

## Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины

Е. П. Харченко\*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

### Резюме

В статье рассматриваются остаточные последствия коронавирусной инфекции у перенёсших COVID-19, именуемые как долговременный ковид, краткий перечень его симптомов, возможные их причины и трудности распознавания. Анализируются изменения первичной структуры возникающих коронавирусов от уханьского штамма до новых штаммов омикронов. В числе особенностей их эволюции отмечается увеличение содержания аргинина и лизина, особенно в S1 субъединице, и снижение доли аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Для рецептор-связывающего домена омикронов характерна тенденция снижения содержания треонина, серина и глутамина. Мутации в S-белке характеризуются асимметричностью в отношении как заменяемых, так и замещающих аминокислот. Не подвержены заменам изолейцин, цистеин и триптофан. Эти тенденции и ограничения в мутациях S-белка и особенно необычное в них соотношение трансверсии:транзиции аргументируют версию об искусственном происхождении вариантов SARS-CoV-2. На уровне генов S-белков отмечаются запреты в отношении использования определённых кодонов. Для оценки эффективности вакцин и чувствительности к ним коронавирусов на протяжении пандемии полезно подразделить пандемические коронавирусы на две группы: доомикроны и омикроны. Такое подразделение оправдано тем, что эти группы резко отличаются по числу мутаций и изменениями по составу иммунных эпитопов, особенно в рецептор-связывающем домене. Специфическая тенденция изменения его аминокислотного состава, по-видимому, связана с последовательным снижением патогенности в ряду омикронов BA.1, BA.2, BA.4 и BA.5. Учёт этих особенностей позволяет прогнозировать чувствительность коронавирусных штаммов к используемым вакцинам и рационально конструировать вакцины с широким спектром специфичности.

**Ключевые слова:** коронавирусы, пандемия, долгий ковид, вакцинация, вакцины, иммуноэпитопы

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Харченко Е. П. Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 120–137. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137>

### The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines

EP Kharchenko\*\*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Federation, St. Petersburg

#### Abstract

The article discusses the residual effects of survivors of COVID-19, referred to as long-term covid, a short list of their manifestations, their possible causes and difficulties of recognition. Changes in the primary structure of emerging coronaviruses from the Wuhan strain to new omicron strains are analyzed. Among the features of their evolution, there is an increase in the content of arginine and lysine, especially in the S1 subunit, and a decrease in the proportion of aspartic and glutamic amino acids. The receptor-binding domain of omicrons is characterized by a tendency to decrease the content of threonine, serine and glutamine. Mutations in the S protein are characterized by asymmetry in relation to both substitutable and substitutive amino acids. Isoleucine and cysteine are not replaced. Certain trends and limitations in the mutations of their S protein and especially the unusual ratio transversion: transitions in them argue for the version of the artificial origin of the SARS-Cov-2 variants. At the level of the S protein genes, there are prohibitions regarding the use of certain codons. To assess the effectiveness of vaccines and the sensitivity of coronaviruses to them during a pandemic, it is useful to divide pandemic coronaviruses into two groups: omicrons and pre-omicrons. This division is justified by the fact that these groups differ sharply in the number of mutations and changes in the composition of immune epitopes, especially in the receptor-binding domain. The specific tendency of changes in its amino acid composition, apparently, is associated with a consistent decrease in pathogenicity in BA.1, BA.2, BA.4 and BA.5 variants. Taking into account these features makes it possible to predict the sensitivity of coronavirus strains to the vaccines used and rationally design vaccines with a wide range of specificity.

\* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (812) 552-70-31, [neuro.children@mail.ru](mailto:neuro.children@mail.ru). ©Харченко Е. П.

\*\* For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, [neuro.children@mail.ru](mailto:neuro.children@mail.ru). ©Kharchenko EP.

**Keywords:** coronaviruses, pandemic, long Covid, vaccination, vaccines, immune epitope  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Kharchenko EP. The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 120–137 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137>

Пандемия COVID-19, продолжаясь уже более 2 лет, предстаёт как череда волн заражения возникающими новыми штаммами SARS-CoV-2 с меняющимся пандемическим потенциалом (по уровням контагиозности, заболеваемости и летальности) и калейдоскопической картиной распространения по миру. Не успела завершиться её последняя волна, порождённая несколькими вариантами штамма омикрона, среди которых самым заразным за весь предшествующий период пандемии был штамм BA.2 (стелс-омикрон), как в Южной Африке у пациентов были выделены новые штаммы BA.4 и BA.5, обладающие высокой контагиозностью, как и их предшественники, и активно распространяющиеся в Африке, Америке и Европе. Предвестниками очередной волны пандемии предполагаются новые возникшие штаммы BQ.1 («цербер») и XBB («кошмарный штамм»).

Возникновение омикронов как продолжателей пандемии явилось сюрпризом для исследователей, по поводу которого нельзя не согласиться, что природа никогда не переставала удивлять нас своими решениями, которые мы рассматриваем как неожиданные и непрогнозируемые в рамках существовавших представлений. Стало очевидным, что беспрецедентная интенсивность секвенирования генома выделяемых штаммов SARS-CoV-2 (база данных GISAID насчитывает более 11 миллионов последовательностей SARS-CoV-2), являющаяся, как признано, мозаичной по сути и охватывающая лишь малую долю циркулирующих штаммов, как и построенные эволюционные деревья вариантов SARS-CoV-2, оказались недостаточными для прогнозирования разных путей эволюции SARS-CoV-2 и возникновения его новых линий. Выдвинуто несколько гипотез, объясняющих таинственное возникновение омикронов, в числе которых и версия об искусственном происхождении вариантов SARS-CoV-2.

Характерной особенностью вариантов омикрона является высокая доля мутаций в их S гене, более высокая контагиозность по сравнению со штаммами, вызвавшими предшествующие волны пандемии, меньшая патогенность и смертность, и они в разной степени менее чувствительны к иммунитету, вызванному вакцинами к уханьскому штамму. Столь быстрое появление нескольких штаммов омикрона с большим количеством мутаций в S-белке, свидетельствующее о более высокой, чем у вирусов гриппа, скорости мутирования генома [1] и тщетность усилий по формированию к вариантам SARS-CoV-2 коллективного иммунитета [2], конечно, озадачивают относительно возможности появления новых

вариантов SARS-CoV-2, сроков окончания пандемии COVID-19 и перехода её в сезонные эпидемии, а также поисков новых вакцин, обладающих широким спектром специфичности и обеспечивающих долговременную защиту от коронавирусов.

Продолжение пандемии знаменуется не только волнами подъёма заболеваемости, вызванными новыми вариантами SARS-CoV-2 и проблемами поиска новых вакцин, но и особенностями течения COVID-19 – частыми переходами инфекции SARS-CoV-2 в длительный ковид (ДК). Рассмотрим их последовательно.

### Длительный COVID-19

Дополнением в характеристике течения COVID-19 следует признать ДК – синдром с неясным патогенезом, проявляющийся остаточными симптомами у переболевших разной степенью тяжести COVID-19 и наблюдаемый даже у молодых людей и детей. ВОЗ определил ДК как состояние после COVID-19 у лиц с историей вероятной или подтверждённой инфекции SARS-CoV-2. Обычно оно возникает через 3 месяца после начала COVID-19 с симптомами, продолжающимися не менее 2 месяцев, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В перечень проявлений ДК были включены 33 симптома, по которым был достигнут консенсус экспертов ВОЗ [3].

Чаще ДК проявлялся при избыточной массе тела, у женщин и пожилых пациентов, при наличии более 5 симптомов COVID-19 на протяжении первой недели инфекции (слабость, головная боль, одышка, хриплый голос и миалгии в числе наиболее вероятных предикторов), предсуществовании другой инфекции. У госпитализированных пациентов вероятность ДК высока при тяжёлом течении COVID-19, длительном пребывании в палате интенсивной терапии и использовании ИВЛ. Предрасполагают к развитию ДК коморбидность COVID-19 с диабетом, гипертонией, хроническим поражением печени и почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также курение и алкоголизм. Предикторами ДК служат лимфопения, тромбоцитопения, повышенные уровни ферритина, интерлейкина IL-6, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, тропонина и D-димера и нарушения в системе коагуляции крови [4–9].

Не щадит ДК и взрослых с подтверждённым заражением SARS-CoV-2, избежавших госпитализации. В весьма обширном исследовании показано, что из 115 изначально отобранных симптомов ДК

62 были статистически значимо связаны с инфекцией SARS-CoV-2 и среди последних 20 оказались из 33 симптомов, характеризующих ДК по определению комитета ВОЗ. Наиболее частыми симптомами были anosmia, выпадение волос, чихание, сексуальные нарушения, одышка в покое, слабость, плевральные боли, охриплость и повышенная температура. У 80% обследованных отмечался широкий спектр симптомов, включая боль, слабость и сыпь, у 14,2% – доминировали депрессия, тревожность и «туман в голове», у остальных – кашель, одышка и выделение мокроты. В числе факторов риска ДК были принадлежность к женскому полу и этническому меньшинству, низкий socioeconomic status, курение, ожирение и коморбидность по широкому кругу заболеваний [4].

В таблице 1 приведены проявления поражения различных систем организма при ДК. В числе наиболее часто встречающихся и типичных симптомов слабость и одышка, кашель, выделение мокроты, риноррея, за грудиные боли, стридор, когнитивные расстройства, головная боль, миалгия, боли в суставах, нарушения в сосудистой и пищеварительной системах, расстройство сна. Симптомы ДК могут наблюдаться несколько месяцев и даже 1–2 года с проявлением нарушений в работе одного или нескольких органов. Удивительным представляется проявление ДК у пациентов, перенёсших лёгкую форму инфекции, и вовлечение одновременно несколько систем организма. Кроме того, проявления ДК отмечены и у лиц (особенно у молодых и детей), перенёсших

ковид без поражения дыхательной системы. Не исключено, что длительность проявления симптомов (1–2 года) не является пределом, поскольку у некоторых пациентов, перенёсших в тяжёлой форме острый респираторный синдром в 2005 г. или средневосточный респираторный синдром в 2012 г., остаточные поражения коронавирусом наблюдались значительно дольше [5].

В аспекте мозаичности клинических проявлений и разных форм течения (от бессимптомного носительства до тяжёлых многосистемных поражений) COVID-19 всеобъемлющее объяснение патогенетического механизма ДК, как и острой стадии COVID-19, может быть реализовано прежде всего в контексте патогенетического континуума, проявляющегося иммуно-сосудистым поражением, эпигенетики и концепции пептидного континуума родства белков человека и инфекционных агентов [10], рассматривая ДК как незавершенное восстановление у пациента глобального регуляторного континуума и гомеостаза. В общем случае патогенетический континуум можно рассматривать как совокупность возникающих под влиянием внешних и/или внутренних факторов нарушений в организме, изменяющих его глобальный регуляторный континуум (под последним понимается совокупность всех регуляторных систем организма, способных реагировать на возникающие внешние и внутренние стимулы), охватывающий все системы регуляции и реализующийся через множество сценариев [11].

Каждый вирус обладает своим набором механизмов преодоления защитных реакций организма.

**Таблица 1. Некоторые проявления длительного ковида по системам организма**  
**Table 1. Some manifestations of long covid through systems of organism**

Система System	Патологические проявления Pathologic symptoms
Общие симптомы Common symptoms	Ухудшение качества жизни, слабость, утомляемость, суставные боли, миалгии, потливость, озноб, лихорадка Fatigue, general tiredness, myalgia, arthralgia, sweats, fever, chills
Дыхательная Respiratory	Одышка, кашель, риноррея, выделение мокроты, частое чихание, скованность грудной клетки Wet or dry cough, shortness of breath at rest, runny nose, sputum production, pleuritic chest pain, sneezing, chest pain, tightness of chest
Нервная Neurologic	Туман в голове, головная боль, бессоница, сонливость, сенсорные нарушения Brain fog, sleep difficulty, headaches, insomnia, drowsiness, dysgeusia, anosmia
Психическая сфера Psychic	Когнитивные нарушения, речевые расстройства, нарушения памяти, тревожность, депрессия, изменчивость настроения, дефицит внимания, неспособность концентрироваться Anxiety, depression, memory problems, difficulty thinking, inability to concentrate, cognitive impairment, language problems, mood change and disorientation
Сердечно-сосудистая Cardiovascular	Загрудинная боль, сильное сердцебиение, тахикардия, миокардит, перикардит, сердечная недостаточность Chest pain, tachycardia, palpitations, myocarditis, pericarditis, heart failure
Кожа Skin	Эритоматозная сыпь, уртикарная сыпь, выпадение волос Rash, hairloss
Пищеварительная Gastrointestinal	Потеря аппетита, дисбиоз, диарея, боли в животе Loss of appetite, dysbiosis, diarrhoea, abdominal pain
Иммунная Immune	Аутоиммунные нарушения, вирусная персистенция, лимфопения Autoimmune disturbances, virus persistence, lymphopenia

В качестве триггеров, запускающих патологические реакции в организме, могут выступать как продукты транскрипции и репликации вирусного генома, так и вирусные белки. Особенность инфекций – нарушение выделительных процессов и накопление в организме продуктов распада вызвавшего её агента, приводящее к РНК и/или ДНКемии и пептидемии. Вовлечённость выявленных в вирусных белках пептидов, гомологичных белкам различных органов и систем, в патогенез инфекционных осложнений возможна как в составе самих структурных белков вирусов, так и после их высвобождения при распаде белков. Континуум патологической реактогенности организма складывается как из эффектов отдельных белков и/или их пептидов, так и их комбинаций. Высвобождаемые при деградации фрагменты вирусных компонентов являются активными соучастниками полисистемной дезорганизации организма в результате нарушения его глобального регуляторного континуума.

Применительно к вирусным белкам защитная реакция иммунной системы реализуется через последовательную протеолитическую деградацию их до пептидов и аминокислот, и аргументом, подтверждающим существование такого сценария, могло бы быть выявление в вирусных белках фрагментов, гомологичных различным цитокинам или белкам системы коагуляции, как возможных промежуточных продуктов их распада. Выщепление таких фрагментов из вирусных белков может происходить при участии как клеточных, так и вирусных протеаз. У коронавирусов протеазы запрограммированы в геноме [12]. Подтверждает участие упомянутых механизмов в ДК выявление персистенции в тканях, не только вирусов, но их фрагментов спустя несколько месяцев после начала инфицирования. В частности, проявление желудочно-кишечных симптомов и выделение с фекалиями РНК SARS-CoV-2 дает основание полагать наличие длительной желудочно-кишечной инфекции SARS-CoV-2 [13]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и проявляющих неврологические симптомы, последние могли быть спровоцированы вирусными антигенами без прямой вирусной инвазии центральной нервной системы [14].

В числе потенциальных факторов, обуславливающих формирование патогенетического континуума, могли бы быть, помимо повреждения коронавирусом одного либо нескольких органов и персистенции резервуаров вируса в отдельных тканях, реактивация нейротрофических патогенов, например, вирусов герпеса или эндогенных ретровирусов, в результате иммунной дисрегуляции, взаимодействие коронавирусов с микробиомом/виромом инфицированного, тромбирование тканей, дисфункция ствола мозга/блуждающего нерва, непрекращающаяся активность примированных иммунных клеток, аутоиммунные реакции из-за мимикрии коронавирусом белков хозяина [5]. Полиорганный патология ДК предстаёт как

развитие самых разных сценариев развития COVID-19, инициируемых сочетаниями разных факторов.

ДК после инфекции SARS-CoV-2 не следует рассматривать как уникальное проявление, поскольку после многих инфекций, вызванных вирусами (вирусами Эбола, Денге, полиомиелита, Чикунгунья, Эпштейна-Барр, гриппа и др.), по прошествии острой стадии заболевания наблюдаются различные осложнения, которые создают системам здравоохранения серьезные проблемы. Безотносительно к инфекционному агенту общим проявлением осложнений является перекрывание их симптомов с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости, что указывает на существование потенциально общего их этиопатогенеза [15]. Рассматривается множество механизмов, запускающих хроническую усталость, однако признано, что и по сей день мы не располагаем точным знанием её природы и её патогенез остается загадкой.

Возможно, что в патогенезе инфекционных осложнений и, в частности, хронической усталости задействованы эпигенетические механизмы – наследуемые трансформации в геноме, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности оснований ДНК и обусловлены структурными адаптациями областей хромосом. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что эпигенетические изменения могут возникать на протяжении всей жизни – от эмбриональной стадии и до старости – как результат развития или физиологических и патологических процессов, влияния окружающей среды или, что хотелось бы подчеркнуть, случайного события [10]. Вирусы могут влиять не только прямым внедрением их генома в клеточный геном, но и через продукты транскрипции и трансляции вирусного генома, вызывая стойкие эпигенетические изменения в клетках хозяина. При этом сам вирус может быть элиминирован из клеток, и единственным следом их инфицирования может быть перепрограммированная функция органов и тканей.

По своему проявлению эпигенетические эффекты могут быть такими же сильными, как и генетические, проявляясь в многостадийной и многоуровневой дезорганизации организма, передаваясь даже нескольким поколениям по мужской и женской линиям и при определенных обстоятельствах также реверсируясь. В проявлении эпигенетических эффектов задействованы различные молекулярные процессы: метилирование нуклеиновых кислот, модификации гистонов, позиционирование нуклеосом на ДНК, контроль транскрипции связывающихся с ДНК белков и некодирующими малыми и длинными РНК, контроль трансляции микроРНК и связывающимися с РНК белками. Среди них наиболее изученными являются метилирование ДНК, происходящее в цитозиновом основании в контексте дуплета CpG, и модификации гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др.) [16,17].

Реальные оценки распространённости (в эпидемиологическом контексте) ДК трудно поддаются учёту из-за вовлечённости в патологический процесс разных органов, изначальной мозаичности поражений, их силы и длительности проявления. Вероятно, наиболее сложно ДК заподозрить в случае лёгких форм когнитивных или психических нарушений, как и при извращении обоняния и вкуса, когда переболевший COVID-19 из-за измененного состояния сознания не может критически его оценить и сама диагностика требует специального нейрорепсихологического тестирования. Более трудными для выявления в клинике причин ДК являются эпигенетические изменения, вызываемые перенесённым COVID-19. Хотя по сравнению со взрослыми у детей COVID-19 протекает легче, ДК не обходит их. Нередкими проявлениями после COVID-19 оказываются головная и абдоминальные боли, слабость или смена настроения, которые сопутствуют и неинфекционным заболеваниям, а также регресс психического развития. Неспецифичность большинства этих симптомов затрудняет отнесение их именно к ДК. Весьма вероятно проявление ДК у переболевших COVID-19 как аутоиммунное заболевание, поскольку белки коронавируса содержат большое количество последовательностей, гомологичных белкам человека. Выражаются аутоиммунные отклонения по-разному: от бессимптомной циркуляции аутореактивных клеток, аутоантител и повышения их содержания до органных и системных поражений.

### От SARS-CoV к омикрон

Множественность мутаций в S-белке омикрона, как и большая его длина (наибольшая среди поверхностных белков РНК-содержащих вирусов), в первом приближении побуждает думать о неограниченном потенциале S-белка изменяться и возможности возникновения в нём самых различных констелляций мутаций, а также об отсутствии какой-нибудь выраженной траектории в эволюции S-белка. Однако при сравнительном анализе мутаций S-белка вариантов SARS-CoV-2 обнаруживаются определенные тенденции и ограничения, что склоняет к предположению не о природном стохастическом возникновении пандемических штаммов коронавируса, а о целенаправленном создании их в лаборатории.

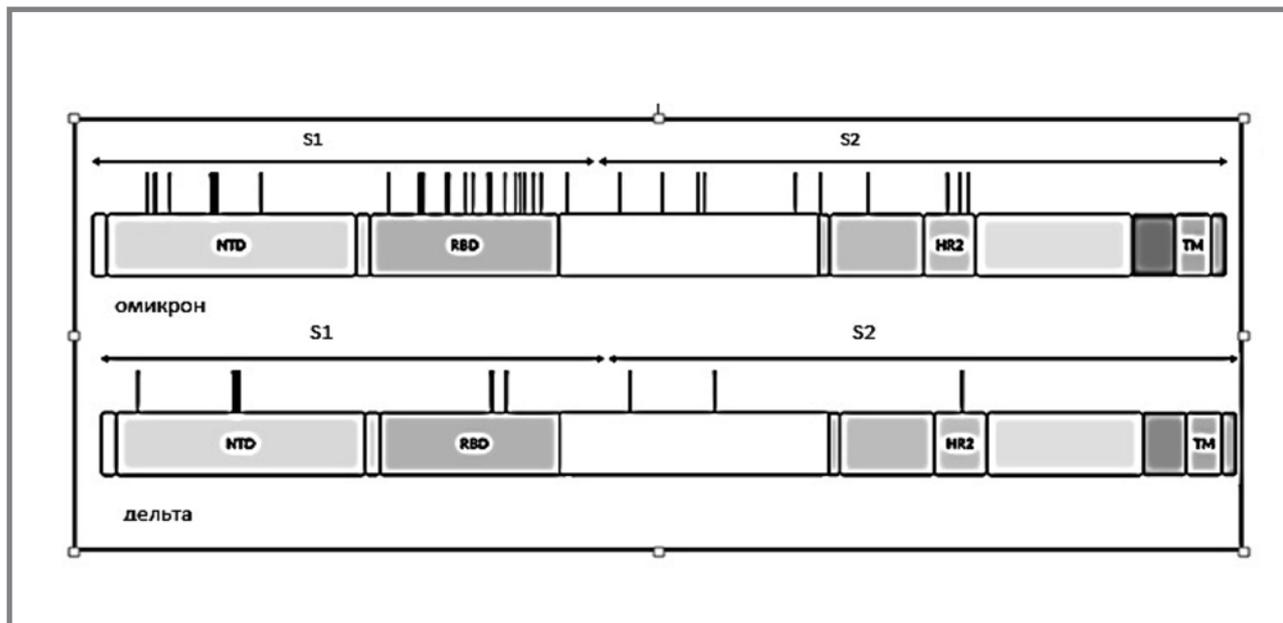
Референсным штаммом среди пандемических вариантов коронавируса служит уханьский SARS-CoV-2, и поскольку не известны его ближайшие предшественники, то об особенностях его S-белка можно судить, например, путём сопоставления с S-белком возбудителя тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV), выявленного в 2002 г. В S-белке различают 2 субъединицы: S1 и S2. Субъединица S1 формирует головку S-белка, и в её C-концевой области располагается рецептор-узнающий домен. Две функционально разные субъединицы в S-белке

SARS-CoV-2 проявляют разные тенденции в изменении их первичной структуры, и они наиболее выражены в S1-субъединице, подвергнувшейся особенно большому числу мутаций в рецептор-узнающем домене у омикрона (рис. 1).

В частности, за исключением цистеина, пролина, тирозина и триптофана, доли большинства аминокислот в S-белке SARS-CoV-2 подверглись существенным изменениям. Особенно следует отметить возрастание количества основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении числа дикарбоновых аминокислот. Примечательно, что в S1-субъединице SARS-CoV-2 на 6 остатков возросла доля аргинина при уменьшении на 1 остаток лизина и на 7 остатков дикарбоновых аминокислот. Результатом этих изменений в количественных соотношениях основных (без учёта доли гистидина) и кислых аминокислот (59:54) S1-субъединица SARS-CoV-2 обрела положительный заряд, свойственный поверхностным белкам вирусов с известной высокой контагиозностью (вирусы гриппа, кори, паротита, краснухи, гепатитов А и Е, ротавирусов). В S2-субъединице SARS-CoV-2 количественное соотношение основных и кислых аминокислот (44:56) близко к таковому для S2 субъединицы SARS-CoV (45:54), т. е. в ней сохранилась отрицательная полярность, а точнее – она даже усилилась, так как уменьшилась доля аргинина. Помимо выраженного изменения соотношения полярных аминокислот, в основном в S1-субъединице SARS-CoV-2 сосредоточены все существенные изменения в содержании других аминокислот. С учетом меньших количественных изменений других аминокислот субъединицу S2 можно рассматривать как более консервативную, чем S1.

Поскольку рецептором S-белка SARS-CoV-2 в клетках служит отрицательно заряженный ангиотензин-конвертирующий энзим-2, то увеличение положительной заряженности S1-субъединицы SARS-CoV-2 способствует через более сильное электростатическое взаимодействие повышению вероятности связывания вируса с клеточным рецептором. Это даёт основание предположить, что положительная полярность S-белка SARS-CoV-2 служит молекулярным маркером его высокой контагиозности. Аргументировать это предположение позволяют данные по сравнению изменений гемагглютинаина вируса гриппа от пандемии гриппа 1918 г. (высокие летальность и уровень заболеваемости) к пандемии 2009 г. (невысокий уровень летальности и заболеваемости) и между изменениями S-белка от региональной вспышки, вызванной SARS-CoV-1 в 2002 г. (высокий уровень летальности и ограниченный уровень заболеваемости), к пандемии COVID-19 в 2020 г. (невысокий уровень летальности и высокий уровень заболеваемости). Оказалось, что повышенное количество аргинина и лизина по отношению к глутаминовой и аспарагиновой кислотам было свойственно возбудителям

Рисунок 1. Распределение мутаций в S белке у вариантов SARS-CoV-2 [18]  
Figure 1. Mutation distribution in SARS-CoV-2 variant S proteins [18]



Примечание: NTD – N-концевой домен; RBD – рецептор-связывающий домен; HR2 – гептапептидный повтор; TM – трансмембранный домен.  
Note: NTD – N terminal domain; RBD – receptor-binding domain; HR2 – heptapeptide repeat sequence 2; TM – transmembrane domain.

пандемий с более низким уровнем смертности, но с высоким уровнем заболеваемости [19].

Для выяснения тенденции в возникающих мутациях в S-белке у вариантов SARS-CoV-2, появившихся после первой волны Covid-19, обратимся к рисунку 2. В нём представлены мутации вариантов SARS-CoV-2, получивших глобальное распространение, в частности «δ» вариант и омикроны. Если проследить особенности состава замещаемых аминокислот и их заместителей, то выявляется, что из 20 аминокислот замещаются все, кроме изолейцина, метионина и цистеина, позиции которых в S-белке являются инвариантными. В числе заместителей не обнаруживаются глутамин (единственное исключение у BA.2.12.1), глутаминовая кислота, треонин, метионин, триптофан и цистеин, которые можно рассматривать как запрещенные в качестве заместителей. Особенность замещений у всех представленных вариантов коронавируса – возрастание доли основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении числа дикарбоновых аминокислот. У «δ» варианта в результате 9 мутаций произошло увеличение на 3 остатка аргинина. Бóльший сдвиг в составе полярных аминокислот отмечается у омикронов, причем процесс двунаправленный: снижается число глутаминовой и аспарагиновой кислот при резком возрастании числа аргинина и лизина. В рецептор-связывающем домене BA.5 омикрона, например, соотношение (аргинин + лизин) к (глутаминовая кислота + аспарагиновая кислота) составляет 23:14.

Нельзя не заметить, что замещения аргинином и лизином в S-белке затрагивают преимущественно одни и те же аминокислоты: лизин

замещает аспарагин (причем мутация аспарагин → лизин наиболее частая у омикронов), а глутамин обменивается на аргинин. Помимо изменения состава полярных аминокислот в сторону доминирования положительно заряженных аминокислот характерна и другая асимметрия в преобладании мутаций: наиболее часто замещаются определенные аминокислоты. Так, максимальное число замещаемых остатков аспарагина и серина достигает 5, для аспарагиновой кислоты, пролина, глутамина, треонина и тирозина – 3. Мутации, затрагивающие лизин (K417N) и глутаминовую кислоту (E484A) единичные и общие для всех омикронов. Кроме того, 4 мутации серина, как и две из 3 мутаций треонина приходятся на рецептор-связывающий домен S-белка, и они общие для всех омикронов. У них же наиболее часто замещающей аминокислотой (3 остатка) выступает аспарагин. Необычно асимметричным в мутагенезе S-белка является и соотношение трансверсий к транзициям, которое в природе составляет примерно 1:10. У омикрона BA.1 (рис.2), к примеру, включая вставку и делеции, на 31 мутацию приходится 21 трансверсия, т.е. у него соотношение между трансверсиями и транзициями составляет примерно 2:1, что свидетельствует о резком (возможно, даже уникальном) отклонении мутагенеза в возникающих вариантах пандемических коронавируса от сложившегося в природе баланса между трансверсиями и транзициями. Не является ли эта исключительность мутагенеза пандемических коронавируса искусственно привнесённой или в природе все возможно?

**Рисунок 2. Мозаики мутаций в S белке у вариантов SARS-CoV-2**  
**Figure 2. Mutation mosaics of S protein in SARS-CoV-2 variants**

B.1.617.2 (δ) BA.1 (o) BA.2 (o) BA.2.12.1(o) BA.2.75(o) BA.4 (o) BA.5 (o)						
D614G	A67V	A27S	A27P	D405N	A27S	A27S
E156del	D614G	D405N	A623S	D614G	D405N	D405N
F157del	D796Y	D614G	D405N	D796Y	D614G	D614G
G142D	E484A	D796Y	D614G	E484A	D796Y	D796Y
K77T	G142D	E484A	D796Y	F157L	E484A	E484A
L452R	G339D	G142D	E484A	G142D	F486V	F486V
P681R	G446S	G339D	G142D	G257S	G142D	G142D
T19R	G496S	H655Y	H655Y	G339H	G339D	G339D
T478K	H69del	K417N	K417N	G446S	H69del	H69del
	H655Y	L24del	L24del	H655Y	H655Y	H655Y
	ins214EPE	N501Y	L452Q	I210V	K417N	K417N
	K417N	N679K	N440K	K147E	L24del	L24del
	L212I	N764K	N501Y	K417N	L452R	L452R
	L981F	N969K	N679K	N440K	N501Y	N440K
	N211del	P25del	N764K	N460K	N679K	N501Y
	N440K	P26del	N969K	N501Y	N764K	N679K
	N501Y	P681H	P25del	N679K	N969K	N764K
	N679K	Q493R	P26del	N764K	P25del	N969K
	N764K	Q498R	P681H	N969K	P26del	P26del
	N856K	Q954H	Q493R	P681H	P681H	P681H
	N969K	R408S	Q498R	Q498R	Q498R	Q498R
	P681H	S371F	Q954H	Q954H	Q954H	Q954H
	Q493R	S373P	R408S	R408S	R408S	R408S
	Q498R	S375F	S371F	S371F	S371F	R408S
	Q954H	S477N	S373P	S373P	S373P	S371F
	S371L	T19I	S375F	S375F	S375F	S373P
	S373P	T376A	S477N	S477N	S477N	S375F
	S375F	T478K	S704L	T19I	T19I	S477N
	S477N	V213G	T19I	T376A	T376A	T19I
	T95I	Y505H	T376A	T478K	T478K	T376A
	T478K		T478K	V213G	V70del	T478K
	T547K		V213G	W152R	V213G	T70del
	V70del		Y505H	Y505H	Y505H	V213G
	V143del					Y505H
	Y144del					
	Y145del					
	Y505H					

Примечание: код аминокислот представлен в примечании к таблице 2.  
 Note: the signature of amino acids is presented in Table 2.

Другими особенностями изменений аминокислотного состава в рецептор-связывающем домене служат тенденция к снижению у омикронов содержания глутамина, серина и треонина и увеличению доли аспарагина и аланина, а также отсутствие метионина (табл. 2). Такое изменение в содержании 5 аминокислот в рецептор-связывающем домене, по-видимому, можно рассматривать как молекулярный маркер особенностей эволюции свойств омикронов по сравнению с предшествующими им в пандемии штаммами, которые далее будут именоваться доомикронами. Омикроны BA.1 и BA.2 вызывали более мягкое поражение (без необходимости госпитализации), а позднее возникшие омикроны BA.4 и BA.5, по сравнению с омикронами BA.1 и BA.2, характеризовались меньшим числом госпитализаций с тяжёлым течением инфекции и смертей.

Описываемые особенности мутаций в S-белке разных вариантов пандемических коронавирусов подводят к вопросу: как изменяется мимикрия белков человека S-белками омикронов и доомикронов? Обоснованием для такого вопроса являются различия этих групп по силе патогенности, которая может быть обусловлена степенью соучастия белков вирусов в дезорганизации функционирования белков хозяина. Возможный сценарий такого вмешательства фрагмента S-белка представлен на рисунке 3. В частности, взаимодействие функционально связанных белков хозяина, контактирующих своими комплементарными фрагментами, может быть заблокировано фрагментом S-белка, гомологичным последовательности того белка, который взаимодействует с комплементарной последовательностью другого белка. Очевидно, что чем

**Таблица 2. Аминокислотный состав рецептор-связывающего домена вариантов SARS-CoV-2**  
**Table 2. The amino acid content of SARS-CoV-2 variant receptor-binding domains**

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
Wuhan-Hu-1	12	11	1	9	7	13	9	14	9	20	12	15	2	16	15	0	21	7	17	13
B.1.1.7, «α»	12	10	1	9	7	13	9	14	9	19	12	16	2	17	15	0	22	6	17	13
B.1.351, «β»	12	10	1	9	6	13	9	14	9	20	12	16	2	16	15	0	22	7	17	13
P.1, «γ»	12	11	1	9	6	13	9	14	9	20	12	16	2	16	15	0	20	7	17	14
B.1.617.1, «δ»	12	12	1	9	6	13	9	14	9	19	12	15	2	16	15	0	21	8	17	13
BA.1, «O»	13	12	2	10	6	14	9	15	9	19	13	15	2	18	12	0	23	4	15	12
BA.2, «O»	13	11	2	9	6	14	9	14	9	19	14	15	2	19	14	0	24	4	14	11
BA.2.12.1, «O»	12	11	2	9	6	14	9	13	9	19	14	15	2	19	14	0	24	5	14	11
BA.4, «O»	13	11	2	9	6	13	9	14	9	20	14	15	2	18	15	0	24	5	14	10
BA.5, «O»	13	11	2	9	6	13	9	14	9	20	14	15	2	18	15	0	24	5	14	10

Примечание: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин.  
 Note: A – alanine, C – cysteine, D – aspartic acid, E – glutamic acid, F – phenylalanine, G – glycine, H – histidine, I – isoleucine, K – lysine, L – leucine, M – methionine, N – asparagine, P – proline, Q – glutamine, R – arginine, S – serine, T – threonine, V – valine, W – tryptophane, Y – tyrosine. A – adenine, G – guanine, C – cytosine, T – thymine.

больше белки вируса содержат последовательностей, гомологичных разным белкам хозяина, тем сильнее дезорганизуется при инфекции функционирование организма. (Кроме того, высокое содержание гомологичных последовательностей у вируса обуславливает слабую «видимость» его для иммунной системы хозяина.) По другому сценарию, функционирование белков хозяина может быть дезорганизовано взаимодействием с ними фрагментов вирусного белка, комплементарных соответствующим последовательностям белков хозяина.

Анализ количественного содержания в S-белках последовательностей, гомологичных белкам человека, показал, что у омикронов (BA.4 и BA.5) их меньше, чем у доомикронов (уханьский штамм и дельта штамм), что позволяет использовать у вирусных белков численность последовательностей, гомологичных белкам человека, для прогнозирования степени патогенности (вирулентности) вирусов, в частности, коронавирусов.

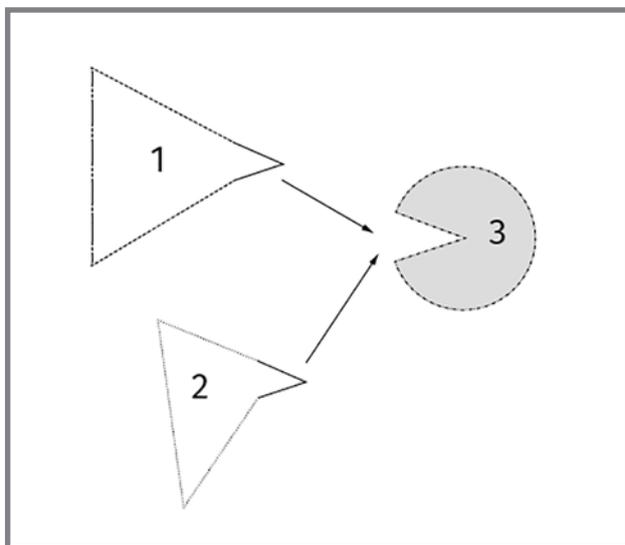
Все эти отмеченные выше особенности, обеспечившие варианты коронавирусов глобальным распространением, свидетельствуют об ограниченном диапазоне возможных изменений S-белка и могут служить полезной информацией для прогнозирования изменений свойств вариантов SARS-Cov-2. С учётом того, что последняя волна пандемии была порождена преимущественно вариантами BA.1 и BA.2 омикрона и была наиболее высокой по сравнению с предшествующими волнами, затронув значительную часть населения планеты, немалая доля которого вакцинирована, можно предположить, что масштаб распространения вариантов BA.4 и BA.5 будет значительно сужен, что уже подтверждается наметившимся спадом волн заражаемости в разных странах.

В дополнение к описанию ограничений мутаций на уровне белка следует отметить запреты на уровне генов S-белка, используя трансляционный код. Особенность генетического кода S-белка уханьского штамма SARS-CoV-2 – исключение из него триплетов CGA и CCA, кодирующих соответственно аргинин и пролин – отсутствующее в таковом у SARS-CoV. С целью уточнения, какие запреты приходится на каждую субъединицу S-белка SARS-Cov-2, был выполнен анализ генетического кода обеих субъединиц. У S1 в генетическом коде исключены триплеты CCG (пролин), CGC и CGA (аргинин), а у – GGG (глицин), TCG (серин), CGG и CGA (аргинин) (рис. 4). Выявленные исключения триплетов из генетического кода распространяются на весь S-белок либо избирательно на его субъединицы. В обоих случаях они служат для обеспечения структурно-функциональной консервативности S-белка [12]. Они наблюдаются у «δ» варианта и омикронов. Им свойственны те же запреты в трансляционном коде, что и для S2-субъединицы уханьского штамма. Однако у омикронов стало меньше на один запрет (CGA) по аргинину при сохранности запрета триплета CCG у пролина. Минимально (1–2 раза) используются кодоны, содержащие дублет CG у серина, треонина и глицина.

Одно из объяснений проявления исключений триплетов из генетического кода белков заключается в том, что они связаны с сохранением структурообразующего остова (каркаса) и функциональной идентичности белка, который подвержен частым и значительным изменениям, что характерно для поверхностных белков вирусов. Исключение триплетов свидетельствует, во-первых, об ограничении возникновения синонимических мутаций в пределах того квартета, из которого исключен или исключены триплеты. Во-вторых, налагается

**Рисунок 3. Схема взаимодействия гомологичных последовательностей в разных белках с комплементарной последовательностью в другом белке**

**Figure 3. Interaction of homologous sequences in different proteins with a complementary sequence in another protein**



Примечание: 1 и 3 – белки хозяина, взаимодействующие комплементарными фрагментами; 2 – вирусный белок, содержащий фрагмент, гомологичный фрагменту белка 1 и способный взаимодействовать с белком 3.

Note: 1 and 3 – host's proteins; 2 – virus protein containing homologous sequence to host's protein 1.

запрет мутирования в исключённый триплет триплетов других аминокислот, что находятся в таблице генетического кода на одной вертикали или горизонтали, проходящие через исключённый триплет. Позиции этих аминокислот, по-видимому, являются важными для структурно-функциональной идентичности белка. Для их выявления полезно иметь в виду, что большинство мутаций совершается путем транзаций, что позволяет минимизировать при поиске число потенциальных аминокислот, на которые распространяется запрет мутирования.

Однако объяснения ограничений в трансляционном коде описывают лишь последствия исключения триплетов из генетического кода белка, не раскрывая, почему запрещённый триплет не может использоваться для кодирования той аминокислоты, в квартете триплетов которой введен запрет. Возможно, что одна из причин исключения триплета из квартета триплетов одного корня связана с разной ролью триплетов в мРНК при котрансляционном сворачивании белка. Исключение синонимического триплета, по-видимому, предотвращает варианты порождения биологически неактивных белков. Все же исключенные триплеты из генетического кода S1- и S2-субъединиц S-белка SARS-CoV-2 характеризуются тем, что в них 2 или 3 составляющих их нуклеотида обязательно являются G и/или C. Поскольку комплементарное взаимодействие между C и G более сильное, чем между A и T и геном коронавируса принадлежит к АТ-типу, то эта особенность исключения триплетов из генетического

кода S1 и S2 SARS-Cov-2 связана, вероятно, с регуляцией локальной скорости элонгации трансляции. Другая причина, возможно, заключается в предотвращении возникновения вариантов белка, функционально не совместимых с белками хозяина.

Объединение информации по ограничениям и запретам в S-белке на уровнях кодирования и мутаций S1-субъединицы омикронов с учётом общих идентичных для них позиций позволяет прогнозировать возникновение новых вариантов омикронов. Высокая доля в них аспарагина, серина, пролина, глицина или тирозина, которые наиболее часто подвержены мутациям, не дают оснований полагать об исчерпании ресурсов для возникновения в природе (или создания в лаборатории) новых вариантов омикронов, что подтверждается распространением их новых вариантов, например, BQ.1 и XBB. При этом следует иметь в виду, что характеристика омикронов как вызывающих меньше тяжёлых и смертных случаев, возможно, не является истинным (или полным) отражением их особенностей, поскольку при длительной пандемии изменяются не только коронавирусы, но и глобальный иммунный статус населения по отношению к ним, который на данный момент пандемии позволяет проявлять себя вирусу выраженной контагиозностью. Резистентность огромного контингента населения к вирусу может быть обусловлена бессимптомным его носительством благодаря вирусостатическому эффекту, реализуемому врождённой иммунной системой и/или резидентными Т-клетками памяти адаптивной ИС, т.е. при обследовании этой части населения антител к SARS-CoV-2 не выявить, и отсутствие их не может быть бесспорным показанием для вакцинации. Окажется ли благом посягательство вакцинацией на естественный иммунитет?

### Вакцинация и вакцины

Возникновение множества волн пандемии COVID-19 разными вариантами SARS-Cov-2 показало, что моноспецифичные вакцины помогают лишь в краткосрочном плане, поскольку созданный иммунитет к уханьскому штамму транзиторный, его способны обходить омикроны, и вакцинированные и переболевшие COVID-19 могут быть заражены вторично. Вакцинация обеспечивала лишь частичную защиту от развития ДК у переболевших после неё COVID-19 и не может рассматриваться в качестве единственной стратегии для предупреждения развития ДК [20].

Следует заметить, что применительно к COVID-19 роль вакцинации в динамике волн пандемии не представляется достаточно ясной. Так, в России спад третьей волны пандемии произошёл на фоне мизерного охвата населения вакцинацией, а угасание последней волны, вызванной преимущественно омикронами, протекал при охвате иммунизацией лишь половины населения страны вакциной к уханьскому штамму. Признано, что вакцины первой генерации, направленные против уханьского штамма, проявляют эффективность

Рисунок 4. Генетический код S1 (слева) и S2 (справа) субъединиц SARS-CoV-2  
 Figure 4. The genetic code of SARS-CoV-2 S1 (left) and S2 (right) subunits

Wuhan-Hu-1 S1 protein				Wuhan-Hu-1 S2 protein			
TCT S 25	TGT C 14	TTT F 37	TAT Y 28	TCT S 12	TGT C 14	TTT F 22	TAT Y 12
TCC S 8	TGC C 6	TTC F 12	TAC Y 8	TCC S 4	TGC C 6	TTC F 6	TAC Y 6
TCA S 9	TGA Z 0	TTA L 15	TAA Z 0	TCA S 17	TGA Z 0	TTA L 13	TAA Z 1
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0	TCG S 0	TGG W 5	TTG L 10	TAG Z 0
ACT T 33	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 35	ACT T 11	AGT S 8	ATT I 26	AAT N 19
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 19	ACC T 5	AGC S 3	ATC I 8	AAC N 15
ACA T 18	AGA R 15	ATA I 10	AAA K 17	ACA T 22	AGA R 5	ATA I 8	AAA K 21
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 13	ACG T 1	AGG R 4	ATG M 10	AAG K 10
CCT P 21	CGT R 6	CTT L 17	CAT H 7	CCT P 8	CGT R 3	CTT L 19	CAT H 6
CCC P 3	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 2	CCC P 1	CGC R 1	CTC L 8	CAC H 2
CCA P 13	CGA R 0	CTA L 6	CAA Q 16	CCA P 12	CGA R 0	CTA L 3	CAA Q 30
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 12	CCG P 0	CGG R 0	CTG L 1	CAG Q 4
GCT A 21	GGT G 30	GTT V 31	GAT D 22	GCT A 21	GGT G 17	GTT V 17	GAT D 21
GCC A 3	GGC G 5	GTC V 14	GAC D 9	GCC A 5	GGC G 10	GTC V 7	GAC D 10
GCA A 12	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 17	GCA A 15	GGA G 10	GTA V 7	GAA E 17
GCG A 1	GGG G 3	GTG V 4	GAG E 6	GCG A 1	GGG G 0	GTG V 9	GAG E 8

Omicron BA.2 S1 protein				Omicron BA.5 S1 protein			
TCT S 25	TGT C 14	TTT F 37	TAT Y 30	TCT S 25	TGT C 14	TTT F 36	TAT Y 30
TCC S 6	TGC C 6	TTC F 14	TAC Y 7	TCC S 6	TGC C 6	TTC F 14	TAC Y 7
TCA S 10	TGA Z 0	TTA L 14	TAA Z 0	TCA S 10	TGA Z 0	TTA L 14	TAA Z 0
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0	TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0
ACT T 32	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 34	ACT T 32	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 34
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 20	ACC T 5	AGC S 2	ATC I 7	AAC N 20
ACA T 16	AGA R 14	ATA I 11	AAA K 18	ACA T 16	AGA R 14	ATA I 10	AAA K 18
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 14	ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 14
CCT P 19	CGT R 6	CTT L 18	CAT H 7	CCT P 19	CGT R 6	CTT L 18	CAT H 6
CCC P 2	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 3	CCC P 2	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 3
CCA P 14	CGA R 2	CTA L 6	CAA Q 14	CCA P 14	CGA R 1	CTA L 6	CAA Q 15
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 12	CCG P 0	CGG R 3	CTG L 1	CAG Q 12
GCT A 22	GGT G 30	GTT V 31	GAT D 22	GCT A 22	GGT G 30	GTT V 32	GAT D 22
GCC A 3	GGC G 5	GTC V 14	GAC D 9	GCC A 3	GGC G 5	GTC V 13	GAC D 9
GCA A 12	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 16	GCA A 13	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 17
GCG A 1	GGG G 4	GTG V 3	GAG E 6	GCG A 1	GGG G 4	GTG V 3	GAG E 6

Примечание: код аминокислот и нуклеотидов представлен в примечании к таблице 2.  
 Note: the signature of amino acids and nucleotides is presented in Table 2.

в отношении других вариантов SARS-CoV-2 по части снижения числа госпитализаций, тяжёлых и смертельных случаев COVID-19, слабо защищая от самого заражения омикронами. Примечательно, что эпидемиологические показатели заболеваемости и летальности при пандемии COVID-19 значительно различаются между разными географическими регионами и странами и являются результатом сложного взаимодействия множества факторов, накладывающихся на патогенетические механизмы вторгнувшегося в организм варианта SARS-CoV-2. Среди них нельзя игнорировать социальную

составляющую и этнические особенности, имея в виду существенно более низкие показатели заражаемости и летальности от COVID-19 в странах Азиатского региона даже до внедрения вакцинации. В Японии, например, в которой высокая плотность населения и преобладают лица пожилого возраста, под конституционным запретом локдаун, население придерживалось трёх ограничений в коммуникации (избегание закрытых пространств, многолюдных мероприятий и тесных контактов), что, по-видимому, обусловило низкие показатели заражаемости и летальности в стране [21]. Строгие

ограничения по коммуникации в Китае подтверждают их роль в блокировании распространения волны пандемии. Не исключено, что особенности распространения новых волн пандемии, вызываемых возникающими штаммами SARS-CoV-2, в разных государствах определяются их программами вакцинации и особенностями используемых вакцин. К примеру, векторная вакцина, используемая в России, из-за вклада самих векторов по антигенному составу богаче, чем мРНК вакцина, и потенциально способна обеспечивать гетерогенный иммунитет к разным штаммам коронавирусов, чем можно было бы объяснить меньший, по сравнению с другими странами, всплеск заражений в России в последнюю волну пандемии.

В долгосрочной перспективе необходимы вакцины с широким спектром специфичности. Применительно к COVID-19 пришлось расстаться с концепцией коллективного иммунитета, на которую ориентировались первоначально с развертыванием по миру кампании вакцинации. Эта концепция оказалась полезной в случае тех возбудителей инфекций, которые фенотипически стабильны, например для вируса кори или оспы [2], но в случае SARS-CoV-2, превосходящего по скорости мутирования вирус гриппа (свидетельством чего служат особенно омикроны [1]), и последней волны пандемии, вызванной возникновением омикронов, всплыла иллюзорность надежд на всеобщую вакцинацию моноспецифичной вакциной как спасение от Covid-19.

На сегодняшний день имеется множество вакцин различной конструкции, но в большинстве их, кроме тех, что изготовлены из цельных вирионов, носителем антигенов SARS-CoV-2 служит в различной форме S-белок, пептиды из него, либо мРНК S-белка. Быстрое введение вакцинации против Covid-19 оказалось возможным благодаря разработкам вирусологов, иммунологов и вакцинологов прошлых десятилетий, и все многообразие вакцин к уханьскому штамму SARS-CoV-2, по существу, основано на использовании разных матриц.

В стартовавшей гонке за вакциной против COVID-19 у её участников нет недостатка в вариантах её изготовления: убитая вакцина, множество вариантов векторных вакцины, мРНК, субъединичная и пептидная вакцины, вирусоподобные частицы, нановакцины. Если класть на чашу весов, определяющих важность вклада иммуногена и его платформы в эффективность и безопасность вакцины, то, признавая существенную роли платформы в реализации эффекта иммуногена, бесспорно то, что первоначально решается проблема выбора самого иммуногена, а лишь потом «примеяется» к нему соответствующая платформа. Изобретательность по части платформ вакцин по своему характеру является биотехнологической. Что же касается выбора «правильного» иммуногена, то он предполагает основываться на глубоких фундаментальных положениях иммунологии

и представляется очень сложной проблемой, и первая генерация вакцин против COVID-19 построена в основном на ловле удачи с платформой при единообразии носителя антигена. Важность вклада платформы вакцины в индукцию самих антител неоспорима, но особенность индуцируемого иммунного ответа в отношении свойств антител (нейтрализующих или протективных), широта их специфичности, долговременность иммунитета обуславливаются природой самого иммуногена.

В качестве возможных перспективных вакцин второй генерации рассматриваются ДНК-вакцины, самореплицирующиеся РНК-вакцины, рекомбинантные белки с адъювантами, поливалентные (с панкоронавирусным охватом) вакцины, живой аттенуированный вирус с поливалентным спайком, а также наночастицы из рецептор-связывающих доменов и последовательная иммунизация спайками коронавирусов, обеспечивающие панкоронавирусный охват [22].

Создатели первой генерации вакцин против Covid-19 затруднялись ответить на вопрос относительно долговременности индуцируемого их вакцинами иммунитета против SARS-CoV-2. Оказалось, что вызываемый иммунитет кратковременный и для поддержания иммунитета было предложено вводить третью дозу вакцины, но и она не создаёт долговременного иммунитета. В Израиле и уже в других странах пошли на введение четвёртой дозы. Многократная иммунизация чревата для иммунной системы неблагоприятными эффектами (особенно в случае пожилой части населения), поскольку она связано с риском индукции супрессии иммунной системы (природными примерами антигенной перегрузки служат беременность и опухоли) и со значительным уменьшением резервов наивных иммунных клеток у пожилых людей, что в целом может способствовать всплеску среди населения аутоиммунных заболеваний и опухолей. Поэтому последний вариант из приведённых выше перспективных вакцин, связанный с последовательной панкоронавирусной иммунизацией, представляется рискованным

Что касается других вариантов вакцинных конструкций, то следует перейти из области теоретизирования к практической реальности, оценивая их с точки зрения кратковременных и долговременных эффектов. Практика показала, что вакцины на основе S-белка с использованием разных платформ не способны обеспечить долговременный иммунитет. В экспериментах на животных рецептор-связывающие домены S-белка SARS-CoV-2 в качестве вакцины [23,24] либо наночастицы с фрагментом S-белка из 24 аминокислот [25], конъюгированным с ферритином, вызывали образование против коронавирусов антител с широким спектром специфичности. Но все эти эксперименты выполнены до выявления омикронов, и неясно, распространятся ли их действие на омикроны, рецептор-связывающие домены которых подверглись столь большому

числу мутаций. Кроме того, неизвестно, обладают ли вакцины на основе рецептор-связывающего домена S-белка долговременным эффектом, когда самому S-белку он не свойственен. Выяснение этой характеристики вакцин представляется принципиально важным для развития стратегии построения вакцинных конструкций на основе рецептор-связывающего домена S-белка либо его фрагментов. Относительно же реальности создания широко-специфичных вакцин за счёт их поливалентности, уместно помнить и неудачные опыты конструирования широкоспецифичных противогриппозных вакцин, так как ещё на стадии преclinical испытаний таких вакцин возникали новые мутанты, резистентные к ним. Омикроны же по скорости мутирования, как отмечено выше, могут десятикратно превосходить вирусы гриппа [1], что вызывает сомнение относительно успеха в начинаниях по созданию против них вакцин с широким спектром специфичности, формирующих долговременный иммунитет.

Биоинформативный анализ белков вирусов (например вирусов кори, краснухи паротита и др.), вызывающих долговременный иммунитет, показал, что их поверхностные белки резко отличаются от S-белка коронавируса по аминокислотному составу, особенно по пролину и его сочетанию в первичной структуре с другими аминокислотами. Это сравнение дополняет аргументацию относительно невозможности создания вакцин на основе S-белка или его фрагментов, формирующих долговременный иммунитет [26]. Для выяснения вклада пролина в структуру иммунных эпитопов (ИЭ) в S-белке 10 пандемических штаммов коронавируса (уханьского, «α», «β», «γ», «δ», BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA. 4 и BA.5) и поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет, а также тех белков других вирусов (вирусы кори, паротита, краснухи, папилломы, полиовируса и др.), для которых успешно были получены вакцины с длительным эффектом, нами были сгенерированы таблицы данных частот встречаемости аминокислот в каждой из 15 позиций ИЭ, рестриктированных по МНС II и узнаваемых Т-клетками. Для интегрального отражения данных полученных таблиц были составлены последовательности условных ИЭ, в каждой позиции которых представлена наиболее часто встречающаяся в ней аминокислота. Ими оказались соответственно для вирусных белков, вызывающих длительный иммунитет, и пандемических коронавируса последовательности L T L L P V/G P L P L P L T L L и G/T D T L S N S L S/T V L L I V L.

Приведенные последовательности условных ИЭ резко отличаются прежде всего по наличию пролина, он отсутствует в последовательности условного ИЭ коронавируса. Составы дипептидов в ИЭ, рестриктированных по МНС II, белков этих же групп вирусов также резко отличаются. Для иллюстрации по каждой группе сравнения приводим (в порядке

убывания их частот) по 10 наиболее часто встречающихся дипептидов: PP, LL, LV/ST, GL, LG, SG/PG/LS, TL (поверхностные белки вирусов, вызывающих длительный иммунитет) и DS, SV, GV, LD, IA, FN, NS, AL, SN, IT (S-белки коронавируса). Очевидно отсутствие совпадения хотя бы по одному дипептиду. Кроме того, при наличии у S-белков коронавируса наибольшей длины среди РНК-содержащих вирусов их репертуар дипептидов существенно беднее, чем у поверхностных белков вирусов, вызывающих длительный иммунитет. Запреты на дипептиды приходится не только на сочетания с редко встречающимися в белках аминокислотами (гистидин, цистеин, метионин или триптофан), но распространяются даже и на аминокислоты с высокой частотой встречаемости. Полученные данные подтверждают особую роль пролина в ИЭ (она, возможно, связана со стабилизацией пролином развёрнутой линейной конформации ИЭ, что могло бы содействовать успешному распознаванию ИЭ) и полезность иммуноинформационного анализа белков в аспекте поиска эффективных вакцин и прогнозирования их потенциала обеспечивать долговременный иммунитет. Применительно к пандемическим коронавирусам они аргументируют непродолжительный эффект вакцин против них на основе S-белка.

В поисках новых вакцин и прогнозирования диапазона эффектов уже используемых вакцин против новых вариантов коронавируса ценным представляется выявление изменений локализации ИЭ в S-белке новых вариантов коронавируса по отношению к коронавирусам, из которых изготовлены используемые вакцины. Разработанный нами компьютерный метод позволяет распознавать линейные ИЭ [26]. Усовершенствованный его вариант (путем введения дополнительных правил классификации принадлежности пептидов) позволяет более строго дифференцировать распределение в белках ИЭ, рестриктированных по МНС I и МНС II (соответственно длиной в 9 и 15 аминокислот) и узнаваемых Т-клетками, не ИЭ, а также фрагментов с неясной рестрикцией по отношению к МНС. В таблицах 3 и 4 в качестве примеров представлены результаты анализа линейного распределения их (обозначенных соответственно как «+», «-» и «?») в S-белке уханьского и «δ» штаммов и трёх омикронов с выделением области, приходящейся на рецептор-связывающие домены. Поскольку представленные в таблицах 3 и 4 последовательности являются «преломлением» первичных структур белков в иммунологическом контексте, то условно будем именовать их далее как компакты линейных ИЭ белков.

Таблицы 3 и 4 информативны в нескольких аспектах. Для оценки эффективности вакцин и чувствительности к ним разных вариантов SARS-Cov-2 на протяжении пандемии полезно сравнивать их между омикронами и доомикронами. Такое сопоставление оправдано тем, что эти группы коронавируса резко отличаются по числу





мутаций и изменениями по составу ИЭ, особенно в рецептор-связывающем домене. В частности, у доомикронов в рецептор-связывающем домене 1–3 мутации (табл. 6, в [19]), а у омикронов – 15–17 (см. рис. 2), что заметно повлияло на состав их ИЭ. Учёт этих особенностей позволяет прогнозировать чувствительность коронавирусовых штаммов к используемым вакцинам и рационально конструировать вакцины с широким спектром специфичности, особенно тех, что основаны на использовании рецептор-связывающих доменов.

При внимательном просмотре компактов линейных ИЭ видно, как от штамма к штамму перекраивается черед следования ИЭ и неИЭ (см. в табл. 3 за каждым знаком «+», «–» или «?» стоит последовательность из 14 аминокислот, а в табл. 4 – 9 аминокислот), что позволяет ретроспективно спрогнозировать разную чувствительность штаммов «δ» и «ο» к вакцинам, разработанным против уханьского штамма. Примечательно, что между представителями выделенных выше двух групп доомикронов (уханьский и «δ» штаммы) и омикронов (BA.2, BA.2.12.1 и BA.5) черед следования ИЭ и неИЭ по обеим рестрикциям по МНС различаются, особенно по рецептор-связывающим доменам. В пределах же группы компакты линейных ИЭ S-белков вариантов SARS-CoV-2 близки, включая другие, не отражённые в таблицах 3 и 4 доомикроны («α», «β» и «γ»), с одной стороны, и омикроны (BA.1 и BA. 4) – с другой стороны. Различия соответственно доомикронов и омикронов по ИЭ, составляющим их компакты, видны также в обобщающих портретах (TDTLSNSLSVLI/ATL и GSALSNG/SLSVLLIVL) их рестриктированных по МНС II условных ИЭ, составленных, как и выше, из наиболее часто встречающихся аминокислот в каждой из 15 позиций. Они особенно заметны по 10 наиболее часто встречающимся в их ИЭ дипептидам (соответственно SV, NS/IA, GV, DS, LD, AL/SN, FN, SF и DS, FN/LD, GV/AL, VN, IA, SS, GI, NS – приведены в порядке убывания), аргументируя сообщения об избегании омикронами антител, индуцированных вакцинами против уханьского штамма и подтверждают чувствительность доомикронов к вакцинам, полученным к уханьскому штамму, и слабый их эффект в отношении омикронов, свидетельствуя о возможности использования компактов линейных ИЭ S-белка возникающих в циркуляции новых штаммов для прогнозирования их чувствительности к ранее использованным вакцинам.

Второй аспект полезности компактов линейных ИЭ белков различного происхождения связан с самим конструированием вакцин. Распознавание ИЭ в белках востребовано во многих областях: при аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваниях, при трансплантации органов и для быстрого создания вакцин, например, пептидных или субъединичных, против вновь возникших инфекций или неоантигенов при раке. Проиллюстрируем эту

возможность для поиска вакцины с широким профилем специфичности, ставшего ныне основным направлением в конструировании вакцин нового поколения против множества вариантов SARS-CoV-2.

Как отмечено выше, многие исследовательские группы сосредоточились на использовании в качестве источника антигенов рецептор-связывающий домен S-белка либо его фрагментов и показали возможность индуцирования ими антител с широким профилем специфичности. Попытаемся объяснить, как фрагмент рецептор-связывающего домена из 24 аминокислот от одного варианта SARS-CoV-2 (последовательность не опубликована) [25] способен индуцировать антитела с широким профилем специфичности, для чего в качестве примера обратимся к распределению ИЭ в компактах линейных ИЭ рецептор-связывающих доменов S-белков в таблице 3.

Распределение ИЭ в них неравномерное, преобладает локализация одиночных ИЭ и отсутствуют кластеры из непосредственно соседствующих ИЭ. Для индукции коротким фрагментом белка разных антител необходимо, чтобы в его последовательности близко соседствовали ИЭ и он был бы общим для вариантов омикронов и доомикронов. Такой последовательности в рецептор-связывающем домене S-белка нет, но в самом С-конце S1-субъединицы при переходе в S2-субъединицу содержится общий фрагмент, обогащённый ИЭ и позволяющий выкроить из него пептид длиной в 24 аминокислоты. Поскольку полость молекулы МНС II вмещает лишь пептид длиной в 13–15 аминокислот, то этот фрагмент в зависимости от посадки в полости МНС II может узнаваться разными рецепторами на Т-клетках, индуцируя образование антител разной специфичности. Наличие такого фрагмента у всех коронавирусов потенциально способно придать вакцине полиспецифичность.

В случае же выбора стратегии конструирования вакцины с широким спектром специфичности на основе конгломерата рецептор-связывающих доменов из разных штаммов из-за различий в числе мутаций и родства по ним у доомикронов и омикронов в минимальном варианте достаточно включить в вакцину по одному представителю от каждой группы. Конечно, смешивание в вакцине антигенов из разных источников чревато неопределённостью, связанную с проявлением иммунодоминантности антигенов и порождающую вопрос: будут ли образовываться антитела к антигенам разных источников либо только к антигенам одного из них? (Этой неопределённости не лишена и принятая в США рекомендация по включению компонентов омикронов BA.4 и BA.5 в бустерные дозы.) Маловероятно, чтобы оба рассмотренных подхода конструирования вакцин с широким спектром специфичности решили бы проблему обеспечения ими долговременного иммунитета. Примечательно, что в S-белках численность ИЭ, рестриктированных

по МНС I, заметно уступает таковой ИЭ, рестрированным по МНС II, и в них нет кластеров ИЭ, что может обуславливать различия в силе гуморально-го и клеточного иммунных ответов при иммунизации вакцинами на основе S-белка.

При угрозе перехода коронавирусной инфекции в тяжёлую форму или иммунной недостаточности показаны специфические к коронавирусам моноклональные антитела, и сейчас со сменой вариантов SARS-CoV-2 развернуты интенсивные поиски антител с широким спектром нейтрализующей/протективной активности. Источником их служат сыворотки переболевших COVID-19, вакцинированных и переболевших COVID-19 с последующей вакцинацией. Хотя встречаемость В-клеток, синтезирующих моноклональные антитела с широким спектром активности, редкая, совершенствование биотехнологий позволило выявить более 100 таких моноклональных антител [27–29]. В перспективе их можно использовать для пассивной иммунотерапии как с профилактической, так и с терапевтической целью по отдельности либо в комбинации. Посредством биотехнологий выделенные моноклональные антитела могут быть оптимизированы по нескольким параметрам: удлинить время их полужизни при циркуляции в организме, увеличить нейтрализующую активность, модулировать эффекторные функции, опосредуемые константной (Fc) областью антител с целью активировать через них разные клетки иммунной системы, обладающие Fc-рецепторами. Модифицированные антитела обладают не только нейтрализующей активностью (на период терапии пациента) против многих циркулирующих в мире штаммов SARS-CoV-2, но и способны обеспечивать защиту организма от них не менее года лишь одной введённой дозой, что позволяет рассматривать их как мощное средство для борьбы с особенно тяжёлым течением COVID-19.

В заключение, оценивая потенциал вакцинации в противостоянии пандемии Covid-19, хотелось бы подчеркнуть возможную ограниченность её эффективности при новой волне пандемии. Ограниченность связана прежде всего с тем, что используемые вакцины лимитированы, как отмечалось выше, в своей эффективности, воздушно-капельный путь передачи возбудителя предопределяет то, что большинство населения является бессимптомным носителем коронавируса и, кроме того, часть населения перенесла инфекцию в латентной форме. Значительная доля населения иммунизирована. Поэтому не исключена ситуация, что из-за сформировавшегося у населения иммунного статуса к коронавирусам новая массовая кампания вакцинации может спровоцировать более сильные и частые проявления реактогенности на неё из-за механизмов иммунного импринтинга. Возможности иммунной системы не беспредельны, и поражение новыми штаммами

SARS-CoV-2, и многократная вакцинация против них способны привести к её супрессии со многими осложнениями [26].

### Заключение

Трудности преодоления продолжающейся пандемии COVID-19 раскрываются не сразу. Незначительная изменчивость уханьского штамма при его начальном глобальном распространении породила надежды остановить пандемию вакцинацией, используя предшествующий опыт в борьбе с другими инфекциями. Были быстро, опираясь на достижения предшествующих лет, созданы разные варианты моноспецифических вакцин, в которых носителем антигенов служил S-белок уханьского штамма SARS-CoV-2. Но новые штаммы SARS-CoV-2 опрокинули эти надежды. Возникшие на втором году пандемии омикроны с разной степенью успешности обходят сформированный моноспецифическими вакцинами иммунитет, однако полезность использованных вакцин не отрицается, поскольку с новой волной пандемии, вызванной омикронами, заметно были снижены потребность в госпитализации, число тяжёлых и смертных случаев. В самих омикронах последовательное снижение в ряду BA.1, BA.2, BA.4 и BA.5 патогенности, по данным биоинформационного анализа, связано, по-видимому, со специфической тенденцией сопряжённого изменения аминокислотного состава в их рецептор-связывающем домене и количества фрагментов, гомологичных белкам человека. В триаде необычности омикронов (внезапное возникновение, высокая частота мутаций и их состав) определены тенденции и ограничения в мутациях их S-белка и особенно необычное в них соотношение между трансверсиями и транзициями аргументируют версию об их искусственном происхождении.

Оценивая проблемы вакцинации и разработки вакцин на протяжении пандемии Covid-19 в глобальном аспекте, можно констатировать, что из-за быстрого возникновения вариантов коронавируса и непродолжительности защитного действия вакцин, ни вакцинация более 90% населения страны, ни политика нулевой толерантности к социальным контактам не способны «запереть врата» стран для возрождающихся волн пандемии и не решают всех проблем с противостоянием ей. Признано, что применительно к SARS-CoV-2 практически невозможно сформировать коллективный иммунитет и обезопаситься от ДК. Избавление от ДК оказалось серьёзной дополнительной нагрузкой для здравоохранения и останется ею по прошествии пандемии.

Смена вариантов SARS-CoV-2 и их социркуляция на протяжении пандемии побудили к разработке вакцин второго поколения с широким спектром специфичности. Показана возможность их получения, но проблемой остаётся придание им надёжной панкоронавирусной специфичности и долговременного эффекта. Медицина уже сталкивалась с ситуацией возникновения непреодолимых трудностей

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

в создании вакцин против разных вирусов. Например, минуло уже несколько десятилетий, в течение которых попытки создания вакцин против ВИЧ оказались тщетными, как и в случае поиска универсальной вакцины против гриппа. Природа породила патологические состояния и реакции на них иммунной системы различной сложности, и некоторые из них, возможно, следует признать как неизбежную угрозу

для человечества, памятью слова математика Р. Тома (R. Thom): «Познание не обязательно будет обещанием успеха или выживания» [30]. Поэтому для лечения коронавирусной инфекции в пандемическом, эпидемическом либо эндемическом вариантах актуальным представляется развитие также поисков специфических противовирусных и иммуномодулирующих фармакологических препаратов.

### Литература

1. Yewdell J. W. Antigenic drift: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2021. doi: 10.1016/j.immuni.2021.11.016
2. Morens D. M., Folkers G. K., Fauci A. S. The Concept of Classical Herd Immunity May Not Apply to COVID-19. *J Infect Dis*. 2022. doi: 10.1093/infdis/jiac109.
3. WHO. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Доступно на: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (2021).
4. Crook H., Raza S., Nowell J., et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; Vol. 374, N.1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
5. Akbarialiabad H., Taghri M. H., Abdollahi A., et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021;49:1163–1186. doi: 10.1007/s15010-021-01666-x
6. Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases* 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
7. Proal A. D., VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
8. Garg M., Maralakunte M., Garg S., et al. The Conundrum of Long-COVID-19. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:2491–2506. doi: 10.2147/IJGM.S316708
9. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-022-01909-w.
10. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (5): 4–17. <https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>.
11. Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический Архив* 1, 2015;100–104. doi:10.17116/terarkh2015871100-104.
12. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19 (2):13–30. <https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
13. Natarajan A., Zilitti S., Brooks E. F., et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. 2022. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
14. Edén A., Grahm A., Bremell D., Aghvanyan A., et al. Viral antigen and inflammatory biomarkers in cerebrospinal fluid in patients with COVID-19 infection and neurologic symptoms compared with control participants without infection or neurologic symptoms. *JAMA Network Open*. 2022 2;5(5):e22132555. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13255
15. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022;28:911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
16. Wang X., Prins B.P., Snieder S.S., et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:442–451. doi: 10.1007/s11906-011-0230-y
17. van Empel V.P.M., De Windt L.J., Martens P.A.C. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. doi: 10.1007/s11906-012-0310-7
18. Araf Y., Akter F., Yan-dong Tang, Fatemi R., et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588
19. Харченко Е. П. Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. *Параллели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):4–18. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18.
20. Al-Aly Z., Bowe B., Yan Xie. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2022 Jul;28(7):1461–1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
21. Oshitani H. COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens. // *Nature*. 2022. doi:10.1038/d41586-022-01385-9
22. Altmann D.M., Boyton R.J. *Science*. 2022;375:1127–1132. doi: 10.1126/science.abn1755
23. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. SARS-CoV-2 vaccination induces neutralizing antibodies against pandemic and preeminent SARS-related coronaviruses in monkeys. doi: 10.1101/2021.02.17.431492
24. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu.E., Hoffman P.R., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *Science*. 2021;371:735–741. doi: 10.1126/science.abf6840
25. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature*. 2021;594:553–559. doi: 10.1038/s41586-021-03594-0
26. Харченко Е. П. Новый метод распознавания иммуноэпитопов, маркеры долговременного иммунитета, иммуносупрессивные домены и вакцины против COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):4–20. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20>
27. Pinto D., Park Y.-J., Beltramello M., Walls A.C., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):290–295. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y
28. Wec A.Z., Wrapp D., Herbert A.S., Maurer D.P., et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*. 2020;369:731–736. doi: 10.1126/science.abc7424
29. He Wan-ting, Musharrafieh R, Song Ge, Dueker K. et al. Targeted isolation of diverse human protective broadly neutralizing antibodies against SARS-like viruses. *Nature Immunology*. 2022 Jun;23(6):960–970. doi: 10.1038/s41590-022-01222-1
30. Thom R. *Catastrophe theory: its present state and future perspectives*. Warwick. Springer Verlag. 1974:75.

### References

1. Yewdell J. W. Antigenic drift: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2021. doi: 10.1016/j.immuni.2021.11.016
2. Morens D. M., Folkers G. K., Fauci A. S. The Concept of Classical Herd Immunity May Not Apply to COVID-19. *J Infect Dis*. 2022. doi: 10.1093/infdis/jiac109.
3. WHO. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (2021).
4. Crook H., Raza S., Nowell J., et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; Vol. 374, N.1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
5. Akbarialiabad H., Taghri M. H., Abdollahi A., et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021;49:1163–1186. doi: 10.1007/s15010-021-01666-x
6. Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases* 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
7. Proal A. D., VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
8. Garg M., Maralakunte M., Garg S., et al. The Conundrum of Long-COVID-19. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:2491–2506. doi: 10.2147/IJGM.S316708
9. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-022-01909-w.
10. Kharченко EP. Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5): 4–17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17.
11. Kharченко EP. Arterial hypertension: An expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):100–104. doi: 10.17116/terarkh2015871100-104
12. Kharченко EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 13–30 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.

13. Natarajan A., Zlitni S., Brooks E. F., et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. 2022. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
14. Edén A., Grahn A., Bremell D., Aghvanyan A., et al. Viral antigen and inflammatory biomarkers in cerebrospinal fluid in patients with COVID-19 infection and neurologic symptoms compared with control participants without infection or neurologic symptoms. *JAMA Network Open*. 2022 2;5(5):e22132535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13253
15. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022;28:911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
16. Wang X., Prins B.P., Snieder S.S., et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:442–451. doi: 10.1007/s11906-011-0230-y
17. van Empel V.P.M., De Windt L.J., Martins P.A.C. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. doi: 10.1007/s11906-012-0310-7
18. Araf Y., Akter F., Yan-dong Tang, Fatemi R, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588
19. Kharchenko EP. Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. *Parallels. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 4–18 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18
20. Al-Aly Z., Bowe B., Yan Xie. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2022 Jul;28(7):1461–1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
21. Oshitani H. COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens. // *Nature*. 2022. doi:10.1038/d41586-022-01385-9
22. Altmann D.M., Boyton R.J. *Science*. 2022;375:1127–1132. doi: 10.1126/science.abn1755
23. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. SARS-CoV-2 vaccination induces neutralizing antibodies against pandemic and preeminent SARS-related coronaviruses in monkeys. doi: 10.1101/2021.02.17.431492
24. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu.E., Hoffman P.R., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *Science*. 2021;371:735–741. doi: 10.1126/science.abf6840
25. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature*. 2021;594:553–559. doi: 10.1038/s41586-021-03594-0
26. Kharchenko EP. Novel Method of Immunoepitope Recognition, Long-Term Immunity Markers, Immunosuppressive Domens and Vaccines against COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 4–20 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20
27. Pinto D., Park Y.-J., Beltramello M., Walls A.C., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):290–295. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y
28. Wec A.Z., Wrapp D., Herbert A.S., Maurer D.P., et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*. 2020;369:731–736. doi: 10.1126/science.abc7424
29. He Wan-ting, Musharrafeh R, Song Ge, Dueker K. et al. Targeted isolation of diverse human protective broadly neutralizing antibodies against SARS-like viruses. *Nature Immunology*. 2022 Jun;23(6):960–970. doi: 10.1038/s41590-022-01222-1
30. Thom R. *Catastrophe theory: its present state and future perspectives*. Warwick. Springer Verlag. 1974:75.

## Об авторе

- **Евгений Петрович Харченко** – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 24.09.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Eugene P. Kharchenko** – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 24.09.2022. Accepted: 09.10.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.