

ВАРИАНТ OMICRON КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 И ЕГО РАЗНОВИДНОСТИ / СУБВАРИАНТЫ

С.Г. Щербак^{1, 2}, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, А.С. Голота¹, А.М. Сарана^{2, 3}, С.В. Макаренко^{1, 2}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Коронавирус SARS-CoV-2 уже три года циркулирует среди людей, заражая сотни миллионов человек. Многочисленные сообщения со всего мира свидетельствуют о том, что в настоящее время большинство инфекций вызвано различными вариантами Omicron, преобладающими над всеми ранее появившимися вариантами. Геном штамма Omicron накопил десятки мутаций, которые увеличивают приспособляемость вируса и являются причиной возникновения новых вариантов и субвариантов с повышенной контагиозностью, трансмиссивностью и способностью уклоняться от иммунного ответа. Это ставит под угрозу защиту, обеспечиваемую вакцинами, или гуморальный иммунитет, индуцированный предыдущими инфекциями. Несмотря на то, что биология SARS-CoV-2 хорошо изучена, его способность инфицировать, размножаться и распространяться среди населения зависит от конкретного иммунного контекста в разные периоды пандемии. Предполагается, что новые варианты возникают в результате хронической инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом. Внутрелинейная рекомбинация обеспечивает вирусу фенотипические преимущества от отдалённо родственных циркулирующих вариантов. Последний из субвариантов Omicron, который получил название «Kraken» из-за беспрецедентно высокой трансмиссивности, является потомком рекомбинантной линии. Вирус непрерывно эволюционирует в направлении уклонения от вируснейтрализующих антител, поэтому ведётся постоянная работа по созданию новых более эффективных вакцин и других противовирусных средств.

Ключевые слова: коронавирус; SARS-CoV-2; Omicron; «Kraken»; мутация; контагиозность; трансмиссивность; способность уклоняться от иммунного ответа; вакцина; противовирусные средства.

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Сарана А.М., Макаренко С.В. Вариант Omicron коронавируса SARS-CoV-2 и его разновидности / субварианты. Клиническая практика. 2023;14(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract322036>

Поступила 07.04.2023

Принята 28.08.2023

Опубликована 29.09.2023

ВВЕДЕНИЕ. ЭВОЛЮЦИЯ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 27.03.2023, в мире зарегистрированы 761 402 282 подтверждённых случая COVID-19, в том числе 6 887 000 случаев смерти¹. ВОЗ классифицирует варианты коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, как варианты, вызывающие обеспокоенность (variants of concern, VOC), варианты, представляющие интерес (variants of interest, VOI), и варианты, находящиеся под наблюдением (variants under monitoring, VUM). К VOC отнесены варианты Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) и Omicron (BA.1/B.1.1.529), каждый с новым набором мутаций в вирусном геноме, изменяю-

щих патогенность, трансмиссивность, способность к уклонению от иммунитета и заболеваемость [1]. Каждый VOC стал доминирующим регионально (Alpha B.1.1.7, Beta B.1.351 и Gamma P.1 — в Европе, Южной Африке и Южной Америке соответственно) или глобально (Delta B.1.617.2/AY и Omicron BA.1/B.1.1.529, BA.2 и BA.5). Степень опасности варианта зависит от взаимодействия трёх основных факторов — трансмиссивности, способности к уклонению от иммунитета и тяжести течения инфекции (количество госпитализаций в отделения интенсивной терапии). Коронавирус SARS-CoV-2 обладает большим геномом (~30 000 нуклеотидов), что в сочетании с прерывистым характером транскрипции коронавируса привело к появлению штаммов с высокой скоростью генетической рекомбинации и возникновения точечных мутаций, инсерций

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [интернет]. Режим доступа: <https://covid19.who.int/>.

THE OMICRON STRAIN OF THE SARS-COV-2 CORONAVIRUS AND ITS VARIANTS

S.G. Shcherbak^{1,2}, D.A. Vologzhanin^{1,2}, A.S. Golota¹, A.M. Sarana^{2,3}, S.V. Makarenko^{1,2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

The SARS-CoV-2 coronavirus has been circulating among the world population for 3 years, infecting hundreds of millions of people. Numerous reports from all over the world indicate that the majority of infections are caused by the Omicron variant and its subvariants, which predominate over all the previously emerged variants. The genome of the Omicron strain has accumulated dozens of mutations that increase the virus's adaptability and cause the emergence of new variants and subvariants with the increased contagiousness, transmissibility, and ability to evade the immune response. This compromises the protection provided by vaccines or the humoral immunity induced by previous infections. Although the biology of SARS-CoV-2 is well understood, its ability to infect, replicate, and spread in a population depends on the specific immune context during different periods of the pandemic. It is assumed that new variants arise as a result of chronic infection in immunocompromised individuals. The intralineage recombination is an opportunity for the virus to gain phenotypic advantages from distantly related circulating variants. The last of the subvariants of the Omicron variant, named «Kraken» due to its unprecedentedly high transmissibility, is a descendant of the recombinant line. The virus is constantly evolving in the direction of evading immune neutralization by vaccines, therefore, a constant work is underway to develop new, more effective vaccines and other antiviral agents.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; Omicron; «Kraken»; mutation; infectivity; transmissibility; ability to evade the immune response; vaccine; antiviral agents.

For citation: Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Sarana AM, Makarenko SV. The Omicron Strain of the SARS-CoV-2 Coronavirus and Its Variants. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract322036>

Submitted 07.04.2023

Revised 28.08.2023

Published 29.09.2023

и делеций. В результате множественных мутаций, преимущественно в S(Spike)-белке вирусного шипа, возникли новые варианты с разными свойствами. Например, повышенной контагиозностью Omicron обязан мутациям S371L, G339D, S375F, S373P, K417N, N440K, S477N, G446S, E484A, T478K, Q493K, Q498R, G496S, N501Y и Y505H. Симптомы инфекции Omicron менее опасны и уровень летальности ниже, чем у других вариантов, но он более заразен и менее чувствителен к вакцинам [2].

До появления Omicron VOC возникли и развивались независимо друг от друга, и каждый из них быстро стал доминирующим на региональном или глобальном уровне. Теперь последовательные волны пандемии вызывают субварианты Omicron, который филогенетически отличается от более ранних штаммов SARS-CoV-2, включая предыдущий доминировавший вариант Delta [3]. Успех каждого VOC по сравнению с ранее доминировавшим вариантом

обеспечен генетическим изменением функциональных свойств и антигенности вируса, придающими ему способность уклоняться от гуморального иммунного ответа. Эволюция SARS-CoV-2 в контексте врождённого и популяционного иммунитета демонстрирует сложную взаимосвязь между антигенностью, трансмиссивностью и вирулентностью вируса, что имеет непредсказуемые последствия для будущей траектории COVID-19. Для общественного здравоохранения важно понять движущие силы приспособляемости SARS-CoV-2, которая зависит от факторов, определяющих его способность инфицировать, реплицироваться в клетке и распространяться в популяции [2].

ВАРИАНТ OMICRON

Эпидемиология Omicron

Вариант коронавируса SARS-CoV-2 Omicron (BA.1/B.1.1.529), который в конце ноября 2021 года

признан ВОЗ вариантом VOC, характеризуется беспрецедентно высокой скоростью распространения. Ранние данные из Южно-Африканской Республики (ЮАР) и Великобритании и последующие сообщения из других регионов мира свидетельствуют о том, что быстро распространяющийся Omicron менее опасен, чем его предшественник Delta, который доминировал в мире с середины 2021 года. Однако гипертрансмиссивность штамма Omicron привела к быстрому заполнению больниц, несмотря на снижение тяжести вызываемого им заболевания. 30 декабря 2021 года власти ЮАР объявили, что страна преодолела пик заболеваемости новым вариантом без значительного всплеска летальности. А в отчёте правительства Великобритании от 31.12.2021 говорится, что жители Англии, инфицированные Omicron, вдвое реже нуждаются в госпитализации, чем инфицированные вариантом Delta. Тем не менее наличие на момент появления Omicron иммунитета против SARS-CoV-2, который многие люди получили в результате вакцинации, инфекции или того и другого, не позволяет уверенно утверждать, что Omicron вызывает более лёгкую форму заболевания, чем более ранние варианты [4].

В США Omicron первые клинически идентифицирован 01.12.2021, к концу декабря стал преобладающим штаммом, и к 15.01.2022 на него приходилось 99,5% секвенированных образцов. Вариант Omicron более заразен, но менее вирулентен, чем ранее циркулировавшие варианты. По данным системы эпиднадзора США в период преобладания штамма Omicron (19.12.2021–15.01.2022), семидневный максимум числа смертей был ниже, чем в предыдущие периоды, а число госпитализаций в отделения интенсивной терапии почти не изменилось. В 199 больницах США средняя продолжительность пребывания и процент пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии и умерших в больнице, были меньше в течение периода Omicron, чем в предыдущие периоды. Таким образом, тяжесть течения COVID-19 в период распространения Omicron ниже, чем в предыдущие периоды высокой трансмиссии, что, возможно, связано с большим охватом вакцинацией и инфекционно-приобретённым иммунитетом, которые снижают тяжесть заболевания, а также более низкой вирулентностью штамма Omicron. Штамм Omicron вызывает более сильную инфекцию верхних дыхательных путей, но менее тяжёлое клиническое заболевание ниж-

них дыхательных путей по сравнению с другими вариантами коронавируса [5].

Эволюция варианта Omicron

Вариант Omicron впервые был изолирован в Южной Африке и Ботсване в ноябре 2021 года [6]. Количество мутаций в геноме Omicron больше, чем в геноме любого другого штамма SARS-CoV-2, к S-белку вирусного шипа относятся 37 мутаций (табл. 1) [3]. Штамм Delta, для сравнения, имеет 9 мутаций в гене S-белка. Мутации в рецептор-связывающем домене (receptor binding domain, RBD) S-белка регулируют функциональность этой области [7].

В результате мутаций к апрелю 2022 года эволюция генома Omicron BA.1 привела к появлению субвариантов, которые обозначаются как BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 [8]. Вариант BA.2 с наиболее резким ростом числа случаев в 163 странах постепенно вытеснил исходный Omicron BA.1, а затем его производные (субварианты BA.2.12.1, BA.2.3, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.2.9, BA.4 и BA.5 с повышенной способностью уклоняться от иммунитета и вызывать реинфекции) заменили BA.2. Вариант Omicron BA.5 накопил дополнительные мутации в S-белке и стал преобладающим вариантом во всём мире в июне 2022 года [9]. На тот момент BA.5 продемонстрировал сильнейшее иммунное уклонение от антител, индуцированных инфекцией или вакцинацией против SARS-CoV-2, и терапевтических моноклональных антител [8]. Однако непрерывная эволюция варианта Omicron привела к возникновению дополнительных сублиний, включая BQ.1 и BQ.1.1, с относительной долей всех секвенированных вариантов во всём мире, составлявшей 0,1% в августе и 49,7% в ноябре 2022 года. Увеличение способности уклонения от иммунного ответа субвариантов BQ.1 и BQ.1.1 позволяет им заражать вакцинированных людей и выздоровевших от COVID-19. Распространяются потомки вариантов BA.4 и BA.5 — сублинии BQ.1, BQ.1.1, BF.7 и BA.4.6. Субвариант BQ.1, выявленный в 65 странах, содержит мутации S-белка N460K и K444T в антигенных сайтах, сублиния BQ.1.1 содержит фундаментально важную мутацию R346T, придающую способность к усиленному уклонению от индуцированных вакциной и моноклональных антител [10–12]. Эти варианты имеют преимущество в усиленном росте по сравнению с другими субвариантами. Все новые варианты и субварианты обладают повышенной устойчивостью к нейтрализации антителами, особенно BA.2.75.2, BQ.1 и BQ.1.1 [13].

Таблица 1 / Table 1

**Мутации варианта Omicron и его субвариантов (ECDC²) /
Mutations of the Omicron variant and its subvariants (ECDC²)**

Вариант	Мутации в S-белке
BA.1	G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, A67V, HV69-, T95I, G142D, VYY143-, NL211I, 215EPE, T547K, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
BA.2	G339D, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, T19I, ЛПП24-26-/A27C, G142D, V213G, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.3	G339D, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, A67V, HV69-, T95I, G142D, VYY143-, NL211I, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.4	G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405A, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, T19I, L24_P26del, A27S, H69_V70del, G142D, V213G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.5	G339, S371F, S373P, S375F, T376A, D405A, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, T19I, L24_P26del, A27S, G142D, V213G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.2.75 (VOI)	G446S, N460K, W152R, F157L, I210V, G257S, D339H, K147E, Q493 (реверсия)
BA.2.75.2	F486S
BA.2.12.1	L452Q
BA.4.6	R346T, N658S
BF.7 (VUM)	R346T
BQ.1 и BQ.1.1 (VOI)	N460K, K444T, R346T
B.1	D614G
XBB* (VOI)	N460K, F490S
XBB.1	G252V
XBB.1.5** (VOI)	N460K, S486P, F490S, Q183E
XBC*** (VUM)	N440K, F486P
XE	C14599T, V1069I, C3241T
BN.1 (VUM)	R346T, K356T, F490S
CH.1.1 (VUM)	K444T, L452R
XAY (VUM)	F486P
XBB.1.16 (VUM)	E180V, T478R, F486P

Примечание. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) исключил BA.2, BA.4 и BA.5 из своего списка VOC SARS-CoV-2, поскольку эти родительские линии больше не циркулируют и не имеют отношения к эпидемиологической ситуации. * XBB и его субварианты, за исключением XBB.1.5 и его сублиний; ** группа XBB.1.5-подобных вариантов включает в себя сублинии XBB.1.5, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2 и XBB.1.16, которые имеют схожие профили S-белков и характеризуются определённым набором мутаций (Q183E, F486P и F490S); *** рекомбинант Delta (21I)/BA.2.

Note: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has excluded BA.2, BA.4 and BA.5 from their VOC SARS-CoV-2 list, since these parent lines are no longer circulating and are not relevant to the epidemiological situation. * XBB and its sub-variants, with the exception of XBB.1.5 and its subline; ** XBB group.1.5-like variants includes XBB sublines.1.5, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2 and XBB.1.16, which have similar S-protein profiles and are characterized by a certain set of mutations (Q183E, F486P and F490S); *** Delta (21I)/VA.2 recombinant.

² European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 September 2023. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.

Варианты и субварианты Omicron обладают широким спектром генетического разнообразия и различными механизмами ускользания от иммунного ответа. Субварианты Omicron несут мутации N969K, Q954H, D796Y и N764K в субъединице S2; Y505H, N501Y, Q498R, E484A, T478K, S477N, N440K, K417N, S375F, S373P, S371L/F и G339D в домене RBD; G142D в домене NTD (N-terminal domain) S-белка, которые увеличивают его способность избегать нейтрализующих антител, индуцированных естественной инфекцией или вакцинацией. Сегодня нет эпидемиологических данных, свидетельствующих об увеличении тяжести заболевания, вызванного субвариантами Omicron [7]. Мутация D614G вызывает конформационное изменение S-белка, повышая аффинность его связывания с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2). Это, в свою очередь, повышает контагиозность вируса SARS-CoV-2, обеспечивая ему положительный отбор и постоянное присутствие в человеческой популяции. Мутация D614G в геноме Omicron и его субвариантов связана с ускользанием SARS-CoV-2 от иммунного ответа, повышенной способностью к трансмиссии и репликации, повышенной частотой реинфекции. К счастью, несмотря на высокую скорость трансмиссии, мутация D614G не связана с повышенной летальностью [14].

Различные варианты Omicron имеют разные профили мутаций, особенно в S-белке, которые играют решающую роль в эволюции вируса. По сравнению с S-белком предкового штамма HU-1/Wu01 (Wuhan-1, штамм дикого типа из Уханя), S-белок Omicron BA.1 содержит более 30 мутаций [15]: в частности, мутации в домене RBD S-белка Omicron значительно изменяют конформацию RBD, усиливая способность уклоняться от иммунного надзора и снижая тем самым клиническую эффективность вакцин [16]. В многочисленных исследованиях сообщалось, что субварианты BA.4 и BA.5 повторно заражали тех пациентов, которые уже выздоровели от инфекций BA.1 или BA.2 [16, 17].

Генетическая рекомбинация

В случаях длительной коинфекции вариантов SARS-CoV-2 происходит рекомбинация вирусных геномов с образованием новых рекомбинантных линий. Рекомбинантные варианты содержат мутации, придающие патогенные свойства, отличные от свойств родительских линий. К рекомбинантным вариантам относят до 2,7% секвенированных ге-

номов SARS-CoV-2. Большинство из них возникло в результате рекомбинации между совместно циркулирующими сублиниями Omicron (BA.1, BA.1.1 или BA.2) и штаммом Delta. Рекомбинанты, которые содержат генетические элементы высокопатогенного варианта Delta AY.4 и варианта Omicron BA.1 с высокой степенью иммунного избегания и трансмиссии, назвали «Deltacron» [18].

Вариант XBB, возникший в результате рекомбинации между сублиниями BA.2.10.1 и BA.2.75, впервые обнаруженный в Индии в январе 2022 года, распространяется в Азии, Европе и США [3]. К настоящему времени сформировались пять основных сублиний XBB (XBB.1–XBB.5), при этом большинство случаев приходится на сублинию XBB.1 [19]. Субвариант Omicron XBB.1.5, получивший имя «Kraken», является потомком этой рекомбинантной линии. Помимо этих сублиний, распространены рекомбинантные варианты XD, XE, XS и XF, которые вызывают серьезные инфекции. Субвариант XE представляет собой результат рекомбинации линий BA.1 и BA.2, который содержит три новые мутации, которых не было в субвариантах BA.1 и BA.2 (см. табл. 1), и обладает в 10 раз более высокой скоростью заражения, чем сублиния BA.2. Варианты XD и XF — рекомбинанты между Omicron BA.1 и Delta [20]. Нет доказательств того, что какой-либо из них обладает большей контагиозностью, чем Omicron BA.1, и большей клинической тяжестью, чем Delta [21].

Генетическая рекомбинация является эволюционным механизмом, который постоянно изменяет генетическое разнообразие SARS-CoV-2, поэтому нельзя исключить появление в будущем ещё более высокотрансмиссивных рекомбинантных вариантов [18].

Клинические проявления инфекции, вызываемой Omicron

Вариант Omicron (BA.1/B.1.1.529) оказался более заразным, но менее смертоносным, чем вариант Delta, и за несколько недель распространился более чем на 150 стран и территорий, вызвав большой всплеск случаев COVID-19 по всему миру. Основными клиническими проявлениями являются симптомы лёгкой инфекции.

М.К. Kim и соавт. [22] описали клинико-эпидемиологические характеристики первых 40 пациентов (55% женщин) с инфекцией Omicron, изолированных в Национальном медицинском центре Южной Кореи в период с 04.12. по 17.12.2021. Медиана возраста пациентов составила 39,5 лет. Полностью

вакцинированными были 17 (42,5%) пациентов, и ни у одного из них заражение штаммом Omicron не было повторным. У 19 (47,5%) пациентов заболевание протекало бессимптомно, у остальных были лёгкие симптомы. У 6 (15%) пациентов на компьютерной томографии грудной клетки обнаружены инфильтраты в лёгких, но ни один из них не нуждался в дополнительном кислороде.

По состоянию на 09.03.2023, варианты Omicron BA.2.75, BQ.1, XBB и XBB.1.5 «Kraken» относятся к VOI³. Хотя случаи госпитализации инфицированных штаммом Omicron менее часты, чем инфицированных предыдущими вариантами, у госпитализированных пациентов может развиваться заболевание, сравнимое с тяжёлой формой COVID-19, вызываемой штаммом Delta. У инфицированных штаммами Omicron и Delta наблюдаются эквивалентные инфекционные титры вируса, но пик вирусной РНК при инфекциях Omicron ниже, чем при инфекциях Delta. Поступившие в отделения интенсивной терапии пациенты с инфекцией Omicron в той же степени нуждались в дополнительном кислороде, что и пациенты, поступившие с инфекцией Delta. Вирусная нагрузка была сходной в образцах пациентов, инфицированных штаммами Omicron и Delta, независимо от статуса вакцинации. При этом выделение инфекционного вируса было одинаковым у инфицированных Omicron невакцинированных лиц, полностью вакцинированных и получивших ревакцинацию [23].

Преобладающими клиническими проявлениями штамма Omicron являются кашель, насморк и утомляемость. Кроме того, распространёнными симптомами являются боль в горле и хриплый голос, лихорадка, сильная головная боль [24]. Острые симптомы у инфицированных вирусом Omicron наблюдались в течение менее длительного периода (в среднем 6,9 дня), чем у пациентов, инфицированных Delta (в среднем 8,9 дня). Больше количество бессимптомных носителей идентифицировано во время вспышки Omicron. Варианты Omicron не вызывают значительной потери массы тела; вирусная нагрузка, степень повреждения лёгких, летальность меньше по сравнению с другими штаммами. Omicron имеет тенденцию оставаться в верхних дыхательных путях (нос, горло и бронхи), а не распространяться вглубь лёгких [25]. В Великобритании, в проспективном когортном исследовании взрослых (≥ 18 лет), госпитализированных в больницы неотложной помощи с острым заболеванием

нижних дыхательных путей, установлено, что вероятность госпитализации, потребности в искусственной вентиляции лёгких и более интенсивной терапии, а также пребывания в больнице более 3 дней с Omicron меньше по сравнению с Delta на 58, 67 и 16% соответственно [26]. Эти нетяжёлые симптомы описываются в сообщениях разных регионов мира о COVID-19 с вариантом Omicron [27, 28], однако тяжёлые случаи с пневмонией, дыхательной недостаточностью и летальным исходом также возможны. У 36,1% инфицированных Omicron людей не обнаружены никакие антитела, 62,7% продуцировали IgG, а 1,2% — IgG и IgM [7].

Люди молодого и среднего возраста и дети чаще заражаются штаммом Omicron, чем это происходило во время предыдущих волн пандемии, однако в большинстве случаев инфекции Omicron госпитализации не требуется [29]. Пока неясно, связано ли это со снижением вирулентности вируса или с иммунитетом инфицированных. Факторами риска развития тяжёлого течения COVID-19 у инфицированных штаммом Omicron, как и предыдущими штаммами, являются пожилой возраст (≥ 60 лет) и сопутствующие хронические заболевания [30].

В университете Претории (ЮАР) проведён сравнительный анализ 466 случаев госпитализации с COVID-19 со дня первого обнаружения штамма Omicron B.1.1.529 (с 14.11.2021 по 16.12.2021) и 3962 случаев госпитализации с 04.05.2020 до вспышки Omicron (во время предыдущих трёх волн пандемии) для сравнения первичных показаний к госпитализации, клинической тяжести, уровня кислородной поддержки, влияния вакцинации и предшествующей инфекции COVID-19. Для Omicron и предыдущих волн пандемии летальность и частота госпитализации в отделения интенсивной терапии составили 4,3 против 21,3% ($p < 0,00001$) и 1 против 4,3% ($p < 0,00001$); продолжительность пребывания в отделениях интенсивной терапии — 4 дня против 9 дней, а средний возраст пациентов — 39 против 50 лет соответственно. Число госпитализаций в волне Omicron достигло пика (28.11–05.12.2021) и быстро снизилось, при этом пиковая занятость коек составила 51% от самого высокого пика во время волны Delta. В интенсивной терапии нуждались 28% пациентов, из них 45% — в различных видах кислородной поддержки по сравнению с 99,5% в первой волне COVID-19. У 63% пациентов, госпитализированных по поводу другого диагноза, был выявлен Omicron. Эти случаи были названы «случайным COVID», поскольку

³ European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. COVID-19. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en>.

они были диагностированы в результате тестирования на SARS-CoV-2 при госпитализации. Феномен «случайного COVID» отражает высокую частоту бессимптомного течения инфекции Omicron. Авторы исследования предполагают, что изменение клинической картины инфекции SARS-CoV-2 связано с высоким уровнем предшествующей инфекции и охвата населения вакцинацией. Другой вероятной причиной снижения тяжести заболевания и уменьшения числа госпитализаций является снижение вирулентности Omicron [31].

Изучение биологических и клинических характеристик штамма SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) по данным ВОЗ, Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) и других организаций в период 24.11–09.12.2021 установило, что его основными клиническими проявлениями служат симптомы лёгкой инфекции, включая головную боль, генерализованную миалгию, кашель, одышку, першение в горле, лихорадку [32]. Omicron утроил количество ежедневных случаев госпитализации, однако количество ежедневных случаев интенсивной терапии оказалось ниже в случае инфекции Omicron во всех странах. Таким образом, степень тяжести инфекции Omicron намного ниже, чем во время вспышки Delta [33].

В обсервационном исследовании с участием 2626 лиц, госпитализированных с COVID-19, изучена распространённость пост-COVID синдрома [34], известного как «длинный COVID» (long COVID) и определяемого ВОЗ как состояние, которое «возникает у лиц с вероятной или подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [35]. Наиболее распространёнными персистирующими симптомами, о которых участники сообщали спустя 6 месяцев от начала COVID-19, были патологическая усталость, одышка, головная боль, отсутствие концентрации внимания и мышечная боль. Среди участников исследования, болевших во время Delta-волны, 71% испытывали ≥ 1 симптома через 3 месяца и 61% — через 6 месяцев. Среди участников, болевших во время волны Omicron, 28% сообщили об одном или более симптомов через 3 месяца и 19% — через 6 месяцев [34]. Инфекция Omicron, по-видимому, значительно реже

сопровождается пост-COVID синдромом, чем предыдущие варианты. Аналогичные результаты получены в других исследованиях с более коротким периодом наблюдения [36, 37]. Однако остаётся неясным, связано это снижение частоты пост-COVID синдрома с самим вариантом Omicron или иммунитетом от вакцинации, предшествовавшей естественной инфекции.

Влияние мутаций на биологические свойства вариантов Omicron

Контагиозность и трансмиссивность

Появление варианта Omicron и его субвариантов вызвало рост числа инфекций и реинфекций. В последнее время доминируют несколько новых субвариантов Omicron с различными мутационными профилями, значительно увеличенной контагиозностью, трансмиссивностью и способностью уклоняться от вакциноиндуцированного иммунитета. Вирусная нагрузка во время инфекции штамма HU-1 вируса SARS-CoV-2 выше в нижних дыхательных путях, а во время инфекции Omicron — в верхних дыхательных путях, особенно в слизистых оболочках носа и гортани [38].

В инфицировании клетки вирусом SARS-CoV-2 важную роль играют аффинность домена RBD к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) и расщепление S-белка фурином. Мутации в сайте расщепления S-белка фурином (furin cleavage site, FCS) и домене RBD значительно увеличивают количество вируса в клетках, контагиозность и трансмиссивность Omicron. Варианты Alpha, Beta и Delta обладают в 7, 19 и 11 раз более высокой скоростью трансмиссии, чем исходный штамм HU-1, а Omicron продемонстрировал вдвое (или даже в 3,2 раза) более высокую скорость трансмиссии, чем Delta, и более чем в 10 раз большую контагиозность, чем другие варианты [39, 40]. Одна из ранних мутаций S-белка, однонуклеотидная замена D614G, возникшая в начале пандемии, усилила расщепление S-белка на субъединицы S1 и S2 и обеспечила этим преимущество в росте примерно на 20% по сравнению со штаммом HU-1. В настоящее время мутация D614G присутствует во всех существующих вариантах SARS-CoV-2 [2]. Большинство мутаций RBD увеличивают энергию связывания и плотность интерфейса между ACE2 и RBD, что делает Omicron более заразным [41]. Аффинность S-белка некоторых вариантов Omicron к ACE2 намного выше, чем у предыдущих вариантов [42]. Замена

N501Y в домене RBD S-белка — одна из наиболее важных мутаций, которая повышает аффинность связывания с рецептором ACE2, особенно в комбинации с мутацией Q498R [43]. В дополнение к N501Y мутации T478K, S477N, Q496S, Q493R и Q498R потенцируют взаимодействие вируса Omicron с рецептором ACE2, образуя с ним новые водородные связи [44]. Среди мутаций, повышающих пролиферацию и контагиозность, — двойная мутация R203K+G204R нуклеокапсидного белка в штаммах Alpha, Gamma и Omicron [45].

Наличие в S-белке сайта FCS является уникальной особенностью SARS-CoV-2. У предкового штамма HU-1 этот сайт был субоптимальным и расщеплялся фурином не очень эффективно. Последующие штаммы SARS-CoV-2 содержат мутации, которые изменяют FCS: например, Delta содержит мутацию FCS P681R, а Omicron — мутацию в той же позиции P681H и дополнительную мутацию N679K, которые вместе оптимизируют FCS, усиливая расщепление S-белка и репликацию. Все сублинии штамма Omicron содержат мутации P681H и N679K, которые по отдельности или вместе усиливают расщепление сайта S1-S2 в S-белке [46]. Однако оптимизация только фуринового сайта не повышает трансмиссивность SARS-CoV-2, для этого необходимы дополнительные мутации [2]. Тем не менее сублинии Omicron продолжают демонстрировать высокую трансмиссивность, что подразумевает разделение между эффективностью расщепления фурином и фузогенностью (слиянием с клеточной мембраной) и их вкладом в трансмиссивность вируса [47, 48].

Фузогенность — слияние с клеточной мембраной

Опосредованная S-белком способность сливаться с клеточной мембраной, так называемая фузогенность (fusogenicity), играет важную роль в патогенезе вирусной инфекции. Хотя трансмиссивность Omicron BA.1 превосходит трансмиссивность штамма HU-1 и других VOC, фузогенность Omicron BA.1 значительно снижена, что согласуется с его сниженной клинической патогенностью [49]. Однако S. Xia и соавт. [15] обнаружили у новых субвариантов Omicron BA.5, BA.2.75, BA.4.6 и BF.7 в 2–4 раза более эффективное слияние S-белка с клеточной мембраной, чем у исходного штамма Omicron BA.1. Штамм Omicron содержит мутации в субъединице S2 S-белка (N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F), которые отсутствовали

у других VOC, а также три мутации (P681H, H655Y и N679K) в FCS, которые увеличивают расщепление S-белка на субъединицы S1 и S2 и образование синцитиев, ассоциированное с патогенезом тяжёлой формы COVID-19. Именно поэтому ожидалось, что он будет высококонтагиозным и высокопатогенным. Парадоксальным образом оказалось, что инфекция Omicron отличается меньшей клинической тяжестью по сравнению со штаммами HU-1 и Delta. S-белок вируса Omicron не способен обеспечить слияние клеток, образование синцития и, соответственно, дополнительный путь распространения вируса в инфицированном организме. Слияние клеток, индуцированное вирусом SARS-CoV-2, требует расщепления S-белка на субъединицы в присутствии трансмембранной протеазы TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Несмотря на наличие мутаций, способствующих расщеплению S-белка штамма Omicron на субъединицы S1 и S2, Omicron неэффективно использует клеточный активатор S-белка протеазу TMPRSS2, от которой зависит проникновение SARS-CoV-2 в клетку [49]. Исследователи из Гонконгского университета подтвердили, что Omicron хуже, чем Delta, реплицируется в клетках лёгочной линии Calu-3, которая имеет устойчивую экспрессию TMPRSS2. Omicron также показал более слабую активность межклеточного слияния и образования синцитиев по сравнению с вариантом Delta в клетках, экспрессирующих TMPRSS2. Хотя инфицирование клеток вирусом Omicron привело к большему количеству очагов инфекции, каждый очаг инфекции был значительно меньше по размеру очагов, образованных вирусом Delta. Omicron инфицирует дыхательные пути и размножается в бронхах человека в 70 раз быстрее, чем HU-1 и Delta, но инфицированность лёгких вирусом Omicron значительно ниже, чем другими штаммами SARS-CoV-2, что является показателем меньшей тяжести заболевания [50]. Изменение маршрута входа в клетку указывает на то, что он более приспособлен для репликации в верхних дыхательных путях [51].

Смещение клеточного тропизма Omicron от клеток, экспрессирующих TMPRSS2 в нижних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте, в верхние дыхательные пути изменило патогенез заболевания. Независимо от фенотипа расщепления и экспрессии TMPRSS2 Omicron может использовать альтернативный путь входа в клетку с помощью эндосомальных протеаз, такими как катепсины. Способность проникать в эндосомы

связана со сниженным лёгочным тропизмом и сниженной патогенностью субвариантов Omicron BQ.1.1 и BA.2.75.2 [52]. Это позволяет вирусу инфицировать большее количество клеток в респираторном эпителии, делая его более заразным и приводя к повышенной трансмиссивности и большому числу случаев реинфекции. Однако у субвариантов Omicron BA.4/5, BA.2.75, BQ.1, BQ.1.1 и BA.2.75.2 обнаружена повышенная способность к образованию синцитиев по сравнению с их предковыми вариантами. Это может указывать на сдвиг в сторону более эффективного использования TMPRSS2, чтобы обеспечить слияние с плазматической мембраной [13].

После взаимодействия с клеточным рецептором области гептадных повторов (HR1 и HR2) в субъединице S2 S-белка коронавируса образуют структуру, которая стимулирует слияние вируса с клеточной мембраной и проникновение в клетку. HR1 является консервативной мишенью, против которой S. Xia и соавт. [15] разработали панкоронавирусный пептидный ингибитор слияния EK1, который эффективно ингибирует инфекцию всех протестированных аутентичных и псевдотипированных коронавирусов, включая штаммы SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) и Omicron (B.1.1.529), а также MERS-CoV и SARS-CoV. Циркулирующие субварианты Omicron BA.2.75, BA.4.6, BA.5 и BF.7 с усиленной кинетикой слияния по сравнению с BA.1 имеют разные мутационные профили S-белка, но их домены HR1 остаются неизменными. Соответственно, ингибиторы слияния на основе EK1 сохраняют эффективность против этих новых субвариантов Omicron. При этом пептид EK1 проявляет низкую иммуногенность. Таким образом, панкоронавирусные пептидные ингибиторы фузогенности на основе EK1 — перспективные кандидаты для разработки в качестве клинических противовирусных агентов против циркулирующих в настоящее время субвариантов Omicron [15].

Уклонение от иммунного надзора вариантов и субвариантов Omicron

Наиболее тревожным открытием является способность новых вариантов Omicron благодаря дополнительным мутациям активно ускользать от иммунной системы инфицированного человека и снижать эффективность вакцинации. Недавно появившийся субвариант BA.2.12.1 демонстрирует особенность, заключающуюся в том, что антитела, присутствующие в организме хозяина, становятся неэффективными [7].

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном международной группой экспертов, рассмотрены 65 ретроспективных и проспективных когортных исследований из 19 стран, опубликованных до 31 сентября 2022 года, в которых сравнивали риск заболевания COVID-19 с риском реинфекции SARS-CoV-2. Эффективность защиты от реинфекции оценивали по характеру течения (инфекция, симптоматическое заболевание и тяжёлое заболевание), варианту и времени с момента заражения. Метаанализ показал, что защита от инфекции и симптоматического заболевания была высокой для штаммов HU-1, Alpha, Beta и Delta, но значительно ниже для Omicron BA.1. Со временем защита от повторного заражения штаммами HU-1, Alpha, Beta и Delta несколько снизилась, но через 40 недель после выздоровления оставалась на уровне 79%. Защита от повторного заражения вариантом Omicron снижалась быстрее и через 40 недель оценивалась в 36%. В то же время защита от тяжёлых форм заболевания через 40 недель оставалась высокой для всех вариантов: 90% для HU-1, Alpha, Beta и Delta и 89% для Omicron BA.1 [53].

Популяционный иммунитет против SARS-CoV-2 имеет решающее значение для оценки риска заражения и предотвращения (смягчения) последствий. С этой целью в многоцентровом исследовании изучили серопревалентность SARS-CoV-2 и нейтрализующую активность сыворотки против вариантов Wu01 (HU-1), BA.4/BA.5 и BQ.1.1 у 1411 человек, которые получили медицинскую помощь в пяти отделениях неотложной помощи Германии [54]. Доля участников, сообщивших о предыдущих инфекциях, составила 45%. Предыдущие инфекции в значительной степени способствуют нейтрализующей активности против SARS-CoV-2, что согласуется с другими сообщениями [55, 56]. Нейтрализующая активность сыворотки против вариантов BA.4/BA.5 и BQ.1.1 была снижена в 6 и 23 раза по сравнению с предковым штаммом Wu01; 23-кратное снижение нейтрализующей активности против субварианта BQ.1.1 по сравнению со штаммом Wu01 означает, что BQ.1.1 является одним из вариантов с наибольшей степенью ускользания от иммунного ответа, которые наблюдались до сих пор [8, 11, 13]. Учитывая соблюдение рекомендаций по вакцинации против COVID-19 только 68% участников, авторы подчёркивают необходимость вакцинации для снижения риска COVID-19 в предстоящих волнах инфекции с вариантами, уклоняющимися от иммунитета. Популяционный иммунитет против SARS-CoV-2

будет играть ключевую роль в ходе пандемии и определять заболеваемость и летальность от COVID-19. Сегодня, спустя 3 года после появления SARS-CoV-2, уклонение от иммунитета представляет собой наиболее серьёзную проблему в борьбе с COVID-19. Авторы считают важным подчеркнуть, что почти у 60% лиц с S-специфичными антителами IgG <1000 БАЕ/мл не обнаруживается нейтрализующая активность в отношении варианта BQ.1.1. Эта информация актуальна для рутинного клинического тестирования и должна учитываться при оценке риска заражения ввиду потенциально всемирного доминирования варианта BQ.1.1. Наблюдаемая значительная доля лиц без обнаруживаемой нейтрализующей активности отражает последствия уклонения от иммунитета и несоблюдения рекомендаций по вакцинации. Авторы пришли к выводу, что увеличение охвата вакцинацией имеет решающее значение для снижения риска COVID-19 в предстоящих волнах инфекций BQ.1.1 [54].

Уклонение от иммунитета является ключевым компонентом повышенной трансмиссивности Omicron (BA.1) по сравнению со штаммом Delta в период их совместной циркуляции. Первоначальный вариант Omicron BA.1, вызвавший большую волну случаев COVID-19, продемонстрировал сильную способность к ускользанию от иммунитета, индуцированного двумя или тремя дозами мРНК-вакцины, которая преодолевается введением бустерной мРНК-вакцины [57, 58].

Вариант Omicron BA.2 оказался ещё более способным заражать как невакцинированных, так и вакцинированных лиц, а также людей, которые ранее были инфицированы BA.1, что обусловлено свойствами уклонения от иммунного ответа, подобными свойствам BA.1, но с более высокой внутренней трансмиссивностью [48]. Из BA.2 в быстрой последовательности возникли несколько вариантов, включая BA.4 и BA.5, которые затем стали доминантными и демонстрировали дальнейшее усиление способности к ускользанию от иммунного ответа. Кроме того, BA.2 дал начало субварианту BA.2.75, который в настоящее время увеличивает долю случаев COVID-19, но без усиления уклонения от иммунного ответа по сравнению с BA.4 и BA.5⁴. Субварианты BA.4, BA.5 и BA.2.75 привели к дальнейшей диверсификации SARS-CoV-2 с появлением нескольких дополнительных субвариантов,

включая BA.4.6, BF.7, BQ.1 и BQ.1.1, а также BA.2.75.2 [59]. Способность вариантов BA.2, BA.4 и BA.5 и их сублиний уклоняться от иммунитета, приобретённого во время предшествовавшей инфекции Omicron BA.1, в значительной степени связано с мутациями в антигенно значимых позициях RBD, особенно в L452R и F486V в сублиниях BA.4/BA.5 [60]. Считается, что антигенная новизна (антигенное расстояние) и способность ускользать от иммунитета являются главными факторами, определяющими эволюционный успех варианта [2].

Многочисленные мутации в геноме Omicron и его вариантов, особенно в доменах RBD и NTD, изменяют область связывания нейтрализующих антител (nAb) и позволяют им избегать нейтрализации вакциной. Одна или две дозы вакцины не могут защитить от этого штамма, поэтому эффективность вакцинации постепенно снижается. Даже люди, получившие три инъекции вакцины, имеют только частичную защиту от этой инфекции [7]. Высокая частота мутаций в этих позициях является ключевым фактором, ответственным за изменение антигенности. Антигенный сдвиг может аннулировать даже общий иммунитет хозяина. Конформация RBD и S-белка в целом является значимым фактором распознавания антителами. Мутации Q498R, S371L, S373P, S375F, S477N, Y505H, K417N, G496H и Q493R в домене RBD S-белка, наряду с мутациями D614G, T478K, N501Y и E484K, присутствующими и в других VOC и вовлечённых в изменение антигенности Omicron, спасают его от иммунной системы [61], увеличивают относительную устойчивость к существующим вакцинам и общий риск повторного заражения [3]. Варианты Omicron BA.4, BA.5 и BA.2.12.1 имеют ещё более надёжные стратегии избегания иммунной системы, чем варианты BA.1 и BA.2. Благодаря мутациям F486V и D405N они способны лишить антитела нейтрализующей активности [16].

Продолжающаяся эволюция SARS-CoV-2 привела к появлению нескольких новых субвариантов Omicron, включая BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7 и BA.2.75.2, устойчивых к нейтрализации сыворотками пациентов, госпитализированных с инфекцией BA.1, BA.4 или BA.5, и медицинских работников, вакцинированных тремя дозами. Сильная устойчивость к нейтрализации у субвариантов BQ.1 и BQ.1.1 обусловлена в основном мутацией N460K, а у субварианта BA.2.75.2 — мутацией F486S. Примечательно, что F486S снижает контагиозность BA.2.75.2 в клетках лёгочной линии Calu-3. Мутации R346T и F486S придают устойчивость к антителам,

⁴ Centers for Disease Control and Prevention [интернет]. US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. COVID data tracker. Режим доступа: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.

индуцированным инфекциями BA.1, BA.4 и BA.5 и бустерной мПНК-вакцинацией. Таким образом, конформационные изменения S-белка изменяют чувствительность к нейтрализации [13].

P. Arora и соавт. [19] проанализировали чувствительность сублинии XBB.1 к нейтрализации моноклональными антителами (mAb) и коктейлями mAb, которые находятся в клиническом применении (или клиническое применение которых прекращено) или разрабатываются для профилактики и терапии COVID-19. Все протестированные mAb и коктейли mAb эффективно нейтрализуют вариант B.1, тогда как сублинию XBB.1 способны нейтрализовать только сотровимаб и S2H97, причём эффективность нейтрализации снизилась более чем в 10 раз по сравнению с обезвреживанием предкового варианта B.1. Авторы оценили также чувствительность XBB.1 к нейтрализации антителами, индуцированными вакцинацией и вакцинацией в сочетании с антителами, индуцированными прорывной инфекцией. Высокая нейтрализующая активность плазмы троекратно вакцинированных лиц в отношении B.1 практически не обнаруживается в отношении XBB.1.

Совокупность этих данных свидетельствует о том, что линия XBB.1 проявляет чрезвычайно сильную способность уклоняться от антител, что придаёт ей сходство с субвариантами BQ.1 и BQ.1.19 — высокоустойчивыми к нейтрализации сублиниями Omicron, рост заболеваемости которыми наблюдается в настоящее время в ряде стран мира. Тот факт, что большинство mAb неэффективны против XBB.1, подчёркивает, что для лечения COVID-19 нужны новые mAb и что в регионах с высокой заболеваемостью субвариантами XBB следует рассматривать другие или дополнительные варианты лечения (например, паксловид, молнупиравир или ремдесивир) [19].

Врождённый иммунитет и варианты SARS-CoV-2

Множественные мутации S-белка способствуют уклонению вируса Omicron от нейтрализации антителами, однако другие компоненты иммунного ответа, такие как Т-клетки, по-прежнему могут участвовать в защите от тяжёлых последствий инфекции. Т-лимфоциты являются основным звеном иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2, выраженный ответ Т-клеток CD4 и Т-клеток CD8 наблюдается у большинства инфицированных людей и защищает от тяжёлой формы COVID-19. Полностью функциональный Т-клеточный ответ CD8 мобилизуется

через 1 неделю после введения первой дозы мПНК-вакцины BNT162b2, когда нейтрализующие антитела практически отсутствуют. Возможно, ранняя вакциноиндуцированная защита зависит от Т-клеток [2].

Функциональные ответы Т-клеток направлены против нескольких вирусных белков, при этом величина ответа коррелирует с уровнями экспрессии вирусных белков. Доминируют ответы на S-белок, N-белок и М-белок, заметные ответы также наблюдаются против ORF3a и неструктурных белков NSP3 и NSP12. Прямым доказательством ускользания от Т-клеток является эволюция в инфицированном организме вирусных эпитопов, распознаваемых Т-клетками. Мутации в эпитопах N-белка (M322I и L331F), М-белка (L90F) и S-белка (L270F), обнаруженные во время острых инфекций SARS-CoV-2, привели к потере эпитоп-специфичных ответов Т-клеток CD8 [62]. Продолжительные инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ослабленным иммунитетом предоставляют больше возможностей для ускользания от Т-клеток. Возникновение мутации T504P в белке NSP3, приводящей к потере эпитоп-специфичного ответа Т-клеток CD8, зарегистрировано у лиц с гуморальным иммунодефицитом [59]. Этот феномен ограничен несколькими случаями, поэтому необходимы когортные исследования, систематически оценивающие риск ускользания вируса от Т-клеточного надзора у определённых категорий пациентов.

Несколько мутаций в иммунодоминантных эпитопах ORF3a и N-белка, которые приводят к полной потере распознавания Т-клетками CD8, возникли независимо во многих линиях SARS-CoV-2. Замена L452R, обнаруженная в S-белках вариантов Delta, Epsilon, Kappa и Omicron BA.4/BA.5, приводит к потере HLA A*24:02-рестриктированного ответа Т-клеток CD8. Замена P272L возникла в S-белке многих линий SARS-CoV-2 по всему миру и приводит к потере доминантного HLA A*02:01-рестриктированного эпитопа, распознаваемого Т-клетками CD8 [63]. Несмотря на потерю этих специфических ответов, общий Т-клеточный ответ, вызванный инфекциями и вакцинами первого поколения, сохраняется в отношении большинства VOC. Даже обширные мутации в S-белке Omicron приводят к снижению общего количества ответов Т-клеток CD4 и CD8 менее чем на 30% со значительной межиндивидуальной вариабельностью [64]. Мутации в доменах RBD и NTD S-белка многих VOC, которые приводят к уклонению от антител и повышают аффинитет к ACE2, имеют ограниченное влияние

на общий Т-клеточный ответ. Большинство распознаваемых Т-клетками эпитопов консервативны в различных VOC, что, по-видимому, способствует сохранению эффективности второй и третьей дозы вакцины против Omicron по сравнению с отсутствием вакцинации⁵.

На популяционном уровне также существует гораздо большая гетерогенность Т-клеточного ответа, чем гуморального иммунитета, из-за генетического полиморфизма антигенов HLA-системы. Уклонение от врождённого иммунитета может происходить посредством нескольких механизмов. Аминокислотные замены могут нарушать процессинг антигена или препятствовать его связыванию с молекулами HLA [65]. Оба эти механизма приводят к необратимой потере чувствительности Т-клеток к определённому вирусному эпитопу. Изменения, которые нарушают связывание Т-клеточного рецептора с комплексом пептид–HLA, могут привести к частичному или полному ускользанию. У некоторых людей иммунитет к S-белкам возникает только в результате вакцинации [2]. Кроме того, SARS-CoV-2, как и многие другие вирусы, непосредственно подавляет экспрессию HLA класса I на инфицированных клетках, чтобы избежать распознавания Т-клетками белков ORF8, ORF7a, ORF3a и ORF6 [66, 67].

Специалисты из ЮАП оценили способность Т-клеток реагировать на Omicron у невакцинированных выздоравливающих пациентов с COVID-19 и у вакцинированных лиц и обнаружили ответ Т-клеток CD4 и CD8 на вирусный S-белок на уровне 70–80% во всех исследованных группах. Величина ответа перекрёстно-реактивных Т-клеток на Omicron аналогична ответам на вытесненные варианты, включая вариант Delta, несмотря на то, что геном Omicron содержит значительно больше мутаций. У госпитализированных пациентов, инфицированных вариантом Omicron, Т-клеточные ответы на структурные белки вируса сопоставимы с ответами у пациентов, госпитализированных во время предыдущих волн пандемии. Таким образом, несмотря на множественные мутации Omicron, большинство ответов Т-клеток, индуцированных вакцинацией или инфекцией, перекрёстно распознают этот новый вариант коронавируса [68].

Противовирусные средства

Противовирусные вакцины

Вакцинация считается наиболее эффективным средством профилактики и борьбы с COVID-19, хотя иммунитет, вызванный инфекцией, так же или даже более эффективен, чем вакцинация, в снижении тяжести повторного заражения вариантами Delta или Omicron [69]. Мишенью современных вакцин против COVID-19 является S-белок вируса SARS-CoV-2. Нейтрализующая активность плазмы лиц, получивших две дозы мРНК-вакцины, в 4–6 раз меньше в отношении Omicron, чем в отношении исходного штамма HU-1 [70] и штамма Delta [71], однако две дозы вакцины по-прежнему защищают пациента от тяжёлой формы заболевания и смерти [72], поскольку Т-клетки, образованные после вакцинации, не подвержены влиянию мутаций Omicron [73].

Коллектив авторов из различных медицинских учреждений Шанхая (Китай) изучил иммунный ответ у пациентов с COVID-19, вызванной штаммом Omicron. Это исследование показало, что Omicron с большей вероятностью может избежать вакциноиндуцированной иммунной защиты по сравнению со штаммом HU-1 и другими VOC. После введения двух доз инактивированных целновирионных вакцин третья доза белковой субъединичной вакцины или инактивированной бустерной вакцины значительно увеличивает нейтрализацию Omicron [74].

Способность Omicron ускользать от существующих вакцин превысила эту способность других VOC из-за мутационных изменений в его S-белке. Масштабы этого антигенного изменения отражены в данных об эффективности вакцин против инфекций и симптоматических заболеваний [75]. Эффективность вакцинации против тяжёлого заболевания, вызванного вариантом Omicron, оставалась высокой через 4 месяца после бустерной дозы, а затем быстро снижалась, хотя снижение было не таким быстрым, как после первичной вакцинации [76]. Из-за короткой продолжительности защитного иммунитета против инфекции Omicron с помощью современных вакцин теперь усилия сосредотачиваются на вакцинах второго поколения, таких как Omicron-специфичные моновалентные или бивалентные бустеры [77].

Группа исследователей Центра по контролю и профилактике заболеваний США анализирует нейтрализующую активность сывороток, собранных после третьей или четвёртой дозы вакцины против 10 вариантов Omicron — BA.1, BA.2, BA.5, BA.2.75, BA.2.75.2, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1. Бивалент-

⁵ UK Health Security Agency (UKHSA). COVID-19 vaccine surveillance report [2022 Dec 1]. Week 48. 2022. Режим доступа: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1134074/vaccine-surveillance-report-week-48-2022.pdf.

ная бустерная вакцинация повысила титры нейтрализующих антител против всех протестированных линий Omicron, включая 10-кратное увеличение нейтрализации вирусов BQ.1 и BQ.1.1, которые преобладали в США в течение последних двух месяцев 2022 года. Предварительные данные указывают на усиление защиты бустерной бивалентной вакциной от вариантов линии Omicron, которые произошли от предшественников BA.5 и BA.2 [78].

Получены доклинические данные о том, что бивалентный бустер, сочетающий два генетически отдалённых варианта — Delta и Omicron BA.2, индуцирует более широкий и количественно более сильный гуморальный ответ на субварианты Omicron BA.2, BA.2.12.1 и BA.4/5, но не BA.2.75 [79]. Гибридный иммунитет, вырабатываемый у лиц, которые заразились вирусом и получили вакцину против COVID-19, признан наиболее надёжным для борьбы с SARS-CoV-2. Это происходит за счёт кумулятивного эффекта естественного (в ответ на инфекцию) и приобретённого (в результате вакцинации) иммунитета, который обеспечивает в 25–100 раз более сильный гуморальный ответ на VOC SARS-CoV-2 по сравнению с одним только естественным и одним только вакцинным иммунитетом [80]. Компания ModernaTx разработала двухвалентную вакцину мРНК-1273.214, которая содержит РНК S-белка предкового штамма HU-1 и штамма Omicron B.1.1.529/BA.1 и вызывает сильные и стойкие гуморальные ответы на S-белок субвариантов Omicron BA.2, BA.2.12.1 и BA.4/5 [81].

Чувствительность к нейтрализации субвариантов BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1 сывороткой вакцинированных лиц с предшествовавшей инфекцией или без неё, включая ревакцинированных новыми бивалентными (WA1/BA.5) мРНК-вакцинами, резко снижена вследствие антигенного сдвига, сравнимого с антигенным скачком первоначального штамма Omicron. Хотя эти субварианты могут привести к всплеску прорывных инфекций и реинфекций, вакцины против SARS-CoV-2 остаются эффективными в предотвращении госпитализаций и тяжёлого течения заболевания [82], а также, возможно, снижают риск последствий COVID-19 (синдрома «длинный COVID») [83].

Результаты исследования степени ускользания от нейтрализующих антител новых субвариантов XBB, включая XBB.1.5, CH.1.1 и CA.3.1, продемонстрировали почти полный уход этих вариантов от антител, индуцированных тремя дозами мРНК-вакцины, но нейтрализация была восстановлена

двухвалентной ревакцинацией. В исследованных когортах субвариант XBB.1.5 «Kraken» не проявлял повышенной устойчивости к нейтрализации по сравнению с недавно доминировавшим вариантом BQ.1.1. Примечательно, что повышенная фузогенность S-белка вариантов XBB.1.5, CH.1.1 и CA.3.1, а также BQ.1.1 и BA.2.75.2, по сравнению с S-белком ранних вариантов Omicron, коррелирует с усиленным процессингом. В целом, результаты подтверждают эффективность новых бивалентных мРНК-вакцин в борьбе с недавно появившимися субвариантами Omicron [84].

С целью получить ответ на критически важный вопрос, способны ли антитела, индуцированные бустерной вакцинацией, нейтрализовать Omicron, анализировали образцы сыворотки людей, вакцинированных вакцинами BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) или ChAdOx-1, через месяц после первой дозы, через 6 месяцев после второй дозы и через 1 месяц после третьей дозы. После второй дозы наблюдалась более чем 10-кратная потеря нейтрализации штамма Omicron по сравнению с Delta. Нейтрализация Omicron не обнаружена у большинства лиц, получивших две дозы вакцины ChAdOx-1. После вакцинации третьей дозой (вакцины BNT162b2, мРНК-1273 или Coronavac) наблюдалось увеличение более чем в 10 раз нейтрализации как Omicron, так и Delta за счёт увеличения не только титра антител, но и широты иммунных ответов [49]. Доказательства усиления нейтрализации Omicron третьей дозой имеют решающее значение для наращивания усилий по ревакцинации. Накопленные данные свидетельствуют, что даже люди, привитые двойной дозой вакцины и выздоравливающие, недостаточно защищены от Omicron: он по-прежнему будет вызывать тяжёлую форму COVID-19 и смерть в группах риска и у непривитых людей [1].

В США, Китае и Израиле разработаны новые вакцины, которые индуцируют образование нейтрализующих антител против мутантных сайтов в доменах NTD и RBD штамма Omicron [7]. Например, химерный иммуногенный RBD-димер Delta-Omicron BA.1 индуцирует широкий иммунный ответ против всех протестированных вариантов SARS-CoV-2. Результаты доклинического исследования демонстрируют усиленный эффект этой химерной RBD-димерной вакцины у мышей после праймирования двумя дозами инактивированных вакцин по сравнению с бустерной иммунизацией инактивированной вакциной. Бустерная иммунизация бивалентной вакциной Delta-Omicron BA.1 значительно

повысила нейтрализующую активность сыворотки вакцинированных по отношению ко всем вариантам SARS-CoV-2 [85].

Противовирусные препараты

До сих пор разработка вакцин не успевала за развитием вируса SARS-CoV-2, поэтому в текущих исследованиях внимание уделяется разработке эффективных противовирусных препаратов для индукции иммунного ответа против BA.4/BA.5 и их новых потомков. Низкомолекулярные противовирусные препараты ремдесивир и молнупиравир (remdesivir и molnupiravir — ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2), а также нирматрелвир (nirmatrelvir — ингибитор основной протеазы) и луфотрелвир (lufotrelvir) обладают терапевтическим эффектом против сублиний BA.2.12.1, BA.4 и BA.5 [49, 86]. Нуклеозидный аналог азвудин — ингибитор вирусной ретротранскриптазы — подавляет репликацию SARS-CoV-2 [87]. Молнупиравир, нирматрелвир и их комбинация могут предотвратить заражение Omicron и предыдущими VOC [88]. R. Arbel и соавт. [89] оценили активность нирматрелвира у 3902 пациентов с инфекцией Omicron. Показатели госпитализации и летальности были значительно ниже у пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших нирматрелвир, чем у тех, кто его не получал. Не обнаружено доказательств пользы этого препарата у молодых людей. L. Vangeel и соавт. [90] подтвердили противовирусную активность нуклеозидных препаратов ремдесивира и молнупиравира и протеазы нирматрелвира против Omicron и других VOC. Молнупиравир и комбинация нирматрелвир+ритонавир являются значимым дополнением к лечению ранней фазы COVID-19, особенно инфекции Omicron и его субвариантов [7].

По информации ВОЗ, кортикостероиды и блокаторы рецептора IL-6 всё ещё могут успешно лечить тяжёлые случаи COVID-19, вызванные штаммом Omicron⁶.

Моноклональные антитела

Вариант Omicron вызывает обеспокоенность и по поводу эффективности терапевтических моноклональных антител (mAb) из-за количества мутаций в S-белке. В совместном японо-американском исследовании панель mAb против домена RBD вирусного S-белка, используемую в клинической

практике [сотровимаб (sotrovimab), тиксагевимаб (tixagevimab), цилгавимаб (cilgavimab), казириви-маб (casirivimab), имдевимаб (imdevimab), бамланиви-маб (bamlanivimab), этесевимаб (etesevimab) и регданви-маб (regdanvimab)], протестировали на способность нейтрализовать вирус Omicron. Бамланиви-маб, этесевимаб, казириви-маб, имдевимаб и регданви-маб полностью утратили нейтрализующую активность в отношении штамма Omicron в клетках линий Vero-TMPRSS2 и Vero-hACE2-TMPRSS2, в то время как активность комбинации сотровимаб+цилгавимаб была снижена в ~12 раз. Результаты исследования показывают, что некоторые антитела при клиническом применении могут утратить эффективность против штамма Omicron [91]. Благодаря мутациям в антигенных сайтах доменов RBD и NTD линии Omicron BA.1, BA.2, BA.4 и BA.5 и их потомки очень слабо нейтрализуются терапевтическими mAb. Например, мутация H655Y у штаммов Gamma и Omicron изменяет антигенность, усиливая отклонение от подавляющего большинства терапевтических mAb [92]. В настоящее время только бектеловимаб (bebtelovimab) сохраняет эффективность против всех вариантов SARS-CoV-2 [51, 93], кроме XBB.1.5 «Kraken» [94]. Высокоэффективными против XBB.1.5 остаются нейтрализующие антитела SA55, выделенные у вакцинированных лиц, перенёвших SARS, которые нацелены на неконкурирующие консервативные эпитопы [94].

Четыре новых субварианта Omicron (BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1) распространяются в глобальном масштабе и уже преобладают в некоторых регионах, создавая опасность ещё одной волны инфекции в ближайшие месяцы. BQ.1 и BQ.1.1 очень быстро распространились в Европе и Северной Америке, XBB и XBB.1 были впервые выявлены в Индии в середине августа 2022 года и уже стали преобладающими в Азии. BQ.1 и BQ.1.1 произошли от BA.5, тогда как XBB и XBB.1 возникли в результате рекомбинации между двумя производными BA.2 — BJ.1 и BA.2.75. Эти две сублинии продолжают развиваться и диверсифицироваться с постоянно возрастающим числом мутаций S-белка. Быстрый рост этих субвариантов и их обширный набор мутаций напоминает первое появление варианта Omicron и вызывает опасения, что они могут снизить эффективность существующих вакцин и mAb против SARS-CoV-2, особенно субвариантов XBB и XBB.1 [11].

Противовирусный препарат Эвуселд (Evusheld), разработанный компанией AstraZeneca, представляет собой комбинацию двух mAb длительного дей-

⁶ World Health Organization [интернет]. Enhancing response to Omicron (COVID-19 variant B.1.1.529). Режим доступа: https://www.technet-21.org/images/easyblog_images/3194/2021201-07-Global-technical-brief-and-priority-action-on-Omicron.pdf.

ствия — тиксагевимаба и цилгавимаба. Если требуется постоянная защита, например, медицинским работникам, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует повторное введение Evusheld каждые 6 месяцев в дозе 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба [18]. Моноклональные антитела бамланвимаб, казиригвимаб, имдегвимаб, сотровимаб, этесевимаб, которые эффективно нейтрализовали штаммы Wu01 и Alpha, не продемонстрировали нейтрализующую активность против варианта Omicron [3].

S-белки субвариантов BQ и XBB имеют такую же аффинность связывания с ACE2, как и S-белки их предшественников. Это, по-видимому, означает, что преимущество новых субвариантов связано с другими факторами. Прежде всего, это могут быть их экстраемальные свойства уклонения от антител, так как субварианты BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1 проявляют гораздо большую устойчивость к антителам, чем более ранние варианты. Несмотря на все усилия научных коллективов в течение более двух лет, вирус продолжает развиваться и уклоняться от иммунитета. Очевидна острая необходимость в разработке вакцин и активных mAb для клинического применения [11].

Вариант Omicron «Kraken»

В конце 2022 года сублинии SARS-CoV-2 Omicron BQ.1 и XBB, характеризующиеся аминокислотными заменами в S-белке шипа, которые повышают приспособляемость вируса, стали преобладать в западном (BQ.1) и восточном (XBB) полушариях. Сублиния BQ.1 является потомком варианта BA.5, тогда как XBB — продукт рекомбинации двух высокодиверсифицированных коциркулирующих субвариантов BA.2 — BJ.1 и BA.2.75/BM.1.1.1 [11, 95, 96]. XBB.1.5 представляет собой сублинию XBB с дополнительной мутацией S486P в домене RBD. В декабре 2022 года на XBB.1.5 приходилось 5% секвенированных геномов в Нью-Йорке, а уже 7 января — более 80% (по всей стране 26%). Это позволяет предположить, что Нью-Йорк был эпицентром появления XBB.1.5. По данным, опубликованным 17 марта 2023 года на сайте агентства ECDC, в пяти странах Европы с адекватным объемом секвенирования или генотипирования доля случаев заражения субвариантом XBB.1.5 за период 20.02–05.03.2023 составила 18,7%⁷.

⁷ European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>.

Центр по профилактике и контролю заболеваний США (CDC) сообщает, что на 25.02.2023 количество случаев заражения вариантом Omicron XBB.1.5 в США составило 78,5%, время удвоения доли — 9 дней, а текущую долю варианта оценивает около 28%⁸. На 22.03.2023 вирус Omicron XBB.1.5 обнаружен в 85 странах⁹, и он вытесняет сублинию BQ.1.1, доминировавшую в США в декабре 2022 года. Все эти данные свидетельствуют о том, что XBB.1.5 благодаря своей повышенной трансмиссивности и экспоненциальному росту быстро распространится по всему миру в ближайшем будущем и, весьма вероятно, вызовет следующую глобальную волну COVID-19 [94, 96]. Из-за этой необыкновенной трансмиссивности субвариант XBB.1.5 получил имя «Kraken» (с англ. — морское чудовище, спрут).

Значение константы диссоциации домена RBD S-белка варианта XBB.1.5 от клеточного рецептора ACE2 в 4,3 раза ниже, чем у RBD XBB.1, т.е. XBB.1.5 проявляет удивительно сильное сродство к клеточному рецептору ACE2, что связано с мутацией в S-белке — заменой двух нуклеотидов S486P. Эта мутация ранее была редкостью во время пандемии, вероятно, из-за того, что для замены фенилаланина на пролин требовались две нуклеотидные замены в одном и том же кодоне. Варианты с этой двойной мутацией появлялись и раньше, но не были успешными в смысле распространения. Несмотря на более высокое сродство к ACE2, вариант XBB.1.5 не отличается от предшественника степенью снижения нейтрализации сывороткой вакцинированных и выздоравливающих, что указывает на преимущество XBB.1.5 по сравнению с предковым вариантом XBB.1, обусловленное только увеличением трансмиссивности [94]. В то же время «Kraken» успешно уклоняется от нейтрализующего действия бивалентной вакцины против вариантов Omicron BA.1 и BA.5¹⁰ и обладает высокой устойчивостью к нейтрализации сыворотками пациентов с прорывной инфекцией BA.2 (в 20 раз устойчивее BA.2 и более чем в 40 раз устойчивее B.1.1) и сыворотками пациентов с прорывной ин-

⁸ European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. Update on SARS-CoV-2 variants: ECDC assessment of the XBB.1.5 sub-lineage. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-sars-cov-2-variants-ecdc-assessment-xbb15-sub-lineage>.

⁹ WHO [интернет]. Weekly epidemiological update on COVID-19-22 March 2023, Edition 135. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-march-2023>.

¹⁰ PCR.news [интернет]. «Кракен» — новый субвариант штамма омикрон SARS-CoV-2. Режим доступа: <https://pcr.news/novosti/kraken-novyy-subvariant-shtamma-omikron-sars-cov-2/?ysclid=ld7muleb8d861991435>.

фекцией BA.5 (в 9,5 раза устойчивее BA.5 и в 32 раза устойчивее B.1.1). В ходе исследований K. Uriu и соавт. [96] заметили, что у варианта XBB.1.5 произошла реверсия делеции 144Y в S-белке (Y144del). Мутация Y144del придаёт повышенную способность ускользать от иммунного ответа [95], однако XBB.1.5 с реверсией (XBB.1.5 ins144Y) показал более низкое значение константы диссоциации по сравнению с исходным XBB.1.5. Авторы установили, что инсерция 144Y повышает контагиозность XBB.1, но не влияет на контагиозность XBB.1.5, и, кроме того, значительно повышает чувствительность к сывороткам пациентов с прорывными инфекциями BA.2 и BA.5. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что реверсия Y144del не увеличивает приспособляемость вируса. Таким образом, XBB.1.5 «Kraken» является наиболее успешной сублинией XBB благодаря мутации S486P, которая повышает аффинность связывания S-белка с рецептором ACE2 без ущерба для его замечательной иммунной устойчивости [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 продолжается из-за появления штамма коронавируса SARS-CoV-2 Omicron и его потомков. Варианты и субварианты Omicron демонстрируют повышенную контагиозность и трансмиссивность по сравнению с предковым штаммом HU-1 и другими VOC. Изменённый клеточный тропизм, различные пути заражения клеток и уклонение от иммунного ответа способствуют повышенной скорости трансмиссии Omicron. Заболевание, вызванное инфекцией Omicron, ассоциировано с более мягкими симптомами, снижением частоты госпитализации и летальности по сравнению с инфекциями других штаммов SARS-CoV-2. Половина инфицированных этим штаммом лиц являются бессимптомными носителями.

В этой статье мы собрали и обобщили различные мутации штамма Omicron и его субвариантов, а также их влияние на контагиозность, трансмиссивность, способность уклоняться от иммунного ответа и действия противовирусных вакцин. Основное препятствие в борьбе с пандемией связано с количеством ускользающих мутаций в геноме вируса и внезапным появлением новых вариантов. Новый субвариант штамма Omicron XBB.1.5 «Kraken» в настоящее время имеет преимущество в росте более чем вдвое по сравнению с другими циркулирующими линиями в Северной Америке и Европе.

В настоящее время недостаточно информации для оценки изменения тяжести инфекции, вызван-

ной вариантом «Kraken», и прогнозирования новых волн пандемии. Эволюция вируса по своей природе непредсказуема, и вероятным сценарием является появление нового VOC, который антигенно и фенотипически будет отличаться от ранних вариантов Omicron. «Бесконечная история»...

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Д.А. Вологжанин — написание и редактирование текста статьи; А.М. Сарана — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Авторы выражают свою признательность к.б.н. Камиловой Татьяне Аскарковне за помощь в подготовке публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. S.G. Shcherbak, A.C. Golota — writing the text of the article; A.M. Sarana, S.V. Makarenko, D.A. Vologzhanin — writing and editing the text of the article; A.M. Sarana — search and analytical work, discussion and editing of the text of the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments. The authors expresses the gratitude to the Ph.D in Biology, Tatiana A. Kamilova.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jung C, Kmiec D, Koepke L, et al. Omicron: what makes the latest SARS-CoV-2 variant of concern so concerning? *J Virol*. 2022;96(6):e0207721. doi: 10.1128/jvi.02077-21

2. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 variant biology: Immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):162–177. doi: 10.1038/s41579-022-00841-7
3. Afshar ZM, Pirzaman AT, Karim B, et al. SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant: A challenge with COVID-19. *Diagnostics.* 2023;13(3):559. doi: 10.3390/diagnostics13030559
4. Kozlov M. Omicron's feeble attack on the lungs could make it less dangerous. *Nature.* 2022;601(7892):177. doi: 10.1038/d41586-022-00007-8
5. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, et al. Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in hamsters. *Med (NY).* 2022;3(4):262–268.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.03.004
6. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature.* 2021;600(7887):21. doi: 10.1038/d41586-021-03552-w
7. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, et al. A detailed overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its sub-variants, mutations and pathophysiology, clinical characteristics, immunological landscape, immune escape, and therapies. *Viruses.* 2023; 15(1):167. doi: 10.3390/v15010167
8. Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-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
9. Zhou Y, Zhi H, Teng Y. The outbreak of SARS-CoV-2 Omicron lineages, immune escape, and vaccine effectiveness. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28138. doi: 10.1002/jmv.28138
10. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):22–23. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2
11. Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell.* 2023;186(2):279–286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018
12. Bruel T, Stefic K, Nguyen Y, et al. Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4, and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies. *Cell Rep Med.* 2022;3(12):100850. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100850
13. Qu P, Evans JP, Faraone JN, et al. Enhanced neutralization resistance of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7, and BA.2.75.2. *Cell Host Microbe.* 2023;31(1):9–17. doi: 10.1016/j.chom.2022.11.012
14. Chakraborty C, Saha A, Bhattacharya M, et al. Natural selection of the D614G mutation in SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and its subvariants. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2023;31:437–439. doi: 10.1016/j.omtn.2023.01.013
15. Xia S, Wang L, Jiao F, et al. SARS-CoV-2 Omicron subvariants exhibit distinct fusogenicity, but similar sensitivity, to pan-CoV fusion inhibitors. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):2178241. doi: 10.1080/22221751.2023.2178241
16. 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
17. Hansen CH, Friis NU, Bager P, et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: A nation-wide population-based study in Denmark. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(2):167–176. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00595-3
18. Wang Y, Long Y, Wang F, et al. Characterization of SARS-CoV-2 recombinants and emerging Omicron sublineages. *Int J Med Sci.* 2023;20(1):151–162. doi: 10.7150/ijms.79116
19. Arora P, Cossmann A, Schulz SR, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(2):147–148. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00831-3
20. Mohapatra RK, Kandi V, Tuli HS, et al. The recombinant variants of SARS-CoV-2: Concerns continues amid COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2022;94(8):3506–3508. doi: 10.1002/jmv.27780
21. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W. et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol.* 2022; 32(5):e2381. doi: 10.1002/rmv.2381
22. Kim MK, Lee B, Choi Y, et al. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant in Korea. *J Korean Med Sci.* 2022;37(3):e31. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e31
23. Fall A, Eldesouki RE, Sachithanandham J, et al. The displacement of the SARS-CoV-2 variant Delta with Omicron: An investigation of hospital admissions and upper respiratory viral loads. *EBio Med.* 2022;79:104008. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104008
24. Tostmann A. Time to consider unusual or severe headache and fatigue as indicator symptoms for COVID-19 testing? *Euro Surveill.* 2022;27(1):2101188. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.1.2101188
25. Kneidinger N, Hecker M, Bessa V, et al. Outcome of lung transplant recipients infected with SARS-CoV-2/Omicron/B.1.1.529: A Nationwide German study. *Infection.* 2022;9:1–9. doi: 10.1007/s15010-022-01914-8
26. Hyams C, Challen R, Marlow R, et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *medRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2022.06.29.22277044
27. World Health Organization; ECDC. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th.
28. CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant-United States, December 1–8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(50):1731–1734. doi: 10.15585/mmwr.mm7050e1
29. Cloete J, Kruger A, Masha M, et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: A multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(5):294–302. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00027-X
30. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa: A data linkage study. *Lancet.* 2022;399(10323):437–446. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4
31. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global Omicron variant Covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis.* 2022;116:38–42. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
32. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, Klonoff DC. Omicron SARS-CoV-2 new variant: Global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24): 8012–8018. doi: 10.26355/eurrev_202112_27652
33. Bhattacharya M, Chatterjee S, Sharma AR, et al. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Current understanding of infection, transmission, immune escape, and mutational landscape. *Folia Microbiol.* 2023;68(1):17–28. doi: 10.1007/s12223-022-01001-3
34. Jassat W, Mudara C, Vika C, et al. A cohort study of post-COVID-19 condition across the Beta, Delta, and Omicron waves in South Africa: 6-month follow-up of hospitalized and nonhospitalized participants. *Int J Infect Dis.* 2023;128:102–111. doi: 10.1016/j.ijid.2022.12.036
35. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
36. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2022;399(10343):2263–2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
37. Wise J. Covid-19: Long covid risk is lower with omicron than delta, researchers find. *BMJ.* 2022;377:o1500. doi: 10.1136/bmj.o1500
38. Duong BV, Larpruenrudee P, Fang T, et al. Is the SARS CoV-2 Omicron variant deadlier and more transmissible than Delta variant? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(8):4586. doi: 10.3390/ijerph19084586
39. Le TT, Vasanthakumaran T, Thi Hien HN, et al. SARS-CoV-2 Omicron and its current known unknowns: A narrative review. *Rev Med Virol.* 2023;33(1):e2398. doi: 10.1002/rmv.2398
40. Riediker M, Briceno-Ayala L, Ichihara G, et al. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for

- Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Swiss Med Wkly.* 2022;152:w30133. doi: 10.4414/SMW.2022.w30133
41. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron variant (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *J Chem Inf Model.* 2022;62(2):412–422. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01451
42. Pascarella S, Ciccozzi M, Bianchi M, et al. The electrostatic potential of the Omicron variant spike is higher than in Delta and Delta-plus variants: A hint to higher transmissibility? *J Med Virol.* 2022;94(4):1277–1280. doi: 10.1002/jmv.27528
43. Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588
44. Bhattacharya M, Chatterjee S, Lee SS, Chakraborty C. Therapeutic applications of nanobodies against SARS-CoV-2 and other viral infections: Current update. *Int J Biol Macromol.* 2023;229:70–80. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.284
45. Johnson BA, Zhou Y, Lokugamage KG, et al. Nucleocapsid mutations in SARS-CoV-2 augment replication and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2022;18(6):e1010627. doi: 10.1371/journal.ppat.1010627
46. Lubinski B, Jaimes JA, Whittaker GR. Intrinsic furin-mediated cleavability of the spike S1/S2 site from SARS-CoV-2 variant B.1.1.529 (Omicron). *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.04.20.488969
47. Allen H, Tessier E, Turner C, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants and the impact of vaccination: National cohort study, England. *Epidemiol Infect.* 2023;1–20. doi: 10.1017/S0950268823000420
48. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 Omicron variant of concern subvariants BA.1 and BA.2 in Denmark. *Nat Commun.* 2022;13(1):5760. doi: 10.1038/s41467-022-33498-0
49. Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, 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
50. Zhao H, Lu L, Peng Z, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):277–283. doi: 10.1080/22221751.2021.2023329
51. Willett BJ, Grove J, MacLean OA, et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol.* 2022;8(8):1161–1179. doi: 10.1038/s41564-022-01143-7
52. Suzuki R, Yamasoba D, Kimura I, et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature.* 2022;603(7902):700–705. doi: 10.1038/s41586-022-04462-1
53. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5
54. Dewald F, Pirkil M, Ahmadov E, et al. Impaired humoral immunity to BQ.1.1 in convalescent and vaccinated patients. *medRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2022.12.31.22284088
55. Suryawanshi R, Ott M. SARS-CoV-2 hybrid immunity: Silver bullet or silver lining? *Nat Rev Immunol.* 2022;22(10):591–592. doi: 10.1038/s41577-022-00771-8
56. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2201–2212. doi: 10.1056/NEJMoa2118946
57. Xia H, Zou J, Kurhade C, et al. Neutralization and durability of 2 or 3 doses of the BNT162b2 vaccine against Omicron SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe.* 2022;30(4):485–488. doi: 10.1016/j.chom.2022.02.015
58. Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med.* 2022;28(3):477–480. doi: 10.1038/s41591-021-01676-0
59. Wilkinson SA, Richter A, Casey A, et al. Recurrent SARS-CoV-2 mutations in immunodeficient patients. *Virus Evol.* 2022;8(2):veac050. doi: 10.1093/ve/veac050
60. Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature.* 2022;608(7923):603–608. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w
61. Cerutti G, Guo Y, Liu L, et al. Cryo-EM structure of the SARS-CoV-2 Omicron spike. *Cell Rep.* 2022;38(9):110428. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110428
62. Agerer B, Koblishcke M, Gudipati V, et al. SARS-CoV-2 mutations in MHC-I-restricted epitopes evade CD8+ T cell responses. *Sci Immunol.* 2021;6(57):eabg6461. doi: 10.1126/sciimmunol.abg6461
63. Dolton G, Rius C, Hasan MS, et al.; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Emergence of immune escape at dominant SARS-CoV-2 killer T cell epitope. *Cell.* 2022;185(16):2936–2951.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.002
64. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell.* 2022;185(5):847–859.e11. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.015
65. Wellington D, Yin Z, Yu Z, et al. SARS-CoV-2 mutations affect proteasome processing to alter CD8+ T cell responses. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.04.08.487623
66. Arshad N, Laurent-Rolle M, Ahmed WS, et al. SARS-CoV-2 accessory proteins ORF7a and ORF3a use distinct mechanisms to downregulate MHC-I surface expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120(1):e2208525120. doi: 10.1073/pnas.2208525120
67. Moriyama M, Lucas C. SARS-CoV-2 subvariants evolved to promote further escape from MHC-I recognition. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.05.04.490614
68. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature.* 2022;603(7901):488–492. doi: 10.1038/s41586-022-04460-3
69. De la Vega MA, Polychronopoulou E, Xiii A, et al. SARS-CoV-2 infection-induced immunity reduces rates of reinfection and hospitalization caused by the Delta or Omicron variants. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):e2169198. doi: 10.1080/22221751.2023.2169198
70. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *N Engl J Med.* 2022;386(6):599–601. doi: 10.1056/NEJMc2119641
71. 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
72. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell.* 2022;185(3):447–456.e411. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.032
73. Ren SY, Wang WB, Gao RD, Zhou AM. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases.* 2022;10(1):1–11. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.1
74. Ai J, Zhang H, Zhang Y, et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):337–343. doi: 10.1080/22221751.2021.2022440
75. Kherabi Y, Launay O, Nguyen LB, et al. COVID-19 vaccines against Omicron variant: Real-world data on effectiveness. *Viruses.* 2022;14(10):2086. doi: 10.3390/v14102086 104
76. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1114–1116. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00409-1
77. Fang Z, Peng L, Filler R, et al. Omicron-specific mRNA vaccination alone and as a heterologous booster against SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2022;13(1):3250. doi: 10.1038/s41467-022-30878-4
78. Jiang N, Wang L, Hatta M, et al. Bivalent mRNA vaccine improves antibody-mediated neutralization of many SARS-CoV-2 Omicron lineage variants. *bioRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2023.01.08.523127
79. Fang Z, Monteiro VS, Hahn AM, et al. Bivalent mRNA vaccine booster induces robust antibody immunity against Omicron lineages BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75 and BA.5. *Cell Discov.* 2022;8(1):108. doi: 10.1038/s41421-022-00473-4
80. Bhattacharya M, Sharma AR, Dhama K, et al. Hybrid immunity against COVID-19 in different countries with a special emphasis on the

- Indian scenario during the Omicron period. *Int Immunopharmacol.* 2022;108:108766. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108766
81. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-containing booster vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1279–1291. doi: 10.1056/NEJMoa2208343
 82. Havers FP, Pham H, Taylor CA, et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults 18 years or older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med.* 2022;182(10):1071–1081. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.4299
 83. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of Long COVID in people infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after 2 doses of a coronavirus disease 2019 vaccine: Community-based, matched cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(9):ofac464. doi: 10.1093/ofid/ofac464
 84. Qu P, Faraone JN, Evans JP, et al. Extraordinary evasion of neutralizing antibody response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1 and CA.3.1 Variants. *bioRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2023.01.16.524244
 85. Duan M, Duan H, An Y, et al. A booster of Delta-Omicron RBD-dimer protein subunit vaccine augments sera neutralization of Omicron sub-variants BA.1/BA.2/BA.2.12.1/BA.4/BA.5. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):e2179357. doi: 10.1080/22221751.2023.2179357
 86. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med.* 2022;387(5):468–470. doi: 10.1056/NEJMc2207519
 87. Zhang G, Cong Y, Liu FL, et al. A nanomaterial targeting the spike protein captures SARS-CoV-2 variants and promotes viral elimination. *Nat Nanotechnol.* 2022;17(9):993–1003. doi: 10.1038/s41565-022-01177-2
 88. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022;32(3):322–324. doi: 10.1038/s41422-022-00618-w
 89. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe COVID-19 Outcomes during the Omicron surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790–798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919
 90. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antivir Res.* 2022;198:105252. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252
 91. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med.* 2022;28(3):490–495. doi: 10.1038/s41591-021-01678-y
 92. Escalera A, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):373–387. doi: 10.1016/j.chom.2022.01.006
 93. Newman J, Thakur N, Peacock TP, et al. Neutralizing antibody activity against 21 SARS-CoV-2 variants in older adults vaccinated with BNT162b2. *Nat Microbiol.* 2022;7(8):1180–1188. doi: 10.1038/s41564-022-01163-3
 94. Yue C, Song W, Wang L, et al. ACE2 binding and antibody evasion in enhanced transmissibility of XBB.1.5. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(3):278–280. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00010-5
 95. Tamura T, Ito J, Uriu K, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.12.27.521986
 96. Uriu K, Ito J, Zahradnik J, et al. Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.5 variant. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(3):280–281. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00051-8

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
ORCID: 0000-0002-5632-3963;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Соавторы:

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0001-5036-1259;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
ORCID: 0000-0002-1176-794X;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0003-3198-8990;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

Макаренко Станислав Вячеславович, ассистент;
ORCID: 0000-0002-1595-6668;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr S. Golota, MD, PhD, Associate Professor;
address: 9B Borisova street, 197706 Sestroretsk,
Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-5632-3963;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Co-authors:

Sergey G. Shcherbak, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-5036-1259;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Dmitry A. Vologzhanin, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-1176-794X;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Andrey M. Sarana, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-3198-8990;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

Stanislav V. Makarenko, Assistant Lecturer;
ORCID: 0000-0002-1595-6668;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com