

Вариант омикрон вируса SARS-CoV-2: способность вызывать заболевание у лиц, имеющих иммунитет против COVID-19, сформированный в результате вакцинации или ранее перенесенного заболевания

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616-036.21

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-1-44-55>

Т.Е. Сизикова, О.В. Чухраля, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации», Российская Федерация, 141306, г. Сергиев Посад, ул. Октябрьская, д. 11

Поступила 16.03.2022 г. Принята к публикации 20.03.2022 г. Статья дополнялась в ходе верстки.

В ходе пандемии COVID-19 отмечено возникновение и периодическая смена доминирующих вариантов вызвавшего его коронавируса (SARS-CoV-2). Доминирующей в пятую волну пандемии COVID-19 стала линия B.1.1529, по классификации ВОЗ – вариант омикрон. Цель работы – анализ свойств вирусов линии B.1.1529 (омикрон), обеспечивающих ее способность вызывать заболевание у вакцинированных или ранее переболевших COVID-19. Для пятой волны характерно параллельное распространение вариантов дельта и омикрон с доминированием последнего. Наиболее вероятно, что вариант омикрон возник в результате множественных пассажей SARS-CoV-2 через организмы больных с ослабленным иммунитетом. Если вариант дельта является наиболее вирулентным для человека из всех известных вариантов вируса SARS-CoV-2, то вариант омикрон, безусловно, наиболее заразный из них – величина базового репродуктивного числа (R_0) для него $\approx 10,0$, для варианта дельта $\approx 6,0$. Инфицированный вариантом омикрон человек, уже через сутки может быть способен к трансмиссии вируса SARS-CoV-2. Это вызвано сочетанием у варианта омикрон мутаций N501Y и Q498R, повышающих сродство рецептор-связывающего домена S1-субъединицы S-белка вируса к рецептору ACE-2 в легких человека. Мутации H655Y и N679K расположены вблизи сайта расщепления фурином, что в свою очередь способствует ускоренному расщеплению S-белка и повышает уровень заразности возбудителя. По способности преодолевать иммунитет, вызванный вакцинацией, вариант омикрон существенно превосходит вариант дельта. Подъем заболеваемости не остановило то, что количество лиц, прошедших полный курс вакцинации, на начало пятой волны в России достигло 64 %. Поэтому достигнутый уровень вакцинации нельзя считать достаточным для торможения распространения данного варианта вируса. В статье приводятся данные, показывающие, что этот показатель для предотвращения его распространения должен составлять как минимум 80 % и только при проведении вакцинации в сжатые сроки. Однако не исключено, что мутационный потенциал вируса SARS-CoV-2 еще не исчерпан, и пандемия на варианте омикрон не завершится.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2; COVID-19; вариант омикрон; генетическая изменчивость; заболеваемость; противовирусный иммунитет; коллективный иммунитет; вакцины.

Библиографическое описание: Сизикова Т.Е., Чухраля О.В., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Вариант омикрон вируса SARS-CoV-2: способность вызывать заболевание у лиц, имеющих иммунитет против COVID-19, сформированный в результате вакцинации или ранее перенесенного заболевания // Вестник войск ПХБ защиты. 2022. Т. 6. № 1. Р. 44–55. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-1-44-55>

11 марта 2022 г. исполнилось два года со дня объявления ВОЗ пандемии COVID-19. Эта дата практически совпадает с началом эпидемии заболевания в России.

В начале января 2022 г. в России началась и сейчас проходит уже пятая по счету волна эпидемии COVID-19. Несмотря на то, что к моменту ее возникновения, вследствие пред-

шествующего распространения заболевания (свыше 10,5 млн подтвержденных случаев) и проводимой в течение 2021 г. массовой вакцинации (общее число лиц, прошедших полный курс вакцинации, на время начала пятой волны превысило 75 млн), сформировался достаточно высокий уровень коллективного иммунитета (заявленный показатель 63%) данная волна по уровню заболеваемости намного превзошла предыдущие волны. Более того, в ходе пятой волны отмечены массовые случаи заболевания вакцинированных и даже ранее переболевших COVID-19. Основной причиной такого подъема заболеваемости стал ведущий агент пятой волны пандемии COVID-19 – вариант омикрон вируса SARS-CoV-2.

Цель работы – анализ свойств вирусов линии B.1.1529 (омикрон), обеспечивающих ее способность вызывать заболевание у вакцинированных или ранее переболевших COVID-19.

При анализе свойств варианта омикрон вируса SARS-CoV-2 рассмотрены:

- характеристики проходящей в настоящее время пятой и предшествующих волн эпидемии COVID-19 в Российской Федерации;

- факторы, способствующие возникновению второй и последующих волн эпидемии COVID-19;

- характеристика варианта омикрон и особенности вызываемого им заболевания;

- оценка способности варианта омикрон вызывать заболевание у вакцинированных или ранее переболевших COVID-19.

Эпидемиологические характеристики пятой и предшествующих волн эпидемии COVID-19 в Российской Федерации (РФ). Отдельные эпидемические характеристики пятой и предшествующих волн заболевания представлены в таблице 1.

Представленные данные показывают, что общее число заболевших с подтвержденным лабораторными тестами диагнозом COVID-19, в России уже превысило 16 млн человек. Пятая волна эпидемии COVID-19 в России еще не закончилась, но по общему количеству зарегистрированных случаев болезни она занимает первое место. С момента возникновения пятой волны в России выявлено уже более 6,7 млн подтвержденных случаев заболевания (по данным на 16.03.2022 г.). Подъем заболеваемости не остановило то, что количество лиц,

Таблица 1 – Эпидемические показатели, характеризующие волны эпидемии COVID-19 в Российской Федерации

Показатель	Характеристика показателя для волн эпидемии COVID-19 в России				
	1	2	3	4	5
Ведущий агент	Клад D614G исходного варианта вируса SARS-CoV-2		Вариант дельта		Вариант омикрон
Начало	13.03.2020	08.09.2020	08.06.2021	16.09.2021	10.01.2022
Общая продолжительность, сутки	179	273	99	116	Волна эпидемии продолжается
Максимальная суточная заболеваемость, чел	11699	29935	25576	41355	203949*
Число заболевших, чел.	1036246	4109597	2068677	3452159	7096063*
Средняя заболеваемость, чел./сут	5789	15053	20896	29760	94614*
Общее число заболевших по завершению волны	1036246	5145843	7214520	10666679	Волна эпидемии продолжается
Максимальное суточное значение количества летальных случаев, чел.	232	669	820	1254	798*
Число летальных случаев	18500	105990	71345	121069	Волна эпидемии продолжается
Общее число летальных случаев по завершению волны	18500	124490	195835	316904	
Летальность, процент	1,79	2,58	3,45	3,51	
Общий показатель летальности по завершению волны, процент	1,79	2,42	2,71	2,97	

* По данным на 27.03.2022 г.

Таблица 2 – Динамика роста количества вакцинированных в Российской Федерации к началу возникновения пятой волны эпидемии. Данные с сайта¹

Дата	Количество вакцинированных		Доля населения, прошедшего полный цикл вакцинации, процент
	Одним компонентом	Двумя компонентами	
06.01.2022	79028014	75113883	62,6
13.01.2022	80184717	76530849	63,7
21.01.2022	81981007	78059701	64,4
28.01.2022	83674549	79265115	64,4
04.02.2022	84976516	80446704	64,1
11.02.2022	85857079	81505771	61,9
18.02.2022	86690920	82605487	59,7
25.02.2022	87307060	83393452	57,8
04.03.2022	87949786	84093959	56,0
11.03.2022	88277878	84489088	53,6
25.03.2022	89070668	85335022	49,7

¹ Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале – стопкоронавирус.рф. URL: <https://стопкоронавирус.рф/> (дата обращения: 11.03.2022).

прошедших полный курс вакцинации, на начало пятой волны достигло 64 % (таблица 2).

Факторы, способствующие возникновению второй и последующих волн эпидемии COVID-19. При анализе роста заболеваемости необходимо рассмотреть факторы, способствующие возникновению второй и последующих волн эпидемии COVID-19 в РФ. Для второй и четвертой волн (начавшихся в сентябре 2020 и 2021 гг. соответственно), в качестве такого фактора следует рассматривать т.н. сезонный фактор – начало учебного года, возвращение людей из отпусков, прохладная погода. Перечисленные факторы способствуют трансмиссии возбудителя в человеческой популяции.

Третья и пятая волна связана с распространением новых разновидностей вируса SARS-CoV-2 – варианты дельта и омикрон соответственно. Если вариант дельта является наиболее вирулентным для человека из всех известных вариантов вируса SARS-CoV-2, то вариант омикрон, безусловно, является наиболее заразным.

Заразность инфекционной болезни характеризуется величиной базового репродуктивного числа (R_0), равной среднему числу новых случаев заболевания, источником которых является один инфицированный человек.

Величина R_0 определяет показатель коллективного иммунитета, необходимого для прекращения эпидемии (h_c), эти величины связаны следующей формулой [1]:

$$h_c = (1 - 1 / R_0) \times 100 \% \quad (1)$$

Из данной формулы следует, что чем выше заразность варианта вируса, тем большей должна быть величина коллективного иммунитета, необходимая для затухания вспышки.

В литературе приводятся различные данные по сравнению заразности различных вариантов вируса SARS-CoV-2, для исходного варианта возбудителя COVID-19 этот показатель не превышал 2,0 [2–4], для варианта дельта $\approx 6,0$ [1], для варианта омикрон $\approx 10,0^1$ [5].

С этими показателями достаточно хорошо согласуются данные, представленные в таблице 1. Относительную заразность того или иного варианта вируса SARS-CoV-2 можно определить не только по величине показателя R_0 , корректный расчет которого можно, как правило, провести только в начале эпидемической вспышки, но и по соотношениям показателей максимальной суточной заболеваемости или средней суточной заболеваемости в ходе волн, ведущими агентами которых были определенные варианты возбудителя COVID-19. Результаты оценки относительной заразности различных вариантов вируса SARS-CoV-2 представленные нами в таблице 3, свидетельствуют, о том, что вариант дельта в 1,4–2,0 раза заразнее вариантов клада D614G вируса SARS-CoV-2. Вариант омикрон в 6,8–7,6 раз заразнее клада D614G и в 3,8–4,9 раза заразнее варианта дельта. Необходимо отметить, что эти данные

¹ Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic - The Lancet. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02758-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02758-6/fulltext) (дата обращения: 20.12.2021).

рассчитаны при анализе данных волн эпидемии COVID-19 в Российской Федерации, показатели могут измениться при оценке данных в других регионах, но общая тенденция при оценке относительной заразности вариантов, безусловно, сохранится.

Высокая заразность варианта омикрон вируса SARS-CoV-2, сопровождается его способностью вызывать заболевание у лиц, имеющих специфический иммунитет против COVID-19, сформированный в результате вакцинации или ранее перенесенного заболевания, вызванного другими вариантами возбудителя. Для объяснения возможных причин рассмотрим свойства ведущего агента пятой волны эпидемии – варианта омикрон вируса SARS-CoV-2.

Характеристика варианта омикрон и особенности вызываемого им заболевания. Вариант омикрон (B.1.1.529) вируса SARS-CoV-2 был впервые выявлен 22 ноября 2021 года в ЮАР и Ботсване из образцов, собранных 11–16 ноября. Наиболее вероятным путем образования варианта омикрон является многократные пассажи возбудителя в организме больного с ослабленной иммунной системой². Первый образец, в котором был выявлен вариант B.1.1.529, был получен в ЮАР³ 8 ноября

2021 г. Варианту B.1.1.529 26 ноября 2021 года был присвоен статус «вариант вызывающий опасения» он получил название вариант «омикрон». Уже тогда было установлено, что вариант B.1.1.529 содержат необычно большое количество мутаций, в том числе и структурном S-белке⁴ [6].

Среди известных вариантов вируса SARS-CoV-2, омикрон не имеет равных по скорости расширения ареала. К началу 2022 г. вариант B.1.1.529 был выявлен уже в 135 странах⁵.

С появлением варианта омикрон заболеваемость достигла рекордного уровня за все время пандемии COVID-19, только с 5 по 12 января выявлено более 15 млн новых случаев заболевания⁶.

Симптомы заболевания, вызванного вариантом омикрон вируса SARS-CoV-2, варьируют в очень широких пределах от инapparантных форм до тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации с использованием искусственной вентиляции легких⁷ [7, 8].

Наиболее распространенные симптомы заболевания – головная боль, потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агеусия), заложенность носа, насморк, кашель, боль в мышцах, боль в горле, лихорадка, диарея и затрудненное дыхание⁸.

Таблица 3 – Оценка относительной заразности различных вариантов вируса SARS-CoV-2

Вариант вируса SARS-CoV-2	Волна эпидемии в России	Относительная заразность, определенная по соотношению показателей	
		Максимальной суточной заболеваемости	Средней суточной заболеваемости
Клад D614G исходного варианта вируса*	2	1,0*	1,0*
Дельта	4	1,4	2,0
Омикрон	5	6,8	7,6

* Клад D614G исходного варианта вируса использовали в качестве варианта сравнения.

² Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-emergence-spread-SARS-CoV-2%20B.1.1.529-variant-concern-Omicron-for-the-EU-EEA-Nov2021.pdf> (дата обращения: 11.03.2022).

³ Science Brief: Omicron (B. 1.1.529) Variant | CDC. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html> (дата обращения: 20.12.2021).

⁴ COVID-19 Variant of Concern Omicron (B.1.1.529): Risk Assessment. URL: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/voc/2021/11/covid-19-omicron-b11529-risk-assessment.pdf?sc_lang=en (дата обращения: 11.03.2022).

⁵ Количество привитых от коронавируса в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-v-stats/world> (дата обращения: 20.01.2022).

⁶ Количество привитых от коронавируса в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-v-stats/world> (дата обращения: 20.01.2022).

⁷ Там же.

⁸ Update on Omicron. URL: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> (дата обращения: 20.12.2021).

Таблица 4 – Мутации варианта омикрон вируса SARS-CoV-2 по сравнению с исходным уханьским вариантом^{1,2}

Ген	Участок субъединицы S-белка, функции субъединицы	Мутация
S	Субъединица S1 NTD 14-305 RBD 319-541 Связывание рецепторов чувствительных клеток	A67V
		del 69-70
		T95
		G142D
		del 143-145
		DEL211
		L212I
		ins214EPE
		G339D
		S371L
		S373P
		S375F
		K417N
		N440K
		G446S
		S477N
		T478K
		E484A
		Q493R
		G496S
		Q498R
		N501Y
		Y505H
		T547K
	D614G	
	H655Y	
	N679K	
	P681H	
	Субъединица S2 Гибридный пептид 788-806 Гептапептидный повтор 913-1237 Домен цитоплазмы 1238-1273 Слияние мембран вируса и клетки-хозяина	N764K
		D796Y
		N856K
		Q954H
N969K		
L981F		

¹ Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. URL: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (дата обращения: 20.12.2021).

² SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036501/Technical_Briefing_29_published_26_November_2021.pdf (дата обращения: 20.12.2021).

Исследования, проведенные CDC в декабре 2021 г. в Англии^{9,10}, показало, что наиболее часто регистрируемыми симптомами являлись кашель, усталость и заложенность носа или насморк, чихание и боль в горле. Указанные симптомы не позволяют провести дифференциацию

заболевания, вызванного вариантом омикрон ни от заболеваний, вызванных другими вариантами возбудителя COVID-19, ни от других острых респираторных вирусных заболеваний.

Продолжительность инкубационного периода при COVID-19 составляет от четырех до

⁹ Clinical characteristics of COVID-19. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical> (дата обращения: 20.12.2021).

¹⁰ Covid-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show | The BMJ. URL: <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n3103> (дата обращения: 20.12.2021).

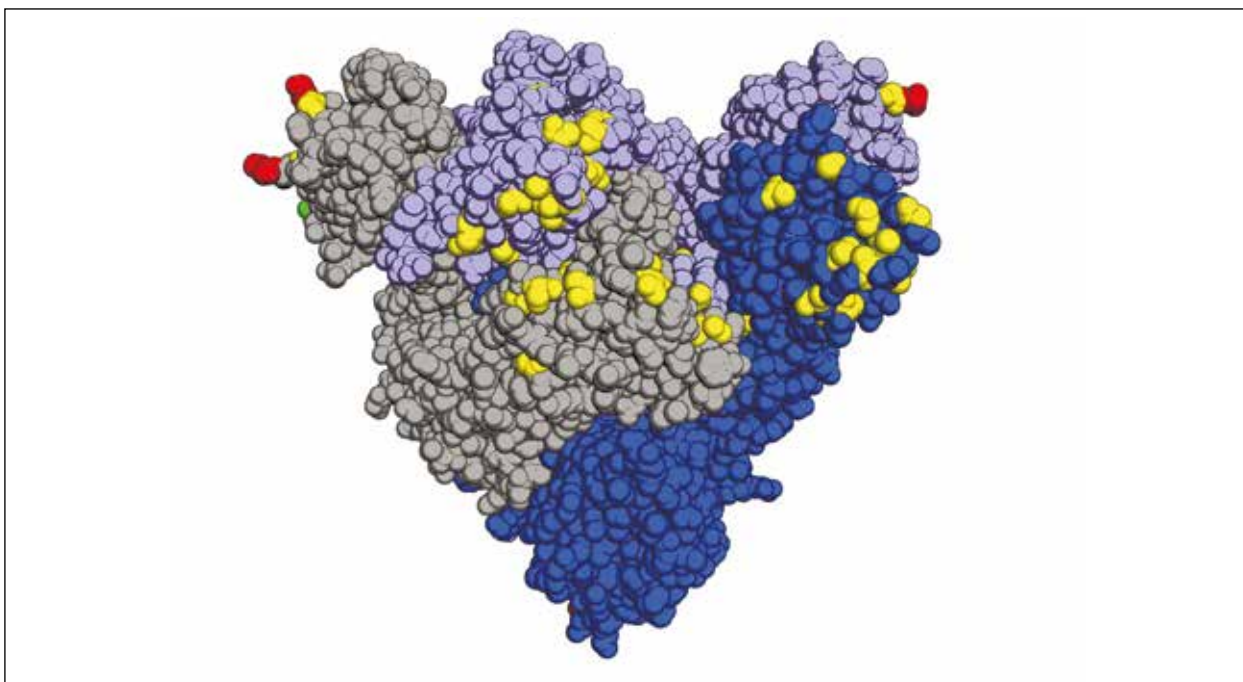


Рисунок 1 – Схема расположения мутаций белка S варианта омикрон вируса SARS-CoV-2. Представлен пример S-белка варианта омикрон вируса SARS-CoV-2 (вид сверху). В тримерной структуре два мономера выделенные серым и светло-фиолетовым цветом содержат свои рецептор-связывающие домены (Receptor-Binding Domain, RBD) в «нижней» конформации, мономер, выделенный темно-синим цветом, содержит RBD в «верхней» конформации. 2. Аминокислотные замены по сравнению с исходным штаммом выделены желтым, делеции – красным, вставки – зеленым цветом [10]

пяти суток (диапазон варьирования от двух до семи суток) [9]. Если возбудителем заболевания является вариант омикрон, то инкубационный период составляет от 2 до 3 суток¹¹. Установлено, что человек, контактировавший с инфицированным вариантом омикрон, уже через сутки может быть способен к трансмиссии вируса SARS-CoV-2. Это объясняется значительно более высокой, чем у других вариантов возбудителя COVID-19, скоростью репродукции на слизистых оболочках верхних дыхательных путей¹²[9].

Мутации S-белка варианта омикрон по сравнению с исходным вариантом вируса SARS-CoV-2 из Уханя, представлены в таблице 4. Мутации структурного белка S, схематически представлены на рисунке 1.

Сочетание у варианта омикрон мутаций N501Y и Q498R повышает средство RBD с ре-

цептором ACE-2. Мутации N655Y и N679K расположены вблизи сайта расщепления фурина, что способствует расщеплению S-белка и повышает уровень заразности возбудителя. Генетические изменения такого уровня способны сильно повлиять на базовые характеристики вируса SARS-CoV-2.

Филогенетические исследования позволили установить недавнее происхождение варианта омикрон. Показано, что расхождение вариантов дельта и омикрон произошло в конце сентября – начале октября 2021 г. [11]. Согласно проведенным расчетам, к ноябрю 2021 г. вариант омикрон уже стал доминирующим в ЮАР¹³.

У варианта омикрон установлены три сублинии – BA.1/В. 1.1.529.1, BA.2/В. 1.1.529.2 и BA.3/В. 1.1.529¹⁴.

¹¹ Weekly Report. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/index2021.html> (дата обращения: 20.12.2021).

¹² Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021 | MMWR. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm705152e3.htm> (дата обращения: 20.12.2021).

¹³ 2022-01-07 Global technical brief and priority action on Omicron SARS-CoV-2 variant – linked. 2022-01-07-global-technical-brief-and-priority-action-on-omicron---cor 2.pdf. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/2022-01-07-global-technical-brief-and-priority-action-on-omicron---corr2.pdf?sfvrsn=918b09d_20 (дата обращения: 20.01.2022).

¹⁴ Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant. URL: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) (дата обращения: 20.12.2021).

Таблица 5 – Сравнительная защитная эффективность РНК-вакцин BNT162b2 «Pfizer/BioNTech» и mRNA1273 «Moderna» в отношении COVID-19, вызванного вариантами дельта и омикрон^{1,2} [13]

Время после проведения заключительной иммунизации, спустя...мес.	Защитная эффективность, процент			
	Для вакцины BNT162b2 «Pfizer/BioNTech» по отношению к варианту		Для вакцины mRNA1273 «Moderna» по отношению к варианту	
	дельта	омикрон	дельта	омикрон
< 1	87	55	87	37
1-2	81	16	82	30
2-3	73	9	72	4
3-5	54	-77	63	-39

¹ Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. URL: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (дата обращения: 20.12.2021).

² SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036501/Technical_Briefing_29_published_26_November_2021.pdf (дата обращения: 20.12.2021).

Дифференциация указанных сублиний может быть проведена с помощью секвенирования гена S-белка. Сублиния BA.2/B. 1.1.529.2 отличается от «стандартной» сублинии BA.1/B. 1.1.529.1 отсутствием характерной делеции del 69-70. Олигонуклеотидные праймеры, входящие в состав некоторых разработанных к настоящему времени наборов реагентов, ориентированы именно на обнаружении данной делеции, что позволяет провести с их помощью дифференциацию от исходного уханьского штамма измененных вариантов вируса SARS-CoV-2.

Оценка способности варианта омикрон вызывать заболевание у вакцинированных или ранее переболевших COVID-19. Характерной особенностью волны пандемии, ведущим агентом которой является вариант омикрон, является то, что подъем заболеваемости произошел на фоне уже проведенной массовой вакцинации. Это ставит вопрос об эффективности существующих вакцин по отношению к данному варианту возбудителя COVID-19¹⁵.

Необходимо отметить, защитная эффективность наиболее широко используемых в мире вакцин BNT162b2 «Pfizer/BioNTech», mRNA1273 «Moderna», Johnson&Johnson, Гам-КО-ВИД-Вак (Спутник V), AZD1222 «AstraZeneca», «Sinopharm», CoronaVac «Sinovac», Novavax была определена в условиях, когда доминантным агентом был исходный вариант вируса

SARS-CoV-2. Снижение защитной эффективности указанных вакцин было установлено уже при появлении варианта дельта вируса SARS-CoV-2^{16,17} [12].

По способности преодолевать иммунитет, вызванный вакцинацией, вариант омикрон существенно превосходит вариант дельта, о чем свидетельствуют данные представленные в таблице 5.

Представленные данные указывают на существенное снижение как защитной эффективности, так и срока действия проведенной вакцинации по отношению к варианту омикрон по сравнению с вариантом дельта, как для вакцины BNT162b2 «Pfizer/BioNTech» так и вакцины mRNA1273 «Moderna». Это во многом объясняет резкий всплеск заболеваемости даже в тех странах, в которых доля вакцинированных превысила 70 %¹⁸. Более того, спустя 3–5 месяцев после проведения вакцинации, иммунизированные являются более восприимчивыми к инфицированию вариантом омикрон, что можно объяснить влиянием фактора антителозависимого усиления инфекции (АДЕ) и/или антигенного импринтинга [14].

Полученные результаты свидетельствуют о принципиальной способности вариантов вируса SARS-CoV-2, отнесенных ВОЗ к категории вариантов, «вызывающий беспокойство» (Variants of Concern), которые могут характеризоваться высокой трансмиссивностью,

¹⁵ Latest on Omicron Variant and COVID-19 Vaccine Protection – NIH Director's Blog. URL: <https://directorsblog.nih.gov/2021/12/14/the-latest-on-the-omicron-variant-and-vaccine-protection/> (дата обращения: 20.12.2021).

¹⁶ Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. URL: <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+Omicron+variant+of+concern.pdf/f423c9f4-91cb-0274-c8c5-70e8fad50074> (дата обращения: 20.12.2021).

¹⁷ Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. URL: <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+Omicron+variant+of+concern.pdf/f423c9f4-91cb-0274-c8c5-70e8fad50074> (дата обращения: 20.12.2021).

¹⁸ Статистика вакцинации в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения: 20.12.2021).

повышением вирулентности либо изменение клинических симптомов данной нозологической формы вызывать заболевание у лиц, прошедших вакцинацию [15].

Данные клинических исследований, выполненных в Израиле, показывают, что защитная эффективность иммунитета после перенесенного заболевания кратно превосходит защитную эффективность иммунитета после вакцинации. Случаи повторных заболеваний COVID-19 были зарегистрированы уже при появлении варианта дельта [16].

Защита от инфицирования обеспечивается при сочетании факторов гуморального (высокий титр вируснейтрализующих антител препятствует процессу инфицирования чувствительных клеток макроорганизма) и клеточного иммунного ответа (высокая концентрация антиген-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов обеспечивает уничтожение немногих зараженных клеток) [17].

С высокой долей вероятности можно предположить, что при заражении вариантом омикрон вируса SARS-CoV-2 будет не в полной мере работать гуморальная составляющая иммунного ответа, т.е. уже ранее сформированный иммунный ответ будет защищать главным образом не от инфицирования, а от развития тяжелого течения заболевания. Также не исключено, что свою роль при возникновении варианта омикрон могло сыграть роль проводимое лечение «нулевого пациента» препаратами на основе вируснейтрализующих антител. В этих условиях возможна естественная селекция вариантов, способных преодолевать действие факторов гуморального иммунного ответа.

Соотношение показателей защитной эффективности после вакцинации и перенесенного COVID-19 зависит от ряда факторов. Это защитная эффективность вакцины, используемой при проведении иммунизации, – уровни гуморального и клеточного иммунитета вакцинированного человека, динамика изменения этих показателей по времени и продолжительность действия защиты макроорганизма от инфицирования после проведенной иммунизации.

Защитная эффективность вакцин, наиболее широко используемых для предотвращения распространения COVID-19 (BNT162b2 «Pfizer/BioNTech», mRNA1273 «Moderna», Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), «Johnson&Johnson», AZD1222 «AstraZeneca»,

«Sinopharm», CoronaVac «Sinovac») их защитная эффективность находится в диапазоне от 70 % – вакцина AZD1222 до 94,5 % – вакцины BNT162b2 и mRNA1273 (цит. по [18]).

Основными показателями, характеризующими антигенный ответ макроорганизма для каждой исследуемой вакцины, являются:

- титр специфических антител на максимуме антительного ответа, а также диапазон варьирования данного показателя;
- продолжительность временного интервала, в течение которого происходит двукратное снижение медианы титра антител.

Эти показатели должны быть определены при использовании представительной выборки. Поскольку разработчики тест-систем используют различные подходы к определению антител, для получения сопоставимых результатов необходимо, провести пересчет в единые международно признанные единицы – BAU (англ. binding antibody units). Для этого используются определенные коэффициенты, на которые нужно умножить или разделить результат теста того или иного производителя¹⁹.

Минимальное значение титра антител, необходимого для предотвращения заболевания, колеблется в зависимости от конкретной линии вируса SARS-CoV-2. Так, для исходного уханьского варианта SARS-CoV-2 достаточно 30 BAU/мл, для линии «бета» (B. 1.351) – 150 BAU/мл, для варианта «омикрон» (B.1.617) – от 300 до 500 BAU/мл²⁰.

Титр специфических антител обычно достигает максимальной величины спустя 3–4 недели после перенесенного заболевания или заключительной иммунизации. На данном уровне он обычно сохраняется в течение 1,5–2 месяцев. Далее происходит его снижение, при этом время, за которое величина титра антител снижается в 2 раза обычно составляет 2 месяца [19].

С учетом величины последнего показателя, реальный срок защитной эффективности вакцины (РС) можно определить из следующего уравнения:

$$T_{\text{оп}}/T_{\text{мин}} = 2^{0,5 \text{ РС}}, \quad (2)$$

где: $T_{\text{оп}}$ – величина титра антител, выраженная в BAU/мл, на максимуме гуморального иммунитета;

¹⁹ Нюансы расшифровки результатов анализа на антитела IgG и IgM к коронавирусу COVID-19. URL: <https://science-digest.ru/blog/rasshifrovka-rezultatov-analiza-na-antitela-igg-i-igm-k-koronavirusu-covid-19> (дата обращения: 20.12.2021).

²⁰ Нюансы расшифровки результатов анализа на антитела IgG и IgM к коронавирусу COVID-19. URL: <https://science-digest.ru/blog/rasshifrovka-rezultatov-analiza-na-antitela-igg-i-igm-k-koronavirusu-covid-19> (дата обращения: 20.12.2021).

$T_{\text{мин}}$ – минимальное значение титра антител, выраженное в ВАУ/мл, достаточное для предотвращения заболевания.

Отсюда показатель РС проведенной вакцинации (в месяцах) может быть рассчитан по следующей формуле:

$$PC = 2 (\lg T_{\text{оп}} - \lg T_{\text{мин}}) / \lg 2. \quad (3)$$

Из вышеизложенного следует, что величина $T_{\text{мин}}$ должна быть с известной точностью определена для варианта вируса SARS-CoV-2 циркулирующего в конкретном месте в конкретное время. Если величина $T_{\text{оп}}$ на порядок превосходит величину $T_{\text{мин}}$, величина РС составит примерно 6,7 мес.

Оценка необходимого уровня коллективного иммунитета для предотвращения распространения заболевания, ведущим агентом которого является вариант омикрон вируса SARS-CoV-2. Высокая заразность варианта омикрон является одним из основных факторов возможности развития заболевания у вакцинированных и ранее переболевших.

Из формулы (1) связывающую величины коллективного иммунитета, необходимого для прекращения трансмиссии вируса с величиной репродуктивного индекса следует, что между указанными величинами существует обратная зависимость.

Насколько сформированный в настоящее время коллективный иммунитет способен препятствовать распространению заболевания, вызванного вариантом омикрон вируса SARS-CoV-2?

Как показывают представленные выше данные, даже более чем 70 % уровень вакцинации не останавливает распространения заболевания. При этом расчетный уровень, достаточный для прекращения вспышки, теоретически не должен превышать те же 70 %. С нашей точки зрения, расчет показателя коллективного иммунитета целесообразно проводить, с учетом эффективного срока эффективности естественного (при заболевании) или искусственного (при вакцинации) активного иммунитета.

Продолжительность искусственного активного иммунитета, естественно, зависит от конкретного вида используемой при иммунизации вакцины, однако, исходя из имеющихся на настоящее время данных, в частности методических рекомендаций по целесообразности проведения ревакцинация раз в полгода, ее в среднем можно принять равной 6 месяцам.

Продолжительность естественного активного иммунитета, помимо индивидуальных особенностей макроорганизма, зависит

главным образом от варианта вируса, вызвавшего заболевание и тяжести перенесенного заболевания. С учетом данных, опубликованных в работе [16] с достаточно большой долей вероятности эта величина в среднем составляет 12 месяцев. Однако в отношении варианта омикрон, указанные временные интервалы будут снижены как минимум в два раза.

В любом случае показатель коллективного иммунитета будет определяться не общим числом вакцинированных и переболевших, а этими показателями для определенных временных интервалов. Отсюда следует, что величину коллективного иммунитета на момент времени T правильно определять не по формуле (4), а по формулам (5) и (6). Формулу (5) можно применять, если заболевание вызвано любым вариантом вируса SARS-CoV-2, кроме варианта омикрон, а формулу (6) можно использовать если ведущим агентом эпидемии является вариант омикрон вируса SARS-CoV-2.

$$КИ = (N_{\text{вак}} + N_{\text{пер}}) / N, \quad (4)$$

где КИ – коллективный иммунитет;
 $N_{\text{вак}}$ – общее количество вакцинированных до даты T ;

$N_{\text{пер}}$ – общее количество переболевших до даты T ;

N – общее количество населения.

$$КИ = (N_{\text{вак}(T-6)} + N_{\text{пер}(T-12)}) / N, \quad (5)$$

где $N_{\text{вак}(T-6)}$ – общее количество вакцинированных за 6 месяцев до даты T ;

$N_{\text{пер}(T-12)}$ – общее количество переболевших за 12 месяцев до даты T .

$$КИ = (N_{\text{вак}(T-3)} + N_{\text{пер}(T-6)}) / N, \quad (6)$$

где $N_{\text{вак}(T-3)}$ – общее количество вакцинированных за 3 месяцев до даты T ;

$N_{\text{пер}(T-12)}$ – общее количество переболевших за 6 месяцев до даты T .

Правомочность формулы (6) в определенной мере подтверждают данные, представленные в таблицах 1 и 2. Несмотря на общий рост численности переболевших и вакцинированных наблюдается снижение показателя коллективного иммунитета ввиду ограниченного срока действия иммунитета против COVID-19 приобретенного как после вакцинации, так и после перенесенного заболевания.

Считается, что необходимый уровень коллективного иммунитета может быть достигнут при проведении в сжатые сроки вакцинации (и ревакцинации) 70 % населения. Имеющийся опыт ряда государств (Японии, Израиля,

Сан-Марино), где была выбрана именно такая стратегия вакцинации, показывает эффективность подобного подхода. Однако для варианта омикрон, для которого индекс репродукции может достигать 10, данный уровень может оказаться недостаточным и величина коллективного иммунитета, необходимого для предотвращения распространения заболевания должна составлять как минимум 80 %²¹.

Не исключено, что мутационный потенциал вируса SARS-CoV-2 еще не исчерпан и пандемия на варианте омикрон не завершится [20].

Заключение

На основании представленной информации можно сделать следующие выводы:

1. В ходе естественной эволюции вируса SARS-CoV-2 возможно возникновение вариантов,

способных преодолевать иммунитет, вызванный вакцинацией или перенесенным заболеванием. Из известных в настоящее время вариантов наибольшей потенциальной способностью к преодолению иммунитета обладает вариант омикрон (B.1.1529).

2. В качестве основного фактора, способствующего возникновению вариантов, способных преодолевать специфический иммунитет, следует рассматривать многочисленные пассажи через больных с ослабленным иммунитетом.

3. Существующие вакцины против COVID-19 показывают резко сниженную эффективность в отношении варианта омикрон. Индуцируемый ими иммунный ответ преимущественно защищает не от заражения, а от развития тяжелой формы заболевания, требующий госпитализации.

²¹ Какое количество антител должно быть для иммунитета к коронавирусу. URL: <https://testnavirus.com/news/kakoe-kolichestvo-antitel-dolzno-byt-dlya-immuniteta-k-koronavirusu> (дата обращения: 20.12.2021).

Вклад авторов / Authors Contribution:

Все авторы внесли свой вклад в концепцию рукописи, участвовали в обсуждении и написании этой рукописи, одобрили окончательную версию. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи. / All authors contributed to the conception of the manuscript, the discussion, and writing of this manuscript, approved the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе

Финансирование. Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации», г. Сергиев Посад.

Список источников/References

1. Singanayagam A., Hakki S., Dunning J. et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study // *Lancet Infect. Dis.* 2022. V. 22. № 2. P. 183–195. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4)

2. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 13. P. 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

3. Riou J., Althaus C.L. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020 // *Euro Surveill.* 2020. V. 25. № 4. P. 2000058. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>

4. Wu J.T., Leung K., Bushman M. et al. Estimating

clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China // *Nat. Med.* 2020. V. 26. № 4. P. 506–510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>

5. Sanchez S., Lin Y.T., Xu C. et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. V. 26. № 7. P. 1470–1477. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>

6. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear // *BMJ.* 2021. V. 375. P. 2943. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2943>

7. Grant M.C., Geoghegan L., Arbyn M. et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries // *PLoS One.* 2020. V. 15. № 6. P. e0234765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>

8. Fu L., Wang B., Yuan T. et al. Clinical

characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* 2020. V. 80. № 6. P. 656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>

9. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: a narrative review // *Ann. Intern. Med.* 2020. V. 173. № 5. P. 362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>

10. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. V. 181. № 2. P. 281–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

11. Sun Y., Lin W., Dong W., Xu J. Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant // *J. Biosafety Biosecurity.* 2022. V. 4. № 1. P. 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.jobbb.2021.12.001>

12. Yeh T.Y., Contreras G.P. Full vaccination suppresses SARS-CoV-2 delta variant mutation frequency // *medRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.08.21261768>

13. Cele S., Jackson L., Khoury D.S. et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization // *Nature.* 2022. V. 602. P. 654–656. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04387-1>

14. Супотницкий М.В. COVID-19: трудный экзамен человечества. М.: «Русская панорама», 2021.

Supotnitskiy M.V. COVID-19: the difficult exam of humanity. Moscow: «Russian panorama», 2021. (in Russian).

15. Shahhosseini N., Babuadze G.G., Wong G., Kobinger G.P. Mutation Signatures and In Silico Docking of Novel SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Microorganisms* // 2021. V. 9. № 5. P. 926. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050926>

16. Gazit S., Shlezinger R., Perez G. et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections // *medRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>

17. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Khaitov R.M. Immunology: structure and functions of the immune system: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).

18. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19 // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020. Т. 20. № 4. С. 216–227. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227>

Onishchenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Analysis of promising approaches to COVID-19 vaccine development // *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* // 2020. V. 20. № 4. P. 216–227 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227> (in Russian).

19. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A. et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients // *Sci. Immunol.* 2020. V. 5. № 52. P. eabe0367. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367>

20. Wei C., Shan K.J., Wang W. et al. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant // *J. Genet. Genomics.* 2021. V. 48. № 12. P. 1111–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.12.003>

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации», Российская Федерация, 141306, г. Сергиев Посад, ул. Октябрьская, д. 11.

Сизикова Татьяна Евгеньевна. Научный сотрудник, канд. биол. наук

Чухраля Олег Васильевич. Заместитель начальника отдела.

Лебедев Виталий Николаевич. Ведущий научный сотрудник, д-р биол. наук, проф.

Борисевич Сергей Владимирович. Начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН.

Контактная информация для всех авторов: 48cnii@mil.ru

Контактное лицо: Борисевич Сергей Владимирович: 48cnii@mil.ru

The Omicron Variant of SARS-CoV-2 Virus: the Ability to Cause Disease in Persons with Immunity against COVID-19

T.E. Sizikova, O.V. Chukhraya, V.N. Lebedev, S.V. Borisevich

Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of the Defense of the Russian Federation, Russian Federation, 141306 Sergiev Posad, Oktyabrskaya st., 11

Received March 16, 2022 Accepted for publication March 20, 2022 The article was supplemented during the layout.

During the COVID-19 pandemic the experts noted the emergence and periodic change of the dominant variants of the coronavirus (SARS-CoV-2) that caused the disease. The line B.1.1529, the omicron variant according to the WHO classification, became dominant in the fifth wave of the COVID-19 pandemic. *The aim of the work* is to analyze the properties of B.1.1529 (omicron) viruses that ensure its ability to cause disease in vaccinated or previously recovered from COVID-19. The fifth wave is characterized by the parallel distribution of the delta and omicron variants, with the domination of the latter. The omicron variant arose as a result of multiple passages of SARS-CoV-2 through the organisms of immunocompromised patients. If the delta variant is the most virulent for humans, the omicron variant is certainly the most infectious - the value of the basic reproductive number (R_0) for it is ≈ 10.0 , for the delta variant ≈ 6.0 . A person infected with the omicron variant is capable of transmitting the SARS-CoV-2 virus within a day. This is caused by a combination of N501Y and Q498R mutations in the omicron variant, which increase the affinity of the receptor-binding domain of the S1 subunit of the viral S protein for the ACE-2 receptor in the human lung. Mutations H655Y and N679K are located near the furin cleavage site, which in turn promotes accelerated cleavage of the S-protein and increases the level of infectiousness of the pathogen. The omicron variant is significantly superior to the delta variant in terms of ability to overcome the immunity caused by vaccination. The spread of the disease was not stopped by the fact that the number of people who completed the full course of vaccination at the beginning of the fifth wave in Russia reached 64%. Therefore, the achieved level of vaccination cannot be considered sufficient to stop the spread of this variant of the virus. It is shown in the article, that this indicator should be at least 80% to prevent the spread of the disease, and only if vaccination is carried out in a short time. However, it is possible that the mutational potential of the SARS-CoV-2 virus has not yet been exhausted, and the pandemic on the omicron variant will not end.

Keywords: *antiviral immunity; genetic variability; herd immunity; morbidity; Omicron variant; SARS-CoV-2 virus COVID-19; vaccines.*

For citation: *Sizikova T.E., Chukhralya O.V., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The Omicron Variant of SARS-CoV-2 Virus: the Ability to Cause Disease in Persons with Immunity against COVID-19 // Journal of NBC Protection Corps. 2021. V. 6. No 1. P. 44–55. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-6-1-44-55>*

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Funding. Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of the Defense of the Russian Federation.

References

See P. 53–54.

Authors

Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of the Defense of the Russian Federation, Russian Federation, 141306 Sergiev Posad, Oktyabrskaya st., 11

Tat'jana Evgen'evna Sizikova. Researcher, Candidate of Biologic Sciences.

Oleg Vasil'evich Chuhralya. Assistant of chief of department

Vitaliy Nikolaevich Lebedev. Leading researcher, Doctor of Biologic Sciences, Professor

Sergey Vladimirovich Borisevich. Head of Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of the Defense of the Russian Federation, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Biologic Sciences, Professor.

Contact information for all authors: 48cnii@mil.ru

Contact person: Sergey Vladimirovich Borisevich: 48cnii@mil.ru