

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ ШТАММОВ КОРОНАВИРУСА
SARS COV-2, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗНЫМ СУБЛИНИЯМ ОМИКРОН
ВАРИАНТА, В РЕАКЦИИ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ГИПЕРИММУННЫХ СЫВОРОТОК МЫШЕЙ**

Зайковская А. В. ¹,

Евсеенко В. А. ¹,

Олькин С. Е. ¹,

Пьянков О. В. ¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**ANTIGENIC FEATURES OF THE STRAINS SARS-COV-2 OF OMICRON
SUBLINES ASSESSED BY HYPERIMMUNE MOUSE SERUM
NEUTRALISATION**

Zaykovskaya A. V. ^a,

Evseenko V. A. ^a,

Olkin S. E. ^a,

Pyankov O. V. ^a

^a Federal Budgetary Research Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being.

Резюме

Введение. Возникновение и распространение новых генетических вариантов SARS-CoV-2 является причиной периодического подъема заболеваемости COVID-19. Показано, что наиболее быстро распространяющиеся генетические варианты SARS-CoV-2, устойчивы к антителам, специфичным предшествующим вариантам коронавируса, что делает необходимым проведение анализа способности уклонения от антител, к ранее циркулировавшим вариантами, для вновь возникающих субвариантов.

Целью работы явилось изучение кросс-реактивности штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к разным генетическим субвариантам Омикрона, которые были выделены на территории РФ в период 2020-2023 гг. в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей.

Материалы и методы. мышинные гипериммунные сыворотки получены к 10 штаммам коронавируса SARS-CoV-2, относящимся к субвариантам BA.1, BA.2, CH.1.1, BN.1, BA.5.1, CL.1.2, BA.5.2, BQ.1.2.1 XBB 1,5 и XBB.3. Мышей линии BALB/c иммунизировали инактивированным концентрированным антигеном в смеси с адъювантом 1:1, в качестве которого использовали вирусоподобные иммуностимулирующие комплексы на основе сапонинов Квиллайи мыльной (*Quillaja saponaria*). Титр антител определяли в реакции нейтрализации. Анализ нейтрализующей активности гипериммунных сывороток проводили в отношении к вирусам, к которым были получены сыворотки, а также к ранним генетическим вариантам SARS-CoV-2 (Ухань, Альфа, Бета, Гамма, Дельта).

Результаты. Показано, наличие кросс-реактивности для всех штаммов Омикрон-варианта, использованных в эксперименте, степень кросс-реактивности зависела от степени родства штаммов. Выраженная кросс-реактивность показана для штаммов, которые являются субвариантами BA.5,

в отношении рекомбинантных линий SARS-CoV-2 их нейтрализующая активность существенно снижена. Нейтрализующие титры сывороток, полученных к штаммам, являющимися субвариантами BA.5, в отношении генетических вариантов SARS-CoV-2, которые были выделены в ранние периоды пандемии снижены более чем в 60 раз.

Выводы. Представленный метод получения и использования гипериммунных сывороток мышей для реакции нейтрализации позволяет оценить кросс-реактивность для штаммов, относящихся к разным субвариантам SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, антитела, кросс-реактивность, гипериммунные сыворотки, реакция нейтрализации.

Abstract

Introduction. The emergence and spread of new genetic variants of SARS-CoV-2 underlies periodic upsurge in COVID-19 incidence. It has been shown that the most rapidly spreading genetic variants of SARS-CoV-2 are resistant to antibodies specific to the previous variant of the SARS-CoV-2, thereby necessitating to analyze the antibody evasion ability of previously circulating variants for newly emerging subvariants.

The aim of this work was to assess SARS-CoV-2 cross-reactivity of coronavirus strains belonging to different genetic subvariants of Omicron isolated in the territory of the Russian Federation in the period 2020-2023 in microneutralization reaction using hyperimmune mouse sera.

Materials and methods. Mouse hyperimmune sera were obtained against 10 SARS-CoV-2 strains belonging to subvariants BA.1, BA.2, CH.1.1, BN.1, BA.5.1, CL.1.2, BA.5.2, BQ.1.2.1 XBB.1.5 and XBB.3. BALB/c mice were immunized with inactivated concentrated antigen mixed at 1:1 ratio with an adjuvant representing *Quillaja saponaria* saponin-based virus-like immunostimulatory complex. The antibody titer was determined by neutralization test. The neutralizing activity of the hyperimmune sera was analyzed against the relevant viruses as well as against previous genetic variants of SARS-CoV-2 (Wuhan, Alpha, Beta, Gamma, Delta).

Results. Cross-reactivity for all Omicron-variant strains analyzed here was shown; the degree of cross-reactivity depended on the degree of inter-strain relatedness. A prominent cross-reactivity was observed for subvariants of BA.5 so that their neutralizing activity against recombinant SARS-CoV-2 lineages was markedly reduced. Neutralizing serum titers obtained for subvariants of BA.5 against genetic variants of SARS-CoV-2 isolated during the early periods of the pandemic are reduced more than 60-fold.

Conclusions. The presented method for obtaining and using hyperimmune mouse sera for neutralization reaction allows the assessment of cross-reactivity for strains belonging to different SARS-CoV-2 subvariants.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, antibodies, cross-reactivity, hyperimmune sera, test neutralization.

1 Введение

Возникновение и распространение новых генетических вариантов SARS-CoV-2 является причиной периодического подъема заболеваемости COVID-19. Омикрон вариант (B.1.1.529) впервые был выявлен в ноябре 2021 года в Южной Африке, по сравнению с предшествующими генетическими вариантами SARS-CoV-2 (Альфа, Бета, Гамма, Дельта) его геном содержал наибольшее количество мутаций. Он быстро распространился по всему миру и вытеснил предыдущий доминирующий Дельта-вариант SARS-CoV-2 [3]. С появлением Омикрон-варианта эволюция коронавируса SARS-CoV-2 заметно ускорилась. Первая известная генетическая линия ВА.1 варианта Омикрон была быстро вытеснена субвариантом ВА.2, который обладал более высокой трансмиссивностью по сравнению с ВА.1, а также способностью уклоняться от иммунного ответа, что позволило повторно заражать лиц, ранее переболевших ВА.1 [12]. Накопление мутаций в разных комбинациях способствовало появлению в быстрой последовательности большого числа субвариантов ВА.2, которые циркулировали одновременно, наиболее распространенными из них стали ВА.2.75 и ВА.4/5 [7, 24]. Субвариант ВА.5 стал доминирующим вариантом в мире с августа 2022 [9, 16]. Результатом дальнейшей эволюции SARS-CoV-2 явилось появление субвариантов ВА.4.6, BF.7, CL.1, BQ.1 и др. (потомки ВА.4/5), а также ВА.2.75.2, CH.1, BN.1 и др. (потомки ВА.2.75) [14, 19, 21]. В результате рекомбинации между VJ.1 и VM.1.1.1 (субварианты ВА.2) возник ХВВ-вариант, который содержал 14 мутаций в дополнении к тем, которые ранее были обнаружены у ВА.2. Субварианты ХВВ вызвали очередной подъем заболеваемости во многих странах мира [28].

Показано, что наиболее быстро распространяющиеся субварианты SARS-CoV-2, как правило, устойчивы к гуморальному иммунитету, индуцированному предшествующим вариантом коронавируса [24]. Например, показана устойчивость Омикрон-варианта к сывороткам, полученным в

30 результате инфицирования Дельта-вариантом [23]. Вирусы субварианта ВА.2
31 устойчивы к сывороткам, полученным от переболевших ВА.1, а штаммы,
32 относящиеся к субварианту ВА.5 устойчивы к сывороткам переболевших
33 ВА.2, вирусы субвариантов BQ.1.1 и ХВВ эффективно уклоняются от
34 гуморального иммунитета после перенесенной инфекции ВА.5 [19, 28]. Таким
35 образом, приобретение иммунной устойчивости является одним из важных
36 фактором в вытеснении предыдущих генетических вариантов SARS-CoV-2.

37 Вирус SARS-CoV-2 находится в процессе эволюционного развития, что
38 требует непрерывных научных исследований с использованием не только
39 передовых методов анализа его генетических последовательностей, но и
40 способности уклонения от антител, индуцированных ранее
41 циркулировавшими вариантами, для вновь возникающих генетических
42 субвариантов.

43 Целью работы явилось изучение кросс-реактивности штаммов
44 коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к субвариантам Омикрона, которые
45 были выделены на территории РФ в период 2020-2023 гг. в реакции
46 нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей.

47 2 Материалы и методы

48 **Культуры клеток.** В работе использовали культуру клеток Vero E6
49 (клетки эпителия почки африканской зеленой мартышки) (ФБУН ГНЦ ВБ
50 «Вектор» Роспотребнадзора). Клетки культивировали при 37°C в питательной
51 среде DMEM («Gibco», Thermo Fisher Scientific, USA) с L-глутамином, с
52 добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Gibco», Thermo Fisher
53 Scientific, USA), Antibiotic-Antimycotic («Gibco», Thermo Fisher Scientific,
54 USA) в атмосфере с 5% CO₂.

55 **Вирусы.** Эксперименты с инфекционным материалом были проведены в
56 лаборатории, соответствующей уровню биобезопасности BSL-3. В работе
57 использовали штаммы коронавируса SARS-CoV-2, депонированные в
58 Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и

59 риккетсиозов ФБУН ГНЦ БВ «Вектор» Роспотребнадзора. Информация о
60 штаммах коронавируса SARS-CoV-2, использованных в эксперименте
61 представлены в таблице 1. Штаммы вирусов были наработаны на культуре
62 клеток Vero E6, для проведения реакции нейтрализации были приготовлены
63 аликвоты, которые хранили при минус 80 С.

64 **Подготовка антигенов** проведена как было описано ранее [1]. Кратко.
65 Пулы вируса наработаны на культуре клеток Vero E6, концентрированы при
66 помощи центрифужных концентраторов (50 кДа, Amicon Ultra-15, Merck
67 (Millipore)), инактивацию проводили бета пропиолактоном (BPL) (Acros
68 Organics).

69 **Получение мышинных гипериммунных сывороток.** Для иммунизации
70 были использованы мыши линии BALBc массой 18-20 грамм (Питомник
71 лабораторных животных, ФБУН ГНЦ БВ «Вектор» Роспотребнадзора). По 6
72 животных в каждой группе. Инактивированный антиген вводили животным
73 внутримышечно двукратно с интервалом 3 недели по 0,1 мл/животное в смеси
74 с адьювантом 1:1. В качестве адьюванта использовали вирусоподобные
75 иммуностимулирующие комплексы (ИСКОМ) на основе сапонинов Квиллайи
76 мыльной (*Quillaja saponaria*) в концентрации 160 мкг/мл. Содержание
77 сапонинов Квиллайи мыльной в ИСКОМ адьюванте определяли методом
78 высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе
79 LC-20 Prominence (Shimadzu) как было описано ранее [1].

80 Отбор проб крови был проведен под инъекционным внутримышечным
81 наркозом Zoletil 100 («Virbac», Франция) из орбитального синуса через 6
82 недель после начала иммунизации. Все эксперименты на животных были
83 одобрены Биоэтическим комитетом Центра и проводились согласно
84 соответствующим национальным и международным руководящим принципам
85 по уходу и гуманному использованию животных.

86 **Реакция нейтрализации** проведена на культуре клеток Vero E6 как
87 было описано ранее [1]. Кратко. **Начальное разведение сывороток**

88 **животных 1:10. Рабочая концентрация вируса – 100 ТЦД₅₀/0,1мл.**
89 Результат учитывали визуально по наличию ЦПД после окрашивания
90 раствором генцианвиолета. Титром сыворотки считали обратное значение
91 её последнего разведения, в котором признаков ЦПД не регистрировали.

92 *Анализ данных.* Анализ данных проведен с использованием программы
93 Microsoft Excel, Statistica v13.0. Для значений титров вируснейтрализующих
94 антител вычисляли среднее геометрическое обратных титров. При
95 математических вычислениях среднего геометрического значения обратных
96 титров ниже 10 приняты за 5. Значение 5 является обратным титром
97 разведения предыдущего первому использованному в реакции.
98 **Статистическую значимость разницы титров антител оценивали с**
99 **помощью U-теста Манна-Уитни. Достоверной считали разницу при $p < 0,05$.**

100 2 Результаты

101 Были получены мышинные гипериммунные сыворотки к 10 штаммам
102 коронавируса SARS-CoV-2, относящимся к разным субвариантам Омикрона,
103 которые были выделены на территории РФ в период 2021–2023 гг.
104 исследована их нейтрализующая активность в отношении вирусов к которым
105 они были получены, а также в отношении штаммов, циркулировавших в
106 ранние периоды пандемии (таб. 2).

107 Для описания результатов анализа штаммы коронавируса SARS-CoV-2,
108 использованные в эксперименте были сгруппированы согласно их родству и
109 времени выделения. В тексте для указания штамма использовали сокращенное
110 буквенное обозначение согласно классификации Pango (табл. 1).

111 Штаммы ВА.1 и ВА.2, были выделены в конце 2021 г. и начале 2022 г
112 соответственно. Гипериммунные сыворотки мышей, полученные к этим
113 штаммам, хранили при минус 20°C в течение года, за это время их титр
114 уменьшился в среднем в два раза. Выявлено достоверное снижение
115 нейтрализующей активности сывороток, специфичных к ВА.1 и ВА.2 в
116 отношении всех штаммов вирусов, использованных в эксперименте.

117 Два штамма BN.1.3 и CH.1.1, к которым были получены мышинные
118 гипериммунные сыворотки, являются субвариантами BA.2.75.
119 Аминокислотные последовательности S-белка этих штаммов имеют различия
120 в пяти позициях: штамм BN.1.3 имеет мутации K356T и F490S, CH.1.1
121 характеризуется наличием K444T, L452R, F486S. Было показано, что четыре
122 из этих мутаций влияют на уклонение от иммунитета [8, 21].

123 Титры сывороток к гомологичному штамму BN.1.3, относительно
124 низкие. Достоверное снижение нейтрализующей активности этих сывороток,
125 выявлены по отношению к CH.1.1 (в 12,7 раз), а также к штаммам BA.2,
126 BA.5.1, BA.5.2, BQ.1.2.1, XBB 1.5.

127 Заслуживают внимания результаты анализа кросс-реактивности для
128 штамма CH.1.1. Нейтрализующая активность сывороток, полученных к этому
129 вирусу, с гомологичным штаммом ниже, чем с остальными штаммами вируса,
130 использованными в эксперименте. Титры нейтрализации для сывороток,
131 полученных ко всем вирусам, использованным в эксперименте, по отношению
132 к штамму CH.1.1 существенно снижены или ниже порога обнаружения, при
133 этом контроли рабочего титра вируса, при постановке реакции нейтрализации,
134 не были нарушены, что говорит о повышенной способности штамма
135 уклоняться от вируснейтрализующих антител.

136 Была анализирована кросс-реактивность для четырех штаммов, которые
137 являются субвариантами BA.5 (BA.5.1, CL.1.2, BA.5.2 и BQ.1.2.1). Сыворотки,
138 полученные к этим штаммам, характеризуются высокими титрами
139 нейтрализации с гомологичными штаммами. Антитела, специфичные к CL.1.2
140 и BQ.1.2.1, успешно нейтрализуют все вирусы этой группы. Нейтрализующая
141 активность сывороток, полученных к штаммам BA.5.1 и BA.5.2 в отношении
142 CL.1.2 и BQ.1.2.1 достоверно снижена. Аминокислотные последовательности
143 S-белка штаммов BA.5.1 и BA.5.2 отличаются наличием только одной мутации
144 R682P у BA.5.1, последовательности штаммов CL.1.2 и BQ.1.2.1 имеют

145 различия в 7 позициях. Если сравнить последовательность ВА.5.2 с CL.1.2 и
146 BQ.1.2.1 – имеются отличия по восьми позициям для каждого штамма.

147 Достоверные различия для гипериммунных сывороток, полученных к
148 штаммам относящихся к субвариантам ВА.5, выявлены с ВА.1, ВА.2,
149 потомками ВА.2.75 и ХВВ вариантами. Исключением является отсутствие
150 достоверных различий титров нейтрализации для сывороток специфичных
151 штамму BQ.1.2.1 с ВА.2 и ХВВ вариантами.

152 В работе были использованы два ХВВ варианта – ХВВ.1.5 и ХВВ.3,
153 наблюдается достоверное снижение нейтрализующей активности сывороток
154 гомологичных этим штаммам в отношении практически всех вирусов,
155 использованных в эксперименте, за исключением различий активности
156 антител, специфичных к ХВВ.3 в отношении ВА.5.1 и ВА.5.2.

157 Результаты анализа нейтрализующей активности сывороток,
158 полученных к разным субвариантам Омикрона в отношении ранних
159 генетических вариантов SARS-CoV-2 (таб. 3) указывают на то, что
160 нейтрализующая активность сывороток для всех ранних генетических линий,
161 использованных в эксперименте, достоверно снижена. Следует отметить, что
162 для вирусов, к которым титры нейтрализации сывороток с гомологичным
163 штаммом были ниже 1:1000, полноценный анализ кросс-реактивности
164 провести не удалось так как титры нейтрализации были ниже предела
165 обнаружения. Титры сывороток, полученных к штаммам ВА.5.1, CL.1.2,
166 ВА.5.2 против ранних вариантов коронавируса снижены более чем в 60 раз,
167 специфичных штамму BQ.1.2.1 – более чем в 25 раз.

168 **3 Обсуждение**

169 Мышинные гипериммунные сыворотки были получены к штаммам ВА.1,
170 ВА.2, двум штаммам (СН.1.1 и ВN.1), которые являются потомками ВА.2.75,
171 штаммам ВА.5.1, CL.1.2, ВА.5.2, BQ.1.2.1 предком которых является ВА.5, и
172 двум штаммам, относящимся к ХВВ вариантам (ХВВ.1.5 и ХВВ.3).

173 Высокая степень кросс-реактивности показана для штаммов, которые
174 являются субвариантами ВА.5. Штаммы ВА.5.1, ВА.5.2 были выделены в
175 августе и сентябре 2022 года соответственно, их аминокислотные
176 последовательности S-белка имеют различия только в одном сайте. Штаммы
177 CL.1.2 и BQ.1.2.1 были выделены позднее - весной 2023 года, являются более
178 поздними потомками ВА.5 и накопили больше мутаций, они успешно
179 нейтрализуют антитела, специфичные к более ранним потомкам ВА.5 – ВА.5.1
180 и ВА.5.2. В то время как нейтрализующая активность для штаммов ВА.5.1 и
181 ВА.5.2 по отношению к их потомкам, которые сильно мутировали, снижена
182 более чем в 12 раз. Для штаммов имеющих, рекомбинантное происхождение
183 кросс-реактивность снижена в большей степени, в отношении генетических
184 вариантов SARS-CoV-2, которые были выделены в ранние периоды пандемии
185 различия выражены еще сильнее.

186 Результаты нашей работы, а также литературные сведения показали
187 выраженную способность уклоняться от вируснейтрализующих антител для
188 CH.1.1 [5, 11, 20], что указывает на наличие у него потенциала для
189 быстрого распространения. Этот генетический вариант SARS-CoV-2
190 включен в список вариантов под наблюдением (VBM) [25], в начале 2023 года
191 он был распространен в Европе [4], однако, его появление не привело к
192 увеличению числа новых случаев в России [20].

193 В литературных источниках представлено много результатов
194 исследований, посвященных изучению возможности повторного
195 инфицирования пациентов, ранее перенёсших COVID-19, новыми
196 субвариантами SARS-CoV-2. Далее при указании субварианта SARS-CoV-2
197 были использованы только буквенное обозначение согласно классификации
198 Rango. Например, Lavezzo E. и соавторы показали снижение нейтрализующей
199 активности сывороток переболевших COVID-19, собранных в начале
200 пандемии, против дельта VOC (B.1.617.2) и омикрон VOC (BA.1) в 4 и 16 раз
201 соответственно, по сравнению с исходным штаммом B.1 [15]. Jiang X.L. и

202 соавторы показали, что нейтрализующая активность сывороток,
203 переболевших ВА.1, в отношении BQ.1 была снижена в 17,7 раз по сравнению
204 с ВА.1, при этом только 47,4% образцов сывороток были способны
205 нейтрализовать BQ.1.1 [13].

206 Однако, в дальнейшем с вовлечением в пандемический процесс все
207 большего процента населения, после внедрении вакцинных препаратов, с
208 нарастанием разнообразия генетических вариантов SARS-CoV-2,
209 возникновения случаев повторного заражения, большинство образцов
210 сывороток имеет сложный анамнез. В большинстве исследований
211 используются сыворотки пациентов, которые содержат антитела, полученные
212 в результате и иммунизации и перенесенной инфекции (гибридный
213 иммунитет).

214 Например, Uraiki R. и соавторы использовали для реакции
215 нейтрализации с инфекционными изолятами SARS-CoV-2 образцы плазмы
216 крови пациентов, вакцинированных мРНК BNT162b2 или mRNA-1273 и в
217 последующем переболевших ВА.2. Было показано, что большинство этих
218 образцов нейтрализовали BQ.1.1 и ХВВ, однако титры нейтрализации в
219 отношении BQ.1.1 и ХВВ были в 4,9 раз и 15,1 раз ниже, чем против ВА.5 и
220 ВА.2, соответственно [27].

221 Наиболее часто исследования кросс-реактивности проводят с
222 использованием для теста нейтрализации псевдовиральных частиц. Для
223 реакции нейтрализации Wang Q. и соавторы использовали псевдовиральную
224 систему на основе вируса везикулярного стоматита (VSV) и сыворотки крови
225 с гибридным иммунитетом после перенесенной инфекции ВА.1 или ВА.2.
226 Было показано, что титры нейтрализации против ВА.2.75 были 1,8 раза ниже,
227 чем против ВА.2, но в 1,7 раз выше, чем против ВА.4/5 [29]. В исследованиях
228 Сао Y. и соавторов использовали плазму крови от добровольцев трехкратно
229 вакцинированных и переболевших ВА.1. Показано снижение титра

230 нейтрализации в отношении ВА.4/5 в 8 раз по сравнению с титром
231 нейтрализации к ВА.1 [6].

232 Qu P. и соавторы с использованием лентивирусной системы показали,
233 что сыворотки пациентов с гибридным иммунитетом, переболевших в период
234 ВА.1 или ВА.4/5 волн пандемии, обладают высокой устойчивостью к
235 нейтрализации против BQ.1, BQ.1.1 и ВА.2.75.2 [20]. А титры нейтрализации
236 этих же образцов сывороток в отношении ХВВ.1.5 и С.Н.1.1 были в среднем в
237 14,6 – 7,3 и 16,7 – 20,5 раза ниже, чем с ВА.4/5, соответственно [22].

238 Результаты, описанные в литературных источниках, согласуются с
239 полученными нами результатами и подтверждают резкое снижение
240 нейтрализующей активности сывороток, переболевших ранними вариантами
241 коронавируса в отношении новых субвариантов. Однако, большинство
242 авторов представляют данные, полученные с использованием сывороток от
243 пациентов с гибридным иммунитетом. Было показано, что нейтрализующие
244 титры сывороток с гибридным иммунитетом существенно выше по сравнению
245 с таковыми после моноинфекции [18], и результаты анализа кросс-
246 реактивности для образцов с гибридным иммунитетом и моноинфекцией
247 могут существенно отличаться. Кроме того, к настоящему времени поиск
248 добровольцев с наличием в анамнезе моноинфекции становится
249 затруднительным.

250 Результаты представленной работы свидетельствуют о том, что кросс-
251 реактивность для субвариантов SARS-CoV-2 может быть оценена с
252 использованием гипериммунных мышинных сывороток в реакции
253 нейтрализации.

254 Поскольку новые антигенно отличающиеся варианты SARS-CoV-2
255 продолжают появляться, и новые мутации позволяют вирусам лучше
256 уклоняться от иммунитета, возникает вопрос о необходимости
257 систематического надзора за антигенными вариантами SARS-CoV-2. Для
258 осуществления этой задачи необходимо организовать сбор образцов

259 сыворотки крови у добровольцев, которые были инфицированы
260 циркулирующими известными субвариантами SARS-CoV-2. Этот процесс
261 может быть существенно упрощен за счет получения панели гипериммунных
262 сывороток животных к имеющимся генетическим вариантам вируса и
263 вакцинным препаратам.

264 Такой подход скрининга для прогнозирования эволюционных
265 направлений уже создан и успешно используется – существует глобальная
266 система эпидемического надзора и ответных мероприятий за вирусом гриппа
267 (GISRS), ответственная за отслеживание антигенной эволюции вирусов
268 гриппа человека и выработку рекомендаций по составу вакцины, которая
269 координируется ВОЗ [10].

270 4 Заключение

271 Представленный метод реакции нейтрализации с использованием
272 гипериммунных сывороток мышей позволяет оценить кросс-реактивность для
273 штаммов, относящихся к разным генетическим вариантам и/или субвариантам
274 SARS-CoV-2, что подтверждают результаты данной работы и предыдущие
275 наши исследования [1]. Гипериммунные сыворотки мышей содержат
276 антитела, специфичные к известному штамму, а использование ИСКОМ-
277 адьюванта дает возможность получить сыворотки с высокими
278 нейтрализующими титрами [2].

279 Было показано, наличие кросс-реактивности для всех штаммов
280 Омикрон-варианта, использованных в эксперименте, степень кросс-
281 реактивности зависела от степени родства штаммов. Выраженная кросс-
282 реактивность показана для штаммов, относящихся к потомкам одного
283 субварианта Омикрона (BA.5). В отношении рекомбинантных линий SARS-
284 CoV-2 нейтрализующая активность существенно снижена. в отношении
285 генетических вариантов SARS-CoV-2, которые были выделены в ранние
286 периоды пандемии различия выражены еще сильнее

287 Полученные результаты служат важной составляющей для
288 формирования массива данных, необходимого для фундаментальных научных
289 исследований в области иммунитета коронавируса, а также при работах,
290 направленных на оптимизацию вакцинных композиций для профилактики
291 COVID-19.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Информация о штаммах коронавируса SARS-CoV-2, использованных в эксперименте

Table 1. Data on SARS-CoV-2 coronavirus strains, used for experiment.

Сокращения названия штамма Abbreviations of the strain name	Название штамма, GISAID ID Name of the strain, GISAID ID	Генетическая линия (альтернативное название) [17] genetic lineage (Alias) [17]
Ухань Wuhan	hCoV-19/Australia/VIC01/2020, EPI_ISL_406844	B.1
Альфа alfa	hCoV-19/Russia/MOS-2512/2020, EPI_ISL_6565012	B.1.1.7
Бета beta	hCoV-19/Russia/MOS-SAB-1502/2021, EPI_ISL_6492245	B.1.351
Гамма gamma	hCoV-19/Russia/SA-17620-080521/2021, EPI_ISL_6565014	B.1.1.28.1
Дельта delta	hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021, EPI_ISL_7338814	B.1.617.2
BA.1	hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021, EPI_ISL_8920444	B.1.1.529
BA.2	hCoV-19/Russia/Amursk-1603/2022, EPI_ISL_12809000	B.1.1.529.2
CH.1.1	hCoV-19/Russia/OMS-SRC-8455/2023, EPI_ISL_17730071	B.1.1.529.2.75.3.4.1.1.1.1
BN.1.3	hCov-19/Russia/NVS-SRC-8571/2023, EPI_ISL_17678725	B.1.1.529.2.75.5.1.3
BA.5.1	hCoV-19/Russia/Moscow-48571/2022, EPI_ISL_16613435	B.1.1.529.5.1
CL.1.2	hCov-19/Russia/NVS-SRC-8572/2023, EPI_ISL_17678727	B.1.1.529.5.1.29.1.2
BA.5.2	hCoV-19/Russia/Moscow-49415/2022, EPI_ISL_16613436	B.1.1.529.5.2
BQ.1.2.1	hCoV-19/Russia/KHA-SRC-8469/2023, EPI_ISL_17730077	B.1.1.529.5.3.1.1.1.1.1.2.1
XBB.1.5	hCov-19/Russia/TYU-SRC-8642/2023, EPI_ISL_17770464	XBB.1.5
XBB.3	hCov-19/Russia/NVS-SRC-5581/2023, EPI_ISL_16520275	XBB.3

Таблица 2. Кросс-реактивность штаммов, относящихся к разным субвариантам Омикрона, в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей.

Table 2. Cross-reactivity of the SARS CoV-2 strains of Omicron subvariants analyzed by neutralization test with hyperimmune mouse sera.

Штамм вируса, к которому были получены гипериммунные сыворотки virus strain with obtained hyperimmune serums	Штамм вируса, использованный в реакции нейтрализации Virus strains used in neutralization test									
	BA.1	BA.2	CH.1.1	BN.1.3	BA.5.1	CL.1.2	BA.5.2	BQ.1.2.1	XBB.1.5	XBB.3
BA.1	905,1 (320-1280)	160,0* (80-320)	7,8* (5-40)	100,8* (40-640)	11,2* (5-80)	28,3* (20-40)	20,0* (10-80)	89,8* (20-320)	17,8* (5-40)	71,3* (40-160)
BA.2	50,4* (20-160)	253,9 (160-640)	5,0* (5-5)	22,4* (20-40)	20,0* (5-80)	17,8* (10-40)	44,9* (20-80)	80,0* (40-160)	31,7* (10-80)	69,6* (80-160)
CH.1.1	452,6 (160-1280)	320,0 (80-640)	226,3 (80-1280)	320,0 (80-1280)	671,1 (320-1280)	320,0 (160-1280)	320,0 (40-2560)	640,0 (320-1280)	380,5 (160-640)	320,0 (160-640)
BN.1.3	45,9 (20-80)	11,2* (5-40)	5,6* (5-10)	71,3 (40-320)	15,9* (5-40)	28,3 (10-160)	31,7* (20-80)	20,0* (10-80)	20,0* (5-80)	45,9 (20-80)
BA.5.1	452,5* (160-1280)	403,2* (80-1280)	22,4* (10-80)	35,6* (20-80)	2031,5 (640-5120)	89,8* (20-640)	2280,7 (1280-5120)	127,0* (40-640)	50,4* (20-80)	142,5* (40-320)
CL.1.2	40,0* (10-80)	320,0* (160-1280)	100,8* (80-160)	100,8* (40-160)	1280,0 (640-2560)	1612,7 (1280-2560)	1280,0 (640-2560)	1280,0 (640-2560)	508,0* (320-640)	452,5* (160-640)
BA.5.2	285,1* (160-640)	142,5* (80-320)	14,1* (5-40)	40,0* (20-80)	1280,0 (640-2560)	80,0* (40-160)	1436,8 (1280-2560)	113,1* (40-320)	56,6* (20-160)	142,5* (40-320)
BQ.1.2.1	71,3* (40-160)	179,6 (20-1280)	40,0* (5-160)	142,5* (40-640)	403,2 (80-1280)	452,5 (160-1280)	806,3 (160-2560)	1015,9 (320-2560)	640,0 (160-1280)	403,2 (80-1280)
XBB.1.5	20,0* (10-80)	35,6* (5-160)	7,1* (5-10)	80,0* (10-320)	10,0* (5-40)	44,9* (20-80)	22,4* (5-40)	50,4* (20-160)	211,1 (160-320)	69,6 (10-320)
XBB.3	17,8* (10-40)	80,0* (10-160)	13,5* (5-20)	26,9* (20-40)	71,3 (40-160)	12,2* (5-20)	107,7 (40-160)	29,7* (10-80)	97,5 (40-160)	176,7 (80-320)

Примечания: значения указаны в виде среднего геометрического обратного титра сывороток (наименьшее значение – наибольшее значение). Титры ниже 10 приняты за 5. Серым выделен результат с гомологичным антигеном. «*» – статистическая значимость при $p < 0,05$, анализ проведен с помощью U-теста Манна-Уитни.

Notes: values are presented as the geometric mean of serum inverse titers (the lowest value is the highest value). Titters below 10 are taken as 5. The result with the homologous antigen highlighted in gray. "*" - significance level at $p < 0.05$, analysis performed using Mann-Whitney U-test.

Таблица 3. Результаты реакции нейтрализации гипериммунных сывороток мышей, полученных к различным субвариантам Омикрона, с ранними генетическими вариантами коронавируса SARS CoV-2.

Table 3. The results of neutralization test with hyperimmune mouse sera obtained against strains of Omicron subvariants with different SARS CoV-2 genetic variants.

Штамм вируса, к которому были получены гипериммунные сыворотки virus strain with obtained hyperimmune sera	Штамм вируса, использованный в реакции нейтрализации Virus strains used in neutralization test					
	Ухань Wuhan	Альфа Alfa	Бета Beta	Гамма Gamma	Дельта Delta	Гомологичный штамм
CH.1.1	15,9* (10-40)	6.3* (5-10)	15.9* (10-20)	7,9* (5-10)	31.7* (20-80)	226,3 (80-1280)
BN.1.3	5,0* (5-5)	5.0* (5-5)	5.0* (5-5)	5,0* (5-5)	31.7* (10-80)	71.3 (40-320)
BA.5.1	31,7* (20-40)	20,0* (10-40)	20,0* (5-80)	15,9* (5-40)	12,6* (10-20)	2031,5 (640-5120)
CL.1.2	12,6* (10-20)	6.3* (5-10)	7.9* (5-10)	25,2* (10-40)	6.3* (5-10)	1612.7 (1280-2560)
BA.5.2	15,9* (5-80)	12,6* (10-20)	12,6* (5-40)	10,0* (5-40)	15,9* (10-40)	1436.8 (1280-2560)
BQ.1.2.1	25,2* (10-40)	20.0* (10-40)	15.9* (10-20)	40,0* (20-80)	25.2* (10-40)	1015.9 (320-2560)
XBB.1.5	6,3* (5-10)	5.0* (5-5)	6.3* (5-10)	5,0* (5-5)	7.9* (5-10)	211,1 (160-320)
XBB.3	10,0* (5-20)	10,0* (5-10)	14,1* (5-40)	14,1* (5-40)	7,1* (5-10)	176.7 (80-320)

Примечания: значения указаны в виде среднего геометрического обратного титра сывороток (наименьшее значение –наибольшее значение). Титры ниже 10 приняты за 5. Серым выделен результат с гомологичным антигеном. «*» – статистическая значимость при $p < 0,05$, анализ проведен с помощью U-теста Манна-Уитни.

Notes: values are presented as the geometric mean of serum inverse titers (the lowest value is the highest value). Titters below 10 are taken as 5. The result with the homologous antigen highlighted in gray. "*" - significance level at $p < 0.05$, analysis performed using Mann-Whitney U-test.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Зайковская А.В., к.б.н., старший научный сотрудник отдела коллекции микроорганизмов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора,
адрес: 630559, Кольцово, Новосибирская область, Россия, ФБУН
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Роспотребнадзора;
телефон: +7(383)363-47-00;
ORCID: 0000-0002-0450-5212;
e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru

Zaykovskaya A.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Collection
of Microorganisms, FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor;
address: 630559, Koltsovo, Novosibirsk region, Russian Federation, Federal
Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and
Biotechnology «Vector» Rospotrebnadzor,
telephone: 8(383)363-47-00;
ORCID: 0000-0002-0450-5212;
e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru

Блок 2. Информация об авторах

Евсеенко В.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела зоонозных
инфекций и гриппа, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п.
Кольцово, Новосибирская область, Россия.
телефон: +7(383)363-47-00;
ORCID: [0000-0001-6720-1040](https://orcid.org/0000-0001-6720-1040);
e-mail: evseenko_va@vector.nsc.ru

Evseenko V.A., PhD (Biology), Leading Researcher Department of Zoonotic Infections and Influenza FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.

telephone: +7(383)363-47-00;

ORCID: [0000-0001-6720-1040](https://orcid.org/0000-0001-6720-1040);

e-mail: evseenko_va@vector.nsc.ru

Олькин С.Е., ведущий научный сотрудник отдела биофизики и экологических исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

телефон: +7(383)363-47-00;

e-mail: olkin@vector.nsc.ru;

Olkin S.E., Leading Researcher, Department of Biophysics and Ecological Researches FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.

telephone: +7(383)363-47-00;

e-mail: olkin@vector.nsc.ru;

Пьянков О.В., к.б.н, заведующий отделом коллекции микроорганизмов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

телефон: +7383 363 4700;

ORCID: 0000-0003-3340-8750;

e-mail: pyankov@vector.nsc.ru

Pyankov O.V., PhD (Biology), department chief, Department of Collection of Microorganisms FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.

telephone: +7383 363 4700;

ORCID: 0000-0003-3340-8750;

e-mail: pyankov@vector.nsc.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ ШТАММОВ КОРОНАВИРУСА SARS COV-2, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗНЫМ СУБЛИНИЯМ ОМИКРОН ВАРИАНТА, В РЕАКЦИИ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИПЕРИММУННЫХ СЫВОРОТОК МЫШЕЙ
ANTIGENIC FEATURES OF THE STRAINS SARS-COV-2 OF OMICRON SUBLINES BY NEUTRALISATION WITH HYPERIMMUNE MICE SERA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КРОСС-РЕАКТИВНОСТЬ СУБВАРИАНТОВ SARS-COV-2

CROSS-REACTIVITY OF THE SARS-COV-2 SUBVARIANTS

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, антитела, кросс-реактивность, гипериммунные сыворотки, реакция нейтрализации.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, antibodies, cross-reactivity, hyperimmune sera, test neutralization.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 16, количество таблиц – 3, количество рисунков – 0.

02.02.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
Размещаются в таблице в алфавитном порядке, вначале русскоязычные, затем на языках с латинской графикой	Указывать по библиографическому стандарту, в соответствии с Правилами для авторов , которые расположены на странице «О Журнале»	Официальное англоязычное название публикации и источника, где она опубликована - для русскоязычных статей. В редких случаях, когда не существует официальных англоязычных названий (это возможно для таких типов публикаций, как тезисы, книги и др.) - редакция просит предоставить их перевод, используя красный	В том случае, если информация о статье не размещена на официальном сайте издания, допустимо использовать URL статьи со сторонних сайтов, в том числе системы www.e-library.ru doi статьи приводится в квадратных скобках после URL адреса

		цвет шрифта. Для англоязычных публикаций и источников в этом столбце ставится прочерк.	
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. <i>Инфекция и иммунитет.</i> 2023, 13(1):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. <i>Russian Journal of Infection and Immunity.</i> 2023;13(1):37–45.	https://elibrary.ru/download/elibrary_50455515_34981210.pdf [https://doi.org/10.15789/2220-7619-IAF-1998]

2.	Евсеенко В.А., Зайковская А.В., Гудымо А.С., Таранов О.С., Олькин С.Е., Иматдинов А.Р., Прудникова Е.Ю., Данильченко Н.В., Шульгина И.С., Косенко М.Н., Даниленко Е.И., Пьянков С.А., Рыжиков А.Б. Оценка гуморального иммунного ответа экспериментальных животных на введение рекомбинантного эктодомена поверхностного S-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 с ИСКОМ-	Evseenko V.A., Zaykovskaya A.V., Gudymo A.S., Taranov O.S., Olkin S.E., Imatdinov A.R., Prudnikova E.Yu., Danilchenko N.V., Shulgina I.S., Kosenko M.N., Danilenko E.I., Pyankov S.A., Ryzhikov A.B. Evaluation of humoral immune responses of experimental animals to the recombinant SARS-CoV-2 spike ectodomain with the ISCOM adjuvant. <i>Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.</i> 2023;23(4):530–543.	https://elibrary.ru/download/elibrary_55927800_26405007.pdf [https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-530-543]
----	---	---	--

	адъювантом. <i>БИОпрепараты.</i> <i>Профилактика,</i> <i>диагностика, лечение.</i> 2023;23(4):530–543.		
3.	Ao D., He X., Hong W., Wei X. The rapid rise of SARS-CoV-2 Omicron subvariants with immune evasion properties: XBB.1.5 and BQ.1.1 subvariants. <i>MedComm.</i> , 2023, 4, e239.	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36938325/ [DOI: 10.1002/mco2.239]
4.	Bazzani L., Imperia E., Scarpa F., Sanna D., Casu M., Borsetti A., Pascarella S., Petrosillo N., Cella E.,	–	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10298543/ [DOI: 10.3390/idr15030029.]

	Giovanetti M., Ciccozzi M. SARS-CoV CH.1.1 Variant: Genomic and Structural Insight. Infect. Dis. Rep. 2023, May 24;15(3): 292- 298.		
5.	Cao Y., Jian F., Wang J., Yu Y., Song W., Yisimayi A., Wang J., An R., Chen X., Zhang N., Wang Y., Wang P., Zhao L., Sun H., Yu L., Yang S., Niu X., Xiao T., Gu Q., Shao F., Hao X., Xu Y., Jin R., Shen Z., Wang Y., Xie X.S. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/365353 26/ [DOI: 10.1038/s41586-022-05644-7]

	evolution. Nature. 2023, Feb;614(7948): 521-529		
6.	Cao Y., Yisimayi A., Jian F., Song W., Xiao T., Wang L., Du S., Wang J., Li Q., Chen X., Yu Y., Wang P., Zhang Z., Liu P., An R., Hao X., Wang Y., Wang J., Feng R., Sun H., Zhao L., Zhang W., Zhao D., Zheng J., Yu L., Li C., Zhang N., Wang R., Niu X., Yang S., Song X., Chai Y., Hu Y., Shi Y., Zheng L., Li Z., Gu Q., Shao F., Huang W., Jin R., Shen Z., Wang Y., Wang X., Xiao J., Xie X.S. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714668 [DOI: 10.1038/s41586-022-04980-y]

	escape antibodies elicited by Omicron infection. Nature. 2022, Aug;608(7923), 593-602.		
7.	Chen J., Wang R., Hozumi Y., Liu G., Qiu Y., Wei X., Wei G.W. Emerging Dominant SARS-CoV-2 Variants. J. Chem. Inf. Model. 2023, Jan 9;63(1), 335-342.	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36577010/ [DOI: 10.1021/acs.jcim.2c01352]
8.	Firouzabadi N., Ghasemiyeh P., Moradishooli F., Mohammadi-Samani S. Update on the effectiveness of COVID-19 vaccines on	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37012880/ [DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109968]

	different variants of SARS-CoV-2. Int. Immunopharmacol. 2023, Apr;117, 109968.		
9.	Hachmann N.P., Miller .J., Collier A.Y., Ventura J.D., Yu J., Rowe M., Bondzie E.A., Powers O., Surve N., Hall K., Barouch D.H. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. N. Engl. J. Med., 2022, Jul 7;387(1), 86-88.	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35731894 [DOI: 10.1056/NEJMc2206576]
10.	Hay A.J., McCauley J.W. The WHO global influenza	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29722140/

	surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. <i>Influenza Other Respir Viruses</i> . 2018, Sep;12(5): 551-557.		[DOI: 10.1111/irv.12565]
11.	Hu Y., Zou J., Kurhade C., Deng X., Chang H.C., Kim D.K., Shi P.Y., Ren P., Xie X. Less neutralization evasion of SARS-CoV-2 BA.2.86 than XBB sublineages and CH.1.1. <i>Emerg. Microbes Infect.</i> 2023, Dec;12(2): 2271089.	–	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10606781/ [DOI: 10.1080/22221751.2023.2271089]
12.	Iketani S., Liu L., Guo Y., Liu L., Chan J.F., Huang Y.,	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36580913/

	<p>Wang M., Luo Y., Yu J., Chu H., Chik K.K., Yuen T.T., Yin M.T., Sobieszczyk M.E., Huang Y., Yuen K.Y., Wang H.H., Sheng Z., Ho D.D. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature. 2022, Apr;604(7906), 553-556.</p>		<p>[DOI: 10.1038/s41586-022-04594-4]</p>
<p>13.</p>	<p>Jiang X.L., Zhu K.L., Wang X.J., Wang G.L., Li Y.K., He X.J., Sun W.K., Huang P.X., Zhang J.Z., Gao H.X., Dai E.H., Ma M.J. Omicron BQ.1 and BQ.1.1 escape neutralisation by omicron subvariant breakthrough</p>	<p>—</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36543471/ [DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00805-2]</p>

	infection. Lancet. Infect. Dis. 2023, Jan;23(1),. 28-30.		
14.	Kurhade C., Zou J., Xia H., Liu M., Chang H.C., Ren P., Xie X., Shi P.Y.. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. Nat. Med. 2023, Feb;29(2), 344-347.	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36473500/ [DOI: 10.1038/s41591-022-02162-x]
15.	Lavezzo E., Pacenti M., Manuto L., Boldrin C., Cattai M., Grazioli M., Bianca F., Sartori M., Caldart F., Castelli	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35689243/ [DOI: 10.1186/s13073-022-01066-2]

	G., Nicoletti M., Nieddu E., Salvadoretti E., Labella B., Fava L., Vanuzzo M.C., Lisi V., Antonello M., Grimaldi C.I., Zulian C., Del Vecchio C., Plebani M., Padoan A., Cirillo D.M., Brazzale A.R., Tonon G., Toppo S., Dorigatti I., Crisanti A. Neutralising reactivity against SARS- CoV-2 Delta and Omicron variants by vaccination and infection history. Genome Med. 2022, Jun 10;14(1), 61.		
16.	Li C., Huang J., Yu Y., Wan Z., Chiu M.C., Liu X., Zhang S., Cai J.P., Chu H., Li G.,	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37068258/ [DOI: 10.1073/pnas.2300376120]

	<p>Chan J.F., To K.K., Yang Z., Jiang S., Yuen K.Y., Clevers H., Zhou J. Human airway and nasal organoids reveal escalating replicative fitness of SARS-CoV-2 emerging variants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2023, Apr 25;120(17): e2300376120.</p>		
17.	<p>Liu S., Liang Z., Nie J., Gao W.B., Li X., Zhang L., Yu Y., Wang Y., Huang W.. Sera from breakthrough infections with SARS-CoV-2 BA.5 or BF.7 showed lower neutralization activity against XBB.1.5 and CH.1.1. Emerg.</p>	—	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10339773/ [DOI: 10.1080/22221751.2023.2225638]</p>

	Microbes Infect. 2023, Dec;12(2): 2225638.		
18.	Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., Bolland W.H., Porrot F., Staropoli I., Lemoine F., Péré H., Veyer D., Puech J., Rodary J., Baele G., Dellicour S., Raymenants J., Gorissen S., Geenen C., Vanmechelen B., Wawina-Bokalanga T., Martí-Carreras J., Cuypers L., Sève A., Hocqueloux L., Prazuck T., Rey F.A., Simon-Loriere E., Bruel T., Mouquet H., André	–	https://www.nature.com/articles/s41586-021-04389-z [DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z]

	E., Schwartz O. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature. 2022, Feb;602(7898), 671-675.		
19.	Pochtovyi A.A., Kustova D.D., Siniavin A.E., Dolzhikova I.V., Shidlovskaya E.V., Shpakova O.G., Vasilchenko L.A., Glavatskaya A.A., Kuznetsova N.A., Iliukhina A.A., Shelkov A.Y., Grinkevich O.M., Komarov A.G., Logunov D.Y., Gushchin V.A., Gintsburg A.L. In Vitro Efficacy of	–	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10611309/ [DOI: 10.3390/vaccines11101533]

	Antivirals and Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 Omicron Lineages XBB.1.9.1, XBB.1.9.3, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.4, BQ.1.1.45, CH.1.1, and CL.1. Vaccines (Basel). 2023 Sep 28;11(10):1533.		
20.	Qu P., Evans J.P., Faraone J.N., Zheng Y.M., Carlin C., Anghelina M., Stevens P., Fernandez S., Jones D., Lozanski G., Panchal A., Saif L.J., Oltz E.M., Xu K., Gumina R.J., Liu S.L. Enhanced neutralization resistance of SARS-CoV-2	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36476380/ [DOI: 10.1016/j.chom.2022.11.012]

	Omicron subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7, and BA.2.75.2. Cell. Host. Microbe. 2023, Jan 11;31(1), 9-17.e3.		
21.	Qu P., Faraone J.N., Evans J.P., Zheng Y.M., Carlin C., Anghelina M., Stevens P., Fernandez S., Jones D., Panchal A.R., Saif L.J., Oltz E.M., Zhang B., Zhou T., Xu K., Gumina R.J., Liu S.L. Enhanced evasion of neutralizing antibody response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1, and	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37104089/ [DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112443]

	CA.3.1 variants. Cell. Rep. 2023, May 30;42(5), 112443.		
22.	Roy A., Saade C., Josset L., Clément B., Morfin F., Destras G., Valette M., Icard V., Billaud G., Oblette A., Debombourg M., Garrigou C., Brengel-Pesce K., Generenaz L., Saker K., Hernu R., Pozzetto B., Lina B., Trabaud M.A., Trouillet-Assant S., Bal A. Determinants of protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and Delta infections in fully vaccinated	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37503561/ [DOI: 10.1002/jmv.28984]

	outpatients. J. Med. Virol. 2023, Aug;95(8): e28984.		
23.	Saito A., Tamura T., Zahradnik J., Deguchi S., Tabata K., Anraku Y., Kimura I., Ito J., Yamasoba D., Nasser H., Toyoda M., Nagata K., Uriu K., Kosugi Y., Fujita S., Shofa M., Monira Begum M., Shimizu R., Oda Y., Suzuki R., Ito H., Nao N., Wang L., Tsuda M., Yoshimatsu K., Kuramochi J., Kita S., Sasaki-Tabata K., Fukuhara H., Maenaka K., Yamamoto Y., Nagamoto T., Asakura H., Nagashima M.,	–	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9578327/ [DOI: 10.1016/j.chom.2022.10.003]

	<p>Sadamasu K., Yoshimura K., Ueno T., Schreiber G., Takaori-Kondo A., Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Shirakawa K., Sawa H., Irie T., Hashiguchi T., Takayama K., Matsuno K., Tanaka S., Ikeda T., Fukuhara T., Sato K., Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant. Cell. Host. Microbe. 2022, Nov 9;30(11), 1540-1555.e15.</p>		
24.	<p>Tian D., Sun Y., Xu H., Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of</p>	—	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118687/ [DOI: 10.1002/jmv.27643]</p>

	the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. J. Med. Virol. 2022, Jun;94(6), 2376-2383.		
25.	Uraki R., Ito M., Furusawa Y., Yamayoshi S., Iwatsuki-Horimoto K., Adachi E., Saito M., Koga M., Tsutsumi T., Yamamoto S., Otani A., Kiso M., Sakai-Tagawa Y., Ueki H., Yotsuyanagi H., Imai M., Kawaoka Y. Humoral immune evasion of the omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. Lancet Infect. Dis. 2023, Jan;23(1), 30-32.	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36495917/ [DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00816-7]

26.	Wang Q., Iketani S., Li Z., Liu L., Guo Y., Huang Y., Bowen A.D., Liu M., Wang M., Yu J., Valdez R., Luring A.S., Sheng Z., Wang H.H., Gordon A., Liu L., Ho D.D. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. Cell. 2023, Jan 19;186(2), 279-286.e8.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36580913/ [DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.018]
27.	Wang Q., Iketani S., Li Z., Guo Y., Yeh A.Y., Liu M., Yu J., Sheng Z., Huang Y., Liu L., Ho D.D. Antigenic characterization of the SARS-CoV-2 Omicron	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36108630/ [DOI: 10.1016/j.chom.2022.09.002]

	subvariant BA.2.75. Cell Host Microbe. 2022, Nov 9;30(11), 1512-1517.e4.		
28.			https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1633452601085.