

ОЦЕНКА СПОСОБНОСТИ ШТАММОВ SARS-CoV-2 ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ B.1.1 И JN.1 УКЛОНЯТЬСЯ ОТ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ 2020 И 2023 гг.

С.А. Пьянков, А.В. Зайковская, А.В. Рыбель, С.А. Боднев, О.В. Пьянков

ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, п. Кольцово, Россия

Резюме. Введение. Вирус SARS-CoV-2 обладает высокой изменчивостью за счет спонтанных мутаций, приводящих к возникновению новых генетических вариантов. Их естественный отбор — это в том числе результат воздействия иммунитета носителей на популяционном уровне. Чтобы спрогнозировать эффективность противодействия распространению COVID-19, необходимо изучить возможность сформированного ранее иммунитета противостоять актуальным штаммам вируса для оценки способности новых генетических вариантов уклоняться от нейтрализующих антител к ранее циркулировавшим. Цель работы — сравнение титров нейтрализующих антител у реконвалесцентов после COVID-19 в 2020 и 2023 гг. к штаммам генетических вариантов B.1.1 и JN.1 SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Сыворотки крови от 76 и 68 реконвалесцентов соответственно для выборок 2020 и 2023 г. были собраны и хранились при температуре -70°C до эксперимента. Титр антител определяли методом нейтрализации исследуемой сывороткой цитопатического воздействия вируса на монослой чувствительной культуры. Анализ нейтрализующей активности сывороток проводили в отношении двух разновидностей SARS-CoV-2 VOC Ухань и Омикрон. Статистическую значимость разницы титров антител оценивали с помощью F-критерия, достоверной считали разницу при $p < 0,01$. **Результаты.** Достоверны отличия нейтрализующих титров между всеми четырьмя выборками: сыворотки 2020 г. к JN.1, сыворотки 2023 г. к JN.1, сыворотки 2020 г. к B.1.1, сыворотки 2023 г. к B.1.1. **Выводы.** Антигенные изменения позволяют актуальному варианту JN.1 в ряде случаев ускользать от воздействия нейтрализующих антител, выработанных против штаммов предыдущих генетических вариантов. Выборка 2023 г. показала более высокие значения титров антител при нейтрализации штаммов старого генетического варианта B.1.1 за счет повторной стимуляции при вакцинациях и реинфекции. Спонтанные мутации не привели к изменению критически важных для нейтрализации вируса антигенных детерминант, то есть были не принципиальны. Повторные контакты с измененными генетическими вариантами SARS-CoV-2 повысили протективность против исходного дикого типа.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, цитопатическое действие, антитела, реконвалесцент, сыворотка крови, реакция нейтрализации.

Адрес для переписки:

Пьянков Степан Александрович
630559, Россия, Новосибирская область, р.п. Кольцово,
ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (383) 363-47-00. E-mail: pyankov_sa@vector.nsc.ru

Contacts:

Stepan A. Pyankov
630559, Russian Federation, Novosibirsk region, Koltsovo,
State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector".
Phone: +7 (383) 363-47-00. E-mail: pyankov_sa@vector.nsc.ru

Для цитирования:

Пьянков С.А., Зайковская А.В., Рыбель А.В., Боднев С.А., Пьянков О.В.
Оценка способности штаммов SARS-CoV-2 генетических вариантов
B.1.1 и JN.1 уклоняться от нейтрализующих антител реконвалесцентов
2020 и 2023 гг. // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 4. С. 696–702.
doi: 10.15789/2220-7619-AOT-17915

Citation:

Pyankov S.A., Zaykovskaya A.V., Rybel A.V., Bodnev S.A., Pyankov O.V.
Assessment of the ability of SARS-CoV-2 strains of genetic variants B.1.1
and JN.1 to evade neutralizing antibodies from 2020 and 2023 convalescent
patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2025, vol. 15, no. 4, pp. 696–702. doi: 10.15789/2220-7619-AOT-17915

Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку работы за счет средств государственного задания ГЗ-33/21 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (номер государственного учета НИР 121033100155-4).

Authors express gratitude for the financial support of the work at the expense of the state assignment GZ-33/21 of the State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (R&D state registration number 121033100155-4).

ASSESSMENT OF THE ABILITY OF SARS-CoV-2 STRAINS OF GENETIC VARIANTS B.1.1 AND JN.1 TO EVADE NEUTRALIZING ANTIBODIES FROM 2020 AND 2023 CONVALESCENT PATIENTS

Pyankov S.A., Zaykovskaya A.V., Rybel A.V., Bodnev S.A., Pyankov O.V.

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Novosibirsk Region, Koltsovo, Russian Federation

Abstract. Introduction. The SARS-CoV-2 virus is a highly variable pathogen accounted for by random mutations leading to the emergence of new genetic variants. Natural selection of SARS-CoV-2 variants is, among other things, the result of population level immunity impact. To predict the effectiveness of counteracting COVID-19 spread, it is necessary to study a potential for human immunity pre-formed against current virus strains to resist SARS-CoV-2 variants of concern for assessing ability of new genetic variants to escape the neutralizing antibodies to previously circulating variants pressure. The aim of the study was to compare neutralizing antibody titers in 2020 and 2023 COVID-19 convalescent patients to SARS-CoV-2 B.1.1 and JN.1 genetic variants strains. **Materials and methods.** Blood sera from 76 and 68 convalescent subjects, respectively, for 2020- and 2023-years samples were collected and stored at -70°C until used. The antibody titer was measured by neutralizing virus cytopathic effect in sensitive monolayer cell culture using test serum. The neutralizing activity of the sera was analyzed for two variants of SARS-CoV-2 VOC, Wuhan and Omicron. The statistical significance of the difference in antibody titers was assessed using the F-test; the difference was considered significant at $p < 0.01$. **Results.** The differences in neutralizing titer levels were significant between all four samples: 2020 sera against JN.1, 2023 sera against JN.1, 2020 sera against B.1.1, and 2023 sera against B.1.1. **Conclusion.** Antigenic changes allow the current JN.1 variant to evade the effects of neutralizing antibodies developed against strains of previous genetic variants in some cases. The 2023 samples showed higher antibody titers in neutralizing strains of the old genetic variant B.1.1 due to repeated stimulation during vaccinations and reinfection. Spontaneous mutations being not crucial did not lead to changes in antigenic determinants critical for virus neutralization. Repeated contacts with altered genetic variants of SARS-CoV-2 increased protection against its parental wild type.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus, cytopathic effect, antibodies, convalescent, blood serum, neutralization reaction.

Введение

Вирус SARS-CoV-2 вызывает тяжелый острый респираторный синдром. Пандемия COVID-19 началась в 2019 г. За 5 лет от начала пандемии были разработаны и применены вакцинные и лечебные препараты для лечения и профилактики этой болезни. Несмотря на это, COVID-19 остается причиной смертельных исходов в случае тяжелого течения заболевания. Последний отчет ВОЗ показывает, что по состоянию на середину февраля 2025 г. более 770 млн человек были инфицированы, повысилось количество сердечно-сосудистых заболеваний как последствие заболевания и более 7 млн человек умерли во всем мире [16]. Хотя динамика COVID-19 носит затухающий характер, подъемы заболеваемости периодически возникают. Поэтому остается острым вопрос о вероятности внезапного возврата ныне не актуальных, но ранее вызвавших озабоченность вариантов SARS-CoV-2, и необходимости выработки на перспективу мер специфической профилактики заболевания.

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-бета-коронавирус с положительной полярностью, молекулярной массой 30 кб и размером генома 29 903 п.н., содержащий 14 открытых рамок считывания. Геном SARS-CoV-2 кодирует структурный гликопротеин шипа (S), малый гликопротеин оболочки (E), мембранный гликопротеин (M) и нуклеокапсидный (N) белок,

а также вспомогательные белки (ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 10) [13]. Гликопротеин S отвечает за проникновение вируса в клетки хозяина через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [12]. Именно спонтанные изменения в S предоставляют в ходе отбора большинство генетических вариантов для процесса адаптации вируса к сформированному ранее иммунитету инфицированных.

С момента появления генетического варианта Омикрон показано, что его штаммы менее патогенны по сравнению с предыдущими вызывающими беспокойство вариантами (VOC). Одновременно у относящихся к Омикрону штаммов наблюдается повышенная инфекционность, ведущая к снижению иммунной защиты [5, 11]. При этом репертуар всех специфических антител изменен незначительно. Для перестройки иммунитета к защите от новых вариантов требуется время, за которое успевают накопиться новые спонтанные генетические мутации. В результате наблюдается периодический процесс роста случаев заболевания COVID-19.

В начале 2023 г. варианты SARS-CoV-2 были представлены часто встречающимся рекомбинантом Омикрон ХВВ и его субвариантом EG.5. Новый субвариант BA.2.86 был обнаружен позже. Он имел более 30 мутаций в S относительно BA.2 и был классифицирован как вариант, вызывающий интерес (VOI). Генетическая диверсификация BA.2.86 привела к появлению

линейки субвариантов, включая JN.1. Согласно данным GISAID, JN.1 уже более года является самым встречаемым VOI, составляя 15% последовательностей на 1-й неделе 2025 г. [16]. В аминокислотной последовательности белка Spike JN.1 выявлено 58 замен относительно исходного дикого типа. Общее количество мутаций в кодирующем S гене за все время наблюдения — более 100 тысяч, приведших к 500 уникальным аминокислотным заменам для всех генетических вариантов SARS-CoV-2. Таким образом, только малая доля спонтанных мутаций в S-последовательности SARS-CoV-2 явилась причиной новых волн распространения COVID-19 [17].

Иммунитет к SARS-CoV-2 после инфекции или вакцинации обеспечивает определенную степень защиты от повторного заражения и снижает риск неблагоприятного исхода. Наличие нейтрализующих антител у реконвалесцента предполагает более 89% защиты от повторного заражения вирусом из той же группы VOC [6], после вакцинации от 50 до 95% [15]. Однако наличие иммунитета к конкретному генетическому варианту вируса не обеспечивает защиту от всех. Некоторые варианты избегают нейтрализации из-за отсутствия имевшихся ранее антигенных детерминант и появления новых в результате спонтанных мутаций [7]. Естественно, специфический иммунитет не ограничивается наличием нейтрализующих антител. Описаны факты наличия защиты от SARS-CoV-2 только Т-клеточным звеном у пациентов с иммунодефицитами по различным причинам и даже у здоровых людей. Но отсутствие гуморального иммунитета при наличии клеточного это редкое исключение [4]. Следовательно, данные о величине титров нейтрализующих SARS-CoV-2 антител являются источником достоверной информации о напряженности специфического иммунитета.

Исследование гуморального иммунитета к различным генетическим вариантам вируса необходимо при разработке эффективных мер противодействия распространению COVID-19. На данный момент основными факторами распространения вируса SARS-CoV-2 считаются высокая скорость спонтанного мутагенеза, а также увеличение трансмиссивности при снижении тяжести вызываемого заболевания [18, 19]. С другой стороны, фактором сдерживания для распространения волн COVID-19 является давление популяционного иммунитета [8]. Чем шире будет спектр нейтрализующих антител к различным генетическим вариантам вируса, тем меньше возможности для мутантных вариантов избежать нейтрализации.

На основании результатов работ по оценке напряженности иммунитета возможно уста-

новить степень влияния указанных факторов на эпидемический процесс. Необходимы экспериментальные данные о напряженности иммунитета групп населения в разное время к старым и измененным генетическим вариантам SARS-CoV-2. Широко используется такой показатель напряженности иммунитета как среднегеометрический титр нейтрализующих антител в выборках образцов сыворотки крови. [3].

Цель исследования — сравнить титры нейтрализующих антител в двух группах образцов сыворотки крови реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в 2020 и 2023 гг. к штамму, гомологичному первоначальному дикому типу Ухань (субвариант B.1.1) и появившемуся уже после формирования выборок образцов крови штамму субварианта JN.1 линии Омикрон.

Материалы и методы

Исследуемые образцы были получены в ходе отбора кандидатов в добровольцы на клинические испытания вакцинных препаратов против SARS-CoV-2. Кандидаты давали информированное согласие на участие и исследование на маркеры нового коронавируса. В 2020 г. у них осуществляли отбор образцов крови для анализа на наличие антител классов A, M и G к SARS-CoV-2, определяли отсутствие РНК патогена в носоглоточных смывах. При выявлении специфических антител или наличии РНК коронавируса они не допускались к участию в испытаниях вакцин. Содержащие специфические антитела образцы из этой группы были депонированы для текущего исследования. В 2023 г. выборка была составлена из образцов сыворотки крови, полученных у не допущенных к участию в испытаниях кандидатов на основании высоких более 1:400 титров специфических IgM и IgA при специфических IgG в крови более 200 BAU/ml. Для выявления антител применяли зарегистрированные медицинские изделия, наборы реагентов для иммуноферментной диагностики COVID-19 производства ОАО «Вектор-Бест» (Россия).

На стадии отбора у всех кандидатов в добровольцы в вакуумные пробирки с активатором свертывания была собрана кровь объемом 5–8 мл. Сыворотка крови была отделена от сгустка методом центрифугирования и заморожена аликвотами по 0,5 мл при температуре от –70 до –73°C до размораживания с целью исследования. Сбор материала, его упаковка, транспортировка и анализ проведены в соответствии с требованиями и правилами биологической безопасности к материалу, подозрительному на зараженность ПБА II группы патогенности. По результатам предварительного обследования на наличие специфических анти-

тел сформированы выборки образцов от кандидатов в добровольцы, не соответствующих критериям отбора. Было установлено, что после их заболевания COVID-19 до забора крови прошло от 21 до 69 суток. В 2020 г. было собрано 76 образцов от реконвалесцентов после COVID-19, в 2023 г. собрано 68 образцов. Половозрастная структура групп доноров исследуемых образцов сыворотки крови приведена на рис. 1.

Исследование образцов одобрено Этическим советом Минздрава России (выписка из протокола Этического совета № 376 от 24 июля 2020 г.). Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, принятой 18-й сессией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.), пересмотренной в 2013 г. Все процедуры проводились в соответствии с Протоколом № COV/pept-01/20 (Версия 2 от 22.07.2020 г.). Исследование начато в 2020 г. и завершено в 2024 г.

Клеточная культура. Клетки эпителия почки африканской зеленой мартышки Vero E6 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) образывали монослой в лунках 96-луночного планшета («Gibco», Thermo Fisher Scientific, США). Их культивировали в среде DMEM с L-глутамином («Gibco», Thermo Fisher Scientific, США) с добавлением эмбриональной сыворотки коров до 10% («Gibco», Thermo Fisher Scientific, США) и препарата Antibiotic-Antimycotic («Gibco», Thermo Fisher Scientific, США), при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂ в атмосфере.

Вирусы. Для исследования вируснейтрализующих свойств сывороток крови использовали штамм hCoV-19/Russia/Omsk202118_1707/2020 (GISAID ID: EPI_ISL_1242008, генетическая линия B.1.1) высоко гомологичный (уровень гомологии не менее 98%) штамму Ухань, вызывавшему вспышку в 2019 г. в КНР; и штамм hCoV-19/Russia/NVS-SRC-4559/2024 (GISAID ID: EPI_ISL_19035845) генетической линии Омикрон JN.1.

Определение нейтрализующих титров проведено методом микронейтрализации с использованием монослоя клеточной культуры Vero E6 [1]. Начальное разведение исследуемых образцов сывороток крови человека в 10 раз. Значения ниже 10 приняты за 5 по причине соответствия кратности разведения 5, предыдущего первому использованному в исследовании. Рабочая концентрация вирусов была 100 ТЦД₅₀/0,1 мл. Наличие ЦПД в лунках планшета определяли после окрашивания генцианвиолетом. Величина титра нейтрализующих антител в исследуемом образце принималась равной значению максимального разведения сыворотки без признаков ЦПД.

Анализ данных. Статистическую обработку результатов проводили с использованием

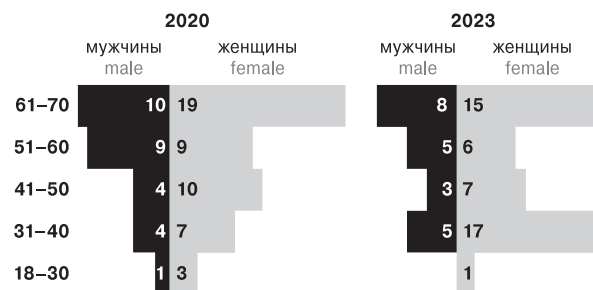


Рисунок 1. Половозрастная структура групп доноров исследуемых образцов сыворотки крови, количество человек

Figure 1. Sex and age structure of donor groups of the studied blood serum samples, number of people

программы STATISTICA V.13.3 (Серийный номер SN: JPZ009K288811CNETACD-V). Сгруппированные по четырем категориям выборки величин логарифмов обратных титру нейтрализующих антител (Log₁₀ OT), сыворотки 2020 г. к JN.1, сыворотки 2023 г. к JN.1, сыворотки 2020 г. к B.1.1, сыворотки 2023 г. к B.1.1, анализировали на принадлежность к генеральной совокупности с нормальным распределением по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Определяли их среднее геометрическое и величину погрешности для 95% доверительного интервала. Статистическую значимость отличий групповых величин выборок оценивали с помощью F-критерия, достоверной считали разницу при $p < 0,01$.

Результаты

Была исследована нейтрализующая активность антител в образцах сыворотки крови реконвалесцентов, собранных в два временных периода.

Получено четыре группы значений OT, нейтрализующих вирусные частицы SARS-CoV-2 (табл.).

Все четыре выборки полученных значений не относятся к генеральной совокупности с нормальным распределением, поскольку по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса для каждой вероятности «нулевой гипотезы» нормальности $p < 0,01$. Поэтому для выявления статистически достоверных отличий между четырьмя группами как независимых, так и связанных данных был выбран тест, который способен работать с несколькими выборками объемом более 50 числовых элементов, не имеющими нормального распределения. Данному условию удовлетворяет критерий Фишера (F-тест).

На рис. 2 представлены среднегеометрические значения логарифмов OT с величинами погрешностей для 95% доверительного интервала

Таблица. Средние геометрические значения обратных титров нейтрализующих антител (ОТ) к SARS-CoV-2 в образцах сыворотки крови реконвалесцентов (наименьшее значение–наибольшее значение)

Table. Geometric mean values of neutralizing antibodies reverse titers (RT) to SARS-CoV-2 in blood serum samples of convalescents (lowest value–highest value)

АГ* AG*	Год сбора образцов/Year of samples collection			
	2020		2023	
	ОТ RT	% позитивных % of positive	ОТ RT	% позитивных % of positive
B.1.1	34 (22–52)	79,9	329 (258–420)	98,5
JN.1	6 (5–7)	18,4	11 (8–16)	57,1

Примечание. * — Субвариант штамма вируса, использованного в реакции нейтрализации.

Note. * — Subvariant of the virus strain used in neutralization test.

и величины статистической значимости различий по F-тесту.

По результатам F-теста наблюдается статистически достоверное отличие между значениями титров нейтрализующих антител для всех четырех выборок.

Обсуждение

Ранее было отмечено, что интерпретировать результаты исследования специфического иммунитета людей сложно в силу индивидуальных особенностей организма, которые оказывают влияние на формирование иммунного ответа, в то время как при исследовании титров

антител у иммунизированных линейных лабораторных животных выборка является однородной [1]. Но когда речь идет о сравнении титров нейтрализующих антител у групп людей, достоверный результат достигается превосходящим эксперименты с животными объемом выборки и реальным формированием иммунитета в процессе контакта с живым патогеном [9].

Методом исследования нейтрализующих титров антител нами оценена способность иммунитета групп реконвалесцентов 2020 и 2023 гг. противостоять штаммам первоначального и актуального для 2025 г. генетических вариантов SARS-CoV-2.

В табл. показано, что к B.1.1 есть большая доля образцов с ОТ не менее 10, но к JN.1 заметно их значительное уменьшение. Особенно это касается выборки 2020 г. Следовательно, к актуальному в 2025 г. JN.1 в обеих группах образцов заметно ослабление протективности. Очевидно антигенные изменения белка S в результате спонтанных мутаций позволяют актуальному варианту JN.1 в ряде случаев ускользать от воздействия нейтрализующих антител против предыдущих субвариантов Омикрона.

Сравнение среднегеометрических статистик также указывает на способность одних и тех же исследуемых образцов нейтрализовать вирусные частицы SARS-CoV-2 варианта B.1.1 активно, а JN.1 лишь незначительно. Хотя различия титров выборок 2020 г. и 2023 г. к обоим штаммам статистически достоверны. В порядке уменьшения нейтрализующей активности четыре выборки представляют последовательность: 2023 г. — к B.1.1, 2020 г. — к B.1.1, с большим отличием 2023 г. — к JN.1, 2020 г. — к JN.1.

Известно, что иммунитет без повторной стимуляции со временем слабеет [14], поэтому ожидалось что величина титров к близкому исходному дикому типу варианту B.1.1 будет выше в группе собранных в 2020 г. образцов. Поскольку это не так, к 2023 г. иммунитет к B.1.1 не ослабел. Вероятно, за время с первого контакта происходила повторная стимуляция

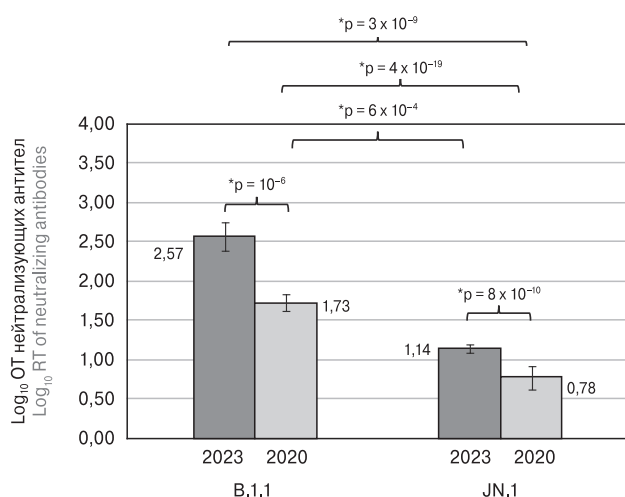


Рисунок 2. Способность образцов сывороток крови реконвалесцентов 2020 и 2023 гг. нейтрализовать штаммы SARS-CoV-2 субвариантов B.1.1 и JN.1 в порядке регрессии

Figure 2. The ability of 2020 and 2023 years convalescent serum samples to neutralize old and new SARS-CoV-2 subvariants B.1.1 and JN.1 as a regression

Примечание. * — Статистически значимые различия между группами по F-критерию при $p < 0,01$.

Note. * — Statistically significant differences between groups according to the F-test, $p < 0.01$.

при вакцинациях и инфицировании. Причем изменения в антигенах стимулировавших иммунитет последовательностей были не принципиальные и повторные контакты с измененными в результате спонтанных мутаций генетическими вариантами SARS-CoV-2 повысили исходную протективность.

Наши данные, полученные на образцах от людей, дополнили ранее полученные о кросс-реактивности гипериммунных сывороток мышей к различным вариантам коронавируса, когда наибольшая величина титров антител от иммунизированных разными штаммами приходится на более ранние, предшествовавшие остальным [1, 2].

Заключение

Сформированный гуморальный иммунитет к коронавирусу в группах доноров образцов 2020 и 2023 гг. показал относительное снижение титров нейтрализующих антител к VOI JN.1, актуальному генетическому варианту SARS-CoV-2.

Новые генетические варианты как следствие спонтанных мутаций необходимо тщательно отслеживать, ведь часть из них не будет подвержена влиянию иммунной защиты.

Таким образом, изложенные в работе результаты дополнили объем информации, позволяющий сформировать меры противодействия распространению SARS-CoV-2.

Список литературы/References

1. Зайковская А.В., Евсеенко В.А., Олькин С.Е., Пьянков О.В. Изучение антигенных свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, выделенных на территории РФ в 2020–2022 гг., в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 1. С. 37–45. [Zaykovskaya A.V., Evseenko V.A., Olkin S.E., Pyankov O.V. Investigating antigenic features of the SARS-CoV-2 isolated in Russian Federation in 2021–2022 by hyperimmune mouse serum neutralisation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 37–45. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IAF-1998
2. Зайковская А.В., Евсеенко В.А., Олькин С.Е., Пьянков О.В. Изучение антигенных свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к разным сублиниям Омикрон-варианта, в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей // *Инфекция и иммунитет*. 2024. Т. 14, № 5. С. 881–890. [Zaykovskaya A.V., Evseenko V.A., Olkin S.E., Pyankov O.V. Antigenic features of the strains SARS-CoV-2 of omicron sublines assessed by hyperimmune mouse serum neutralisation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, vol. 14, no. 5, pp. 881–890. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AFO-17591
3. Brangel P., Tureli S., Mühlemann B., Liechti N., Zysset D., Engler O., Hunger-Glaser I., Ghiga I., Mattiuzzo G., Eckerle I., Bekliz M., Rössler A., Schmitt M.M., Knabl L., Kimpel J., Tort L.F.L., de Araujo M.F., de Oliveira A.C.A., Caetano B.C., Siqueira M.M., Budt M., Gensch J.M., Wolff T., Hassan T., Selvaraj F.A., Hermanus T., Kgagudi P., Crowther C., Richardson S.I., Bhiman J.N., Moore P.L., Cheng S.M.S., Li J.K.C., Poon L.L.M., Peiris M., Corman V.M., Drosten C., Lai L., Hunsawong T., Rungrojcharoenkit K., Lohachanakul J., Sigal A., Khan K., Thiel V., Barut G.T., Ebert N., Mykytyn A.Z., Owusu Donkor I., Aboagye J.O., Nartey P.A., Van Kerkhove M.D., Cunningham J., Haagmans B.L., Suthar M.S., Smith D., Subissi L. A Global Collaborative Comparison of SARS-CoV-2 Antigenicity Across 15 Laboratories. *Viruses*, 2024, vol. 16, no. 12: 1936. doi: 10.3390/v16121936
4. Geurtsvan Kessel C.H., Geers D., Schmitz K.S., Mykytyn A.Z., Lamers M.M., Bogers S., Scherbeijn S., Gommers L., Sablerolles R.S.G., Nieuwkoop N.N., Rijsbergen L.C., van Dijk L.L.A., de Wilde J., Alblas K., Breugem T.I., Rijnders B.J.A., de Jager H., Weiskopf D., van der Kuy P.H.M., Sette A., Koopmans M.P.G., Grifoni A., Haagmans B.L., de Vries R.D. Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7, no. 69: eabo2202. doi: 10.1126/sciimmunol.abo2202
5. Jassat W., Abdool Karim S.S., Mudara C., Welch R., Ozougwu L., Groome M.J., Govender N., von Gottberg A., Wolter N., Wolmarans M., Rousseau P., DATCOV author group, Blumberg L., Cohen C. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob. Health*, 2022, vol. 10, no. 7, pp. 961–969. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00114-0
6. Karim S.S.A., Karim Q.A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10317, pp. 2126–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6
7. Khoury D.S., Cromer D., Reynaldi A., Schlub T.E., Wheatley A.K., Juno J.A., Subbarao K., Kent S.J., Triccas J.A., Davenport M.P. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 7, pp. 1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8
8. Markov P.V., Ghafari M., Beer M., Lythgoe K., Simmonds P., Stilianakis N.I., Katzourakis A. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2023, vol. 21, no. 6, pp. 361–379. doi: 10.1038/s41579-023-00878-2
9. Mazzotti L., Borges de Souza P., Azzali I., Angeli D., Nanni O., Sambri V., Semprini S., Bravaccini S., Cerchione C., Gaimari A., Nicolini F., Ancarani V., Martinelli G., Pasetto A., Calderon H., Juan M., Mazza M. Exploring the Relationship Between Humoral and Cellular T Cell Responses Against SARS-CoV-2 in Exposed Individuals From Emilia Romagna Region and COVID-19 Severity. *HLA*, 2025, vol. 105, no. 1: e70011. doi: 10.1111/tan.70011
10. Pons S., Uhel F., Frapy E., Séréme Y., Zafrani L., Aschard H., Skurnik D. How Protective are Antibodies to SARS-CoV-2, the Main Weapon of the B-Cell Response? *Stem Cell Rev. Rep.*, 2023, vol. 19, no. 3, pp. 585–600. doi: 10.1007/s12015-022-10477-y
11. Sievers C., Zacher B., Ullrich A., Huska M., Fuchs S., Buda S., Haas W., Diercke M., An der Heiden M., Kröger S. SARS-CoV-2 Omicron variants BA.1 and BA.2 both show similarly reduced disease severity of COVID-19 compared to Delta, Germany, 2021 to 2022. *Euro Surveill.*, 2022, vol. 27, no. 22: 2200396. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200396

12. Stephenson E., Reynolds G., Botting R.A., Calero-Nieto F.J., Morgan M.D., Tuong Z.K., Bach K., Sunngak W., Worlock K.B., Yoshida M., Kumasaka N., Kania K., Engelbert J., Olabi B., Spegarova J.S., Wilson N.K., Mende N., Jardine L., Gardner L.C.S., Goh I., Horsfall D., McGrath J., Webb S., Mather M.W., Lindeboom R.G.H., Dann E., Huang N., Polanski K., Prigmore E., Gothe F., Scott J., Payne R.P., Baker K.F., Hanrath A.T., Schim van der Loeff I.C.D., Barr A.S., Sanchez-Gonzalez A., Bergamaschi L., Mescia F., Barnes J.L., Kilich E., de Wilton A., Saigal A., Saleh A., Janes S.M., Smith C.M., Gopee N., Wilson C., Coupland P., Coxhead J.M., Kiselev V.Y., van Dongen S., Bacardit J., King H.W., Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease-National Institute of Health Research (CITIID-NIHR) COVID-19 BioResource Collaboration, Rostron A.J., Simpson A.J., Hambleton S., Laurenti E., Lyons P.A., Meyer K.B., Nikolić M.Z., Duncan C.J.A., Smith K.G.C., Teichmann S.A., Clatworthy M.R., Marioni J.C., Göttgens B., Haniffa M. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 904–916. doi: 10.1038/s41591-021-01329-2
13. Strong M.J. SARS-CoV-2, aging, and post-COVID-19 neurodegeneration. *J. Neurochem.*, 2023, vol. 165, no. 2, pp. 115–130. doi: 10.1111/jnc.15736
14. Trimbake D., Singh D., K Y.G., Babar P., S V.D., Tripathy A.S. Durability of Functional SARS-CoV-2-Specific Immunological Memory and T Cell Response up to 8–9 Months Postrecovery From COVID-19. *J. Immunol. Res.*, 2025, vol. 2025: 9743866. doi: 10.1155/jimr/9743866
15. World Health Organization. Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States. Geneva: WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/2021-12-17-technical-brief-and-priority-action-on-omicron-en.pdf>
16. World Health Organization. World Health Organization COVID-19 Epidemiological Update — 13 February 2025. Edition 176, Emergency Situational Updates. Geneva: WHO, 2025. URL: <https://www.who.org/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-176>
17. Yuan M., Wilson I.A. Structural Immunology of SARS-CoV-2. *Immunol. Rev.*, 2025, vol. 329, no. 1: e13431. doi: 10.1111/imr.13431
18. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 588, no. 7836: E6. doi: 10.1038/s41586-020-2951-z
19. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

Авторы:

Пьянков С.А., ведущий научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

Зайковская А.В., к.б.н., старший научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

Рыбель А.В., младший научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

Боднев С.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

Пьянков О.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

Authors:

Pyankov S.A., Leading Researcher, Microorganisms Collection Department, State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

Zaykovskaya A.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Microorganisms Collection Department, State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

Rybel A.V., Junior Researcher, Microorganisms Collection Department, State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

Bodnev S.A., PhD (Medicine), Leading Researcher, Microorganisms Collection Department, State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

Pyankov O.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Microorganisms Collection Department, State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.