

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

А.В. Зайковская, В.А. Евсеенко, С.Е. Олькин, О.В. Пьянков

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

**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 вариантам 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.** Мышиные 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, являющимся субвариантами BA.5, в отношении генетических вариантов SARS-CoV-2, которые

## Адрес для переписки:

Зайковская Анна Владимировна  
630559, Россия, Новосибирская область, р.п. Кольцово,  
ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (383) 363-47-00, доп. 2004.  
E-mail: zaykovskaya\_av@vector.nsc.ru

## Contacts:

Anna V. Zaykovskaya  
630559, Russian Federation, Novosibirsk region, Koltsovo,  
State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector".  
Phone: +7 (383) 363-47-00, доп. 2004.  
E-mail: zaykovskaya\_av@vector.nsc.ru

## Для цитирования:

Зайковская А.В., Евсеенко В.А., Олькин С.Е., Пьянков О.В. Изучение антигенных свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к разным сублиниям Омикрон-варианта, в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 5. С. 881–890. doi: 10.15789/2220-7619-AFO-17591

## Citation:

Zaykovskaya A.V., Evseenko V.A., Olkin S.E., Pyankov O.V. Antigenic features of the strains SARS-CoV-2 of omicron sublines assessed by hyperimmune mouse serum neutralisation // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i mmunitet, 2024, vol. 14, no. 5, pp. 881–890. doi: 10.15789/2220-7619-AFO-17591

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.

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

Zaykovskaya A.V., Evseenko V.A., Olkin S.E., Pyankov O.V.

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

**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. *Conclusion.* 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.

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

## 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 г. 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 BA.1 варианта Омикрон была быстро вытеснена субвариантом BA.2, который обладал более высокой трансмиссивностью по сравнению с BA.1, а также способностью уклоняться от иммунного ответа, что позволило повторно заражать лиц, ранее переболевших BA.1 [12]. Накопление мутаций в разных комбинациях способствовало появлению в быстрой последовательности большого числа субвариантов BA.2, которые циркулирова-

ли одновременно, наиболее распространенными из них стали BA.2.75 и BA.4/5 [7, 24]. Субвариант BA.5 стал доминирующим вариантом в мире с августа 2022 г. [9, 16]. Результатом дальнейшей эволюции SARS-CoV-2 явилось появление субвариантов BA.4.6, BF.7, CL.1, BQ.1 и др. (потомки BA.4/5), а также BA.2.75.2, CH.1, BN.1 и др. (потомки BA.2.75) [14, 19, 21]. В результате рекомбинации между BJ.1 и BM.1.1.1 (субварианты BA.2) возник XBB-вариант, который содержал 14 мутаций в дополнении к тем, которые ранее были обнаружены у BA.2. Субварианты XBB 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 результате инфицирования Дельта-вариантом [23]. Вирусы субварианта BA.2 устойчивы к сывороткам, полученным от переболевших BA.1, а штаммы, относящиеся к субварианту BA.5 устойчивы к сыворот-

кам переболевших BA.2, вирусы субвариантов BQ.1.1 и XBB эффективно уклоняются от гуморального иммунитета после перенесенной инфекции BA.5 [19, 28]. Таким образом, приобретение иммунной устойчивости является одним из важных факторов в вытеснении предыдущих генетических вариантов SARS-CoV-2.

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

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

## Материалы и методы

**Культуры клеток.** В работе использовали культуру клеток Vero E6 (клетки эпителия почки африканской зеленой мартышки) (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). Клетки культивировали при 37°C в питательной среде DMEM (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США) с L-глутамином, с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США), Antibiotic-Antimycotic (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США) в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>.

**Вирусы.** Эксперименты с инфекционным материалом были проведены в лаборатории, соответствующей уровню биобезопасности BSL-3. В работе использовали штаммы коронавируса SARS-CoV-2, депонированные в Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Информация о штаммах коронавируса SARS-CoV-2, использованных в эксперименте представлены в табл. 1. Штаммы вирусов были наработаны на культуре клеток Vero E6, для проведения реакции нейтрализации были приготовлены аликвоты, которые хранили при –80°C.

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

**Получение мышинных гипериммунных сывороток.** Для иммунизации были использованы мыши

линии BALB/c массой 18–20 г (Питомник лабораторных животных, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). По 6 животных в каждой группе. Инактивированный антиген вводили животным внутримышечно двукратно с интервалом 3 недели по 0,1 мл/животное в смеси с адьювантом 1:1. В качестве адьюванта использовали вирусоподобные иммуностимулирующие комплексы (ИСКОМ) на основе сапонинов Квиллайи мыльной (*Quillaja saponaria*) в концентрации 160 мкг/мл. Содержание сапонинов Квиллайи мыльной в ИСКОМ адьюванте определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu) как было описано ранее [1].

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

**Реакция нейтрализации** проведена на культуре клеток Vero E6 как было описано ранее [1]. Кратко. Начальное разведение сывороток животных 1:10. Рабочая концентрация вируса — 100 ТЦД<sub>50</sub>/0,1мл. Результат учитывали визуально по наличию ЦПД после окрашивания раствором генцианвиолета. Титром сыворотки считали обратное значение ее последнего разведения, в котором признаков ЦПД не регистрировали.

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

## Результаты

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

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

Штаммы BA.1 и BA.2, были выделены в конце 2021 г. и начале 2022 г соответственно. Гипериммунные сыворотки мышей, полученные к этим штаммам, хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение года, за это время их титр уменьшился в среднем в 2 раза. Выявлено достоверное снижение нейтрализующей активности сывороток, специфичных к BA.1 и BA.2 в отношении всех штаммов вирусов, использованных в эксперименте.

Два штамма BN.1.3 и CH.1.1, к которым были получены мышинные гипериммунные сыворотки, являются субвариантами BA.2.75. Аминокислотные последовательности S-белка этих штаммов имеют различия в пяти позициях: штамм BN.1.3 имеет мутации K356T и F490S, CH.1.1 характеризуется наличием K444T, L452R,

F486S. Было показано, что четыре из этих мутаций влияют на уклонение от иммунитета [8, 21].

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

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

**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]
<b>Ухань</b> Wuhan	hCoV-19/Australia/VIC01/2020, EPI_ISL_406844	B.1
<b>Альфа</b> Alfa	hCoV-19/Russia/MOS-2512/2020, EPI_ISL_6565012	B.1.1.7
<b>Бета</b> Beta	hCoV-19/Russia/MOS-SAB-1502/2021, EPI_ISL_6492245	B.1.351
<b>Гамма</b> Gamma	hCoV-19/Russia/SA-17620-080521/2021, EPI_ISL_6565014	B.1.1.28.1
<b>Дельта</b> Delta	hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021, EPI_ISL_7338814	B.1.617.2
<b>BA.1</b>	hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021, EPI_ISL_8920444	B.1.1.529
<b>BA.2</b>	hCoV-19/Russia/Amursk-1603/2022, EPI_ISL_12809000	B.1.1.529.2
<b>CH.1.1</b>	hCoV-19/Russia/OMS-SRC-8455/2023, EPI_ISL_17730071	B.1.1.529.2.75.3.4.1.1.1.1
<b>BN.1.3</b>	hCov-19/Russia/NVS-SRC-8571/2023, EPI_ISL_17678725	B.1.1.529.2.75.5.1.3
<b>BA.5.1</b>	hCoV-19/Russia/Moscow-48571/2022, EPI_ISL_16613435	B.1.1.529.5.1
<b>CL.1.2</b>	hCov-19/Russia/NVS-SRC-8572/2023, EPI_ISL_17678727	B.1.1.529.5.1.29.1.2
<b>BA.5.2</b>	hCoV-19/Russia/Moscow-49415/2022, EPI_ISL_16613436	B.1.1.529.5.2
<b>BQ.1.2.1</b>	hCoV-19/Russia/KHA-SRC-8469/2023, EPI_ISL_17730077	B.1.1.529.5.3.1.1.1.1.2.1
<b>XBB.1.5</b>	hCov-19/Russia/TYU-SRC-8642/2023, EPI_ISL_17770464	XBB.1.5
<b>XBB.3</b>	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									
	ВА.1	ВА.2	СН.1.1	ВН.1.3	ВА.5.1	СЛ.1.2	ВА.5.2	ВQ.1.2.1	ХВВ.1.5	ХВВ.3
<b>ВА.1</b>	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)
<b>ВА.2</b>	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)
<b>СН.1.1</b>	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)
<b>ВН.1.3</b>	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)
<b>ВА.5.1</b>	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)
<b>СЛ.1.2</b>	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)
<b>ВА.5.2</b>	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)
<b>ВQ.1.2.1</b>	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)
<b>ХВВ.1.5</b>	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)
<b>ХВВ.3</b>	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)

**Примечание.** 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.

Note. Values are presented as the geometric mean of serum inverse titers (the lowest value is the highest value). Titers 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.

Была проанализирована кросс-реактивность для четырех штаммов, которые являются субвариантами ВА.5 (ВА.5.1, CL.1.2, ВА.5.2 и BQ.1.2.1). Сыворотки, полученные к этим штаммам, характеризуются высокими титрами нейтрализации с гомологичными штаммами. Антитела, специфичные к CL.1.2 и BQ.1.2.1, успешно нейтрализуют все вирусы этой группы. Нейтрализующая активность сывороток, полученных к штаммам ВА.5.1 и ВА.5.2 в отношении CL.1.2 и BQ.1.2.1 достоверно снижена. Аминокислотные последовательности S-белка штаммов ВА.5.1 и ВА.5.2 отличаются наличием только одной мутации R682P у ВА.5.1, последовательности штаммов CL.1.2 и BQ.1.2.1 имеют различия в 7 позициях. Если сравнить последовательность ВА.5.2 с CL.1.2 и BQ.1.2.1 — имеются отличия по восьми позициям для каждого штамма.

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

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

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

**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 Homologous antigen
<b>CH.1.1</b>	15,9* (10–40)	6,3* (5–10)	15,9* (10–20)	7,9* (5–10)	31,7* (20–80)	226,3 (80–1280)
<b>BN.1.3</b>	5,0* (5–5)	5,0* (5–5)	5,0* (5–5)	5,0* (5–5)	31,7* (10–80)	71,3 (40–320)
<b>ВА.5.1</b>	31,7* (20–40)	20,0* (10–40)	20,0* (5–80)	15,9* (5–40)	12,6* (10–20)	2031,5 (640–5120)
<b>CL.1.2</b>	12,6* (10–20)	6,3* (5–10)	7,9* (5–10)	25,2* (10–40)	6,3* (5–10)	1612,7 (1280–2560)
<b>ВА.5.2</b>	15,9* (5–80)	12,6* (10–20)	12,6* (5–40)	10,0* (5–40)	15,9* (10–40)	1436,8 (1280–2560)
<b>BQ.1.2.1</b>	25,2* (10–40)	20,0* (10–40)	15,9* (10–20)	40,0* (20–80)	25,2* (10–40)	1015,9 (320–2560)
<b>ХВВ.1.5</b>	6,3* (5–10)	5,0* (5–5)	6,3* (5–10)	5,0* (5–5)	7,9* (5–10)	211,1 (160–320)
<b>ХВВ.3</b>	10,0* (5–20)	10,0* (5–10)	14,1* (5–40)	14,1* (5–40)	7,1* (5–10)	176,7 (80–320)

**Примечание.** 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.

Note. Values are presented as the geometric mean of serum inverse titers (the lowest value is the highest value). Titers 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.

## Обсуждение

Мышиные гипериммунные сыворотки были получены к штаммам BA.1, BA.2, двум штаммам (СН.1.1 и BN.1), которые являются потомками BA.2.75, штаммам BA.5.1, CL.1.2, BA.5.2, BQ.1.2.1 предком которых является BA.5, и двум штаммам, относящимся к ХВВ вариантам (ХВВ.1.5 и ХВВ.3).

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

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

В литературных источниках представлено много результатов исследований, посвященных изучению возможности повторного инфицирования пациентов, ранее перенесших COVID-19, новыми субвариантами SARS-CoV-2. Далее при указании субварианта SARS-CoV-2 были использованы только буквенное обозначение согласно классификации Pango. Например, Lavezzo E. и соавт. показали снижение нейтрализующей активности сывороток переболевших COVID-19, собранных в начале пандемии, против дельта VOC (B.1.617.2) и омикрон VOC (BA.1) в 4 и 16 раз соответственно по сравнению с исходным штаммом B.1 [15]. Jiang X.L. и соавт. показали, что нейтрализующая активность сывороток, переболевших BA.1, в отношении BQ.1 была снижена в 17,7 раз по сравнению с BA.1, при этом только 47,4% образцов сывороток были способны нейтрализовать BQ.1.1 [13].

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

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

Наиболее часто исследования кросс-реактивности проводят с использованием для теста нейтрализации псевдовиральных частиц. Для реакции нейтрализации Wang Q. и соавт. использовали псевдовиральную систему на основе вируса везикулярного стоматита (VSV) и сыворотки крови с гибридным иммунитетом после перенесенной инфекции BA.1 или BA.2. Было показано, что титры нейтрализации против BA.2.75 были 1,8 раза ниже, чем против BA.2, но в 1,7 раз выше, чем против BA.4/5 [29]. В исследованиях Cao Y. и соавт. использовали плазму крови от добровольцев, трехкратно вакцинированных и переболевших BA.1. Показано снижение титра нейтрализации в отношении BA.4/5 в 8 раз по сравнению с титром нейтрализации к BA.1 [6].

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

Результаты, описанные в литературных источниках, согласуются с полученными нами результатами и подтверждают резкое снижение нейтрализующей активности сывороток, переболевших ранними вариантами коронавируса в отношении новых субвариантов. Однако большинство авторов представляют данные, полученные с использованием сывороток от пациентов с гибридным иммунитетом. Было показано, что нейтрализующие титры сывороток с гибридным иммунитетом существенно выше по сравнению с таковыми после моноинфекции [18], и результаты анализа кросс-

реактивности для образцов с гибридным иммунитетом и моноинфекцией могут существенно отличаться. Кроме того, к настоящему времени поиск добровольцев с наличием в анамнезе моноинфекции становится затруднительным.

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

Поскольку новые антигенно отличающиеся варианты SARS-CoV-2 продолжают появляться, и новые мутации позволяют вирусам лучше уклоняться от иммунитета, возникает вопрос о необходимости систематического надзора за антигенными вариантами SARS-CoV-2. Для осуществления этой задачи необходимо организовать сбор образцов сыворотки крови у добровольцев, которые были инфицированы циркулирующими известными субвариантами SARS-CoV-2. Этот процесс может быть существенно упрощен за счет получения панели гипериммунных сывороток животных к имеющимся генетическим вариантам вируса и вакцинным препаратам.

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

## Заключение

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

Было 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, относящихся к потомкам одного субварианта Омикрона (BA.5). В отношении рекомбинантных линий SARS-CoV-2 нейтрализующая активность существенно снижена. В отношении генетических вариантов SARS-CoV-2, которые были выделены в ранние периоды пандемии различия выражены еще сильнее.

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

## Список литературы/References

1. Зайковская А.В., Евсеенко В.А., Олькин С.Е., Пьянков О.В. Изучение антигенных свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, выделенных на территории РФ в 2020–2022 гг., в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 1. С. 37–45. [Zaykovskaya A.V., Evseenko V.A., Olkin S.E., Pyankov O.V. Investigating antigenic features of the SARS-CoV-2 isolated in Russian Federation in 2021–2022 by hyperimmune mouse serum neutralisation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 37–45. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IAF-1998
2. 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-адьювантом // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023. Т. 23, № 5. С. 530–543. [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. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*, 2023, vol. 23, no. 4, pp. 530–543. (In Russ.)] doi: 10.30895/2221-996X-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. *MedComm.*, 2023, no. 4: e239. doi: 10.1002/mco2.239
4. Bazzani L., Imperia E., Scarpa F., Sanna D., Casu M., Borsetti A., Pascarella S., Petrosillo N., Cella E., Giovanetti M., Ciccozzi M. SARS-CoV C.H.1.1 Variant: Genomic and Structural Insight. *Infect. Dis. Rep.*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 292–298. doi: 10.3390/idr15030029
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 evolution. *Nature*, 2023, vol. 614, no. 7948, pp. 521–529. doi: 10.1038/s41586-022-05644-7



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 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*, 2022, vol. 608, no. 7923, pp. 593–602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y
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, vol. 63, no. 1, pp. 335–342. 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 different variants of SARS-CoV-2. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, vol. 17: 109968. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109968
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 B.A.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 387, no. 1, pp. 86–88. doi: 10.1056/NEJMc2206576
10. Hay A.J., McCauley J.W. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other. Respir. Viruses*, 2018, vol. 12, no. 5, pp. 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. *Emerg. Microbes Infect.*, 2023, vol. 12, no. 2: 2271089. doi: 10.1080/22221751.2023.2271089
12. Iketani S., Liu L., Guo Y., Liu L., Chan J.F., Huang Y., 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, vol. 604, no. 7906, pp. 553–556. doi: 10.1038/s41586-022-04594-4
13. 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 B.Q.1 and BQ.1.1 escape neutralisation by omicron subvariant breakthrough infection. *Lancet. Infect. Dis.*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 28–30. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00805-2
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 B.A.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nat. Med.*, 2023, vol. 29, no. 2, pp. 344–347. 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 G., Nicoletti M., Nieddu E., Salvatoretti 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, vol. 14, no. 1: 61. doi: 10.1186/s13073-022-01066-2
16. Li C., Huang J., Yu Y., Wan Z., Chiu M.C., Liu X., Zhang S., Cai J.P., Chu H., Li G., 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, vol. 120, no. 17: e2300376120. doi: 10.1073/pnas.2300376120
17. Lineage List. URL: [https://cov-lineages.org/lineage\\_list.html](https://cov-lineages.org/lineage_list.html)
18. 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. Microbes Infect.*, 2023, vol. 12, no. 2: 2225638. doi: 10.1080/22221751.2023.2225638
19. Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., Bolland W.H., Porrot F., Staropoli I., Lemoine F., P  r   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., S  ve A., Hocqueloux L., Prazuck T., Rey F.A., Simon-Lori  re E., Bruel T., Mouquet H., André E., Schwartz O. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*, 2022, vol. 602, no. 7898, pp. 671–675. doi: 10.1038/s41586-021-04389-z
20. 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 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, vol. 11, no. 10: 1533. doi: 10.3390/vaccines11101533
21. 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 Omicron subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7, and BA.2.75.2. *Cell. Host. Microbe*, 2023, vol. 31, no. 1, pp. 9–17.e3. doi: 10.1016/j.chom.2022.11.012
22. 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 CA.3.1 variants. *Cell. Rep.*, 2023, vol. 42, no. 5: 112443. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112443
23. 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., Traubaud M.A., Trouillet-Assant S., Bal A. Determinants of protection against SARS-CoV-2 Omicron B.A.1 and Delta infections in fully vaccinated outpatients. *J. Med. Virol.*, 2023, vol. 95, no. 8: e28984. doi: 10.1002/jmv.28984
24. 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., 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 B.A.2.75 variant. *Cell. Host. Microbe*, 2022, vol. 30, no. 11, pp. 1540–1555.e15. doi: 10.1016/j.chom.2022.10.003
25. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. URL: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor\\_1633452601085](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1633452601085)

26. Tian D., Sun Y., Xu H., Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *J. Med. Virol.*, 2022, vol. 94, no. 6, pp. 2376–2383. doi: 10.1002/jmv.27643
27. 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, vol. 23, no. 1, pp. 30–32. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00816-7
28. 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, vol. 186, no. 2, pp. 279–286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018
29. 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 subvariant BA.2.75. *Cell. Host. Microbe.*, 2022, vol. 30, no. 11, pp. 1512–1517.e4. doi: 10.1016/j.chom.2022.09.002

---

**Авторы:**

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

**Евseenko В.А.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

**Олкин С.Е.**, ведущий научный сотрудник отдела биофизики и экологических исследований ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

**Пьянков О.В.**, к.б.н., зав. отделом «Коллекция микроорганизмов» ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

**Authors:**

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

**Evseenko V.A.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Zoonotic Infections and Influenza, State Research Centre of Virology and Biotechnology “Vector” of Rosпотребнадзор, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

**Olkin S.E.**, Leading Researcher, Department of Biophysics and Environmental Studies, State Research Centre of Virology and Biotechnology “Vector” of Rosпотребнадзор, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

**Pyankov O.V.**, PhD (Biology), Head of the Microorganisms Collection Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rosпотребнадзор, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.