

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-169-176>

## Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры

С. К. Пылаева\*<sup>1,2</sup>, А. А. Синюгина<sup>1</sup>, Л. И. Козловская<sup>1,3</sup>, Е. А. Артамонова<sup>1</sup>,  
А. А. Еровиченков<sup>1</sup>, Р. Ф. Сайфуллин<sup>2</sup>, И. В. Гордейчук<sup>1,3</sup>, А. А. Ишмухаметов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2, несмотря на завершение пандемии, продолжает оставаться глобальной угрозой для здоровья населения. За четыре года вирус претерпел значительные генетические изменения, особенно в гене поверхностного белка S, что привело к уклонению от иммунного ответа у людей, ранее переболевших или вакцинированных. Это вызывает обеспокоенность по поводу риска тяжелых форм заболевания у населения из этих групп, что подчеркивает необходимость глубокого понимания иммунного ответа на новые варианты вируса. **Цель.** Анализ особенностей формирования, спектра и функциональной активности антител у пациентов с COVID-19. **Выводы.** Антитела, вырабатываемые в ответ на инфекцию или вакцинацию, демонстрируют разнообразие в спектре и функциональной активности. Изменения в геноме вируса могут снижать эффективность антител, что подчеркивает важность мониторинга новых вариантов SARS-CoV-2 и разработки адаптированных к изменениям антигена вакцин. Эти данные имеют ключевое значение для формирования стратегий вакцинации и лечения COVID-19 в условиях изменяющейся эпидемической ситуации.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, серологический тест, нейтрализующие антитела, ВНА, НАТ, связывающие антитела  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Пылаева С. К., Синюгина А. А., Козловская Л. И. и др. Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):169-176. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-169-176>

### Neutralising and Non-neutralising Antibodies to SARS-CoV-2: Role during Infection and in the Evolution of Antigenic structure

SK Pylaeva\*\*<sup>1,2</sup>, AA Sinyugina<sup>1</sup>, LI Kozlovskaya<sup>1,3</sup>, EA Artamonova<sup>1</sup>, AA Erovichenkov<sup>1</sup>, RF Sayfullin<sup>2</sup>,  
IV Gordeychuk<sup>1,3</sup>, AA Ishmukhametov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance.** COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, remains a global public health threat despite the end of the pandemic. In the four years since the onset of the pandemic, the SARS-CoV-2 genome has undergone significant changes, particularly in the gene encoding the spike (S) protein. These changes resulted from the accumulation of immune responses in the human population, allowing the virus to evade the immune response. A significant proportion of the population was infected early in the pandemic or vaccinated with vaccines based on earlier variants of the virus. The emergence of new mutant variants raises concerns about the potential for severe COVID-19 in previously infected or vaccinated individuals. **Aim.** To examine the specifics of antibody formation, as well as the spectrum and functional activity of these antibodies in patients with COVID-19. **Conclusions.** Antibodies produced in response to infection or vaccination show diversity in spectrum and functional activity. Changes in the viral genome may reduce

\* Для переписки: Пылаева София Константиновна, м. н. с. клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», Москва, Россия. 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (916) 853-74-94, [pylaevava@gmail.com](mailto:pylaevava@gmail.com). ©Пылаева С. К. и др.

\*\* For correspondence: Pylaeva Sofya K., junior researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Russia, Moscow. +7 (916) 853-74-94, [pylaevava@gmail.com](mailto:pylaevava@gmail.com). ©Pylaeva SK, et al.

antibody effectiveness, highlighting the importance of monitoring new SARS-CoV-2 variants and developing adapted vaccines. These data will be key in shaping COVID-19 vaccination and treatment strategies in a changing epidemiological situation.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, serological test, neutralizing antibodies, NAT, binding antibodies

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Pylaeva SK, Sinyugina AA, Kozlovskaya LI et al. Neutralising and non-neutralising antibodies to SARS-CoV-2: role during infection and in the evolution of antigenic structure. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):169-176 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-169-176>

## Введение

COVID-19 – это системное воспалительное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2. За 4 года, прошедшие с начала пандемии, геном вируса SARS-CoV-2, изначально мало адаптированного к циркуляции в человеческой популяции, претерпел довольно большое количество изменений. Заболевание, в начале пандемии характеризовавшееся развитием тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эволюционировало в инфекцию с более легкой клинической картиной, в основном сопровождающуюся гриппоподобными симптомами с лихорадкой, болью в горле, головной болью, снижением аппетита, мышечной слабостью, усталостью, кашлем и насморком, иногда с потерей обоняния [1]. В течение 2024 г. количество случаев госпитализации пациентов в реанимацию и смертей, связанных с COVID-19, имеет устойчивый тренд к снижению [2], что также указывает на изменение клинической картины COVID-19 в сторону смягчения симптомов. Таким образом, SARS-CoV-2 стал полноправным участником циркуляции респираторных вирусов, опасных для человека. При этом наблюдается всесезонная заболеваемость COVID-19 с пиками (рис. 1), связанными с появлением и распространением новых вариантов.

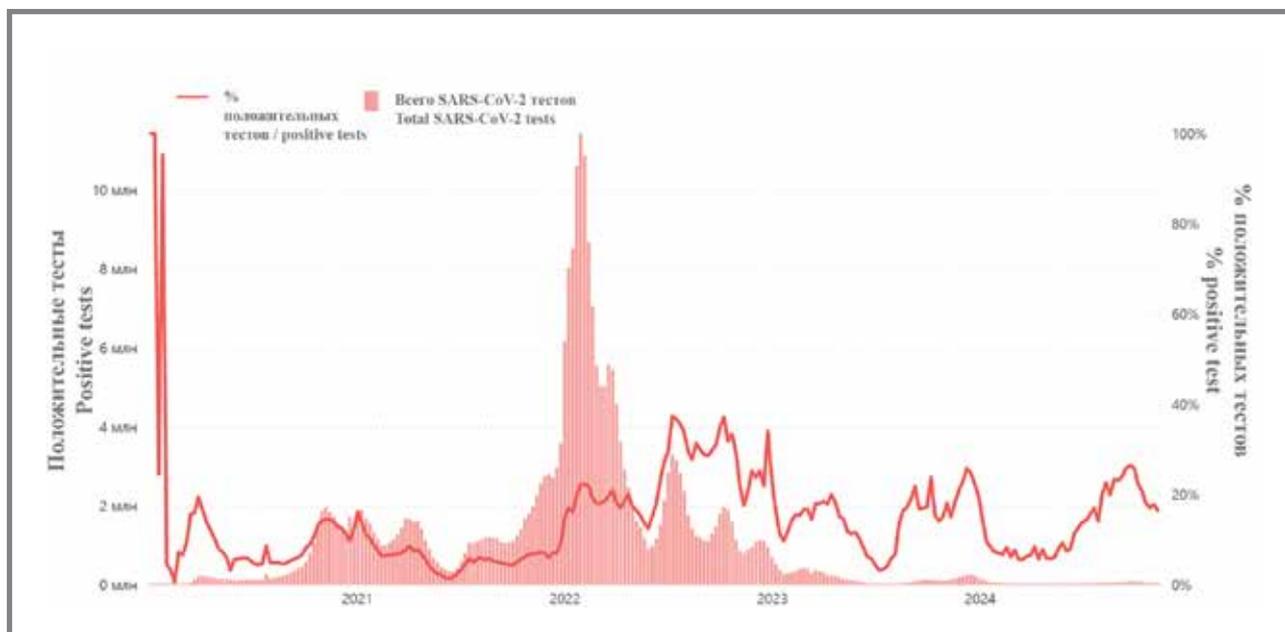
Эволюция генома вируса SARS-CoV-2 на ранних этапах развития пандемии шла путем адаптации к человеческой популяции с частой сменой вариантов, а с 2021 г. – в основном под воздействием растущей иммунной прослойки, которая резко увеличилась благодаря глобальному применению вакцин [4]. Таким образом, подробная характеристика постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунного ответа важна не только для оценки защищенности человека и популяции от COVID-19, но и для понимания эволюции вируса SARS-CoV-2.

В рамках данного обзора будут рассмотрены особенности формирования, спектр и функциональная активность постинфекционных против SARS-CoV-2.

## Изменчивость поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2

Вирионы SARS-CoV-2 представляют собой сферические оболочечные частицы (~ 120 нм), содержащие нуклеокапсид из множества копий белка N и молекулы РНК. Он окружен липидной мембраной, в которую встроены гомотриммеры гликопротеина S, образующие «корону» вирусной частицы. Также в мембрану встроено множество копий мембранного белка М и небольшое количество копий

**Рисунок 1. Частота выявления SARS-CoV-2 в пробах методом ПЦР в мире с 05.01.2020 по 17.11.2024 [3]**  
**Figure 1. Frequency of detection of SARS-CoV-2 in PCR specimens worldwide from 05.01.2020 to 17.11.2024 [3]**



малого оболочечного белка Е [5]. Белок S играет основную роль на первых этапах взаимодействия вириона с клеткой. Цикл репликации вируса начинается со взаимодействия рецептор-связывающего домена (RBD) субъединицы S1 белка S с рецепторными молекулами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) на мембране клетки; затем происходит разрезание белка S клеточными протеазами фурином и TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2, трансмембранная сериновая протеаза 2) на поверхности плазматической мембраны или катепсином L внутри эндосом (в случае активации эндосомального пути). Это расщепление запускает перестройку субъединицы S2, экспонирование пептида слияния и слияние вирусной и клеточной мембран с образованием поры, через которую вирусный капсид высвобождается в цитоплазму. Важность белка S для связывания с рецептором и проникновения вируса в клетку делает этот белок основной мишенью для нейтрализующих антител иммунной системы хозяина.

За время активной циркуляции геном SARS-CoV-2 приобрел более 160 нуклеотидных мутаций и 60 делеций относительно исходного варианта, выявленного в Ухане в 2019 г. (рис. 2А). Большая часть изменений произошла в гене белка S (рис. 2В) по мере накопления иммунной прослойки в человеческой популяции и обуславливает уклонение вируса от иммунного ответа человека [4]. Некоторые мутации также определяют трансмис-

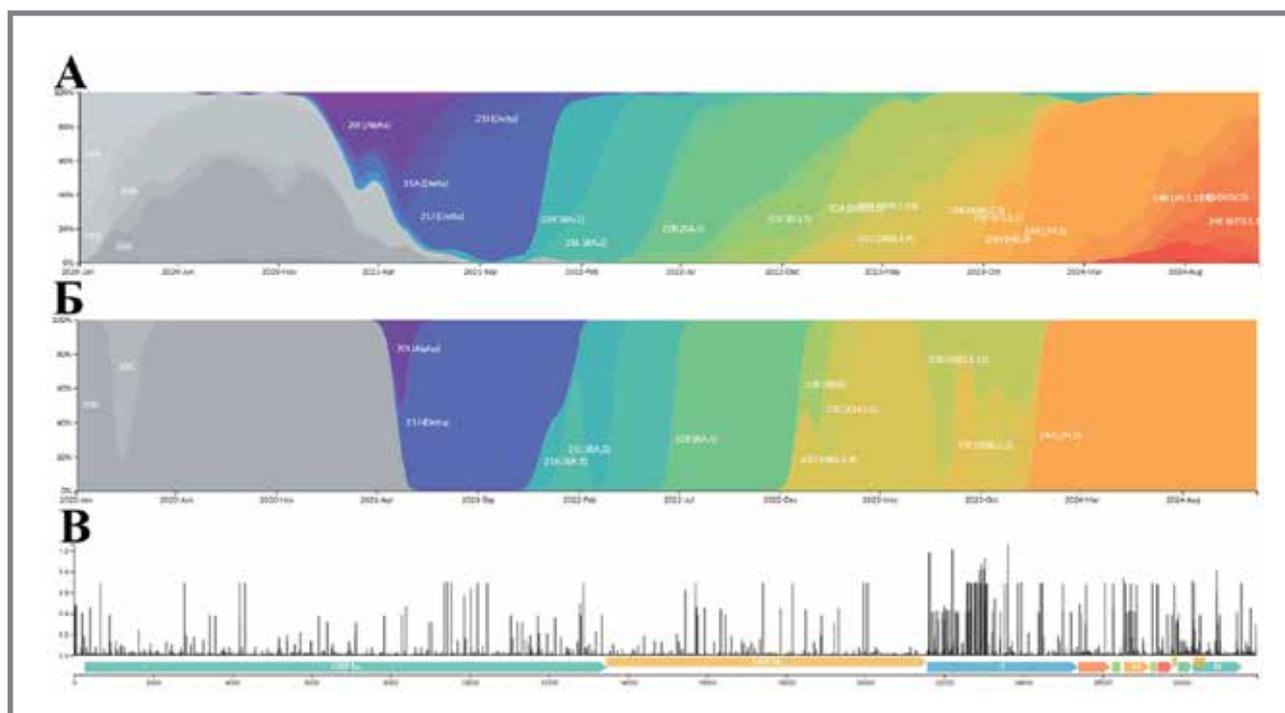
сивность вируса, его патогенетические и другие свойства [6].

По мере накопления мутаций выделяют новые генетические варианты SARS-CoV-2, которые распространяются в человеческой популяции и, в зависимости от свойств вируса, способны вытеснить старые варианты из циркуляции. Однако не все варианты распространялись глобально (рис. 2А-Б), особенно в первые два года циркуляции SARS-CoV-2: наблюдалось быстрое появление новых вариантов и их совместная циркуляция в разных странах до появления варианта Дельта, который вытеснил остальные варианты из глобальной циркуляции. На смену варианту Дельта пришел вариант Омикрон, производные линии BA.2 которого циркулируют и до сих пор. В настоящее время ВОЗ отслеживает несколько вариантов SARS-CoV-2, включая два варианта, представляющих интерес (VOI): BA.2.86 и JN.1, а также семь вариантов, находящихся под наблюдением (VUM). JN.1 остается наиболее распространенным VOI, зарегистрированным в 144 странах и составляющим 12,2% выделяемых последовательностей, при этом распространенность вариантов KP.3, KP.2, JN.1.18 и LB.1 снизилась [2].

На территории РФ смена циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 в целом соответствовала общемировым тенденциям (см. рис. 2Б): до середины 2021 г. большая часть выделенных изолятов относилась к прототипным вариантам, несущим менее

**Рисунок 2. Распределение циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 по времени с декабря 2019 г. по ноябрь 2024 г. в мире (А, 3381 геном) и в России (Б, 74 генома), а также частота возникновения мутаций в различных позициях генома вируса (В, 3381 геном)**

**Figure 2. Distribution of circulating SARS-CoV-2 variants over time from December 2019 to November 2024 in the world (A, 3381 genomes) and in Russia (Б, 74 genomes), as well as the frequency of mutations at different positions in the viral genome (B, 3381 genomes) [7].**



20 мутаций на геном; в июне 2021 г. в РФ был импортирован и быстро распространился вариант Дельта, вызвавший резкий подъем заболеваемости COVID-19; с конца декабря 2021 г. началось распространение варианта Омикрон, к февралю 2022 г. его производные составляют более 98% всех последовательностей. В 2023 г. основная часть выделенных вирусов относились к вариантам линий ХВВ.1.5-1.16 SARS-CoV-2 с появлением к концу года линии JN.1. А в 2024 г. в РФ преобладали варианты JN.1 (75%), KP.2.3 (24%) и KP.3.1.1 (3%) [7].

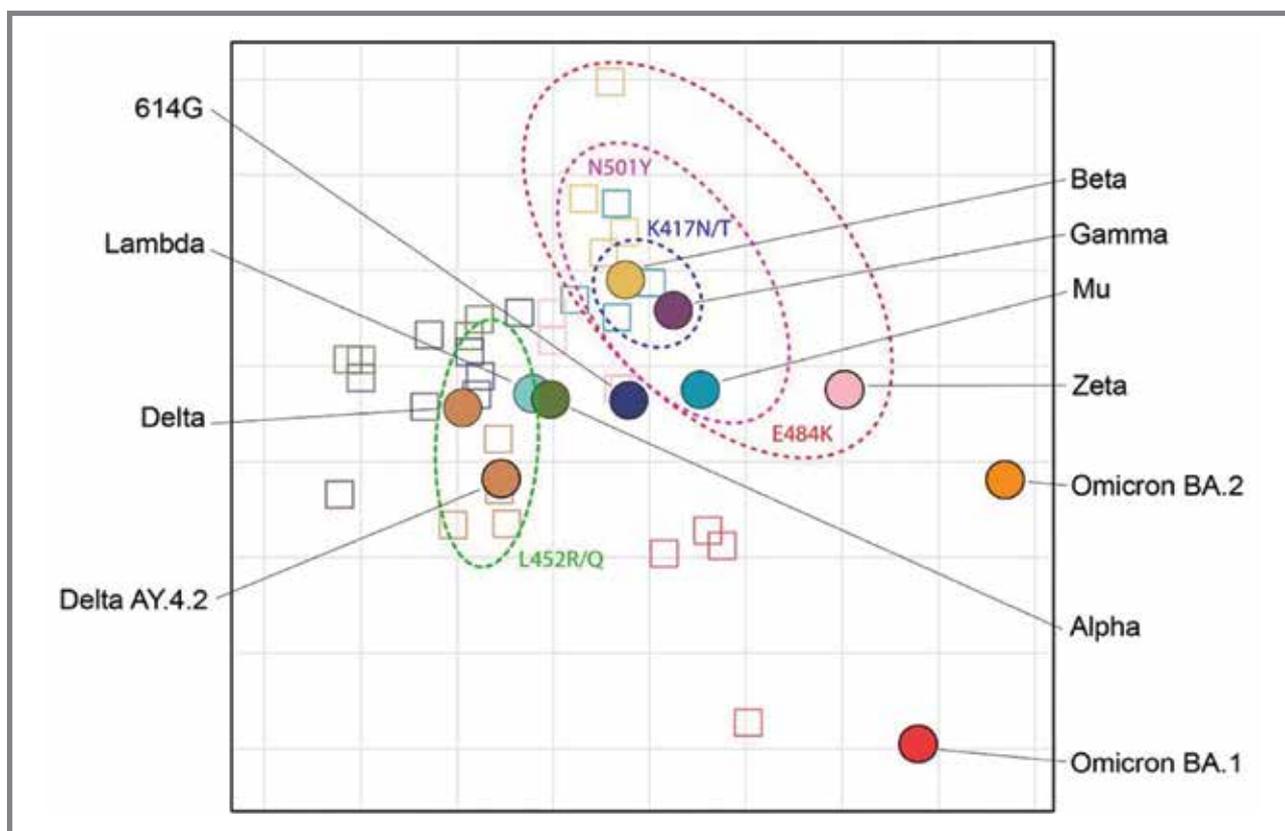
### Эволюция антигенной структуры белка S SARS-CoV-2

Эволюция антигенной структуры SARS-CoV-2 является критическим фактором, определяющим репродуктивный успех и приспособленность вариантов вируса. SARS-CoV-2 продолжает развиваться и избегать связывания со специфическими антителами, поэтому необходимо понимать антигенные взаимодействия между вариантами и замены, лежащие в основе антигенных изменений. Метод антигенных карт (рис. 3) на основе результатов реакции нейтрализации с сыворотками иммунизированных хомячков выявил центральный кластер

вариантов SARS-CoV-2, которые сгруппированы на основе мутаций в белке S. Ранние варианты вируса (614G, Альфа, Бета, Гамма, Зета, Дельта и Мю) антигенно сходны и группируются относительно близко друг к другу в антигенном пространстве, тогда как линии варианта Омикрон BA.1 и BA.2 развились как два отдельных антигенных варианта. Эти варианты успешно уклоняются от взаимодействия с антителами, индуцированными вакцинами, созданными на основе исходного варианта вируса, выделенного в Ухане в 2019 г., из-за различных антигенных характеристик [8]. Таким образом, антигенные карты позволяют оценивать антигенные свойства циркулирующих и будущих вариантов SARS-CoV-2, и эти данные могут быть использованы для принятия решений об антигенном составе новых вакцинных препаратов.

Постоянно меняющийся популяционный иммунитет создает динамичный ландшафт приспособленности для множества вариантов SARS-CoV-2, поскольку их приспособленность зависит как от приобретенного иммунитета хозяина, так и от набора уникальных мутаций. Распространенность и длительность противовирусного иммунитета являются важными факторами, приводящими к тому, что популяция становится гораздо менее воспри-

**Рисунок 3. Антигенная карта, построенная с использованием титров реакции нейтрализации SARS-CoV-2 в клетках эпителия дыхательных путей Calu-3**  
**Figure 3. Antigenic map constructed from SARS-CoV-2 neutralization titres in Calu-3 respiratory epithelial cells**



Примечание: Вирусы показаны цветными кружками, а сыворотки – квадратами с тем же цветом контура, что и соответствующие вирусы. Сетка на заднем плане соответствует 2-кратному разведению сыворотки при титровании [8]  
 Note: Viruses are shown as coloured circles and sera as squares with the same outline colour as the corresponding viruses. The grid in the background corresponds to a twofold dilution of serum in the titration [8]

имчивой к большинству циркулирующих и циркулировавших вариантов с постоянно уменьшающимся числом восприимчивых хозяев [4].

### Вирус-нейтрализующие антитела (ВНА), формирующиеся в результате инфекции SARS-CoV-2

В течение инфекции SARS-CoV-2 возможно формирование антител к структурным белкам, входящим в состав вириона, а также к некоторым неструктурным белкам, образующимся в инфицированных клетках. Наибольшей протективной активностью в отношении повторного заражения обладают антитела к белку S, обеспечивая более высокий уровень иммунной защиты, по сравнению с антителами к мембранному (M), оболочечному (E) и нуклеокапсидному (N) белкам [9].

Основной защитной функцией антител является их нейтрализующая способность, которая блокирует проникновение вируса в клетки-мишени, таким образом обеспечивая защиту организма. Вируснейтрализующие антитела (ВНА) против SARS-CoV-2 могут связываться с поверхностным белком S вириона и блокировать его проникновение в клетку, останавливая заражение [10]. При этом все ВНА можно разделить на 3 больших группы: связывающиеся с RBD и блокирующие взаимодействие с рецептором ACE2 [11]; связывающиеся N-концевым доменом S1 субъединицы и связывающиеся с S2 субъединицей, что мешает осуществлению конформационных перестроек, необходимых для слияния мембран и проникновения вируса в клетку (рис. 4) [10,12,13].

Вируснейтрализующие антитела выявляются на 1–2 сутки у 41,3% пациентов с COVID-19, а к 4–9 дню они обнаруживаются в крови всех пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом [14,15].

На ранних сроках заболевания только у 3,5% пациентов с IgG к белкам S или RBD выявлено наличие вируснейтрализующих антител. В исследовании Игнатъева Г. М. с соавт. из десяти пациентов с детектируемыми IgG к белку N трое пациентов продемонстрировали наличие ВНА в определяемых количествах. У 3,2% госпитализированных пациентов выявляются ВНА при отсутствии детектируемых IgG к белкам SARS-CoV-2 в сыворотке крови [15]. Это также доказывает наличие нейтрализующих эпитопов не только в RBD белка S вируса SARS-CoV-2.

Тем не менее, у пациентов с диагнозом COVID-19 ВНА выявляются совместно с IgG к RBD и существует прямая корреляция между этими параметрами [14,16–21]. Более того, во время циркуляции прототипных вариантов SARS-CoV-2 случаев повторного заболевания среди лиц, сформировавших IgG к RBD (в том числе и утративших их через 4–5 мес. после заболевания), не было зарегистрировано в течение 8 месяцев наблюдения [22]. Эти факты позволили использовать уровень

IgG к RBD для косвенной оценки содержания нейтрализующих антител при проведении исследований постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунного ответа методами ИФА и ИХЛА.

Однако само наличие антител класса G не является 100% защитой от инфицирования [23]. У реконвалесцентов, у которых обнаруживаются только IgG, без дополнительных IgA, нейтрализующие свойства сыворотки ниже [24]. Отсутствуют достоверные корреляты протекции в отношении COVID-19, и нет четкого понимания того, какой уровень антител различных классов к S-белку SARS-CoV-2 и его фрагментам защищает от инфицирования и от дальнейшей передачи инфекции.

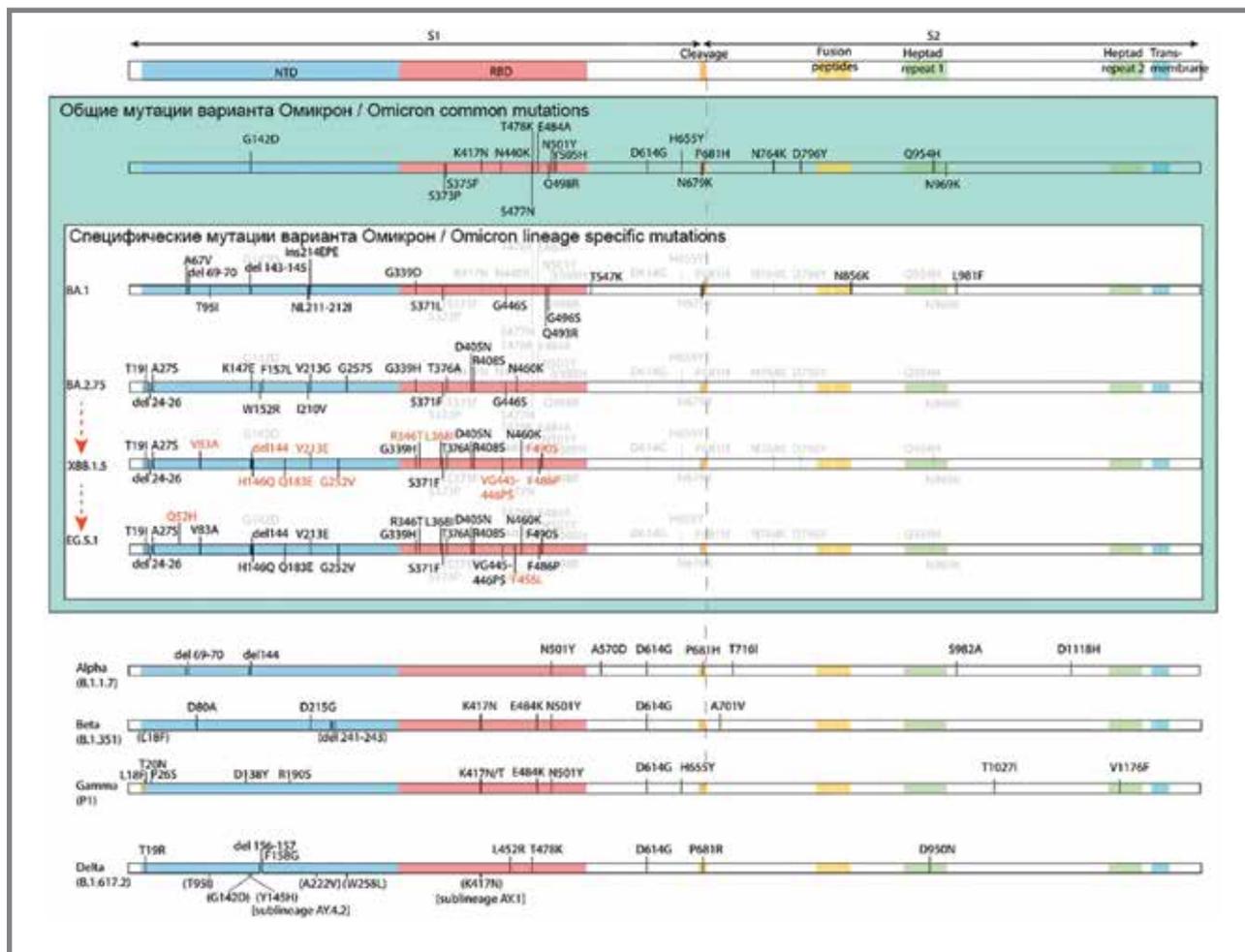
Высокий уровень изменчивости коронавируса создает условия для спонтанного появления новых вариантов, в том числе с повышенной вирулентностью, способных избежать иммунитет, сформировавшийся в человеческой популяции. С распространением варианта Дельта появились данные о том, что этот вирус хуже нейтрализуется сыворотками переболевших COVID-19 [25,26]. Именно проникновение варианта Дельта в Россию в условиях, когда вакцинацию прошли менее 14% населения (в июне 2021 г), вызвало третью волну COVID-19. Таким образом, размер иммунной прослойки (вследствие вакцинации и перенесенного заболевания) оказался недостаточным для предотвращения новой волны пандемии [27].

Использование корреляции между ВНА и IgG к RBD как параметра оценки протективности иммунного ответа создает неверное ощущение полного отсутствия нейтрализующей активности у антител, сформированных инфекцией или вакцинацией прототипными вариантами SARS-CoV-2, против новых, актуально циркулирующих вариантов.

Спектр возможных мутаций предположительно ограничен конформацией белка S, необходимой для связывания с ACE2, однако вариант Омикрон показал повышенное количество новых мутаций, в отличие от предыдущих вариантов: выявлено 50 мутаций во всем геноме, из которых 26–32 имели место в белке S вируса [28]. Эти мутации опосредовали увеличение контагиозности и трансмиссивности варианта Омикрон, по сравнению с вариантом Дельта, что привело к увеличению скорости распространения вируса. При этом большинство мутаций, обеспечивших уход вируса от нейтрализующих антител, наблюдалось в RBD (см. рис. 4) [29,30]. Несмотря на высокую изменчивость вируса, N-концевой домен S1-субъединицы и S2-субъединица белка S менее подвержены накоплению мутаций, несмотря на наличие нейтрализующих эпитопов. Можно полагать, что часть нейтрализующих эпитопов присутствует в белках всех вариантов SARS-CoV-2 и обеспечивает широту нейтрализующей активности [31,32].

Оценка спектра нейтрализующей активности антител у лиц, переболевших COVID-19 в разные периоды пандемии, требует отдельного изучения.

**Рисунок 4. Мутации в различных доменах белка S разных линий варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 [33]**  
**Figure. Mutations in different domains of the S protein of different omicron variants of the SARS-CoV-2 virus [33]**



Ввиду широкой циркуляции вируса люди постоянно сталкиваются с новой инфекцией и могут получать бустерную иммунизацию, что может изменять гуморальный иммунный ответ. Поэтому для изучения особенностей иммунитета, индуцированного инфекцией определенными вариантами, возможно проведение ретроспективных исследований с использованием коллекций сывороток пациентов с COVID-19.

У первично госпитализированных невакцинированных пациентов с диагнозом COVID-19 в 2020–2021 гг., титры ВНА к вирусам, циркулировавшим в момент заболевания (прототипная линия B.1.1, вариант Дельта), выше, чем к вариантам SARS-CoV-2, появившимся позже (Омикрон линия BA.1 и линия XBB.1.9). При этом в среднем титры ВНА к различным вариантам SARS-CoV-2 в сыворотках пациентов, переболевших в период циркуляции варианта Дельта, были выше, чем в период циркуляции ранних вариантов вируса [34]. Несмотря на большое антигенное различие вариантов Дельта и Омикрон и малые различия между вариантом Дельта и прототипными вирусами (см. рис. 3), сыворотки крови людей, переболевших COVID-19 варианта Дельта, содержат более высокие титры ВНА, способных более эффективно нейтрализовать

даже варианты SARS-CoV-2, появившиеся в 2023 г. При этом не менее 10% сывороток крови людей, переболевших COVID-19 в 2020–2021 гг., содержат антитела, нейтрализующие вариант XBB.1.9, циркулировавший в конце 2023 г [34].

Таким образом, SARS-CoV-2 инфекция, перенесенная в период циркуляции прототипных вариантов и варианта Дельта, создает достаточно широкий спектр нейтрализующих антител, способных нейтрализовать вирусы, содержащие более 30 дополнительных мутаций в поверхностном белке вириона SARS-CoV-2. Однако в группе пациентов старше 60 лет доля сывороток без нейтрализующих антител выше, чем в группе пациентов 45–60 лет, независимо от времени заболевания и вируса, использованного в реакции нейтрализации [34,35]

#### Ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2

Ввиду того, что новые варианты SARS-CoV-2 возникают в условиях сформированной переболевшими или вакцинированными иммунной прослойки, им свойственно наличие мутаций, обеспечивающих ускользание от иммунного ответа человека. В такой ситуации существующие у человека антитела, способные нейтрализовать ранние варианты, оказываются ненейтрализующими для новых вариан-

тов SARS-CoV-2. Это может приводить к двум различным результатам: ненейтрализующие антитела могут приводить к антитело-зависимому усилению инфекции и усугублять симптомы заболевания или, наоборот, обеспечивать частичную защиту от заболевания или смягчать его проявления.

Антитело-зависимое усиление (АЗУ, ADE) представляет собой сложное явление, опосредованное уже существующими ненейтрализующими или субнейтрализующими антителами. Связывание таких антител с вирусом в отсутствие нейтрализации приводит к заражению или избыточной активации иммунных клеток в результате их взаимодействия с Fc-фрагментом антител, ведущего гибели иммунных клеток и/или формированию цитокинового шторма. Таким образом, ADE может быть ответственным за ухудшение клинического течения ряда инфекционных заболеваний [36], включая SARS-CoV-1 и MERS-CoV [37]. Тем не менее, в настоящее время нет оснований полагать, что феномен ADE имеет место при инфекции SARS-CoV-2 и приводит к более тяжелому течению COVID-19 [38].

С другой стороны, ненейтрализующие антитела к белку S, индуцированные вакцинацией инактивированной вакциной от коронавирусной инфекции, обладают частичным защитным эффектом на модели гуманизированных мышей K18-h ACE2 Tg. Их введение животным приводит к более легкому течению инфекции и быстрой элиминации вируса из организма [39]. Также ненейтрализующее антитело DH1052 к N-концевому домену белка S снижает уровень репродукции вируса и признаки поражения легких у мышей и обезьян [40].

Еще одним типом ненейтрализующих антител являются антигликановые антитела (АГА), которые в естественных условиях формируются в организме и составляют значительную часть природного пула иммуноглобулинов. При некоторых инфекциях естественные АГА способствуют развитию заболевания [41]. При COVID-19 выявлена корреляция между уровнями IgG и IgM АГА к гликанам определенной структуры и уровнями ВНА [42], а также показано, что природные АГА связаны с активацией противовирусного иммунного ответа при COVID-19 [42]. Поскольку одним из свойств АГА является их полиреактивность и способность связывать различные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, их роль в противовирусном ответе при COVID-19 и АГА вполне вероятна. Однако четких доказательств их роли в развитии COVID-19 пока нет.

### Заключение

Нейтрализующие антитела формируются рано в процессе заболевания COVID-19 и играют важную роль в защите организма от последующего инфицирования. Несмотря на высокую общую изменчивость генома SARS-CoV-2 и его поверхностного белка S, существуют кросс-нейтрализующие эпитопы в более консервативных участках молекулы, сохраняющиеся в новых вариантах вируса. В процессе инфекции, а также, возможно, в процессе вакцинации цельновирионными вакцинами, формируется достаточно широкий спектр нейтрализующих и ненейтрализующих антител, способный обеспечить протективный эффект от инфицирования вариантами SARS-CoV-2, которые сформируются в ближайшем будущем.

### Литература/References

- Zhu, J., Ji, P., Pang, J., Zhong, Z., Li, H., He, C., Zhang, J., & Zhao, C. (2020). Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92, 1902–1914. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>
- WHO. COVID-19 epidemiological update – 6 November 2024. Доступно на \Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-173>
- WHO. Influenza and SARS-CoV-2 tested specimens reported to FluNet from countries, areas and territories. Доступно на \Available: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJoiNzc4YTlxZjQ1MzE1My00YjYxLWlxMDItNzEzZjY2E1MzU1IiwidCI6ImY2MTBjMG13LWJkMjQ1InGlzOS04MTB1LTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOj99>
- Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. COVID-19 Genomics UK Consortium; Peacock SJ, Barclay WS, de Silva TI, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):162–177.
- Perlman S, Masters PS. Coronaviridae: The Viruses and Their Replication in *Fields Virology: Emerging Viruses*, 7th Ed., Eds.: Howley PM, Knipe DM, Whelan S, Wolters Kluwer, 2020:410–448.
- ВОЗ/WHO. Доступно на \Available: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- Next strain, Доступно на \Available: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time>,
- Mykytyn AZ, Rissmann M, Kok A, et al. Antigenic cartography of SARS-CoV-2 reveals that Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct. *Sci Immunol*. 2022;7(75):eabq4450.
- Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. April 2020 doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
- Li D, Sempowski GD, Saunders KO, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies for COVID-19 Prevention and Treatment. *Annu Rev Med*. 2022;73:1–16.
- Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med*. 2020;1(3):100040
- Huang Q, Han X, Yan J. Structure-based neutralizing mechanisms for SARS-CoV-2 antibodies. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(11):2412–2422.
- Li CJ, Chang SC. SARS-CoV-2 spike S2-specific neutralizing antibodies. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(2):2220582.
- Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(12):2548–2558.
- Ивантеев Г. М., Козловская Л. И., Мефед К. М., и др. Определение антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):21–27. \Ignatiev G. M., Kozlovskaya L. I., Mefed K. M., et al. Determination of antibodies to the SARS-CoV-2 virus in patients with a new coronavirus infection. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2022;11(1):21–27 (In Russ.).
- Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205–1211
- Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(11):2032–2040.
- Yang Y, Yang M, Peng Y, et al. Longitudinal analysis of antibody dynamics in COVID-19 convalescents reveals neutralizing responses up to 16 months after infection. *Nat Microbiol*. 2022;7(3):423–433
- Earnest R, Uddin R, Matluk N, et al. Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants Delta and Alpha in New England, USA. *Cell Rep Med*. 2022;3(4):100583.
- Генералова Л. В., Бургазова О. А., Гуцин В. А. и др. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. *Врач*. 2021;32(12):5–11. \Generalova L. V., Burgasova O. A., Gushchin V. A., et al. Features of the humoral response in patients with COVID-19. *Doctor*. 2021;32(12):5–11 (In Russ.).

21. Шокина В. А., Матюшкина Д. С., Кривонос Д. В. др. Гуморальный иммунный ответ на линейные и конформационные эпитопы SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. *Иммунология*. 2023;44(1):38–52. \Shokina V. A., Matyushkina D. S., Krivonos D. V., et al. Humoral immune response to linear and conformational epitopes of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Immunology*. 2023;44(1):38–52 (In Russ.).
22. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Карбовнича Е. А., Смирнова С. С. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):20–25. \Platonova T. A., Golubkova A. A., Karbovnichaya E. A., Smirnova S. S. Features of the formation of humoral immunity in individuals with various clinical manifestations of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):20–25 (In Russ.).
23. Федоров В. С., Иванова О. Н., Карпенко И. Л., Иванов А. В. Иммунный ответ на новую коронавирусную инфекцию. *Клиническая практика*. 2021;12(1):33–40. \Fedorov V.S., Ivanova O.N., Karpenko I.L., Ivanov A.V. Immune response to a new coronavirus infection. *Clinical practice*. 2021;12(1):33–40 (In Russ.).
24. Zeng, W., Ma, H., Ding, C., et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients reveals highly potent neutralizing IgA. *Sig Transduct Target Ther* 6, 35 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00478-7>
25. Planas D, Veyer D, Baidaliuk, A et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276–280.
26. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG); Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; CITIID-NIHR Bio-Resource COVID-19 Collaboration; Mavousian A, Lee JH, Bassi J, Silacci-Fegni C, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021;599(7883):114–119.
27. Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Кутаев Д. А., Борисевич С. В. Характеристики варианта дельта (B.1.617) вируса SARS-CoV-2 - доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России. *Вестник войск РХБ защиты*. 2021;5(4):353–365 \Sizikova T. E., Lebedev V. N., Kutaev D. A., Borisevich S. V. Characteristics of the delta variant (B.1.617) of the SARS-CoV-2 virus - the dominant agent of the third and fourth waves of the COVID-19 epidemic in Russia. *Bulletin of the RCB Defense Forces*. 2021;5(4):353–365 (In Russ.).
28. Арумания А. М. Сравнительный анализ морфологических особенностей штаммов «Omicron» и «Delta» SARS-CoV-2. *European Scientific Conference, Пенза, 07 апреля 2022 года*. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. – С. 168–174. \Arumanyan A. M. Comparative analysis of morphological features of the Omicron and Delta strains of SARS-CoV-2. *European Scientific Conference, Penza, April 7, 2022*. – Penza: Science and Education (IP Gulyaev G.Yu.), 2022. – P. 168–174 (In Russ.).
29. Wang Q, Guo Y, Zhang RM, et al. Antibody neutralisation of emerging SARS-CoV-2 subvariants: EG.5.1 and XBC.1.6. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):e397–e398.
30. Qi P, Evans JP, Zheng YM, et al. Evasion of neutralizing antibody responses by the SARS-CoV-2 BA.2.75 variant. *Cell Host Microbe*. 2022;30(11):1518–1526.e4.
31. Liu H, Wilson IA. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. *Immunol Rev*. 2022;310(1):76–92.
32. Chen Y, Zhao X, Zhou H, Zhu H, Jiang S, Wang P. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(3):189–199.
33. Sars-CoV-2 circulating variants. Доступно на Available: <https://viralzone.expasy.org/9556>,
34. Пылаева С. К., Козловская Л. И., Еровиченков А. А. и др. Спектр вируснейтрализующих антител у пациентов с COVID-19, заболевших во время циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(5):63–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-63-72>
35. Morderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19.
36. Wen J, Cheng Y, Ling R., et al. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;100:483–489.
37. Lee N, Chan PK, Ip M, et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Virol*. 2006;35(2):179–84.
38. Zanella I, Degli AM, Marchese V, et al. Non-neutralizing antibodies: Deleterious or propitious during SARS-CoV-2 infection? *Int Immunopharmacol*. 2022;110:108943.
39. Kruglov AA, Bondareva MA, Gogoleva VS, et al. Inactivated whole virion vaccine protects K18-hACE2 Tg mice against the Omicron SARS-CoV-2 variant via cross-reactive T cells and nonneutralizing antibody responses. *Eur J Immunol*. 2024 Mar;54(3):e2350664. doi: 10.1002/eji.202350664. Epub 2023 Dec 31. PMID: 38088236.
40. Li D, Edwards RJ, Manne K, et al. In vitro and in vivo functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. *Cell*. 2021;184(16):4203–4219.e32.
41. DBello-Gil D, Manez R. Exploiting natural anti-carbohydrate antibodies for therapeutic purposes. *Biochemistry*. 2015;80:836–845.
42. Ziganshina MM, Shilova NV, Khalitulina EO, et al. Antibody-Dependent Enhancement with a Focus on SARS-CoV-2 and Anti-Glycan Antibodies. *Viruses*. 2023;15(7):1584.

## Об авторах

- **София Константиновна Пылаева** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». [pylaevava@gmail.com](mailto:pylaevava@gmail.com). <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>.
- **Александра Александровна Синюгина** – руководитель направления по качеству и инновационным разработкам ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». [asina78@mail.ru](mailto:asina78@mail.ru). <https://orcid.org/0000-00026416-257>.
- **Любовь Игоревна Козловская** – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории полиомелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомелитом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»; доцент кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). [lovub\\_i\\_k@mail.ru](mailto:lovub_i_k@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>.
- **Евгения Алексеевна Артамонова** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». [e.artamoon@gmail.com](mailto:e.artamoon@gmail.com). <https://orcid.org/0000-0003-1496-0478>.
- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». [erovichenkov\\_aa@chumakovs.su](mailto:erovichenkov_aa@chumakovs.su). <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Руслан Фаридович Сайфуллин** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. +7 (926) 162-15-36, [ppsfullin@rambler.ru](mailto:ppsfullin@rambler.ru). <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>.
- **Илья Владимирович Гордейчук** – к. м. н., заведующий отделом инновационных биотехнологических препаратов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН». [gordeychuk\\_iv@chumakovs.su](mailto:gordeychuk_iv@chumakovs.su). <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН». [sue\\_polio@chumakovs.su](mailto:sue_polio@chumakovs.su). <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Поступила: 05.10.2024. Принята к печати: 05.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Sofya K. Pylaeva** – junior researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. [pylaevava@gmail.com](mailto:pylaevava@gmail.com). <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>.
- **Aleksandra A. Sinyugina** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. [asina78@mail.ru](mailto:asina78@mail.ru). <https://orcid.org/0000-00026416-257>.
- **Lubov I. Kozlovskaya** – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences; associate professor I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). [lovub\\_i\\_k@mail.ru](mailto:lovub_i_k@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>.
- **Evgenya A. Artamonova** – junior researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. [e.artamoon@gmail.com](mailto:e.artamoon@gmail.com). <https://orcid.org/0000-0003-1496-0478>.
- **Alexandr A. Erovichenkov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. [erovichenkov\\_aa@chumakovs.su](mailto:erovichenkov_aa@chumakovs.su). <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Ruslan F. Sayfullin** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. +7 (926) 162-15-36, [ppsfullin@rambler.ru](mailto:ppsfullin@rambler.ru). <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>.
- **Ilya V. Gordeychuk** – Cand. Sci. (Med.), Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. [gordeychuk\\_iv@chumakovs.su](mailto:gordeychuk_iv@chumakovs.su). <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. [sue\\_polio@chumakovs.su](mailto:sue_polio@chumakovs.su). <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Received: 05.10.2024. Accepted: 05.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.