

РАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА К НОВЫМ ВАРИАНТАМ SARS-COV-2

В.П. Баклаушев^{1, 2, 3}, Г.М. Юсубалиева^{1, 2}, М.В. Бычинин¹, С.М. Юсубалиева⁴, В.А. Кальсин^{1, 2}, А.В. Троицкий¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

³ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

⁴ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Новые варианты вируса SARS-CoV-2 Омикрон BA.2, BA.4/5, BA.2.12.1 и BA.2.75 характеризуются более высокой заразностью и способностью ускользать от вируснейтрализующих антител, вырабатываемых против других, более ранних вариантов коронавируса. S-тример BA.2 и его филогенетические производные характеризуются преимущественным конформационным Up-положением, облегчающим взаимодействие с ACE2 на клетках-мишенях. Иммуитет, приобретаемый в результате инфицирования SARS-CoV-2, является нестерильным как для ранних, так и для более поздних вариантов вируса; бустерная системная иммунизация значительно не влияет на эффективность защитного иммунитета против новых штаммов, и в настоящее время ее целесообразность ставится под сомнение. Исследования мукозального иммунного ответа показали, что интраназальная иммунизация аденовирусными вакцинами способствует выработке большего защитного иммунитета, чем системная реиммунизация, как с точки зрения титра секреторных IgA, обеспечивающих элиминацию вируса со слизистых оболочек, так и в плане активации специфических клонов T-клеток. Для обеспечения последнего может иметь значение не только иммунизация S-белком, но и дополнительная интраназальная иммунизация N-белком, активирующая большее количество клонов T-клеток, распознающих соответствующие консервативные пептидные эпитопы N-белка. Перспективным является создание мультивалентных ингаляционных вакцин, содержащих иммуoadъюванты, активирующие B- и T-клеточный мукозальный иммунитет в бронхоальвеолярном дереве. В настоящее время большое количество интраназальных вакцин проходит испытание I/II фазы: доклинические и предварительные клинические результаты свидетельствуют о том, что при таком способе вакцинации иммунный ответ в месте входа вируса — на слизистых оболочках — осуществляется гораздо более эффективно, чем при системной иммунизации. Эта стратегия может обеспечить продолжительную иммунную защиту от уже существующих и еще неизвестных новых штаммов SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; ковид; SARS-CoV-2; Омикрон BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, BA.2.75; вируснейтрализующие антитела; мукозальный иммунный ответ; интраназальная иммунизация; назальные вакцины.

Для цитирования: Баклаушев В.П., Юсубалиева Г.М., Бычинин М.В., Юсубалиева С.М., Кальсин В.А., Троицкий А.В. Рациональная стратегия поддержания противовирусного иммунитета к новым вариантам SARS-CoV-2. *Клиническая практика*. 2022;13(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111120>

Поступила 21.08.2022

Принята ????.2022

Опубликована ????.2022

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, начавшись в конце 2019 года, к концу лета 2022 года прокатилась по миру шестью отчетливыми волнами, при этом каждая последующая была обусловлена появлением нового варианта SARS-CoV-2, имеющего уникальные

особенности. Наиболее значительная — пятая волна в начале 2022 года, давшая на пике ежедневный прирост более 4 млн заболевших в мире и более 200 тыс. заболевших в России, — возникла в результате появления варианта Омикрон, имеющего более 30 мутаций в S-белке, сначала в виде штам-

RATIONAL STRATEGY FOR MAINTENANCE OF ANTIVIRAL IMMUNE TO NEW SARS-COV-2 STRAINS

V.P. Baklaushev^{1,2,3}, G.M. Yusubalieva^{1,2}, M.V. Bychinin¹, S.M. Yusubalieva⁴, V.A. Kalsin^{1,2}, A.V. Troitskiy¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴ Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

New variants of SARS-CoV-2 such as Omicron BA.2, BA.4/5, BA.2.12.1 and BA.2.75 are characterized by higher infectivity and the ability to escape virus-neutralizing antibodies against previous coronavirus variants. The S-trimer of BA.2 and its phylogenetic derivatives is characterized by a predominant Up-conformation, which facilitates higher interaction with ACE2 on target cells and promotes resistance to neutralizing antibodies. The immunity acquired from the infection with earlier strains is non-sterile for both early and later strains; booster systemic immunization does not significantly affect the effectiveness of antiviral immunity, and its feasibility is currently being questioned. Studies of the mucosal immune response have shown that intranasal immunization with adenovirus vaccines contributes to a more pronounced protective immunity than systemic reimmunization. Promising approach is the creation of multivalent inhaled next generation vaccines containing immunoadjuvants that activate B- and T-cell mucosal immunity. Currently, a large number of intranasal vaccines are undergoing phase I/II trials, preclinical and preliminary clinical results indicate that this method of vaccination provides better mucosal immune response at the entry site of the virus than systemic immunization. This strategy may provide long-term immune protection against currently existing and as yet unknown new strains of SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Omicron BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, BA.2.75; neutralizing antibodies; mucosal immune response; intranasal immunization; nasal vaccines; next-generation vaccines.

For citation: Baklaushev VP, Yusubalieva GM, Bychinin MV, Yusubalieva SM, Kalsin VA, Troitskiy AV. Rational Strategy for Maintenance of Antiviral Immune to New SARS-CoV-2 Strains. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111120>

Submitted 21.08.2022

Revised ????.2022

Published ????.2022

ма BA.1.1.529, который затем был вытеснен его филогенетическим потомком BA.2 [1–3]. В настоящее время в России после волны BA.1/BA.2 нарастает шестая волна, обусловленная возникшими на базе BA.2 и широко распространившимися вариантами Омикрон BA.2.12.1, BA.4, BA.5, и BA.2.75 (Кентавр), характеризующимися еще более выраженной способностью избегать иммунного ответа нейтрализующих антител, выработанных на предыдущие штаммы [4–6]. Несмотря на то, что количество госпитализаций и летальность при инфекции штаммами Омикрон существенно ниже, чем при варианте Дельта (B.1.617.2), многократно возросшее общее количество заболевших, в том числе среди ранее переболевших другими штаммами SARS-CoV-2 и вакцинированных всеми существующими видами вакцин, не может не вызывать опасения.

Совершенно очевидная до возникновения варианта Омикрон стратегия вакцинации и ревакцинации позволила свести на нет волну пандемии, вызванную наиболее патогенным и летальным вариантом Дельта [7]. С появлением штаммов Омикрона, эффективно избегающих вакцинальный иммунитет, стратегия регулярной ревакцинации, на первый взгляд, перестала быть столь очевидной [8], даже несмотря на то, что метаанализ показал отсутствие аллергических реакций в ответ на повторные вакцинации [9].

Вакцинация мРНК и аденовирусными вакцинами защищает от тяжелого течения SARS-CoV-2, однако очевидных данных по защите от бессимптомного или малосимптомного заражения SARS-CoV-2 не получено ни в случае заражения вариантом Дельта, ни тем более Омикрон [10]. Это связано

прежде всего с тем, что существующий вакцинальный иммунитет не является стерилизующим (т.е. не предотвращает заражение и распространение вируса). Вспышка пандемии с заражением и распространением инфекции среди вакцинированных впервые зарегистрирована при появлении варианта Дельта летом 2021 года [11]. Почти 100% покрытие вакцинацией в Европе и США не предотвратило очередную волну, обусловленную появлением Омикрона, что говорит прежде всего о приобретенной им способности избегать вируснейтрализации антителами к S-белку. При этом заболевание в подавляющем большинстве случаев протекало бессимптомно или малосимптомно, что обычно связывают с наличием иммунитета у подавляющего большинства заболевших, предотвращающего тяжелое течение с системным поражением легких и других органов [1]. Вместе с тем сам факт столь гигантской вспышки подтвердил еще раз, что системный иммунный ответ на SARS-CoV-2 (как поствакцинальный, так и реконвалесцентный) не является стерилизующим, и люди с гуморальным иммунитетом точно так же распространяют вирус, как и наивные в отношении новых вариантов вируса пациенты [12].

Высокая инфекционность и крайне низкая эффективность иммунной защиты против новых штаммов Омикрона не может не внушать опасения, несмотря на то, что частота тяжелого течения заболевания значительно уменьшилась. Опасения прежде всего связаны с возможностью появления на базе существующих высоковирулентных вариантов новых штаммов, характеризующихся повышенной патогенностью. Кроме того, сравнительно низкая доля различных тяжелых постковидных осложнений, связанных, в частности, с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, может превратиться в значимое абсолютное число при большом количестве заболевших по всему миру. Постковидный синдром, или так называемый long-COVID, характеризуется длящимися в течение нескольких месяцев психоневрологическими, вегетативными, легочными, сосудистыми, эндокринными, иммунными и другими нарушениями [13–17], и наряду с увеличением количества переболевших становится актуальной медико-социальной проблемой. Все эти опасения требуют более современной стратегии создания и поддержания иммунной защиты от новых штаммов SARS-CoV-2.

Цель данной работы — проанализировать современные исследования противовирусного имму-

нитета к новым штаммам SARS-CoV-2 и попытаться выработать рациональную стратегию создания и поддержания иммунитета к варианту Омикрон и новым, еще не возникшим вариантам.

ФИЛОГЕНЕЗ НОВЫХ ШТАММОВ SARS-CoV-2

К концу 2021 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяла пять вариантов, или кладов (филогенетических групп), SARS-CoV-2, «вызывающих обеспокоенность» (variants-of-concern, VOC) (WHO, 2022): Альфа (B.1.1.7 согласно классификации PANGO¹ [18], или клада 20I согласно классификации Nextstrain² [19]), Бета (B.1.351; клада 20H), Гамма (P.1; клада 20J), Дельта (B.1.617.2, AY; клады 21I и 21J) и Омикрон (B.1.1.529, BA.1-5; клады 21K, 22C, 22B); табл. 1 [20].

К началу 2022 года наиболее вирулентный и летальный вариант SARS-CoV-2 B.1.617.2 Дельта, господствующий в мире весь 2021 год, был практически полностью вытеснен новым вариантом BA.1.1.529 Омикрон (клада 21K); рис. 1. Затем, к середине 2022 года, BA.1 уступил место BA.2 (клада 21L) и потом BA.4/5 (клады 22A и 22B), последовательно возникшим в Южно-Африканской Республике (ЮАР) и распространившимся в остальных странах одновременно с вариантом BA.2.12.1 (клада 22C), возникшим в США. По состоянию на конец августа — начало сентября 2022 года Омикрон BA.5 (клада 22B) является наиболее распространенным штаммом во всем мире [1, 8]; рис. 1. Именно BA.5 наряду с вариантами BA.2.12.1 и BA.4 и некоторыми другими производными варианта BA.2, стали причиной шестой волны заболеваемости COVID-19 в России, которая, по данным на 21 сентября 2022 года, дает официальный прирост более 50 000 заболевших в день.

В июле 2022 года в мире начал распространяться новый штамм Омикрона — BA.2.75, получивший название «Кентавр» вследствие того, что в нем объединились полезные мутации вариантов BA1/2 и BA4/5. Впервые обнаруженный в Индии, этот штамм показал более высокую динамику распространения, чем BA.5 и другие филогенетические потомки штамма BA.2. В настоящее время BA.2.75 Кентавр стремительно распространяется по всему миру и, возможно, станет причиной очередной волны роста заболеваемости [4–6].

¹ Режим доступа: <https://cov-lineages.org>

² Режим доступа: <https://nextstrain.org>

Таблица 1 / Table 1

Характеристика основных вариантов SARS-CoV-2, вызывавших значимую заболеваемость во время пандемии /

Characteristics of the main variants of SARS-CoV-2 that caused significant morbidity during the pandemic

| Название по ВОЗ | Номенклатура | | Страна возникновения | Дата возникновения | Мутации в S-белке |
|-------------------------|--------------|-------------------|----------------------|--------------------|--|
| | PANGO | NextStrain | | | |
| Ни-1 (Уханьский изолят) | - | 19A | Китай | Ноябрь 2019 | - |
| - | B | 20 | - | - | D614G |
| - | B.1 | 20A | - | - | D614G |
| - | B.1 | 20B | - | - | D614G |
| Альфа | B.1.1.7 | 20I | Великобритания | Сентябрь 2020 | D614G, 69/70del, 144/5del, P618H, T716I, N601Y, S982A, A570D, D1118H |
| Бета | B.1.351 | 20H | ЮАР | Май 2020 | D614G, L18F, D80A, D215G, 242-4del, R246I, K417N, E485K, N501Y, A701V |
| Гамма | P.1 | 20J | Бразилия | Ноябрь 2020 | D614G, L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E485K, N501Y, H655Y, T1027I, V1116F |
| Дельта | B.1.617.2 | 21I, 21J (Дельта) | Индия | Октябрь 2020 | D614G, T19R, E156G, F157-, R158-, L452R, T478K, P681R, D950N |
| Омикрон | BA.1 | 21K (Омикрон) | ЮАР | Ноябрь 2021 | A67V, H69-, V70-, T95I, G142D, V143-, Y144-, Y145-, N211-, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F |
| Омикрон | BA.2 | 21L (Омикрон) | ЮАР | Ноябрь 2021 | T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K |
| Омикрон | BA.2.12.1 | 22C (Омикрон) | США/ Канада | Декабрь 2021 | T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K |
| Омикрон | BA.3 | 22K (Омикрон) | ЮАР | Ноябрь 2021 | A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K |
| Омикрон | BA.4 | 22A (Омикрон) | ЮАР | Январь 2022 | T19I, L24del, L24del, P25del, P25del, P25del, P26del, P26del, P26del, A27S, H69del, V70del, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, R452K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K |

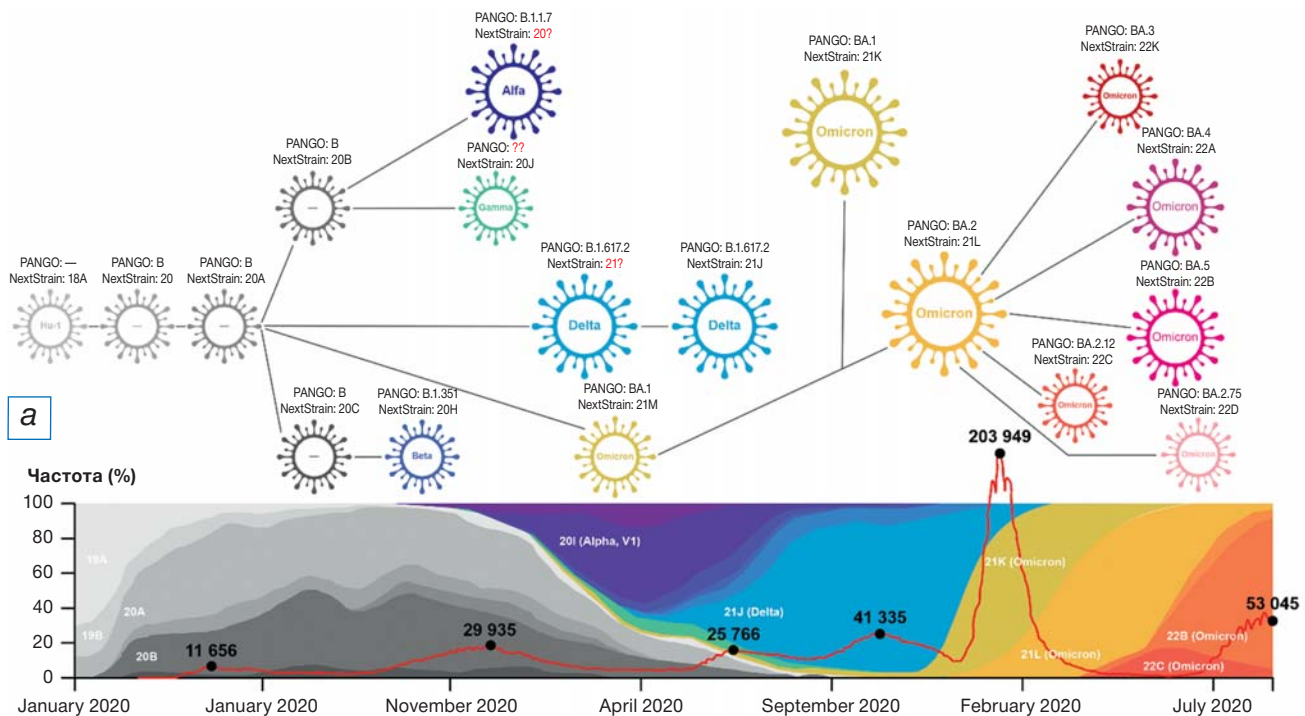
Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
?????

| Название по ВОЗ | Номенклатура | | Страна возникновения | Дата возникновения | Мутации в S-белке |
|-----------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------|--|
| | PANGO | NextStrain | | | |
| Омикрон | BA.5 | 22B (Омикрон) | ЮАР | Январь 2022 | T19I, L24del, L24del, P25del, P25del, P25del, P26del, P26del, P26del, A27S, H69del, V70del, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, R452K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K |
| Омикрон | BA.2.75 | 22D (Омикрон) | Индия | Июнь 2022 | T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, R493Q, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K |

Примечание. Переработано из [20]. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ЮАР — Южно-Африканская Республика.

Note: Revised from [20]. ВОЗ — World Health Organization; ЮАР — Republic of South Africa.



просьба сверить с исходником!

Рис. 1. Эволюция новых вариантов SARS-CoV-2, наложенная на «волны» пандемии: а — филогенез «вариантов, вызывающих озабоченность»; б — гистограмма частоты заболеваемости различными вариантами SARS-CoV-2 в Европе (по данным Gissad, <https://gisaid.org/>) на фоне кривой заболеваемости в России (по данным www.yandex.ru). Цифрами обозначен суточный прирост заболевших на пиках (по официальным данным).

Fig. 1. Evolution of new variants of SARS-CoV-2 superimposed on the “waves” of the pandemic: а — phylogeny of “variants of concern”; б — histogram of incidence rates of various variants of SARS-CoV-2 in Europe (according to Gissad, <https://gisaid.org/>) against the background of the morbidity curve in Russia (according to www.yandex.ru). The figures indicate the daily increase in cases at peaks according to official data.

Новые штаммы SARS-CoV-2 оценивают по эффективности распространения в человеческой популяции (заразность заболевания характеризуется так называемый индекс репродукции (R_0), определяемый как количество индивидуумов, которые будут заражены, одним типичным заболевшим), а также по способности избегать гуморального противовирусного иммунитета и патогенности. Последние свойства напрямую обусловлены аминокислотными заменами в S-белке, модифицирующими аффинность рецепторсвязывающего домена к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на клетках мишенях и определяющими динамику взаимодействия с вируснейтрализующими антителами.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ S-БЕЛКА У НОВЫХ ВАРИАНТОВ SARS-CoV-2

Фенотип и инфекционность новых вариантов SARS-CoV-2 определяется строением и функциональными свойствами S-белка. Точно так же, как и у других бета-коронавирусов, S-белок SARS-CoV-2 состоит из двух основных доменов — рецепторсвязывающего (receptor-binding domain, RBD) и N-концевого (N-terminal domain, NTD) [21, 22]. RBD непосредственно взаимодействует с ACE2 и обеспечивает проникновение вируса в клетки-мишени, вследствие чего до сих пор считается основной мишенью для вируснейтрализующих антител, блокирующих вход вируса в клетку [23]. Вместе с тем NTD является наиболее иммуногенным доменом S-белка, и существуют данные о том, что антитела, распознающие NTD, также могут быть вируснейтрализующими [24].

В отличие от варианта Дельта, имеющего 7–10 мутаций в S-белке, варианты Омикрона BA.1 и BA.2 имеют 37 и 31 мутацию в S-белке соответственно [3] (см. табл. 1). Оба варианта Омикрона (BA.1 и BA.2) с высокой аффинностью связывают ACE2-рецептор мыши. В противоположность этому дикий (Уханьский) вариант SARS-CoV-2 связывается с ACE2 человека и кошки, но не мыши. В связи с этим возникла гипотеза происхождения варианта Омикрон путем эволюции со сменой хозяина: человек–кошка–мышь–человек [2].

Несмотря на то, что S-тример варианта Омикрон вследствие многочисленных мутаций приобрел повышенную аффинность к ACE2, по сравнению с Дельтой, и для защиты от него требуется существенно более высокая концентрация вирус-

нейтрализующих антител (достигаемая, в частности, трехкратной иммунизацией мРНК-вакциной или сочетанием иммунитета реконвалесцентов с бустерной иммунизацией [16]), количество тяжелых случаев, требующих госпитализации, снизилось более чем в 2 раза в начале новой волны, а риск летального исхода — еще в большей степени [25]. В культуре клеток назального эпителия репликация вариантов Омикрона и Дельта была сопоставима, однако в альвеолоцитах и эпителии кишечника Омикрон показал меньший уровень репликации, чем вариант Дельта, и при этом не коррелирующий с уровнем экспрессии протеазы TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) [16]. Таким образом, приобретенный Омикроном альтернативный способ проникновения в клетку, не связанный с активностью TMPRSS2, характеризуется меньшей эффективностью и, возможно, лежит в основе меньшей патогенности и летальности нового варианта SARS-CoV-2.

Вариант BA.2, полностью заместивший к концу марта 2022 года вариант BA.1 (см. рис. 1), по степени сродства S-белка к ACE2 превосходит Уханьский вариант в 11 раз, а материнский BA.1 — почти в 2 раза [1]. Структурные исследования показали, что при взаимодействии S-тримера BA.2 с ACE2 человека все три RBD преимущественно находятся в открытой Up-конформации, что многократно усиливает эффективность эквимолярного (3:3) связывания с ACE2 и, таким образом, значительно увеличивает трансмиссивность этого штамма.

Некоторые опубликованные сиквенсы нового варианта Омикрон BA.2.75 — Кентавр — несут мутацию L452R, обнаруженную у BA.5, которую связывают с возможностью реинфекции пациентов, что не может не вызывать настороженности. В исследовании Y. Cao и соавт. [4], и в нескольких других новейших исследованиях, опубликованных в августе 2022 года в виде препринтов на сервисе bioRxiv, исследовали возможные механизмы повышенной вирулентности и избегания иммунного ответа штамма BA.2.75 [4, 5].

По сравнению с BA.2 S-тример BA.2.75 несет 9 дополнительных мутаций, 5 из которых (K147E, W152R, F157L, I210V и G257S) находятся в NTD, а оставшиеся 4 (D339H, G446S, N460K и R493Q) — в RBD [4–6] (см. табл. 1).

Среди последних мутаций в варианте BA.1 появилась G446S, а R493Q-реверсия наблюдается в сиквенсах штаммов BA.4/BA.5. Мутации N460K и D339H ранее не обнаруживались в превалиру-

ющих вариантах, и их функция пока неизвестна. Настораживающим моментом является то, что ВА.2.75 в Индии характеризуется более эффективным распространением, по сравнению с новыми штаммами Омикрона ВА.2.38 (ВА.2+N417T), ВА.2.76 (ВА.2+R346T+Y248N) и ВА.5 [4]. Увеличенная трансмиссивность ВА.2.75 позволяет предполагать, что этот вариант может стать преобладающим после глобальной волны, обусловленной штаммами ВА.4/ВА.5.

Было показано, что вариант ВА.2.75 обладает значительно более высоким сродством к ACE2 по сравнению с ВА.5. Кроме того, шип ВА.2.75 показывает уменьшенную термостабильность и предпочтительную Up-конформацию RBD в кислых условиях, что, вероятно, способствует повышенному эндосомальному входу вируса в клетку в условиях ацидоза. Биоинформатический анализ S-белка ВА.2.75 показал, что его RBD домен обладает большим (более чем в 3000 раз) сродством к ACE2 по сравнению с В.1.1.7 (Альфа) [26]. Такая высокая аффинность RBD ВА.2.75 к ACE2 позволяет предполагать возможность развития ангиотензиновой «интоксикации» при блокировании ACE2 S-белком SARS-CoV-2 [27].

Омикрон ВА.2.75 в меньшей степени, чем ВА.4/ВА.5, избегает нейтрализации плазмой реконвалесцентов после Омикрона ВА.1/ВА.2, однако существенно выше избегает нейтрализации плазмой реконвалесцентов после штамма Дельта. Плазма реконвалесцентов после инфекции ВА.5 также значительно слабее нейтрализует ВА.2.75, чем, собственно, ВА.5 [4]. Эти данные суммарно свидетельствуют о том, что штамм ВА.2.75 Кентавр может вызвать существенный прирост заболеваемости COVID-19 в ближайшее время. С другой стороны, на коллекции сывороток крови европейцев ВА.2.75 не показал более значительного, чем доминирующий сейчас в Европе ВА.5, избегания иммунного ответа [5], что может свидетельствовать о том, что следующая волна в большей степени затронет страны третьего мира.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА НОВЫЕ ВАРИАНТЫ SARS-CoV-2

Все эпидемически значимые варианты Омикрона, такие как ВА.1 [28, 29], ВА.2 [30, 31], ВА.4/ВА.5 [32–34] и ВА.2.75 [4, 5], характеризуются выраженной резистентностью к нейтрализующим антителам, полученным в результате вакцинации или инфекции предыдущим вари-

антом SARS-CoV-2, а также к терапевтическим моноклональным антителам, полученным во время волны Дельта. Точно так же, как вариант Омикрон ВА.1 в результате большого количества аминокислотных замен в S-белке приобрел возможность избежать иммунного ответа, полученного в результате инфекции вариантом Дельта, так и последующие варианты приобрели способность уклоняться от вируснейтрализующих антител, выработанных на предыдущие штаммы. В частности, ВА.2 устойчив к нейтрализующим антителам, выработанным на ВА.1 [35–37], ВА.5 избегает нейтрализации антителами из сывороток, полученных в результате вспышки ВА.1 [34] и ВА.2 [38], а возникший в числе последних VOC новый индийский вариант ВА.2.75 Кентавр, судя по всему, успешно избегает нейтрализации антителами против S-белка ВА.5 [4, 5].

Помимо способности новых штаммов избегать гуморального и клеточного иммунного ответа, причиной повторных заболеваний COVID-19 является естественное угасание иммунитета после перенесенного заболевания или после вакцинации и падение титра вируснейтрализующих антител. Способность новых штаммов к избеганию антительного ответа в данном аспекте имеет количественный эквивалент: это тот минимальный титр вируснейтрализующих антител, обеспечивающий защиту от заражения. Чем более выражена способность к избеганию иммунного ответа, тем этот титр должен быть выше. В частности, для нейтрализации варианта Бета требуется в 6 раз более высокий титр вируснейтрализующих антител, чем для дикого уханьского варианта и варианта Альфа [39] и т.д. с последующими вариантами.

Исследования гуморального иммунитета при инфекции SARS-CoV-2 показали, что уровень сывороточных антител обычно драматически снижается в течение 4–6 мес, однако остается детектируемым по меньшей мере до 11 мес после заболевания [40]. Титр антител к S-белку коррелирует с частотой S-специфических плазматических клеток в аспирате костного мозга, находящихся в состоянии покоя. Таким образом, было показано наличие долгоживущих плазматических клеток LLPC (long-lived plasma cells) и S-специфических В-клеток памяти после перенесенного ковида. Длительность гуморального иммунного ответа определяется количеством и продолжительностью жизни В-клеток памяти и LLPC в костном мозге [41].

РАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗАЩИТНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ SARS-CoV-2: ЭНДОНАЗАЛЬНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ

Все зарегистрированные в настоящее время вакцины против SARS-CoV-2 вводятся внутримышечно. Вместе с тем входными воротами SARS-CoV-2 являются слизистые оболочки верхних и нижних дыхательных путей, поэтому для защитного иммунитета очень большое значение имеет локальный мукозальный иммунный ответ [42–45]. Альтернативным неинвазивным способом иммунизации является интраназальная вакцинация, которая в настоящее время активно исследуется на предмет возможности формирования стерилизующего мукозального иммунного ответа при COVID-19 [44, 46]. В данный момент ряд новых интраназальных вакцинных препаратов проходит доклинические и клинические испытания I–III фазы (табл. 2).

Наиболее перспективные результаты показывают интраназальные вакцины на основе аденовирусов, вероятно, вследствие того, что входными воротами аденовирусов являются слизистые оболочки, и сами по себе вирусные частицы могут служить естественными адъювантами при интраназальной иммунизации. В проходящих в настоящее время клинических испытаниях вакцинных препаратов в качестве носителя используются два аденовирусных вектора: на основе аденовируса 5-го серотипа — Ad5 (AdCOVID [51], Ad5-nCoV [49, 50], Sputnik V [53]) и на основе аденовируса

шимпанзе — ChAd (AZD1222 [47], ChAd-SARS-CoV-2-S [48], BBV154 [52]).

В доклинических исследованиях аденовирусных вакцин на основе Ad5 и ChAd при интраназальном введении показана их способность вызывать стойкий системный и локальный мукозальный иммунитет, характеризующийся высокими титрами секреторных анти-RBD IgA и сывороточных вируснейтрализующих антител, повышением уровня специфических CD4+ Т-клеток и CD8+ цитотоксических клеток, а также повышением уровня цитокинов Th1 клеток [48, 51, 52, 61]. Показано также, что интраназальная бустерная вакцинация после внутримышечной вакцинации приводит к выработке стойкого иммунитета против новых штаммов SARS-CoV-2, увеличению специфических Т- и В-клеток, в том числе в секрете слизистых оболочек [44, 45].

Клинические испытания безопасности и эффективности аденовирусных вакцин I/II фазы в настоящее время проводятся в США, Великобритании, Индии и России (см. табл. 2). Российская интраназальная вакцина разрабатывается на основе второго компонента (Ad5) зарегистрированной вакцины Sputnik V в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи [53].

Альтернативой аденовирусным вакцинам могут служить различные варианты аттенуированных вирусных вакцин (см. табл. 2). Аттенуированная живая вакцина, в частности, была получена путем пассирования SARS-CoV-2 в клетках Vero при температуре, сниженной с 37°C до 22°C. Однократное введение такой вакцины гуманизированным мышам

Таблица 2 / Table 2

Интраназальные вакцины против SARS-CoV-2, проходящие доклинические и клинические испытания / Intranasal vaccines against SARS-CoV-2 undergoing preclinical and clinical trials

| Название вакцинного кандидата | Основа вакцинного препарата | Разработчик | Фаза КИ | Идентификатор КИ | Источник |
|--|--|--|---------|----------------------------|----------|
| <i>Вакцины на основе рекомбинантных аденовирусов</i> | | | | | |
| AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) | Рекомбинантный вирусный вектор ChAd, экспрессирующий S-белок | Imperial College London, University of Oxford AstraZeneca (Великобритания) | I | NCT05007275 NCT04816019 | [47] |
| ChAd-SARS-CoV-2-S | Рекомбинантный вирусный вектор ChAd, экспрессирующий стабилизированный S-белок | Washington University School of Medicine (США) | I | NCT04751682 | [48] |
| Ad5-nCoV | Рекомбинантный вирусный вектор Ad5, экспрессирующий RBD-домен S-белка | CanSino Biologics Inc. совместно с Beijing Institute of Biotechnology (Китай) | I/II | NCT04840992 | [49, 50] |

Таблица 2 / Table 2

Продолжение /
?????

| Название вакцинного кандидата | Основа вакцинного препарата | Разработчик | Фаза КИ | Идентификатор КИ | Источник |
|--|--|--|---------|----------------------------|----------|
| AdCOVID | Рекомбинантный вирусный вектор Ad5, экспрессирующий RBD-домен S-белка | Altimmune, Inc. (США) | I | NCT04679909 | [51] |
| BBV154 | Рекомбинантный вирусный вектор ChAd, экспрессирующий стабилизированный S-белок | Bharat Biotech International Limited (Индия) | III | NCT05522335 | [52] |
| Gam-COVID-Vac (Sputnik) | Рекомбинантный вирусный вектор Ad5, экспрессирующий S-белок | НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Россия) | I/II | NCT05248373 | [53] |
| <i>Вакцины на основе аттенуированных вирусов</i> | | | | | |
| COVI-VAC | Живой аттенуированный SARS-CoV-2 | CODAGENIX Inc (США) | I | NCT04619628 | [54] |
| DeINS1-NCov-RBD LAIV | Живой аттенуированный SARS-CoV-2 | Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise совместно с Hong Kong University (Китай) | I | NCT04809389 | [55] |
| MV-014-212 | Живая аттенуированная вакцина на основе респираторного синцитиального вируса (RSV), экспрессирующего S-белок SARS-CoV-2 | Meissa Vaccines, Inc. (США) | I | NCT04798001 | [56] |
| ACM-001 | Белковая субъединичная вакцина (АСМ-СрG) на основе S-белка из штамма B.1.351 и адьюванта СрG7909, упакованных в искусственную клеточную мембрану | ACM Biolabs (Сингапур) | I | NCT05385991 | [57] |
| CROWNase | Фермент, разрушающий оболочку S-белка SARS-CoV-2 | Illinois Institute of Technology (США) | - | Доклиническое исследование | [58] |
| CovOMV | Везикулы из наружной мембраны <i>Neisseria meningitidis</i> (OMVs), смешанные с рекомбинантным S-белком | Intravacc (Нидерланды) | - | Доклиническое исследование | [59] |
| STINGa- | S-тример в составе ПЭГилированных липосом | AuraVax Therapeutics (США) | - | Доклиническое исследование | [60] |

Примечание. Переработано и дополнено из [44]. КИ — клиническое исследование; ChAd — аденовирус шимпанзе; Ad5 — аденовирус 5-го серотипа.

Note: Revised and supplemented from [44]. КИ — clinical study; ChAd — chimpanzee adenovirus; Ad5 — adenovirus 5 serotype.

K18-hACE2, у которых SARS-CoV-2 вызывает летальную инфекцию, делало их нечувствительными к заражению вследствие выраженного В- и Т-клеточного иммунного ответа и высокого титра секретируемых IgA [62]. Преимуществом живой аттенуированной эндоназальной вакцины на основе SARS-CoV-2 является поликлональный иммунный ответ на все антигены вируса, способный более эффективно активировать Т-клеточный иммунитет.

Выработка Т-клеточного иммунного ответа — еще одна перспективная стратегия приобретения длительного, охватывающего разные варианты SARS-CoV-2 иммунитета. Для реализации Т-клеточного ответа не меньше, чем пептидные эпитопы S-белка, а может быть и большее значение могут иметь консервативные пептидные эпитопы нуклеокапсида (N-протеина), поскольку последний, судя по всему, является наиболее иммуногенным антигеном SARS-CoV-2. На мышах BALB/c показано, что интраназальная иммунизация рекомбинантным аденовирусом 5-го серотипа, экспрессирующим N-белок SARS-CoV-2, сопровождается значительной активацией Т-клеточного ответа в бронхоальвеолярном дереве. Более того, после такой интраназальной иммунизации специфические CD4+ Т-клетки обнаруживались в селезенке, что наряду с увеличением титра специфических антител свидетельствовало о запуске системного гуморального иммунного ответа [63].

Наряду с аденовирусными векторами и аттенуированными вакцинными препаратами активно разрабатываются новые платформы для вакцин на основе нанотехнологий. В доклинических исследованиях испытываются липосомальные наноконъюгаты [57, 60], в том числе с shRNA [64], различные органические наночастицы, например наночастицы на основе ацетата инулина — растительного полимера, способного активировать рецептор TLR4 [65], или наночастицы из хитозана, конъюгированного с RBD, что существенно повышает его иммуногенность по сравнению с растворимым RBD [66], везикулы на основе бактериальных мембран [59] и другие подходы, активирующие иммунный ответ.

Ключевую роль в локальном гуморальном и клеточном иммунном ответе на слизистых оболочках бронхолегочного дерева играют цитокины из провоспалительного суперсемейства TNF (tumor necrosis factor): фактор активации В-клеток BAFF (B-cell activation factor) и индуцирующий пролиферацию лиганд A APRIL (A proliferation-inducing ligand), а также хемокины CXCL13, CCL19 и CCL21, индуцирующие локальный ответ Т- и В-клеток

в лимфоидной ткани бронхов [43]. Предполагается, что добавление последовательностей BAFF/APRIL и/или перечисленных хемокинов в состав новых поливалентных назальных вакцин также может существенно увеличить эффективность мукозального иммунного ответа.

Отдельное направление составляет разработка поливалентных назальных вакцин нового поколения. Так, тривалентная вакцина, включающая последовательности S1-домена (RBD+NTD) S-белка, полноразмерного нуклеокапсидного белка и фрагмента nsp12 (PHK-зависимая PHK-полимераза, RdRp), была создана на базе аденовирусных векторов Ad5 и ChAd68 [67]. S1-домен в конструкции был слит с трансмембранным доменом G-белка вируса везикулярного стоматита, обеспечивающего тримеризацию и экзосомальное таргетирование [68] для лучшего иммунного ответа. Полноразмерный N-белок, наиболее богатый Т-клеточными пептидными эпитопами, равно как и выбранный фрагмент RdRp, проявляющий, согласно биоинформатическому анализу, наибольшее сродство к Т-клеточным рецепторам, были включены в состав вакцины для активации клеточного иммунитета. Было показано, что интраназальная (но не внутримышечная) иммунизация одной дозой такой тривалентной вакцины приводит к формированию защитного мукозального иммунитета как против варианта В.1.1.7, так и против В.1.351 VOC [67]. Таким образом, интраназальная иммунизация мультивалентными вакцинами нового поколения может быть эффективной будущей стратегией вакцинации против COVID-19.

РЕАЛЬНО ЛИ СОЗДАНИЕ СТЕРИЛИЗУЮЩЕГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ НОВЫХ ШТАММОВ?

Задавшись целью изучить мукозальный иммунитет к новым штаммам SARS-CoV-2 у человека, J. Tang и соавт. [69] оценивали S-специфические суммарные и вируснейтрализующие антитела, а также В- и Т-клеточный иммунный ответ в бронхоальвеолярных лаважах и в крови вакцинированных мРНК-вакцинами и у переболевших COVID-19. Обнаружено, что у вакцинированных пациентов уровни нейтрализующих антител против штамма В (D614G), штамма Дельта (В.1.617.2) и Омикрон ВА.1.1 в бронхоальвеолярном лаваже были существенно ниже, по сравнению с аналогичными у переболевших COVID-19, несмотря на сопоставимую вируснейтрализующую активность крови [69]. Примечательно, что вакцинация мРНК-вакцинами

индуцировала циркулирующий S-специфический В- и Т-клеточный иммунитет, но в отличие от реконвалесцентов COVID-19 эти ответы отсутствовали в бронхоальвеолярном лаваже вакцинированных лиц. Используя модель иммунизации мышей, авторы продемонстрировали, что системная вакцинация мРНК вызывает слабый мукозальный иммунитет, особенно против штамма Омикрон BA.1.1. Комбинация системной вакцинации мРНК с эндоназальной иммунизацией псевдотипированным S-аденовирусом индуцировала выработку мукозальных вируснейтрализующих антител не только против штамма Дельта, но и против Омикрон BA.1.1, и многократно снижала вирусную нагрузку у экспериментальных животных. Таким образом, в рациональной стратегии выработки противовирусного иммунитета к новым штаммам SARS-CoV-2 ключевое положение могут занять эндоназальные вакцины, создающие стерилизующий иммунитет в дыхательных путях против SARS-CoV-2, включая последние варианты Омикрона и новые потенциально опасные штаммы [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые варианты SARS-CoV-2, характеризующиеся высокой заразностью и способностью уклоняться от вируснейтрализующих антител, требуют новой стратегии противовирусной защиты. Такой стратегией может стать активация мукозального иммунного ответа бронхоальвеолярного дерева путем интраназальной и/или ингаляционной иммунизации векторными вакцинами наряду с разработкой мультвалентных вакцин нового поколения, активирующих специфические В- и Т-клетки и способствующих выработке широко нейтрализующих секреторных антител, обеспечивающих стерильный иммунитет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.П. Баклашев — концепция обзора, подбор литературы, написание и редактирование текста; Г.М. Юсубалиева, М.В. Бычинин — подбор литературы, написание и редактирование текста; С.М. Юсубалиева — подбор литературы, редактирование текста, подготовка таблиц; В.А. Кальсин — подбор литературы, редактирование текста; А.В. Троицкий — общее руководство, редактирование текста.

Author contribution. V.P. Baklaushv — the concept of the review, searching of literature, writing and manuscript editing; G.M. Yusubalieva, M.V. Bychinin — searching of literature, manuscript writing and editing; S.M. Yusubalieva — searching of literature, manuscript

editing, preparation of tables; V.A. Kalsin — searching of literature, manuscript editing; A.V. Troitskiy — general guidance, manuscript editing.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2021-1086, договор № РФ----193021X0015, 15.ИП.21.0015).

Funding source. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (contract No. 075-15-2021-1086, Contract No. RF----193021X0015, 15.IP.21.0015).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. This study was not supported by any external sources of funding.

Благодарности. Авторы признательны А.В. Петрову за помощь в подготовке рисунка.

Acknowledgements. The authors are grateful to A.V. Petrov for preparing the drawing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xu Y, Wu C, Cao X, et al. Structural and biochemical mechanism for increased infectivity and immune evasion of Omicron BA.2 variant compared to BA.1 and their possible mouse origins. *Cell Res.* 2022;32(7):609–620. doi: 10.1038/s41422-022-00672-4
- Sun Y, Lin W, Dong W, Xu J. Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Biosaf Biosecur.* 2022; 4(1):33–37. doi: 10.1016/j.jobbb.2021.12.001
- Li Q, Zhang M, Liang Z, et al. Antigenicity comparison of SARS-CoV-2 Omicron sublineages with other variants contained multiple mutations in RBD. *MedComm.* 2022;3(2):e130. doi: 10.1002/mco2.130
- Cao Y, Song W, Wang L, et al. Characterizations of enhanced infectivity and antibody evasion of Omicron BA.2.75. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.07.18.500332
- Sheward DJ, Kim C, Fischbach J, et al. Evasion of neutralizing antibodies by Omicron sublineage BA.2.75. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.07.19.500716
- Saito A, Tamura T, Zahradnik J, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.08.07.503115
- Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):245–256. doi: 10.1038/s41577-021-00522-1
- Liu SL, Iketani Y, Guo JF, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature.* 2022; 602(7898):676–681. doi: 10.1038/s41586-021-04388-0
- Chu DK, Abrams EM, Golden DB, et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2022;182(4):376–385. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8515
- Gupta RK, Topol EJ. COVID-19 vaccine breakthrough infections. *Science.* 2021;374(6575):1561–1562. doi: 10.1126/science.abl8487
- Siddle KJ, Krasilnikova LA, Moreno GK, et al. Transmission from vaccinated individuals in a large SARS-CoV-2 Delta variant outbreak. *Cell.* 2022;185(3):485–492.e10. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.027

12. Mostaghimi D, Valdez CN, Larson HT, et al. Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):e52–e58. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00472-2
13. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // *Клиническая практика.* 2020. Т. 11, № 2. С. 60–80. [Belopasov VV, Yashu Y, Samoylova EM, Baklaushev VP. Lesion of the nervous system in COVID-19. *J Clin Pract.* 2020;11(2):60–80. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34851
14. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // *Клиническая практика.* 2021. Т. 12, № 2. С. 69–82. [Belopasov VV, Zhuravleva EN, Nugmanova NP, Abdrashitova AT. Postcovid neurological syndromes. *J Clin Pract.* 2021;12(2):69–82. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract71137
15. Mehndru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
16. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IA, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706–714. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x
17. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022; 322(1):C1–C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
18. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020;5(11):1403–1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5
19. Hadfield J, Megill C, Bell SM, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics.* 2018;34(23):4121–4123. doi: 10.1093/bioinformatics/bty407
20. BV-BRC [Internet]. SARS-COV-2 variants and lineages of concern. Available from: <https://www.bv-brc.org/view/VariantLineage/>. Accessed: 15.06.2022.
21. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):409–424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0
22. Mittal A, Khattri A, Verma V. Structural and antigenic variations in the spike protein of emerging SARS-CoV-2 variants. *PLoS Pathog.* 2022;18(2):e1010260. doi: 10.1371/journal.ppat.1010260
23. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(1): 3–20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x
24. Cerutti G, Guo Y, Zhou T, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):819–833. e817. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.005
25. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2022;399(10332):1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
26. Zappa M, Verdecchia P, Angeli F. Knowing the new Omicron BA.2.75 variant (‘Centaurus’): a simulation study. *Eur J Intern Med.* 2022;S0953-6205(22)00286-2. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.009
27. Sfera A, Osorio C, Jafri N, et al. Intoxication with endogenous angiotensin II: a COVID-19 hypothesis. *Front Immunol.* 2020; 11:1472. doi: 10.3389/fimmu.2020.01472
28. Cele A, Jackson L, Khoury DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature.* 2021;602(7898):654–656. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1
29. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell.* 2022;185(3):467–484.e415. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.046
30. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med.* 2022;28(6):1297–1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5
31. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1475–1477. doi: 10.1056/NEJMc2201933
32. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1117–1118. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00422-4
33. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by omicron infection. *Nature.* 2022; 608(7923):593–602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y
34. Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell.* 2022;185(14):2422–2433.e13. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.005
35. Medits I, Springer DN, Graninger M, et al. Different neutralization profiles after primary SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Infections. *Front Immunol.* 2022;13:946318. doi: 10.3389/fimmu.2022.946318
36. Qu P, Faraone J, Evans JP, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants. *N Engl J Med.* 2022;386(26):2526–2528. doi: 10.1056/NEJMc2206725
37. Yamasoba D, Kimura I, Nasser H, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron BA.2 spike. *Cell.* 2022;185(12): 2103–2115.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.035
38. Hachmann NP, Miller J, Collier AY, et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med.* 2022;387(1):86–88. doi: 10.1056/NEJMc2206576
39. Lustig Y, Nemet I, Kliker L, et al. Neutralizing response against variants after SARS-CoV-2 infection and one dose of BNT162b2. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2453–2454. doi: 10.1056/NEJMc2104036
40. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature.* 2021;595(7867):421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
41. Nguyen DC, Lamothe PA, Woodruff MC, et al. COVID-19 and plasma cells: is there long-lived protection? *Immunol Rev.* 2022;309(1):40–63. doi: 10.1111/imr.13115
42. Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity.* 2022;55(5):749–780. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.013
43. Alturaiki W. Considerations for novel COVID-19 mucosal vaccine development. *Vaccines (Basel).* 2022;10(8):1173. doi: 10.3390/vaccines10081173
44. Dhama K, Dhawan M, Tiwari R, et al. COVID-19 intranasal vaccines: current progress, advantages, prospects, and challenges. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2045853. doi: 10.1080/21645515.2022.2045853
45. Tiboni M, Casettari L, Illum L. Nasal vaccination against SARS-CoV-2: synergistic or alternative to intramuscular vaccines? *Int J Pharm.* 2021;603:120686. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120686
46. Kumar A, Kumar A. Mucosal and transdermal vaccine delivery strategies against COVID-19. *Drug Deliv Transl Res.* 2022; 12(5):968–972. doi: 10.1007/s13346-021-01001-9
47. Van Doremalen N, Purushotham JN, Schulz JE, et al. Intranasal ChAdox1 nCov-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci Transl Med.* 2021;13(607):eabh0755. doi: 10.1126/scitranslmed.abh0755
48. Hassan AO, Shrihari S, Gorman MJ, et al. An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. *Cell Rep.* 2021;36(4):109452. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109452
49. Clinicaltrials.gov. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of Ad5-nCov for inhalation in adults 18 years of age and older. CanSino Biologics Inc., 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840992>. Accessed: 15.06.2022.
50. Wu S, Huang J, Zhang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCov) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1654–1664. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00396-0

51. King RG, Silva-Sanchez A, Peel JN, et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 and fully protects mice from lethal challenge. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(8):881. doi: 10.3390/vaccines9080881
52. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;183(1):169–184.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.026
53. Safety, tolerability and immunogenicity of Gam-COVID-Vac vaccine in a nasal spray (SPRAY). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05248373>. Accessed: 15.06.2022.
54. Safety and Immunogenicity of COVI-VAC, a live attenuated vaccine against COVID-19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619628>. Accessed: 15.06.2022.
55. A phase 1, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation and dose-expansion study to evaluate the safety and immunogenicity of DelNS1-NCov-RBD LAIV for COVID-19 in Healthy Adults. The University of Hong Kong, Hong Kong; 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04809389>. Accessed: 15.06.2022.
56. Safety and immunogenicity of an intranasal RSV vaccine expressing SARS-CoV-2 spike protein (COVID-19 Vaccine) in adults. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798001>. Accessed: 15.06.2022.
57. Lam JH, Shivhare D, Chia TW, et al. Next-generation intranasal Covid-19 vaccine: a polymersome-based protein subunit formulation that provides robust protection against multiple variants of concern and early reduction in viral load of the upper airway in the golden Syrian hamster model. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.02.12.480188
58. Illinois Institute of Technology. Promising new COVID-19 treatment in development at Illinois Tech. Available from: www.iit.edu/news/promising-new-covid-19-treatment-development-illinois-tech. Accessed: 15.06.2022.
59. Gaspar EB, Prudencio CR, De Gaspari E. Experimental studies using OMV in a new platform of SARS-CoV-2 vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(9):2965–2968. doi: 10.1080/21645515.2021.1920272
60. AuraVax Therapeutics licences intranasal vaccine adjuvant technology from Massachusetts General Hospital. Available from: www.oinpnews.com/2021/01/auravax-therapeutics-licences-intranasal-vaccine-adjuvant-technology-from-massachusetts-general-hosp. Accessed: 15.06.2022.
61. Kim E, Weisel FJ, Balmert SC, et al. A single subcutaneous or intranasal immunization with adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccine induces robust humoral and cellular immune responses in mice. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1774–1784. doi: 10.1002/eji.202149167
62. Seo SH, Jang Y. Cold-Adapted live attenuated sars-cov-2 vaccine completely protects human ace2 transgenic mice from sars-cov-2 infection. *Vaccines*. 2020;8(4):584. doi: 10.3390/vaccines8040584
63. He J, Huang JR, Zhang YL, Zhang J. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein intranasal inoculation induces local and systemic T cell responses in mice. *J Med Virol*. 2021;93(4):1923–1925. doi: 10.1002/jmv.26769
64. Acharya R. Prospective vaccination of COVID-19 using shRNA-plasmid-LDH nanoconjugate. *Med Hypotheses*. 2020;143:110084. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110084
65. Bakkari MA, Valiveti CK, Kaushik RS, Tummala H. Toll-like receptor-4 (TLR4) agonist-based intranasal nanovaccine delivery system for inducing systemic and mucosal immunity. *Mol Pharm*. 2021;18(6):2233–2241. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01256
66. Jearanaiwitayakul T, Seesen M, Chawengkirttikul R, et al. Intranasal administration of RBD nanoparticles confers induction of mucosal and systemic immunity against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2021;9(7):768. doi: 10.3390/vaccines9070768
67. Afkhami S, D'Agostino MR, Zhang A, et al. Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. *Cell*. 2022;185(5):896–915.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.005
68. Bliss CM, Parsons AJ, Nachbagauer R, et al. Targeting antigen to the surface of EVs improves the in vivo immunogenicity of human and non-human adenoviral vaccines in mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;16:108–125. doi: 10.1016/j.omtm.2019.12.003
69. Tang J, Zeng C, Cox TM, et al. Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2022;eadd4853. doi: 10.1126/sciimmunol.add4853

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н.;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Соавторы:

Юсубалиева Гаухар Маратовна, к.м.н.;

e-mail: gaukhar@gaukhar.org; eLibrary SPIN: 1559-5866;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Бычинин Михаил Владимирович, к.м.н.;

e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Юсубалиева Сауле Маратовна;

e-mail: sm_yusubalieva@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8258-8148>

Кальсин Владимир Анатольевич;

e-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.;

e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Vladimir P. Baklaushev, MD, PhD;

address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Co-authors:

Gaukhar M. Yusubalieva, MD, PhD;

e-mail: gaukhar@gaukhar.org; eLibrary SPIN: 1559-5866;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Mikhail V. Bychinin, MD, PhD;

e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Saule M. Yusubalieva;

e-mail: sm_yusubalieva@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8258-8148>

Vladimir A. Kalsin;

e-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

Aleksandr V. Troitskiy, MD, PhD;

e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>