почек (ХБП) [50]. Ожирение негативно

влияет на иммунные функции и механизмы защиты хозяина, что приводит к высокой частоте инфекционных осложнений от COVID-19 и неэффективности вакцин [31].

Как возраст, так и ожирение являются ведущими факторами риска тяжелого течения COVID-19. Доказано, что 95% смертей и госпитализаций в отделениях интенсивной терапии относятся к лицам старше 55 лет [51]. Ожирение может привести к тяжелой форме COVID-19 как у молодых, так и у пожилых пациентов, но ожирение у вторых может сопровождаться большим количеством сопутствующих заболеваний, например, ожирение связано с СД2, который часто наблюдается у людей в возрасте 65 лет [52, 53].

Во французском исследовании было показано, что ожирение увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с диабетом. Влияние на смертность, связанную с COVID-19, было показано также в Великобритании, где было выявлено, что более высокий индекс массы тела (ИМТ) повышал риск смертности, связанной с COVID-19, для обоих типов диабета [30]. Пациенты с ожирением имели более высокие уровни циркулирующего ферритина, СРБ и TNF- $\alpha$  по сравнению с пациентами без ожирения до получения отрицательного результата на COVID-19 [54].

У пациентов с ожирением хронически снижена концентрация адипонектина (противовоспалительного адипокина) и повышен уровень лептина (провоспалительный адипокин). Наблюдается избыточная продукция провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарномacroфагальный CSF (GM-CSF) и TNF- $\alpha$  в жировой ткани, что приводит к избыточной провоспалительной энергетической среде [55, 56, 57]. Лептин меняет фенотип Т-хелперов, уменьшая активность регуляторных Т-клеток (Treg) [58].

### **2.2.1. Эффективность вакцинации против COVID-19 у пожилых людей с ожирением**

Ожирение усугубляет баланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, особенно у пожилых пациентов. Пациенты с COVID-19 с сопутствующим ожирением должны быть отнесены к группе высокого риска [59]. Обилие провоспалительных медиаторов в жировой ткани приводит к дисфункции врожденного иммунитета при ожирении. Вместе эти нарушения приводят к снижению реакций Т-клеток памяти и эффективности вакцинации [60].

Было доказано, что после заражения гриппом неспособность поддерживать реакцию CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти при ожирении снижает эффективность вакцины и приводит к увеличению смертности [31, 61]. Нарушение ответа Т-клеток памяти ведет к повышенному риску заражения, который не исчезает при потере веса [62]. По сравнению с вакцинированными здоровыми людьми у вакцинированных людей с ожирением риск развития гриппа или гриппоподобных заболеваний был вдвое выше [63]. Следуя из этого, можно предположить схожую эффективность вакцинации при COVID-19. Стоит отметить, что потеря веса может быть полезной для людей с ожирением в качестве меры предосторожности, а также для помощи в реабилитации или лечении пациентов с COVID-19.

### **2.3. Иммунный ответ при остеопорозе и COVID-19**

Остеопороз представляет собой широко распространенное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и повышенной

хрупкостью костей, что повышает риск переломов. Более 50% женщин и 30% мужчин в возрасте старше 50 лет подвержены таким переломам и потере костной массы [64]. С точки зрения клеточной патофизиологии остеопороз возникает в результате преобладания активности остеокластов над активностью остеобластов [65], в регуляцию которых, в свою очередь, вовлечены многочисленные провоспалительные цитокины [66]. Таким образом, хроническое воспаление и ремоделирование иммунной системы, характерные для старения, а также для других патологических состояний, обычно связанных с остеопорозом, могут быть определяющими патогенетическими факторами.

В последние годы благодаря тому, что была доказана ключевая роль иммунных механизмов, остеопороз стали называть иммуноопосредованным хроническим заболеванием [67], и учитывая вклад иммунной системы в патогенез остеопороза, ученым R.K. Srivastava и соавт. был научно обоснован и введен термин «иммунопороз» [68]. Активность иммунных клеток влияет на баланс минерализации и резорбции (разрушения) кости, осуществляемый за счет противоположного действия остеобластов и остеокластов [69]. Активированные Т-клетки непосредственно экспрессируют и продуцируют RANKL (активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа-В, Receptor Activator of NF-kappaB Ligand), который индуцирует образование и активацию остеокластов посредством своего специфического рецептора RANK (активатор рецептора лиганда NF-kB, receptor activator of NF-kB ligand) [70]. IL-1 и TNF- $\alpha$  могут не только способствовать образованию остеокластов, но они также, по-видимому, стимулируют зрелые остеокласты к выполнению большего количества циклов резорбции посредством модуляции активности RANKL [71].

Остеопротегерин (OPG), также известный как фактор, ингибирующий остеокластогенез, функционирует как растворимый «рецептор-ловушка» для RANKL и конкурирует с RANK за связывание с RANKL. Таким образом, RANKL, RANK и OPG устанавливают интересные молекулярные связи между ремоделированием кости, иммунитетом и воспалением. Роль воспалительных факторов тесно связана с потерей костной массы и ранним остеокластогенезом. Многие воспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и TNF- $\alpha$ ), активируемые цитокиновым штормом, связанным с инфекцией COVID-19, играют хорошо известную роль в остеокластогенезе и / или низкой минеральной плотности костей [72]. Известно, что у пациентов, страдающих SARS-CoV-2, лимфопения является наиболее частым лабораторным маркером, наряду с резким снижением количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, CD8<sup>+</sup> Тклеток и В-клеток. У таких пациентов наблюдается провоспалительное состояние с функциональными дефектами популяций врожденных и адаптивных иммунных клеток [73]. Таким образом, иммунный дисбаланс может в значительной степени нарушить метаболизм костей, который проявляет тенденцию к разрушению костей в условиях цитокинового шторма при коронавирусной инфекции COVID-19. Недавно проведенное исследование на мышинных моделях доказало влияние вируса SARS-CoV-2 на процессы остеогенеза: SARS-CoV-2 приводит к резкому усилению остеокластогенеза и значительной потере костной ткани у мышей в течение 2 недель после заражения. Исследование было направлено на изучение основных микроструктурных и гистоморфометрических параметров кости на мышинной модели с инфекцией COVID-19 [72].

### **2.3.1. Эффективность влияния вакцинации от COVID-19 на пожилых людей с остеопорозом**

По словам экспертов из ведущих мировых организаций, занимающихся исследованиями здоровья костей и организаций по защите интересов пациентов [74], нет никаких доказательств того, что какая-либо терапия остеопороза увеличивает риск или тяжесть инфекции COVID-19, изменяет течение заболевания (как в положительную, так и в отрицательную сторону) или влияет на эффективность или профиль побочных эффектов вакцины против COVID-19. Следовательно, хотя остеопороз обычно коррелирует с увеличением возраста [75], и было показано, что люди пожилого возраста более уязвимы для COVID-19, чем молодые [76], мы не считаем, что, пожилым пациентам с остеопорозом следует уделять приоритетное внимание вакцинации против COVID-19. Однако, возможно, потребуется внести изменения в стандартные схемы лечения остеопороза. Общие меры по укреплению здоровья костей (т. е. прием кальция и витамина D, упражнения с отягощениями, поддержание сбалансированной диеты) часто назначают в тандеме с фармакологической терапией остеопороза, и их не следует прерывать во время вакцинации или после нее. Существуют некоторые, в основном наблюдательные, доказательства того, что витамин D способствует иммунокомпетентности как в отношении врожденного, так и адаптивного иммунитета в условиях COVID-19 [77, 78]. Аналогичным образом, было признано, что иммуномодуляция, вызванная физической нагрузкой, отражает взаимосвязь интенсивности, продолжительности и частоты физических упражнений [24]. Кроме того, хорошо известно, что недоедание может негативно сказываться на иммунной системе, приводя к подавлению иммунного ответа и повышению восприимчивости к патогенам, таким как SARS-CoV-2 [79]. Соответственно, разнообразное и сбалансированное питание может способствовать улучшению иммунного ответа на вирусные инфекции, такие как COVID-19, и иммунного ответа после вакцинации против COVID-19. В зависимости от используемого фармакологического средства, нарушение лечения остеопороза может иметь значительные последствия для повышения риска переломов. Остеопоротические переломы продолжают возникать на протяжении всей пандемии COVID-19, причем число переломов увеличивается, чем было до пандемии [80, 81]. Таким образом, как правило, терапевтические режимы не следует отменять навсегда или откладывать на неопределенный срок из-за вакцинации. Однако может потребоваться определенная корректировка сроков вакцинации в зависимости от категории препарата против остеопороза из-за схожести побочных эффектов между препаратами против остеопороза и вакцинами против COVID-19 [82]. Рекомендуется 1-недельный интервал между внутривенным введением бисфосфонатов и вакцинацией против COVID-19, чтобы определить, какое вмешательство отвечает за острофазовые реакции, такие как легкая лихорадка и миалгия. Как на основе рекомбинантного аденовирусного вектора, так и на основе мРНК [83], вакцины против COVID-19 также вызывают острофазовые реакции, такие как легкая лихорадка, головная боль и миалгия. Между введением других инъекционных препаратов против остеопороза (деносумаб и ромозумаб) и вакцинацией против COVID-19 рекомендуется интервал от 4 до 7 дней из-за потенциальных реакций в месте инъекции, таких как локальная боль, отек и/или эритема. Если вакцину против COVID-19 необходимо ввести одновременно, антиостеопоротические препараты можно вводить в противоположную руку или в

альтернативное место (живот или верхнюю часть бедра). Отсроченное лечение остеопороза может значительно увеличить риск переломов. В частности, прекращение приема деносумаба, мощного антирезорбтивного препарата, вызвало быструю потерю костной массы, и было связано с повышенным риском переломов [84, 85]. Поэтому введение деносумаба не следует откладывать более чем на 7 месяцев после предыдущего введения.

#### **2.4. Иммунный ответ при атеросклерозе и COVID-19**

Атеросклероз представляет собой хроническое сосудистое заболевание, которое характеризуется образованием в стенке артерий атероматозных (холестериновых) бляшек, специфических для данной патологии, которые вызывают нарушение кровотока в тканях и органах. Вместе с тем, в настоящее время атеросклероз рассматривается как воспалительное заболевание, которое считается одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности среди пожилых людей [86]. В патофизиологии атеросклероза принимают участие многочисленные механизмы, среди которых главная роль принадлежит нарушению обмена липидов и модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), эндотелиальной дисфункции, воспалительным и иммунным механизмам [87, 88].

При развитии атеросклероза в сосудах, наблюдаются изменения врожденного и адаптивного иммунного ответа, характерные для множества других форм воспаления, но эти изменения имеют свои особенности. Врожденный иммунный ответ быстро развивается в ответ на появление модифицированных эндогенных антигенов, что обусловлено взаимодействием рецепторов дендритных клеток и макрофагов с патогенными молекулами различной структуры, такими как, нуклеиновые кислоты, белки, углеводы и жиры. В индукции врожденного иммунного ответа, важную роль играют скэвинджер-рецепторы (SR) и TLR макрофаги. Специфичный адаптивный иммунный ответ реализуется в процесс реорганизации иммунобластов, которая приводит к появлению рецепторов, связывающих антигены на Т- и В-лимфоцитах, и продукции иммуноглобулинов. Стоит отметить, что развитие атеросклероза в сосудистой стенке имеет признаки аутоиммунного процесса. В роли основных антигенов в развитии иммунного ответа, выступают модифицированные ЛПНП, которые появляются в процессе накопления ЛПНП крови в субэндотелиальном пространстве сосудов [89]. Модификация ЛПНП включает в себя частичную ферментативную деградацию их компонентов, агрегацию, окисление и взаимодействие с полисахаридными молекулами внеклеточного матрикса. Прошедшие модификацию ЛПНП активируют экспрессию молекул адгезии лимфоцитов и генов хемокинов, провоцирующих активацию и проникновение иммунных клеток в сосудистую стенку. В свою очередь, активированные и дифференцированные в макрофаги моноциты, усиливают экспрессию SR, связывающих апоптотические клетки и модифицированные ЛПНП, и участвующих не только в их деградации, но и в презентации антигенов и активации адаптивного иммунного ответа [90].

Наблюдения Hansson и соавторов [91], показавшие, что атеросклеротические поражения артерий содержат CD3<sup>+</sup> клетки, положили начало изучению роли Т-лимфоцитов при атеросклерозе. С тех пор было получено большое количество информации, показывающей, что Т-лимфоциты являются ключевыми иммунорегуляторными клетками, вовлеченными в атеросклероз. Также было показано

присутствие В-лимфоцитов и плазматических клеток в атеросклеротических поражениях [92]. В популяции Т-клеток атеросклеротических бляшек преобладают Т-клетки CD4 Th1-типа [93]. Эти клетки обладают способностью продуцировать провоспалительные и иммуностимулирующие цитокины, в том числе TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Клетки Th1 являются мощными стимуляторами воспаления бляшек, активируя макрофаги, эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры. Менее распространенные типы Т-клеток в бляшке включают Treg и Th2. Дифференцировка В-клеток еще более сложна, чем у Т-клеток. Оно требует не только распознавания антигена и помощи Т-клеток, но и превращения рецепторов антигена в секретируемые иммуноглобулиновые антитела. Роль В-клеток при атеросклерозе сложна, они обладают как защитной, так и способствующей развитию заболевания активностью [94].

При COVID-19 наблюдаются осложнения в венозном и артериальном кровообращении, а также мультиорганный дисфункциональный синдром. Американская кардиологическая ассоциация (AHA) предполагает, что вирусная инфекция снижает плотность атеросклеротических бляшек и способствует прогрессированию атеросклероза и ишемической болезни сердца [95]. Исследования показали, что чем выше уровень циркулирующих цитокинов, тем более тяжелые проявления пневмонии COVID-19 наблюдаются [96]. IL-18 и IL-12 в сочетании с IL-1 $\beta$  индуцируют секрецию гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) и способствуют активности Th-клеток и NK как при атеросклерозе, так и при COVID-19 [97]. Кроме того, существует сходство в секреции IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , а также TNF- $\alpha$ . Предполагается, что атерогенные цитокины, обнаруженные в плазме пациентов с COVID-19, регулируются выделением ACE2, портала, обеспечивающего проникновение SARS-CoV-2 в клетки, или после проникновения вируса внутриклеточно [98]. Воспалительные процессы, наблюдаемые при атеросклерозе и COVID-19, имеют как схожие, так и отличительные черты. Существуют не только атерогенные, но и антиатерогенные цитокины, которые не были описаны у пациентов с COVID-19. Центральными атеропротективными цитокинами являются TGF- $\beta$  и несколько интерлейкинов (IL-5, IL-10, IL-13, IL-19, IL-27, IL-33, IL-35, IL-37), которые повышают активность Т-хелперных клеток и снижают продукцию TNF- $\alpha$  [99].

#### **2.4.1. Эффективность влияния вакцинации от COVID-19 на пожилых людей с атеросклерозом**

Эксперты из Американского колледжа кардиологов считают, что осложнения сердечно-сосудистой системы, которые развиваются при COVID-19 и при тяжелом течении гриппа примерно соизмеримы [100] и в настоящее время вакцинация от гриппа и новой коронавирусной инфекции показана всем пациентам с большим риском осложнений, в первую очередь, пациентам с ССЗ [101]. На момент написания этой статьи широко применялись мРНК-вакцины и аденовирусные вакцины, нацеленные на шиповидный белок и вакцины, хорошо переносятся данными пациентами [102]. SARS-CoV-2, вероятно, имеет как прямые, так и косвенные пути, способствующие развитию и прогрессированию атеросклероза. Системный ответ, вызванный SARS-CoV-2, обладает значительным потенциалом для ускорения прогрессирования существующей атеросклеротической бляшки высокого риска и запуска формирования новых поражений. На сегодняшний день нет каких-либо результатов исследований, изучающих влияние вакцины от COVID-19 на течение атеросклероза. Но имеются данные о вакцинации против гриппа людей,

страдающих от атеросклероза. Вакцинация против гриппа может способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек. Так, исследование на мышах с нокаутом гена apoE (белка, участвующего в метаболизме липидов в организме) показало, что у мышей, вакцинированных против гриппа, развивались атеросклеротические бляшки меньшего размера с более низким содержанием липидов и более высокими концентрациями гладкомышечных клеток и коллагена, по сравнению с контрольными животными [103]. Вакцина также была способна снижать уровни IFN- $\gamma$  в плазме крови, IL-2 и TNF- $\alpha$ , в то время как способствовала синтезу IL-4. Имеются также данные о потенциальных последствиях вакцинации БЦЖ (*Bacillus Calmette – Guérin* (BCG); Бацилла Кальметта и Герена) при атеросклерозе. В отношении атеросклероза неясно, оказывает ли БЦЖ про- или антиатеросклеротический эффект. С одной стороны, концепция тренированного иммунитета, в целом, приводит к гипотезе о том, что этот механизм мог бы поддерживать воспалительный процесс атерогенеза [104]. Lamb и соавт. [105] сообщили об усилении атеросклероза аорты у кроликов после вакцинации БЦЖ из-за усиленного привлечения периферических моноцитов к эндотелию аорты. С другой стороны, существуют исследования, указывающие на антиатеросклеротический эффект БЦЖ на мышечных моделях, например, путем снижения уровня холестерина, отличного от ЛПВП [106], или путем провоцирования усиленного высвобождения IL-10 вместо провоспалительных цитокинов и посредством усиленной продукции регуляторных Т-клеток [107]. В заключение, неясно, является ли вакцинация БЦЖ полезной для пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями. Однако, основываясь на современной литературе, нет никаких доказательств вредных краткосрочных эффектов вакцинации БЦЖ у пациентов с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основываясь на этих данных, мы предполагаем, что вакцинация пациентов, страдающих от атеросклероза, с применением, имеющихся на данный момент, вакцин от COVID-19, может быть эффективным и доступным методом профилактики COVID-19, которая снижает возможные риски, и послужит дополнительной помощью в предотвращении развития новых летальных и нелетальных сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции.

**Заключение.** Вспышка COVID-19 стала развивающимся всемирным кризисом в области здравоохранения. С ростом распространенности хронических воспалительных заболеваний растет осознание их воздействия на течение инфекционных болезней. Проведенный анализ литературы показал, что хотя пациенты, страдающие сахарным диабетом и ожирением, не имеют повышенного первичного риска заражения COVID-19, они подвергаются большему риску тяжелого течения болезни и смертности. При остеопорозе COVID-19 может приводить к нарушению метаболизма костей вследствие иммунного дисбаланса, в то же время при атеросклерозе COVID-19 способствует прогрессированию заболевания и ишемической болезни сердца.

Современные данные позволяют предположить, что эффективность вакцинации от COVID-19 зависит от сопутствующих заболеваний, таких, как остеопороз, атеросклероз, ожирение и СД, наблюдаемые чаще всего у пожилых людей, которые составляют главную группу риска, наиболее подверженных заражению вирусом SARS-CoV-2. Пожилой возраст способствует тяжелому течению COVID-19, а сопутствующие хронические воспалительные заболевания усугубляют болезнь, препятствуя быстрому выздоровлению

пациентов. Поэтому вакцинация пожилых людей является необходимым условием для глобальной борьбы с COVID-19 во всем мире.

#### **Конфликт интересов**

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Разработка концепции - Перфильева Юлия Викторовна, Тлеулиева Райхан Тлеулиевна, Кали Айкын, Абдолла Нуршат.

Исполнение – Абдусаттарова Юлдуз Рахметдинқызы, Эбен Диана Сабетбекқызы.

Обработка результатов - Абдусаттарова Юлдуз Рахметдинқызы, Эбен Диана Сабетбекқызы.

Научная интерпретация результатов – Абдусаттарова Юлдуз Рахметдинқызы, Эбен Диана Сабетбекқызы.

Написание статьи - Абдусаттарова Юлдуз Рахметдинқызы, Эбен Диана Сабетбекқызы.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках гранта AP13067593 «Исследование роли MDSC в регуляции иммунного ответа на вакцину при старении и разработка фармакологических подходов к повышению эффективности вакцинации» Комитета науки МНВО РК.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Chams N., Chams S., Badran R., Shams A., Araji A., Raad M., Mukhopadhyay S., Stroberg E., Duval E.J., Barton L.M., Hajj Hussein I. COVID-19. A Multidisciplinary Review // *Front Public Health*. – 2020. – № 8. – S. 383.
- 2 Atzrodt C.L., Maknojia I., McCarthy R.D.P., Oldfield T.M., Po J., Ta K.T.L., Stepp H.E., Clements T.P. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 // *FEBS J*. – 2020. – № 287(17). – S. 3633-3650.
- 3 Hosoki K., Chakraborty A., Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – № 146(2). – S. 285-299.
- 4 Khalaf K., Papp N., Chou J.T., Hana D., Mackiewicz A., Kaczmarek M. SARS-CoV2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – S. 570927.
- 5 Faheem, Kumar B.K., Sekhar K.V.G.C., Kunjiappan S., Jamalis J., Balaña-Fouce R., Tekwani B.L., Sankaranarayanan M. Druggable targets of SARS-CoV-2 and treatment opportunities for COVID-19 // *Bioorg Chem*. – 2020. – № 104. – S. 104269.
- 6 Asselah T., Durantel D., Pasmant E., Lau G., Schinazi R.F. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development // *J Hepatol*. – 2021. – № 74(1). – S. 168-184.
- 7 Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S., Sohail M.R., Mahmood S.F., Ochani R., Hussham Arshad M., Kumar A., Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management // *Infez Med*. – 2021. – № 29(1). – S. 20-36.
- 8 Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview // *Eur J Pharmacol*. – 2020. – № 889. – S. 173644.
- 9 Shah V.K., Fimal P., Alam A., Ganguly D., Chattopadhyay S. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – S. 1949.
- 10 Das S., K.R.A., Birangal S.R., Nikam A.N., Pandey A., Mutalik S., Joseph A. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review // *Life Sci*. – 2020. – № 258. – S. 118202.

- 11 Muralidar S., Ambi S.V., Sekaran S., Krishnan U.M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2 // *Biochimie*. – 2020. – № 179. – S. 85-100.
- 12 Alves V.P., Casemiro F.G., Araujo B.G., Lima M.A.S., Oliveira R.S., Fernandes F.T.S., Gomes A.V.C., Gregori D. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – № 18(15). – S. 8008.
- 13 Fischer F., Raiber L., Boscher C., Winter M.H. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? // *Front Public Health*. – 2020. – № 8. – S. 151.
- 14 Andrew M.K., Schmader K.E., Rockwood K., Clarke B., McElhaney J.E. Considering Frailty in SARS-CoV-2 Vaccine Development: How Geriatricians Can Assist // *Clin Interv Aging*. – 2021. – № 16. – S. 731-738.
- 15 Chang T. S., Ding Y., Freund M. K. et al. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System // *medRxiv*. – 2020. – № 20145581.
- 16 Fernandes M., Wan C., Tacutu R. et al. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases // *Hum. Molec. Genet*. – 2016. – № 21. – S. 4804–4818.
- 17 Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – № 12. – S. 6511–6517.
- 18 Henry B. M., Santos de Oliveira M. H., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020.
- 19 Громова О. А., Торшин И. Ю., Габдулина Г. Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2020. – № 2. – С. 132–145.  
Gromova O. A., Torshin I. YU., Gabdulina G. H. Pandemiya COVID-19: zashchitnye roli vitamina D // *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. – 2020. – № 2. – S. 132–145.
- 20 Медуницын Н.В., Миронов А.Н., Мовсесянц А.А. Теория и практика вакцинологии. М.: Ремедиум. – 2015.
- 21 Menegale F. et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Network Open*. – 2023. – Т. 6. – №. 5. – С. 231.
- 22 Haveri A. et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans // *European Journal of Immunology*. – 2021. – Т. 51. – №. 12. – С. 3202-3213.
- 23 Bastola R., Noh G., Keum T., Bashyal S., Seo J.E., Choi J., et al. Vaccine adjuvants: smart components to boost the immune system // *Arch Pharm Res*. – 2017. – № 40(11). – S. 1238–48.
- 24 Leandro C.G., Ferreira E., Silva W.T., Lima-Silva A.E. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation // *Neuroimmunomodulation*. – 2020. – № 27(1). – S. 75-78.
- 25 Sahin U., Muik A., Derhovanessian E. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T<sub>H</sub>1 T cell responses // *Nature*. – 2020. – № 586. – S. 594–599.
- 26 Geisen U.M., Berner D.K., Tran F. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort // *Ann Rheum Dis*. – 2021. – № 10. – S. 1–6.

- 27 Al-Janabi A., Littlewood Z., Griffiths C.E.M. Antibody responses to single-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunomodulators for immune-mediated inflammatory disease // *Br J Dermatol.* – 2021.
- 28 Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD // *Gut.* – 2021.
- 29 Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T., Haslacher H., Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response // *Ann Rheum Dis.* – 2021.
- 30 Landstra C.P., de Koning E.J.P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – № 12. – S. 649525.
- 31 Zhou Y., Chi J., Lv W., Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2021. – № 37(2). – S. 3377.
- 32 Chee Y.J., Tan S.K., Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus // *J Diabetes Investig.* – 2020. – № 11(5). – S. 1104-1114.
- 33 American Diabetes Association et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes care.* – 2019. – T. 41. – №. supplement 1. – C. S13-S27.
- 34 Kerner W., Brückel J.; German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2014. – № 122(7). – S. 384-6.
- 35 American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes // *Diabetes Care.* – 2015. – № 38. – S. 8-16.
- 36 Berbudi A., Rahmadika N., Tjahjadi A.I., Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System // *Curr Diabetes Rev.* – 2020. – № 16(5). – S. 442-449.
- 37 Wee A.K.H. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus - Is vitamin B12 deficiency an accomplice? // *Med Hypotheses.* – 2021. – № 146. – S. 110374.
- 38 Mahmoodpoor A., Hosseini M., Soltani-Zangbar S., Sanaie S., Aghebati-Maleki L., Saghaleini S.H., Ostadi Z., Hajivalili M., Bayatmakoo Z., Haji-Fatahaliha M., Babaloo Z., Farid S.S., Heris J.A., Roshangar L., Rikhtegar R., Kafil H.S., Yousefi M. Reduction and exhausted features of T lymphocytes under serological changes, and prognostic factors in COVID-19 progression // *Mol Immunol.* – 2021. – № 138. – S. 121-127.
- 39 Luo X.H., Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19 // *Scand J Immunol.* – 2021. – № 93(3). – S. 12989.
- 40 Zheng M., Wang X., Guo H., Fan Y., Song Z., Lu Z., Wang J., Zheng C., Dong L., Ma Y., Zhu Y., Fang H., Ye S. The Cytokine Profiles and Immune Response Are Increased in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J Diabetes Res.* – 2021. – № 2021. – S. 9526701.
- 41 Han M., Ma K., Wang X., Yan W., Wang H., You J., Wang Q., Chen H., Guo W., Chen T., Ning Q., Luo X. Immunological Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus Among COVID19 Patients // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – № 12. – S. 596518.
- 42 Katulanda P., Dissanayake H.A., Ranathunga I., Ratnasamy V., Wijewickrama P.S.A., Yogendranathan N., Gamage K.K.K., de Silva N.L., Sumanatilleke M., Somasundaram N.P., Matthews D.R. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature // *Diabetologia.* – 2020. – № 63(8). – S. 1440-1452.

- 43 Dos Santos G., Tahrat H., Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review // *Hum Vaccin Immunother.* – 2018. – № 14(8). – S. 1853-1866.
- 44 Casanova L., Cortaredona S., Gaudart J., Launay O., Vanhems P., Villani P., Verger P.. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes: protocol for a nested case-control study // *BMJ Open.* – 2017. – № 7(8). – S. 016023.
- 45 Ko Y.M., Ko S.H., Han K., Park Y.M., Choi J.Y., Kim S.Y., Song S.H., Kim C.H., Kim S.K. Importance of Awareness and Treatment for Diabetes in Influenza Vaccination Coverage of Diabetic Patients under 65 Years: A Population-Based Study // *Diabetes Metab J.* – 2020. – № 45(1). – S. 55-66.
- 46 Yano M., Morioka T., Natsuki Y., Sasaki K., Kakutani Y., Ochi A., Yamazaki Y., Shoji T., Emoto M. New-onset Type 1 Diabetes after COVID-19 mRNA Vaccination // *Intern Med.* – 2022. – № 61(8). – S. 1197-1200.
- 47 Patrizio A., Ferrari S.M., Antonelli A., Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination // *J Autoimmun.* – 2021. – № 125. – S. 102738.
- 48 Bragazzi N.L., Hejly A., Watad A., Adawi M., Amital H., Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – № 34(1). – S. 101412.
- 49 Zettinig G., Krebs M. Two further cases of Graves' disease following SARS-Cov-2 vaccination. *J Endocrinol Invest.* – 2022. – № 45(1). – S. 227-228.
- 50 Liu D., Zhang T., Wang Y., Xia L. The Centrality of Obesity in the Course of Severe COVID-19 // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – № 12. – S. 620566.
- 51 Zulu M.Z., Sureshchandra S., Pinski A.N., Doratt B., Shen W., Messaoudi I. Obesity Correlates With Pronounced Aberrant Innate Immune Responses in Hospitalized Aged COVID19 Patients // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – S. 760288.
- 52 Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P., Wang M., Li S., Morita H., Altunbulakli C., Reiger M., Neumann A.U., Lunjani N., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K.C., O'Mahony L., Akdis C., Sokolowska M. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors // *Allergy.* – 2020. – № 75(11). – S. 2829-2845.
- 53 Aghili S.M.M, Ebrahimipur M., Arjmand B., Shadman Z., Pejman Sani M., Qorbani M., Larijani B., Payab M. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis // *Int J Obes (Lond).* – 2021. – № 45(5). – S. 998-1016.
- 54 Drucker D.J. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning // *Cell Metab.* – 2021. – № 33(3). – S. 479-498.
- 55 Liu D., Zhang T., Wang Y., Xia L. The Centrality of Obesity in the Course of Severe COVID-19 // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – № 12. – S. 620566.
- 56 Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. – № 28(7). – S. 1195-1199.
- 57 Ealey K.N., Phillips J., Sung H.K. COVID-19 and obesity: fighting two pandemics with intermittent fasting. *Trends Endocrinol Metab.* – 2021. – № 32(9). – S. 706-720.

- 58 Maurya R., Sebastian P., Namdeo M., Devender M., Gertler A. COVID-19 Severity in Obesity: Leptin and Inflammatory Cytokine Interplay in the Link Between High Morbidity and Mortality // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – S. 649359.
- 59 Al-Sabah S., Al-Haddad M., Al-Youha S., Jamal M., Almazeedi S. COVID-19: Impact of obesity and diabetes on disease severity // *Clin Obes.* – 2020. – № 10(6). – S. 12414.
- 60 Albashir A.A.D. The potential impacts of obesity on COVID-19 // *Clin Med (Lond).* – 2020. – № 20(4). – S. 109-113.
- 61 Green W. D. et al. Metabolic and functional impairment of CD8+ T cells from the lungs of influenza-infected obese mice // *Journal of leukocyte biology.* – 2022. – T. 111. – №. 1. – С. 147-159.
- 62 Rebeles J., Green W.D., Alwarawrah Y., Nichols A.G., Eisner W., Danzaki K., MacIver N.J., Beck M.A. Obesity-Induced Changes in T-Cell Metabolism Are Associated With Impaired Memory T-Cell Response to Influenza and Are Not Reversed With Weight Loss // *J Infect Dis.* – 2019. – № 219(10). – S. 1652-1661.
- 63 Neidich S.D., Green W.D., Rebeles J., Karlsson E.A., Schultz-Cherry S., Noah T.L., Chakladar S., Hudgens M.G., Weir S.S., Beck M.A. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese // *Int J Obes (Lond).* – 2017. – № 41(9). – S. 1324-1330.
- 64 Falchetti A. et al. Secondary prevention of fragility fractures: where do we stand during the COVID-19 pandemic? // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2021. – T. 44. – С. 25212524.
- 65 Föger-Samwald U. et al. Age-related osteoporosis: targeting cellular senescence // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – T. 23. – №. 5. – С. 2701.
- 66 Ponzetti M., Rucci N. Updates on osteoimmunology: what's new on the cross-talk between bone and immune system // *Frontiers in endocrinology.* – 2019. – T. 10. – С. 236.
- 67 Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss // *Curr Pharm Des.* – 2017. – № 23. – S. 41.
- 68 Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis Role of T Cells // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – S. 657.
- 69 Blangy A. et al. The osteoclast cytoskeleton—current understanding and therapeutic perspectives for osteoporosis // *Journal of Cell Science.* – 2020. – T. 133. – №. 13. – С. jcs244798.
- 70 Zhang R., Peng S., Zhu G. The role of secreted osteoclastogenic factor of activated T cells in bone remodeling // *Japanese Dental Science Review.* – 2022. – T. 58. – С. 227-232.
- 71 Takeuchi T., Yoshida H., Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis // *Autoimmunity Reviews.* – 2021. – T. 20. – №. 9. – С. 102884.
- 72 Awosanya O.D., Dalloul C.E., Blosser R.J., Dadwal U.C., Carozza M., Boschen K., Klemsz M.J., Johnston N.A., Bruzzaniti A., Robinson C.M., Srour E.F., Kacena M.A. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model // *Bone.* – 2022. – № 154. – S. 116227.
- 73 Adamopoulos I.E. Inflammation in bone physiology and pathology // *Curr Opin Rheumatol.* – 2018. – № 30(1). – S. 59-64.
- 74 American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) [<https://www.asbmr.org/Default.aspx>] / Joint Guidance on COVID-19 Vaccination and Osteoporosis Management from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS, IOF, and NOF. Access mode: <https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-covid-19vaccine-osteoporosis>, free. — Blank from the screen.

- 
- 75 Aspray T.J., Hill T.R. Osteoporosis and the ageing skeleton // *Subcell Biochem.* – 2019. – № 91. – S. 453-476.
- 76 Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis // *J Infect.* – 2020. – № 81(2). – S. 16-25.
- 77 Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – № 8(7). – S. 570.
- 78 Siuka D., Pfeifer M., Pinter B. Vitamin D supplementation during the COVID-19 pandemic // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – № 95(8). – S. 1804-1805.
- 79 Morais A.H.A., Aquino J.S., da Silva-Maia J.K., Vale S.H.L., Maciel B.L.L., Passos T.S. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *Br J Nutr.* – 2021. – № 125(8). – S. 851-862.
- 80 Lv H., Zhang Q., Yin Y., et al. Epidemiologic characteristics of traumatic fractures during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a retrospective & comparative multi-center study // *Injury.* – 2020. – № 51(8). – S. 1698-1704.
- 81 Nuñez J.H., Sallent A., Lakhani K., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on an emergency traumatology service: experience at a tertiary trauma centre in Spain // *Injury.* – 2020. – № 51(7). – S. 1414-1418.
- 82 Martínez-Baz I. et al. Effect of influenza vaccination in preventing laboratoryconfirmed influenza hospitalization in patients with diabetes mellitus // *Clinical Infectious Diseases.* – 2021. – T. 73. – №. 1. – C. 107-114.
- 83 Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine // *N Engl J Med.* – 2021. – № 384. – S. 403–16.
- 84 Fuggle N.R., Singer A., Gill C., Patel A., Medeiros A., Mlotek A.S., et al. Correction to: how has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey // *Osteoporos Int.* – 2021. – № 32. – S. 801.
- 85 Cummings S.R., Ferrari S., Eastell R., Gilchrist N., Jensen J.B., McClung M., et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension // *J Bone Miner Res.* – 2018. – № 33. – S. 190–198.
- 86 Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., Himmelfarb C.D., Khera A., Lloyd-Jones D., McEvoy J.W., Michos E.D., Miedema M.D., Muñoz D., Smith S.C. Jr, Virani S.S., Williams K.A. Sr, Yeboah J., Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation.* – 2019. – № 74(10). – S. 177-232.
- 87 Reyes-Soffer G. et al. Lipoprotein (a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2022. – T. 42. – №. 1. – C. 48-60.
- 88 Milutinović A., Šuput D., Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review // *Bosnian journal of basic medical sciences.* – 2020. – T. 20. – №. 1. – C. 21.
- 89 Koskinas K. C. What is the Role of Lipids in Atherosclerosis and How Low Should We Decrease Lipid Levels // *E J. Cardiol. Pract.* – 2021. – T. 19. – C. 1-15.

- 90 Nelson A. J. et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition reduces major adverse cardiovascular events by lowering apolipoprotein B levels // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Т. 23. – №. 16. – С. 9417.
- 91 Chistiakov D. A. et al. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: the role of myeloid cells // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Т. 8. – №. 11. – С. 1798.
- 92 Sage, A.P., Tsiantoulas, D., Binder, C.J., Mallat, Z. The role of B cells in atherosclerosis // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – № 16. – S. 180–196.
- 93 Tabas, I., Lichtman, A.H. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis // *Immunity*. – 2017. – № 47. – S. 621–634.
- 94 Melchers, F. Checkpoints that control B cell development // *J. Clin. Investig.* – 2015. – № 125. – S. 2203–2210.
- 95 Min, C.K., Cheon, S., Ha, N.Y., Sohn, K.M., Kim, Y., Aigerim, A., Kim, Y.S., Shin, H.-M., Choi, J.-Y., Inn, K.-S., et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – S. 25359.
- 96 Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Т. 20. – №. 3. – С. 649.
- 97 Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H.J., Schlöber, H.A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., Von Bergwelt-Baildon, M.S. Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer*. – 2018. – № 6. – S. 56.
- 98 Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Investig.* – 2020. – № 130. – S. 2620–2629.
- 99 Sagris, M., Kokkinidis, D.G., Lempesis, I.G., Giannopoulos, S., Rallidis, L., MenaHurtado, C., Bakoyiannis, C. Nutrition, dietary habits, and weight management to prevent and treat patients with peripheral artery disease // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2020. – № 21. – S. 565–575.
- 100 American College of Cardiology [<https://www.acc.org>] / COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. Access mode: <https://www.acc.org/w/media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf> , free. — Blank from the screen.
- 101 European Centre for Disease Prevention and Control [<https://www.ecdc.europa.eu/en>] / Risk groups for severe influenza. 2020. Access mode: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonalinfluenza/prevention-and-control/vaccines/risk-groups> , free. — Blank from the screen.
- 102 Junapudi, S.S., Junapudi, S., Ega, K., Chidipi, B. Major cardiac concerns in therapy and vaccinations for COVID-19 // *Metab.* – 2021. – № 11. – S. 100102.
- 103 Lee H. S. et al. Matrix metalloproteinase-13 in atherosclerotic plaque is increased by influenza A virus infection // *The Journal of infectious diseases*. – 2020. – Т. 221. – №. 2. – С. 256266.
- 104 Sohrabi Y., Godfrey R., Findeisen H.M. Altered cellular metabolism drives trained immunity // *Trends Endocrinol Metab.* – 2018. – № 29. – S. 602–605.
- 105 Androvitsanea A. et al. The pathophysiological role of heat shock response in autoimmunity: a literature review // *Cells*. – 2021. – Т. 10. – №. 10. – С. 2626.

- 106 van Dam A.D., Bekkering S., Crasborn M. et al. BCG lowers plasma cholesterol levels and delays atherosclerotic lesion progression in mice // *Atherosclerosis*. – 2016. – № 251. – S. 6– 14.
- 107 Ovchinnikova O.A., Berge N., Kang C. et al. Mycobacterium bovis BCG killed by extended freeze-drying induces an immunoregulatory profile and protects against atherosclerosis // *J Intern Med*. – 2014. – № 275. – S. 49–58.

**Сведения об авторах:**

**@Абдусаттарова Юлдуз Рахметдинқызы** – <https://orcid.org/0000-0002-1747-2085>, лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан; магистрант кафедры биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, yulduz2000a@gmail.com

**Әбен Диана Сабетбекқызы** – <https://orcid.org/0000-0001-8688-6970>, лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан; магистрант кафедры биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

**Абдолла Нуршат** – <https://orcid.org/0000-0002-4769-7824>, PhD, старший научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, Научный центр биомедицины, Алматы, Казахстан

**Тлеулиева Райхан Тлеулиевна** – <https://orcid.org/0000-0001-8897-9986>, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан

**Кали Айкын** – <https://orcid.org/0000-0002-5129-1165>, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан

**Перфильева Юлия Викторовна** – <https://orcid.org/0000-0001-6803-0773>, Ph.D, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан

**Авторлар туралы мәлімет:**

**@Абдусаттарова Юлдуз Рахметдинқызы** – <https://orcid.org/0000-0002-1747-2085>, молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасының зертханашысы, М. А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан; әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, биотехнология кафедрасының магистранты, Алматы, Қазақстан, yulduz2000a@gmail.com

**Әбен Диана Сабетбекқызы** – <https://orcid.org/0000-0001-8688-6970>, молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасының зертханашысы, М. А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан; әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, биотехнология кафедрасының магистранты, Алматы, Қазақстан

**Абдолла Нуршат** – <https://orcid.org/0000-0002-4769-7824>, PhD, аға ғылыми қызметкер, молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасының меңгерушісі м.а., М. А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан, биомедицина ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

**Тлеулиева Райхан Тлеулиевна** – <https://orcid.org/0000-0001-8897-9986>, биология ғылымдарының кандидаты, молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасының жетекші ғылыми қызметкері, М. А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан

**Кали Айкын** – <https://orcid.org/0000-0002-5129-1165>, молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасының аға ғылыми қызметкері, М. А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан

**Перфильева Юлия Викторовна** – <https://orcid.org/0000-0001-6803-0773>, Ph.D, қауымдастырылған профессор, молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасының жетекші ғылыми қызметкері, М. А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан

#### **Information about authors:**

**@Y. R. Abdusattarova** – <https://orcid.org/0000-0002-1747-2085>, Laboratory assistant of the Laboratory of Molecular Immunology and Immunobiotechnology, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan; Master's student of the Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, yulduz2000a@gmail.com

**D.S. Aben** – <https://orcid.org/0000-0001-8688-6970>, Laboratory assistant of the Laboratory of Molecular Immunology and Immunobiotechnology, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan; Master's student of the Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

**N. Abdolla** – <https://orcid.org/0000-0002-4769-7824>, PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Immunology and Immunobiotechnology, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan, Biomedicine Research Center, Almaty, Kazakhstan

**R.T. Tleulieva** – <https://orcid.org/0000-0001-8897-9986>, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology and Immunobiotechnology, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan

**A. Kali** – <https://orcid.org/0000-0002-5129-1165>, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology and Immunobiotechnology, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan

**Y.V. Perfilyeva** – <https://orcid.org/0000-0001-6803-0773>, Ph.D., Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology and Immunobiotechnology, M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan

#### **ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ АДАМДАРДА COVID-19 ВАКЦИНАЦИЯСЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІ**

Ю.Р. АБДУСАТТАРОВА<sup>1,2</sup>, Д.С. ӘБЕН<sup>1,2</sup>, Н. АБДОЛЛА<sup>1</sup>, Р.Т. ТЛЕУЛИЕВА<sup>1</sup>, А. КАЛИ<sup>1</sup>,  
Ю.В. ПЕРФИЛЬЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>М.А.Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты, Алматы қ.  
<sup>2</sup>«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы қ.

### Түйіндеме

2019 жылдың желтоқсанында SARS-CoV-2 вирусы алғаш рет тіркеліп, COVID-19 пандемиясын бастады. Бұл жұқпалы ауру адамның тыныс алу жүйесіне әсер етеді, адамның өмірлік маңызды мүшелерінің әртүрлі асқынуларын тудырады. Бірнеше жыл ішінде коронавирустық инфекция адамдардың иммундық жүйесіне үлкен зиян келтіріп, өлім-жетім санының жоғарлауына әкелді. Атап айтқанда, вирус инфекцияны жұқтыру қаупі бар егде жастағы адамдар үшін ең қауіпті. Соңғы жылдары барлық елдерде егде жастағы адамдардың үлесінің артуы байқалды. COVID-19-бен күресудің ең тиімді әдісі-вакцинация. Жас факторы және пациенттердің ілеспе аурулары COVID-19 вакцинациясының тиімділігінде маңызды рөл атқаруы мүмкін. Сондықтан созылмалы қабыну аурулары кезінде егде жастағы адамдарда вакциналардың иммундық реакцияға әсерін зерттеу маңызды. Бұл шолуда созылмалы қабыну аурулары: қант диабеті, семіздік, остеопороз және атеросклероз бар егде жастағы адамдарда вакцинацияның тиімділігі туралы қолда бар ақпаратты жинақтау ұсынылады.

**Түйін сөздер:** COVID-19, вакцинация, егде жас, қант диабеті, семіздік, остеопороз, атеросклероз.

### THE EFFECTIVENESS OF VACCINATION AGAINST COVID-19 IN THE ELDERLY

Y. R. ABDUSATTAROVA<sup>1,2</sup>, D.S. ABEN<sup>1,2</sup>, N. ABDOLLA<sup>1</sup>, R.T. TLEULIEVA<sup>1</sup>, A. KALI<sup>1</sup>,  
Y.V. PERFILYEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> M.A. Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty

<sup>2</sup> JSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty

### Abstract

In December 2019, the SARS-CoV-2 virus was first detected, which marked the beginning of the COVID-19 pandemic. This infectious disease affects the human respiratory system, causing various complications from the vital organs of a person. In a couple of years, coronavirus infection has led to numerous deaths, causing huge damage to the immune system of people. In particular, the virus is most dangerous for the elderly, who are at risk of infection. In recent years, there has been an increase in the proportion of elderly people in almost all countries. The most effective way to combat COVID-19 is vaccination. The age factor and concomitant diseases of patients can play a significant role in the effectiveness of vaccination against COVID-19. Therefore, it is important to study the effect of vaccines on the immune response in elderly people with chronic inflammatory diseases. This review summarizes the available information on the effectiveness of vaccination in elderly people with the most common chronic inflammatory diseases: diabetes mellitus, obesity, osteoporosis and atherosclerosis.

**Keywords:** COVID-19, vaccination, old age, diabetes mellitus, obesity, osteoporosis, atherosclerosis.