

Шиповалов А.В., Кудров Г.А., Старчевская М.Е., Пьянков О.В.

**Характеристика штаммов генетических вариантов вируса SARS-CoV-2,
выделенных на территории РФ в 2020-2022 гг (Обзор)**

ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Роспотребнадзора, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирского района, Новосибирской
области

Аннотация

С момента выявления первых случаев инфицирования в городе Ухань (Китай) вирусом SARS-CoV-2 и по сегодняшний день учреждениями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) отслеживаются у вновь выявляемых вариантов изменения в геноме, способные привести к появлению новых нежелательных для человека свойств. На всем протяжении пандемии основными остаются методы молекулярно-биологического мониторинга, позволяя в кратчайшие сроки выявить мутации в клинически значимых регионах генома коронавируса. Предсказание методами молекулярного моделирования влияния единичных аминокислотных замен в участках связывания поверхностных белков коронавируса с клеточными рецепторами позволяет оценить эпидемическую значимость вновь выявляемых генетических вариантов, несущих те или иные значимые мутации. Подтвердить связь биологических свойств штаммов, относящихся к определенному генетическому варианту, с изменениями в структуре рецептор-связывающего домена S-белка коронавируса возможно только с помощью вирусологических методов исследования. В связи с этим настоящая работа имела целью представление свойств *in vitro* и *in vivo* выделенных на территории РФ штаммов коронавируса в зависимости от принадлежности к определенному генетическому варианту. Характеристика исследованных штаммов, полученная с использованием всех доступных методов, позволяет адекватно оценивать эпидемический потенциал каждого варианта вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; генетический вариант; характеристика штаммов; обзор

Для цитирования: Шиповалов А.В., Кудров Г.А., Старчевская М.Е., Пьянков О.В. Характеристика штаммов различных генетических вариантов вируса SARS-CoV-2, выделенных на территории РФ в 2020-2022 гг (Обзор). Вопросы вирусологии. 2022;. DOI: <https://doi.org/>

Для корреспонденции: Шиповалов Андрей Владимирович, научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов», ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора), 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. E-mail: shipovalov_av@vector.nsc.ru

Участие авторов: Шиповалов А.В. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Кудров Г.А. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных; Старчевская М.Е. – анализ базы данных генетической информации; Пьянков О.В. – общее руководство, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Финансирование. Работа выполнена за счёт государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characterization of SARS-CoV-2 genetic variants strains isolated in the territory of the Russian Federation in 2020-2022: an overview

Andrey V.Shipovalov, Gleb A. Kudrov, Maria E. Starchevskaya, Oleg V. Pyankov

FBRI State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), 630559, Novosibirsk region, Koltsovo, Russia

Since the detection of the first cases of infection in Wuhan (China) with the SARS-CoV-2 virus and to this day, the institutions of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor) have been monitoring changes in the genome of newly identified variants that can lead to the appearance of new undesirable properties for humans. Throughout the pandemic, the main methods of molecular biological monitoring remain, allowing for the identification of mutations in clinically significant regions of the coronavirus genome in the shortest possible time. Prediction by molecular modeling methods of the effect of single amino acid substitutions in the binding sites of surface proteins of the coronavirus with cellular receptors makes it possible to assess the epidemic significance of newly identified genetic variants carrying certain significant mutations. It is possible to confirm the connection of the biological properties of strains belonging to a certain genetic variant with a change in the structure of the receptor-binding domain of the coronavirus S-protein only with the help of virological research methods. In this regard, this work was aimed at presenting the properties in vitro and in vivo of coronavirus strains isolated in the territory of the Russian Federation, depending on belonging to a certain genetic variant. The characteristics of the studied strains obtained using all

available methods allow us to adequately assess the epidemic potential of each variant of the SARS-CoV-2 virus.

Key words: SARS-CoV-2, genetic variant, characteristics of strains, overview

For citation: Shipovalov A.V., Kudrov G.A., Starchevskaya M.E., Pyankov O.V. Characterization of SARS-CoV-2 genetic variants strains isolated in the territory of the Russian Federation in 2020-2022: an overview. Problems of Virology (Voprosy Virusologii). 2022; (In Russ.). DOI: <https://doi.org/>

For correspondence: Andrey V. Shipovalov, Researcher, department «Collection of microorganisms», FBRI State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), 630559, Novosibirsk region, Koltovo, Russia.

E-mail: shipovalov_av@vector.nsc.ru

Information about the authors:

Shipovalov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1201-8307>

Kudrov G.A., <https://orcid.org/0000-0002-8251-7040>

Starchevskaya M.E., <https://orcid.org/0000-0002-3218-0371>

Pyankov O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3340-8750>

Contribution: Shipovalov A.V. – literature data collection, analysis and interpretation, text preparing, article final approval for the publication; Kudrov G.A. – literature data collection, analysis and interpretation; Starchevskaya M.E. – genetic databases analysis; Pyankov O.V. – general management, article final approval for the publication.

Funding. The research was funded by the State budget.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Новый коронавирус SARS-CoV-2, как и другие РНК-содержащие вирусы, имеет высокую частоту мутаций. Большинство нуклеотидных замен в геноме коронавируса не являются значимыми, однако некоторые мутации могут приводить к изменениям его биологических свойств [1].

Использование молекулярно-биологических методов исследования, таких как секвенирование, позволяет быстро регистрировать вновь возникающие генетические линии вируса SARS-CoV-2 и картировать мутации [2]. Однако для изучения биологических свойств вновь выявляемых генетических вариантов необходимо использование классических вирусологических методов. Клеточные культуры являются наглядной моделью для изучения биологии инфекции и особенностей взаимодействия вируса с клеткой хозяина в условиях *in vitro*. Изучение особенности

репродукции на культурах клеток вариантов вируса SARS-CoV-2 проводят на клеточной линии почки африканской зеленой мартышки *Vero E6*, поскольку эти клетки экспрессируют большое количество ACE2 рецептора [3]. Основной моделью в исследованиях *in vivo* для определения вирулентности коронавируса являются сирийские хомячки [4]. Кроме того, была предложена модель избирательной чувствительности лабораторных животных – мыши линии BALB/c [5].

Наиболее полно биологические свойства на культурах клеток и модельных животных были исследованы и описаны у шести штаммов вируса SARS-CoV-2, выделенных в разные периоды пандемии на территории РФ и относящиеся к различным генетическим вариантам [5; 6]. Для понимания филогенетических взаимоотношений штаммов генетических вариантов вируса SARS-CoV-2, выделенных на территории Российской Федерации и описанных в этих работах, со штаммами, циркулирующими в других странах и внесших вклад в текущую пандемию, нами было построено и приведено на Рис. 1 филогенетическое дерево эпидемически значимых штаммов коронавируса.

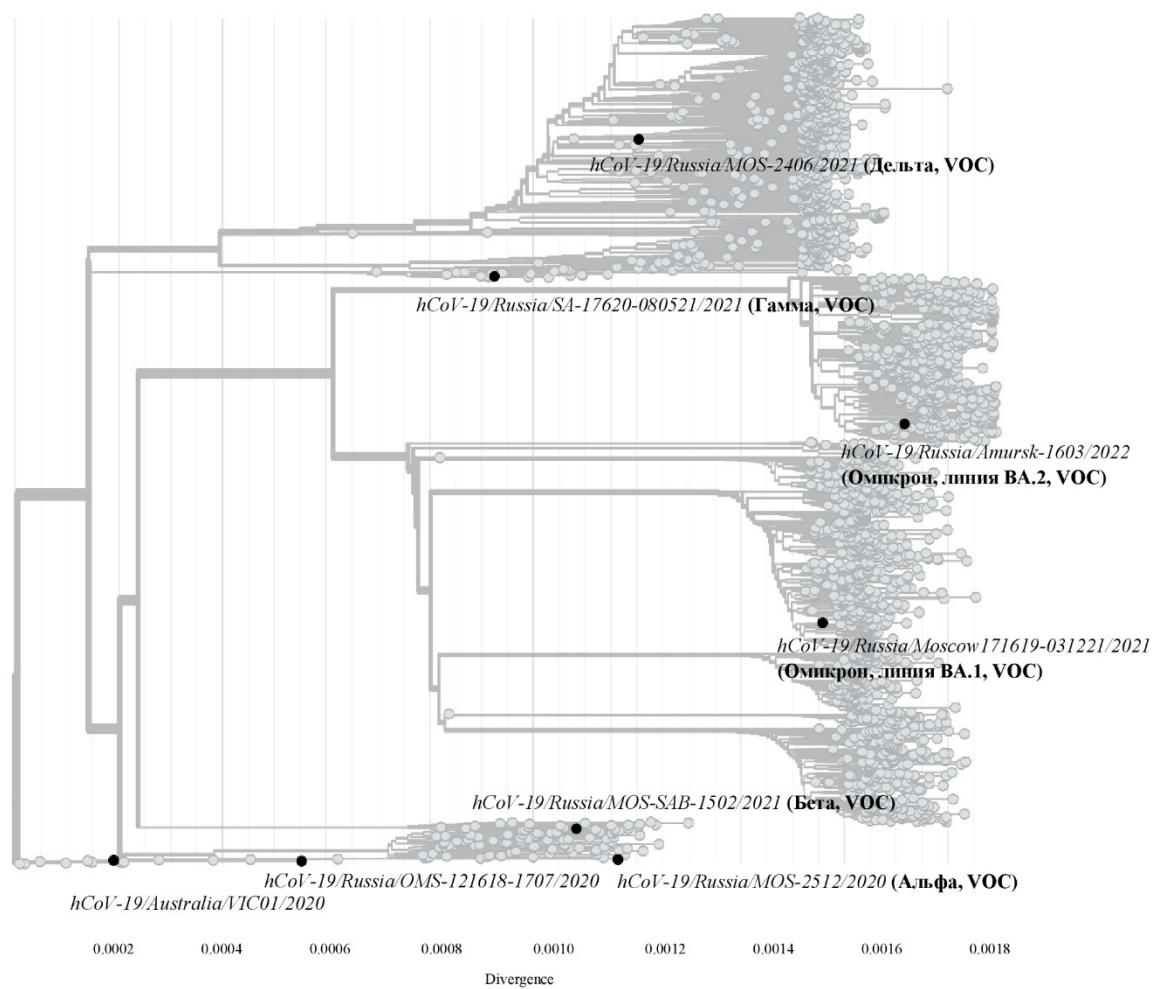


Рис. 1. Иллюстрация филогенетических взаимоотношений штаммов генетических вариантов вируса SARS-CoV-2, выделенных на территории Российской Федерации и других стран.

Примечание. Филогенетический анализ проводили с использованием программного конвейера Nextstrain (<https://nextstrain.org/>). В работе использовали репрезентативную выборку из 2342 полноразмерных геномов вируса SARS-CoV-2, опубликованных в базе данных GISAID. Символом «●» обозначены охарактеризованные российские штаммы, «○» – внешняя группа.

Fig. 1. Illustration of phylogenetic relationships of SARS-CoV-2 genetic variants isolated in the Russian Federation and in other countries.

Note. Phylogenetic analysis was performed using the Nextstrain software pipeline (<https://nextstrain.org/>). The work used a representative sample of 2342 full-size genomes of the SARS-CoV-2 virus published in the GISAID database. The symbol «●» indicates the characterized Russian strains, «○» – the external group.

Эпидемически значимые генетические варианты вируса SARS-CoV-2

С момента первого обнаружения возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в декабре 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит молекулярно-биологический мониторинг вновь выявленных вариантов коронавируса, уделяя особое внимание поверхностному S-белку (spike (S) protein). Наибольшую значимость имеют мутации в рецептор-связывающем домене (receptor-binding domain – RBD) S-белка [7].

Первые штаммы коронавируса выделенные и охарактеризованные на территории РФ, такие как hCoV-19/Russia/OMS-121618-1707/2020 (EPI_ISL_6565010), имели значимую аминокислотную замену D614G, в отличии от выделенного в январе 2020 года референс-штамма hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (EPI_ISL_406844). Генетические варианты с мутацией аспарагиновой кислоты (D) в глицин (G) в положении 614, быстро стали доминирующими и сохраняются в последующих генетических вариантах. Усиление вирулентности варианта G614 в значительной степени обусловлено повышенной стабильностью S-белка, даже несмотря на то, что он менее плотно связывается с рецептором хозяина, чем вариант D614 [8]. Структурные и биохимические исследования полноразмерного S-белка G614 показали, что в D614 отсутствуют взаимодействия, которые предотвращают преждевременную потерю субъединицы S1, которая связывает ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). Эта стабилизация эффективно увеличивает количество шипов, которые могут способствовать заражению. [9]. Если вирус, который перешел от летучих мышей к человеку или промежуточному переносчику, содержал D614 также присутствующий в коронавирусе летучих мышей BatCoV RaTG13 [10], то он мог бы приспособиться к новому хозяину, приобретя такие изменения, как G614, для большей стабильности и вирулентности, чем наблюдалось у предкового штамма. Неудивительно, что все

последующие варианты коронавируса содержат замену D614G. Данный факт позволяет предположить, что повышенная трансмиссивность вируса G614 привела к большому числу случаев репликации и к большему генетическому разнообразию, несмотря на более низкую абсолютную частоту мутаций [9]. Увеличение продукции G614 варианта по сравнению с референс-вариантом D614 можно оценить по площади бляшек под агаровым покрытием на культуре клеток *Vero E6*, которая составила $2,24 \pm 1,13 \text{ мм}^2$ и $0,76 \pm 0,29 \text{ мм}^2$ соответственно [6]. При этом вирулентность штаммов для сирийских хомяков изменилась незначительно, как и патогенность, оцененная по гистологическим препаратам тканей легких. Оба штамма не вызывали инфекционный процесс у лабораторных мышей [5].

С конца 2020 года стали поступать сообщения о появлении новых эпидемически значимых вариантов SARS-CoV-2 в различных точках мира. [11]. На данный момент Всемирная организация здравоохранения выделяет пять основных генетических вариантов, вызывающих обеспокоенность VOC (Variant of Concern) вируса SARS-CoV-2: альфа, бета, гамма, дельта и омикрон. Каждый из генетических вариантов имеет ключевые мутации, которые оказывают влияние на биологические свойства коронавируса.

В сентябре 2020 года впервые идентифицирован вариант SARS-CoV-2 B.1.1.7 (альфа) в Великобритании альфа (VOC) в дополнение к D614G несет мутацию N501Y, в которой аминокислота аспарагин (N) заменена на аминокислоту тирозин (Y) в позиции 501, что приводит к усилению инфекции верхних дыхательных путей и трансмиссивности. [12]. Исследования, проведенные со штаммом hCoV-19/Russia/MOS-2512/2020 (EPI_ISL_6565012), на культуре клеток *Vero E6* показали, что данный коронавирус дает большой размер бляшек под агаровым покрытием ($2,15 \pm 0,93 \text{ мм}^2$) и высокую наработку в титрах более $7\lg \text{ЦПД}_{50}/100\text{мкл}$. [6].

Кроме того, учитывая появление схожей мутации N501Y при длительном пассировании вируса SARS-CoV-2 на мышах [13] в отличие от предкового штамма, не способного инфицировать линии инbredных мышей и мышей дикого типа из-за отсутствия аффинности S-белка к мышиному ACE2 [14], можно говорить о мутации, потенциально расширяющей круг животных-хозяев. Подтверждая эту гипотезу, были инфицированы мыши линии BALB/c. Повреждения легочной ткани в следствии инфекционного процесса подтверждены гистологическими методами [5]. Вирулентность для сирийских хомячков сопоставима с референс-штаммом.

В Южной Африке в конце декабря 2020 года изолирован генетический вариант B.1.351 (бета) [15]. Кроме мутаций D614G и N501Y в рецептор-связывающем домене

данный вариант имеет замену глутамата (E) на лизин (K) в положении 484. Сообщается, что мутация E484K снижает аффинность связывания нейтрализующих антител более чем в 10 раз, что может отрицательно повлиять на эффективность вакцин против COVID-19, нацеленных на S-белок [16].

Указанные мутации рецептор-связывающего домена повышают структурную стабильность и увеличивают способность S-белка связываться с рецептором ACE2 человека, что может быть важной характеристикой, объясняющей широкое распространение вируса и тяжелое течение заболевания [17]. Штамм hCoV-19/Russia/MOS-SAB-1502/2021 (EPI_ISL_6492245) имеет средний размер бляшечек под агаровым покрытием ($1,29\pm0,73$ мм²) на культуре клеток *Vero E6*, в продуктивности уступает референс-штамму и штамму варианта альфа (VOC) [6]. Исследования на лабораторных животных показали обратный результат. Изучаемый штамм показал наибольшую вирулентность для мышей и сирийских хомячков. Кроме того, регистрировалось наибольшее количество патологических изменений и максимальная площадь поражения ткани легких инфицированных животных [7].

В январе 2021 года в Бразилии идентифицирован вариант P.1 (Гамма) [18], генетически отличающийся от варианта бета (VOC), но имеющий те же основные мутации E484K, N501Y и D614G в рецептор-связывающем домене, которые, по нашему мнению, определяют основные характеристики вирулентности. Изученный штамм hCoV-19/Russia/SA-17620-080521/2021 (EPI_ISL_6565014) охарактеризован как малотитражный, дающий средний размер бляшечек под агаровым покрытием ($1,29\pm0,77$ мм²) на *Vero E6* [6]. Изменение биологических свойств варианта гамма (VOC) при культивировании на клеточном монослое может быть связано с мутацией K417N, заменой лизина (K) на аспарагин (N), приводящей к структурным изменениям S-белка коронавируса [19]. При исследовании на животных не выявлено значительного снижения вирулентности и патогенного действия на ткани легких как основного органа-мишени по сравнению с вариантом бета (VOC) [5].

Генетический вариант B.1.617.2 (Дельта), изолированный в апреле 2021 года в Индии, имеет только одну интересующую нас замену D614G, что обуславливает подобие его биологических свойств с референс-вариантом. Отсутствие мутаций E484K и N501Y приводит к снижению патогенности как для человека [20], так и для лабораторных животных. Отмечена невосприимчивость аутбредных и инbredных мышей к штамму hCoV-19/Russia/MOS-2406/2021 (EPI_ISL_7338789) данной генетической линии [5]. По сравнению с вариантом бета (VOC) сохранялась высокая вирулентность, на гистологических срезах тканей легких наблюдали схожую

патологическую картину, при этом отмечено более интенсивное проявление признака плазмогеморрагии. Однако важно учитывать, что высокая вирулентность, даже при снижении патогенности, приводит к более высокой вероятности передачи от человека к человеку [21]. При изучении биологических свойств штамма варианта дельта (VOC) на культуре клеток *Vero E6* получен наибольший размер бляшек под агаровым покрытием ($2,44\pm1,06$ мм²), вирус нарабатывался в титрах сопоставимых с продукцией штамма варианта альфа (VOC) [6].

Появление и быстрое распространение генетического варианта вируса SARS-CoV-2 BA.1 (Омикрон 1), имеющего более 30 мутаций в S-белке, вызвало предположения о возможной смене и/или вовлечении в эпидемический процесс нового хозяина [22]. Данные, полученные методами молекулярного моделирования, показали возможность S-белка более активно связываться с мышиным ангиотензинпревращающим рецептором (mACE2) [23]. Снижение патогенности при наличии аминокислотных замен E484A, N501Y и D614G в RBD S-белка нового варианта, подтверждает ранее выдвинутую гипотезу об усилении восприимчивости мышей к новым вариантам вируса SARS-CoV-2 с данными мутациями [5]. В легких лабораторных животных, пораженных вариантом омикрон (VOC), признак консолидации отсутствовал, отмечена инфильтрация стенок альвеол, явления плазмогеморрагии и отека с меньшей степенью выраженности, чем у дельта и бета вариантов (VOC). Кроме того, в отличие от других вариантов у варианта омикрон (VOC), на 5 сутки после интраназального заражения вирусная нагрузка была значительно выше в носовой полости, чем в легких. Этим может объясняться его повышенная способность к передаче инфекции при контакте (трансмиссивность) по сравнению с другими вариантами VOC [24]. При исследовании штамма hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (EPI_ISL_8920444) на культуре клеток *Vero E6* получен наименьший размер бляшек под агаровым покрытием ($0,43\pm0,32$ мм²) и самый низкий инфекционный титр из изученных штаммов [6].

Распространение генетического варианта BA.2 (Омикрон 2), имеющего сходную структуру рецептор-связывающего домена, также связано с увеличением вирулентности при снижении патогенности [25]. Изученный штамм hCoV-19/Russia/Amursk-1603/2022 (EPI_ISL_12809000) показал схожие биологические свойства с родственным генетическим вариантом вируса SARS-CoV-2 BA.1 (Омикрон 1), также характеризуется высокой скоростью передачи и в то же время оказывает менее выраженное повреждающее действие на клетки монослоевой культуры *Vero E6* и ткани легких инфицированных животных.

Таким образом, увеличение трансмиссивности на фоне снижения патогенности может косвенно свидетельствовать о постепенном снижении вирулентности вновь выявляемых штаммов SARS-CoV-2 до уровня сезонных коронавирусов.

Заключение

Во время текущей пандемии молекулярно-биологические методы стали основными при исследовании SARS-CoV-2. Секвенирование генома циркулирующих вариантов позволяет быстро регистрировать вновь возникающие генетические линии, определить закрепление или элиминацию точечных изменений генома коронавируса, предсказать направление его эволюции. Однако для подтверждения данных молекулярного моделирования необходимо использовать в условиях *in vitro* и *in vivo* такие модели как перевиваемые культуры клеток и лабораторные животные.

Изучение биологических свойств коронавируса с помощью классических вирусологических методов позволяет выявить значимые мутации и, как следствие, оценить эпидемический потенциал вновь выявляемых генетических вариантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сперанская А.С., Каптелова В.В., Самойлов А.Е. и др. Генетическая вариабельность SARS-CoV-2 в биологических образцах от пациентов г. Москвы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(6): 511–517. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-1>
2. Kozlovskaya L., Piniaeva A., Ignatyev G. et al. Isolation and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 variants collected in Russia during the COVID-19 outbreak. International Journal of Infectious Diseases, 2020; 99:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.024>
3. Leist SR., Schäfer A., Martinez D.R. Cell and animal models of SARS-CoV-2 pathogenesis and immunity. Dis Model Mech. 2020; 13(9):dmm046581. <https://doi.org/10.1242/dmm.046581>
4. Kumar S., Yadav P.K, Srinivasan R., Perumal N. Selection of animal models for COVID-19 research. Virusdisease. 2020; 31(4):453-458. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00637-4>
5. Шиповалов А.В., Кудров Г.А., Томилов А.А. и др. Изучение восприимчивости линий мышей к вызывающим обеспокоенность вариантам вируса SARS-CoV-2. Проблемы особо опасных инфекций. 2022;(1):148-155. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-148-155>
6. Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю. и др. Изучение в условиях *in vitro* биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам. Проблемы особо опасных инфекций. 2022; 1: 94-100. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-94-100>

7. Park S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63 (4): 119–124. <https://doi.org/10.3345%2Fcep.2020.00493>
8. Yurkovetskiy L., Wang X., Pascal K. E. et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell.* 2020; 183: 739–751.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032>
9. Zhang J., Cai Y., Xiao T. et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. *Science.* 2021; 372: 525–530. <https://doi.org/10.1126/science.abf2303>
10. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
11. BO3. Отслеживание вариантов вируса SARS-CoV-2. Available at: <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (accessed June 16, 2022).
12. Liu Y., Liu J., Plante K. S. et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 transmission. *bioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.434499>
13. Gu H., Chen Q., Yang G. et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science.* 2020; 369(6511): 1603–1607. <https://doi.org/10.1126/science.abc4730>
14. Boudewijns R., Thibaut H.J., Kaptein S.J.F. et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>
15. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M. et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
16. Yang W.-T., Huang W.-H., Liao T.-L. et al. SARS-CoV-2 E484K Mutation Narrative Review: Epidemiology, Immune Escape, Clinical Implications, and Future Considerations Infection and Drug Resistance. 2022; 15: 373–385. <https://doi.org/10.2147/idr.s344099>
17. Zhou D., Dejnirattisai W., Supasa P. et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell.* 2021; 184(9): 2348–2361.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>
18. Li Q., Nie J., Wu J. et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell.* 2021; 184(9): 2362–2371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042>

19. Altmann D.M., Boyton R.J., Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*. 2021; 371(6534): 1103–1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>
20. Shiehzadegan S., Alaghemand N., Fox M., Venketaraman V. Analysis of the Delta variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract*. 2021; 11: 778–784. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040093>
21. Mlcochova, P., Kemp, S.A., Dhar, M.S. et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021; 599: 114–119. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03944-y>
22. Diamond M., Halfmann P., Maemura T. et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. *Res Sq*. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1211792/v1>
23. Wei C., Shan K. J., Wang W., Zhang S., Huan Q., Qian, W. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Genet Genomics*. 2021; 48(12): 1673–8527. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.12.003>
24. Thakur V., Ratho R.K. OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *J Med Virol*. 2021; <https://doi.org/10.1002/jmv.27541>
25. Lyngse F.P., Kirkeby C.T., Denwood M. et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. *medRxiv*. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.28.22270044>.

REFERENCES

1. Speranskaya A.S., Kapte洛va V.V., Samoilov A.E. et al. Genetic variability of SARS-CoV-2 in biological samples from patients in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(6): 511–517. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-1>
2. Kozlovskaya L., Piniaeva A., Ignatyev G. et al. Isolation and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 variants collected in Russia during the COVID-19 outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 99: 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.024>
3. Leist SR., Schäfer A., Martinez D.R. Cell and animal models of SARS-CoV-2 pathogenesis and immunity. *Dis Model Mech*. 2020; 13(9): dmm046581. <https://doi.org/10.1242/dmm.046581>
4. Kumar S., Yadav P.K, Srinivasan R., Perumal N. Selection of animal models for COVID-19 research. *Virusdisease*. 2020; 31(4): 453–458. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00637-4>

5. Shipovalov A.V., Kudrov G.A., Tomilov A.A. et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Virus Variants of Concern in Mouse Models. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022; 1: 148–155. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-148-155>
6. Zaykovskaya A.V., Gladysheva A.V., Kartashov M.Yu. et al. In vitro Study of Biological Properties of SARS-CoV-2 Coronavirus Strains Related to Various Genetic Variants. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022; 1: 94–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-94-100>
7. Park S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020; 63 (4): 119–124. <https://doi.org/10.3345%2Fcep.2020.00493>
8. Yurkovetskiy L., Wang X., Pascal K. E. et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell*. 2020; 183: 739–751.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032>
9. Zhang J., Cai Y., Xiao T. et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. *Science*. 2021; 372: 525–530. <https://doi.org/10.1126/science.abf2303>
10. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
11. WHO. Tracking-SARS-CoV-2-variants. Available at: <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (accessed June 16, 2022).
12. Liu Y., Liu J., Plante K. S. et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 transmission. *bioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.434499>
13. Gu H., Chen Q., Yang G. et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science*. 2020; 369(6511): 1603–1607. <https://doi.org/10.1126/science.abc4730>
14. Boudewijns R., Thibaut H.J., Kaptein S.J.F. et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>
15. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M. et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
16. Yang W.-T., Huang W.-H., Liao T.-L. et al. SARS-CoV-2 E484K Mutation Narrative Review: Epidemiology, Immune Escape, Clinical Implications, and Future Considerations Infection and Drug Resistance. 2022; 15: 373–385. <https://doi.org/10.2147/idr.s344099>

17. Zhou D., Dejnirattisai W., Supasa P. et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell.* 2021; 184(9): 2348–2361.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>
18. Li Q., Nie J., Wu J. et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell.* 2021; 184(9): 2362–2371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042>
19. Altmann D.M., Boyton R.J., Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science.* 2021; 371(6534): 1103–1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>
20. Shiehzadegan S., Alaghemand N., Fox M., Venketaraman V. Analysis of the Delta variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract.* 2021; 11: 778–784. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040093>
21. Mlcochova, P., Kemp, S.A., Dhar, M.S. et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature.* 2021; 599: 114–119. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03944-y>
22. Diamond M., Halfmann P., Maemura T. et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. *Res Sq.* 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1211792/v1>
23. Wei C., Shan K. J., Wang W., Zhang S., Huan Q., Qian, W. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Genet Genomics.* 2021; 48(12): 1673–8527. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.12.003>
24. Thakur V., Ratho R.K. OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *J Med Virol.* 2021; <https://doi.org/10.1002/jmv.27541>
25. Lyngse F.P., Kirkeby C.T., Denwood M. et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. *medRxiv.* 2022. [https://doi.org/10.1101/2022.01.28.22270044.](https://doi.org/10.1101/2022.01.28.22270044)