

Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-528>



Вирулентность и тканевая специфичность разных эпидемически значимых вариантов SARS-CoV-2 для золотистых сирийских хомячков

Грачева А.В.^{1✉}, Дроков А.О.¹, Смирнова Д.И.¹, Хохлова Д.М.¹, Корчевая Е.Р.¹, Панкратов А.А.³, Трунова Г.В.³, Хохлова В.А.³, Воронцова М.С.³, Ленева И.А.¹, Свитич О.А.^{1,2}, Зверев В.В.^{1,2}, Файзулов Е.Б.^{1,4}

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия;

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Животные модели инфекции SARS-CoV-2, воспроизводящие клинические особенности COVID-19 у человека, являются важными инструментами изучения патогенеза заболевания, трансмиссии возбудителя и незаменимы при испытаниях противовирусных лекарственных препаратов и вакцин.

Целью исследования являлась оценка вирулентности и тканевой специфичности для золотистых сирийских хомячков штаммов SARS-CoV-2, относящихся к разным эпидемически значимым вариантам: Ухань-подобному, Delta, Omicron BA.1.1 и Omicron BA.5.2.

Материалы и методы. Хомячков интраназально заражали разными штаммами SARS-CoV-2. Вирулентность и тканевую специфичность штаммов SARS-CoV-2 оценивали путём сравнения динамики массы, вирусной нагрузки в органах и выраженности патоморфологических изменений в лёгких у заражённых и незаражённых животных.

Результаты. Наибольшей вирулентностью для хомячков обладал Ухань-подобный штамм, что проявлялось в развитии тяжёлой пневмонии и задержке в приросте массы на 14,6%, высоком содержании вируса в лёгких, носовых ходах и головном мозге — 6,2, 5,9 и 3,7 lg ТЦД₅₀/мл гомогената соответственно. Предположительно именно поражение Ухань-подобным вирусом центральной нервной системы негативно повлияло на показатели массы и общее состояние животных. При заражении хомячков штаммами, относящимися к вариантам Delta и Omicron, незначительная потеря массы животными была неинформативной, поэтому при оценке патогенности вируса решающую роль играли такие показатели, как гистопатология лёгких, вирусная нагрузка в лёгких, носовых ходах, сердце и других органах. Особую ценность при сравнении тяжести пневмонии имела балльная оценка выраженности патоморфологических изменений в лёгких, поскольку она снижала субъективизм в оценке результатов гистологического исследования и давала полуколичественную оценку патологического процесса.

Заключение. Несмотря на выявленную более низкую вирулентность для хомячков штаммов, относящихся к вариантам Delta и Omicron, по сравнению с родоначальным Уханьским вирусом, данная животная модель COVID-19 сохраняет свою ценность для проведения доклинических испытаний противовирусных препаратов.

Ключевые слова: животная модель COVID-19, золотистые сирийские хомячки, вирулентность, тканевая специфичность, эпидемически значимые варианты SARS-CoV-2

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИВС им. И.И. Мечникова (протокол № 2 от 24.05.2021).

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00146, <https://rscf.ru/project/23-25-00146/>. В исследовании использовано научное оборудование центра коллективного пользования «НИИВС им. И.И. Мечникова» — при финансовой поддержке проекта Российской Федерации в лице Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Грачева А.В., Дроков А.О., Смирнова Д.И., Хохлова Д.М., Корчевая Е.Р., Панкратов А.А., Трунова Г.В., Хохлова В.А., Воронцова М.С., Ленева И.А., Свитич О.А., Зверев В.В., Файзулов Е.Б. Вирулент-

ность и тканевая специфичность разных эпидемически значимых вариантов SARS-CoV-2 для золотистых сирийских хомячков. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024;101(4):470–482.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-528>
EDN: <https://www.elibrary.ru/jukmca>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-528>

Virulence and tissue tropism of different epidemiologically significant SARS-CoV-2 variants for golden Syrian hamsters

Anastasiia V. Gracheva^{1✉}, Andrey O. Drokov¹, Daria I. Smirnova¹, Darya M. Khokhlova¹, Ekaterina R. Korchevaya¹, Andrey A. Pankratov³, Galina V. Trunova³, Varvara A. Khokhlova³, Maria S. Vorontsova³, Irina A. Leneva¹, Oxana A. Svitich^{1,2}, Vitaly V. Zverev^{1,2}, Evgeny B. Faizuloev^{1,4}

¹I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Animal models for SARS-CoV-2 infection, reproducing the clinical features of COVID-19 in humans, are important tools for studying the pathogenesis of the disease, transmission of the pathogen and are indispensable for testing antiviral drugs and vaccines.

The aim of the study was to assess the virulence and tissue tropism for golden Syrian hamsters of SARS-CoV-2 strains belonging to different epidemiologically significant variants: Wuhan-like, Delta, Omicron BA.1.1 and Omicron BA.5.2.

Materials and methods. Hamsters were intranasally infected with different SARS-CoV-2 strains. Virulence and tissue tropism of SARS-CoV-2 strains were assessed by comparing the dynamics of weight, viral load in organs and histopathological changes in lungs in infected and uninfected animals.

Results. The Wuhan-like Dubrovka strain had the greatest virulence for hamsters, which was manifested by the development of severe pneumonia and a delay in weight gain by 14.6%, high virus content in the lungs, nasal passages and brain — 6.2, 5.9 and 3.7 lg TCID₅₀/ml of homogenate, respectively. Presumably, it was the infection of the Wuhan-like virus of the central nervous system that negatively affected the weight and general condition of the animals. When hamsters were infected with viruses belonging to the Delta and Omicron variants, the observed minor weight loss in animals was uninformative, so indicators such as lung histopathology, viral load in the lungs, nasal passages, heart and other organs played a decisive role in assessing the virus pathogenicity. A score assessment of lung histopathology was of particular value in assessing the severity of pneumonia, since it reduced subjectivity in evaluating the results of histological examination and provided a semi-quantitative assessment of the pathological process.

Conclusion. Despite the revealed lower virulence for hamsters of viruses belonging to the Delta and Omicron variants compared to the ancestral Wuhan virus, this animal model for COVID-19 retains its value for conducting preclinical trials of antiviral drugs.

Keywords: *animal model for COVID-19, golden Syrian hamsters, virulence, tissue tropism, epidemiologically significant SARS-CoV-2 variants*

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera (protocol No. 2, May 24, 2021).

Funding source. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00146, <https://rscf.ru/project/23-25-00146/>. В исследовании использовано научное оборудование центра коллективного пользования «НИИВС им. И.И. Мечникова» — при финансовой поддержке проекта Российской Федерацией в лице Минобнауки России.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Gracheva A.V., Drokov A.O., Smirnova D.I., Khokhlova D.M., Korchevaya E.R., Pankratov A.A., Trunova G.V., Khokhlova V.A., Vorontsova M.S., Leneva I.A., Svitich O.A., Zverev V.V., Faizuloev E.B. Virulence and tissue tropism of different epidemiologically significant SARS-CoV-2 variants for golden Syrian hamsters. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(4):470–482.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-528>

EDN: <https://www.elibrary.ru/jukmca>

Введение

Моделирование вирусных заболеваний на лабораторных животных является одной из важнейших проблем медицинской вирусологии. Появление в 2019 г. и глобальное распространение коронавируса SARS-CoV-2 (вид *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*, род *Betacoronavirus*, семейство *Coronaviridae*), сопровождавшееся высоким уровнем госпитализации и смертности среди заболевших, вызвало необходимость срочной разработки средств лечения и специфической профилактики COVID-19, что невозможно без проведения доклинических испытаний на адекватных животных моделях заболевания. С начала пандемии были предприняты значительные усилия по разработке эффективных и безопасных вакцин и терапевтических препаратов, а также проведены исследования патогенеза и особенностей иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 [1]. Успешность проведения этих исследований во многом зависела от наличия животных моделей коронавирусной инфекции, разработанных в первой декаде 2000-х гг. на фоне угрозы всемирного распространения SARS-CoV-1 — возбудителя тяжёлого острого респираторного синдрома [2], относящегося к одному виду с SARS-CoV-2. Модели инфекции, воспроизводящие на животных клинические и патологические особенности COVID-19 у человека, являются важными инструментами изучения патогенеза заболевания, трансмиссии возбудителя и незаменимы при испытаниях новых противовирусных лекарственных препаратов и вакцин [3–5].

На сегодняшний день имеется несколько животных моделей COVID-19, в первую очередь основанных на представителях отрядов приматов, хищных и грызунов. Однако проблема выбора наиболее адекватной, информативной и удобной модели остаётся актуальной. Ценность животных моделей коронавирусной пневмонии на основе приматов заключается в том, что обезьяны по своим физиологическим характеристикам и особенностям иммунной регуляции схожи с человеком. Для моделирования COVID-19 чаще всего используются макаки резусы, африканские зелёные мартышки, павианы и обыкновенная игрунка [1, 6, 7]. Основными недостатками таких моделей являются огромный спрос на животных, высокая стоимость, дефицит обученного персонала и вивариев для работы с приматами, оборудованных в соответствии с требованиями 3-го уровня биобезопасности [1, 6].

Норки, хорьки и кошки также восприимчивы к SARS-CoV-подобным коронавирусам [7–11]. Примечательно, что SARS-CoV-2 обнаруживается в носовой полости хорьков, и они могут быть инфицированы при непрямом контакте, что указывает на способность хорьков и норок передавать вирус, имитируя путь передачи SARS-CoV-2 у людей.

Недостаток таких моделей заключается в том, что эти животные являются достаточно крупными хищниками, поэтому работа с ними затруднительна. В связи с этим имеется потребность в моделях, основанных на чувствительных к вирусу мелких лабораторных животных.

Мыши и другие грызуны наиболее часто используются для моделирования COVID-19. Однако мыши дикого типа невосприимчивы к инфекции родоначальным Уханьским вирусом SARS-CoV-2 [5, 6, 12], поскольку вирус способен эффективно связываться с ACE2-рецептором человека (hACE2), но не мышинным ACE2 (mACE2). Полученные нами ранее данные свидетельствуют о том, что Ухань-подобный вирус не вызывает продуктивной инфекции у мышей BALB/c и, напротив, при заражении Omicron-подобным вирусом размножается в лёгких, тканях головного мозга и других органах [5].

Известно несколько линий генетически модифицированных мышей с hACE2-рецептором, которые были адаптированы для исследований патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и моделирования коронавирусной инфекции [6, 12]. Эти линии трансгенных мышей, имеющие различное происхождение, способны обеспечивать стабильную экспрессию hACE2 во многих органах. Мышиная модель также имеет ряд серьёзных ограничений, включая отличия в паттернах экспрессии hACE2 в разных органах и тканях у человека и мышей. Поскольку экспрессия hACE2 у трансгенных мышей не является физиологической, заражение SARS-CoV-2 может вызывать у них нехарактерные для человека клинические проявления и патологические изменения [1]. Кроме того, трансгенные мыши малодоступны в России и отличаются высокой стоимостью.

Среди чувствительных к SARS-CoV-2 животных особый интерес представляют золотистые сирийские хомячки (*Mesocricetus auratus*; далее — хомячки). Генетическое сравнение hACE2 с аналогичными рецепторами других млекопитающих показало, что аминокислотная последовательность ACE2 хомячков очень схожа с последовательностью аналогичного человеческого рецептора, с которым она имеет всего 3–4 отличия. Кроме того, в ряде исследований ACE2 хомячков показал высокое сходство с S-белком SARS-CoV-2 и SARS-CoV [1, 3, 7].

Модель коронавирусной пневмонии на основе хомячков широко применяется в доклинических исследованиях вакцин и лекарственных препаратов [13]. На хомячках хорошо воспроизводятся симптомы, патогенез заболевания и иммунные реакции, характерные для человека с COVID-19 [3, 14]. Хомячки востребованы также при моделировании других респираторных вирусных инфекций человека [14], вызванных такими вирусами, как SARS-CoV-1 [2], вирусы гриппа [15, 16] и аденовирусы [14, 17].

Обладая такими преимуществами, как высокая скорость размножения, простота в обращении, доступная стоимость и наличие в питомниках, хомячки являются оптимальным выбором по сравнению с другими мелкими лабораторными животными.

Коронавирусное заболевание, вызванное у хомячков Ухань-подобными штаммами SARS-CoV-2, на сегодняшний день хорошо изучено и описано [13, 18–20]. Поскольку на современном этапе эпидемического процесса на смену родоначальному вирусу SARS-CoV-2 пришли новые эпидемически значимые варианты вируса (сначала Delta, потом Omicron и его потомки), представляет интерес изучение их вирулентности и патогенеза заболевания у заражённых хомячков. Ранее нами было проведено исследование, посвящённое изучению протективной активности прототипа живой аттенуированной вакцины против SARS-CoV-2 на хомячках, которое включало их заражение не только родительским Ухань-подобным вирусом, но и штаммами, относящимися к вариантам Delta и Omicron [21]. В настоящей статье нам представилось целесообразным подробнее рассмотреть и обсудить полученные результаты в контексте патогенности разных вариантов вируса для неиммунизированных хомячков.

Целью исследования являлась оценка вирулентности и тканевой специфичности для золотистых сирийских хомячков штаммов SARS-CoV-2, относящихся к разным эпидемически значимым вариантам.

Материалы и методы

Вирус

В исследовании использованы лабораторные штаммы SARS-CoV-2, изолированные в НИИВС им. И.И. Мечникова от пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 в разные периоды пандемии (**табл. 1**). Все работы с вирусом SARS-CoV-2 проводили в условиях лаборатории 3-го уровня биобезопасности.

Культивирование SARS-CoV-2 проводили в культуре клеток эпителия почки африканской зелёной маргитышки Vero CCL81 (ATCC) (далее — Vero) при 37°C в среде DMEM на основе буфера Эрла («ПанЭко») с добавлением 5% эмбриональной сы-

воротки коров («Gibco»), 300 мкг/мл L-глутамин («ПанЭко»), 40 мкг/мл гентамицин («ПанЭко») в атмосфере 5% CO₂. Трёхдневный монослой клеток Vero заражали вирусом SARS-CoV-2 при множественности заражения MOI = 0,001. Адсорбцию вируса проводили в CO₂-инкубаторе в течение 60 мин, затем добавляли поддерживающую среду (DMEM, 300 мкг/мл L-глутамин, 40 мкг/мл гентамицин) и инкубировали при 37°C до проявления выраженного цитопатического действия (ЦПД) в атмосфере 5% CO₂. После появления выраженного ЦПД культуральную жидкость осветляли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 мин и хранили при –80°C до использования в экспериментах.

Титр SARS-CoV-2 определяли в культуре клеток Vero по конечной точке ЦПД. Десятикратные разведения вируса в 4 повторах вносили в лунки 96-луночного планшета с 3-дневным монослоем клеток Vero и инкубировали в течение 5 сут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Результаты титрования оценивали при микроскопическом исследовании монослоя клеток на наличие характерного ЦПД (округление клеток и отслоение клеток от монослоя). Титр вируса рассчитывали, как описано М.А. Ramakrishnan и соавт. [22], и выражали в Ig ТЦД₅₀/мл.

Животные

В работе использованы 4-недельные самки хомячков ($n = 30$) SPF массой 40–45 г (НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, Россия). Хомячки были случайным образом распределены по группам. Содержание животных соответствовало правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник. Кормили животных брикетированными кормами в соответствии с утверждёнными нормами. При проведении экспериментального исследования на животных авторы соблюдали институциональные и национальные стандарты по использованию лабораторных животных. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом НИИВС им. И.И. Мечникова (протокол № 2 от 24.05.2021).

Дизайн

Дизайн исследования схематически представлен на **рис. 1**. Хомячков распределили на 5 групп

Таблица 1. Характеристики штаммов SARS-CoV-2, использованных в исследовании

Table 1. Characteristics of SARS-CoV-2 strains used in the study

Штамм Strain	Дата выделения Collection date	Номер GenBank GenBank ID	Вариант Variant	Линия по Pangolin Pangolin lineage	Пассаж Passage level	Титр, Ig ТЦД ₅₀ /мл Titer, log ₁₀ TCID ₅₀ /ml
Dubrovka	04.06.2020	MW514307.1	Ухань-подобный Wuhan-like	B.1.1.317	17	7,85
Podolsk	10.08.2021	ON032860.1	Delta	AY.122	16	7,0
Otradnoe	25.01.2022	ON032857.1	Omicron	BA.1.1	8	6,0
FEB2	11.10.2022	OP920753.1	Omicron	BA.5.2	4	6,5

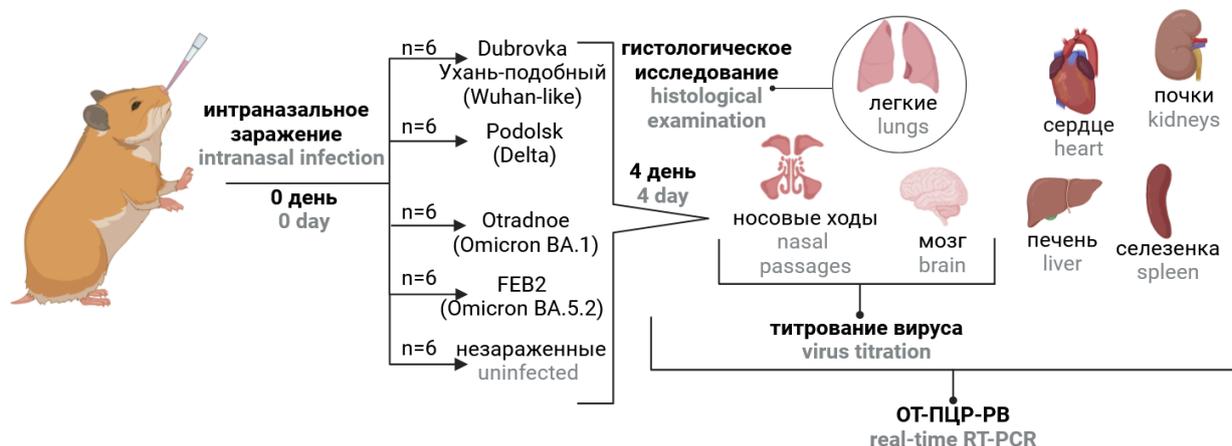


Рис. 1. Дизайн исследования.

Доза заражения — $4.0 \lg \text{TCID}_{50}$ /голову в объеме 100 мкл.

Fig. 1. Study design.

The infection dose of $4.0 \log_{10} \text{TCID}_{50}$ per animal.

по 6 животных и интраназально заразили разными штаммами вируса (табл. 1) в дозе 10^4TCID_{50} /голову (по 100 мкл). При интраназальном заражении животных обезболивали и удерживали в вертикальном положении. Группа отрицательного контроля получала эквивалентный объем фосфатно-солевого буфера pH 7,2. Ежедневно проводили контроль массы. Через 4 сут после заражения животных подвергли гуманной эвтаназии. Правое лёгкое хомячка фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине с целью проведения гистологического исследования. Ткани лёгких, головного мозга, носовых ходов, сердца, печени, селезёнки, почек и кровь собирали, гомогенизировали в 1 мл среды DMEM с гентамицином (40 мкг/мл, «ПанЭко») с использованием гомогенизатора «Tissue Lyser LT» («Qiagen») и центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 5 мин при 4°C. Надосадочную жидкость собирали для измерения титров вируса и концентрации вирусной РНК и хранили при температуре -80°C до исследования. Изменения массы тела с 1-х по 4-е сутки после заражения, титр вируса и содержание вирусной РНК в органах и тканях, выраженность воспалительных изменений в лёгких животных на 4-е сутки после заражения отражали вирулентность штамма, а распределение вирусной РНК и инфекционного вируса по органам и тканям — его тканевую специфичность.

Количественное определение РНК SARS-CoV-2

Оценку накопления вирусной РНК в органах и тканях проводили методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, как было описано ранее [23]. Вирусную РНК выделяли из образцов с использованием набора реагентов «MagnoPrime UNI» («NextBio»). Для обнаружения вирусной РНК использовали праймеры

и зонд, разработанные для гена нуклеокапсида (N) SARS-CoV-2, предложенные J. Chan и соавт. [24].

Гистологическое исследование лёгких

Правое лёгкое хомячка фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине («BioVitrum») в течение 24 ч, обезвоживали по стандартной гистологической методике, помещали в парафиновую среду Histomix («BioVitrum»). На ротационном микротоме «Leica RM 2125 RTS» («Leica») изготавливали ступенчатые продольные срезы толщиной 3–5 мкм, препараты окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в канадский бальзам («Sigma-Aldrich»). Гистологические препараты исследовали с помощью светового микроскопа BX51 («Olympus»). Фотофиксацию полученных гистопрепаратов лёгких проводили с помощью фотокамеры «Olympus XC10» («Olympus»). Патоморфологические изменения в лёгких оценивали 2 специалиста слепым методом, используя совокупную оценку тяжести в баллах от 0 до 3 для каждого из морфологических критериев, предложенных A.D. Gruber и соавт. [25]. Максимально возможное количество баллов — 60.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «Graphpad Prism v. 8.0.01». Данные представлены на графиках в виде среднего, стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE), медианы, верхнего и нижнего квартилей. На коробчатых диаграммах границами «ящика» являются верхний и нижний квартили выборки (25% и 75%), концы «усов» — границы статистически значимой выборки (без выбросов), линия в самом «ящике» — медиана данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили непараметрическим методом (U-критерий

Манна–Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При морфологическом исследовании в гистопрепаратах правого лёгкого незараженных животных патологические изменения отсутствовали (рис. 2). На 4-е сутки после заражения в гистопрепаратах лёгких хомячков всех групп выявлена бронхоинтерстициальная пневмония. Однако между группами наблюдались значительные различия в выраженности и распространённости альтеративно-воспалительных изменений.

На 4-е сутки после заражения в группах животных, зараженных Ухань-подобным штаммом Dubrovka и штаммом FEB2 (BA 5.2), наблюдались схожие по характеру и выраженности воспалительные изменения, морфологическая картина которых соответствовала бронхоинтерстициальной пневмонии в вирусной стадии. Просветы бронхов и бронхиол, находящихся в очагах пневмонии, часто содержали клеточный дебрис, макрофаги и нейтрофилы. Целостность эпителиальной выстилки была очагово нарушена вследствие миграции лимфо-

идных клеток, дистрофии, некроза и десквамации эпителиоцитов. Встречались локусы гиперплазии эпителия. Стенка бронхов и бронхиол была умеренно инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами с небольшой примесью полиморфноядерных лимфоцитов. Расширенные лимфатические сосуды, расположенные по ходу бронхиального дерева, содержали скопления лимфоцитов. В зонах бифуркации бронхов встречались крупные лимфоидные скопления (гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани). В стенках средних и мелких ветвей лёгочной артерии, сопровождающих воздухоносные пути, также наблюдались воспалительные изменения. Периваскулярная лимфоидная ткань была в состоянии резкой гиперплазии.

Крупные сливные очаги пневмонии наблюдались во всех долях органа и располагались по ходу бронхиального дерева, распространяясь к периферии. Их площадь, оценённая на качественном уровне, занимала 50–90% площади гистологического среза органа. Респираторный отдел в очагах пневмонии представлял собой безвоздушные поля, просветы альвеол в которых не определялись, межальвеолярные перегородки были разрушены

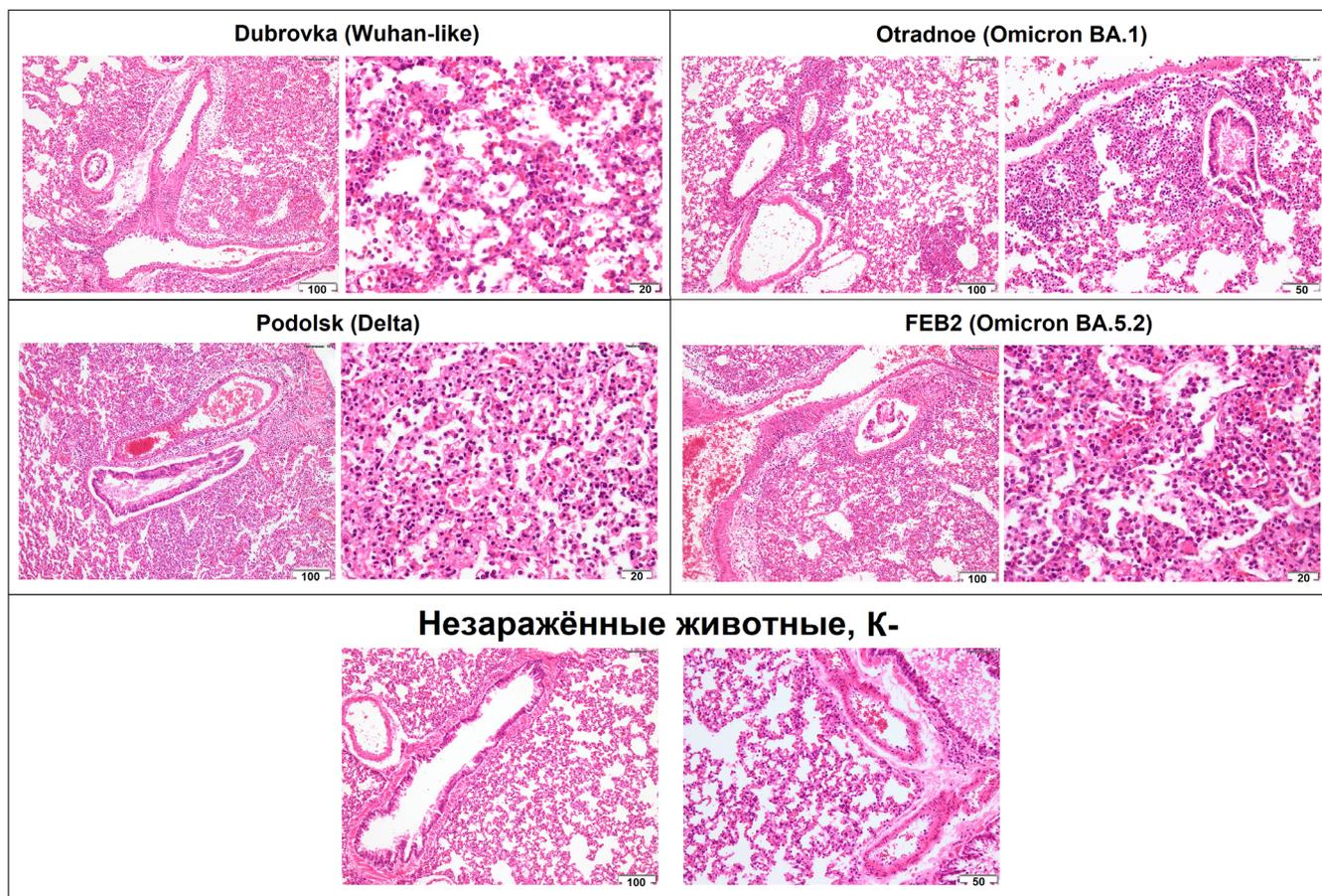


Рис. 2. Бронхоинтерстициальная пневмония у хомячков на 4-е сутки после заражения разными штаммами SARS-CoV-2.

Fig. 2. Bronchointerstitial pneumonia in hamster on the 4th day post-challenge with different SARS-CoV-2 strains.

за счёт выраженного лимфоидно-гистиоцитарного инфильтрата с незначительной примесью нейтрофилов. Среди клеток воспалительного инфильтрата были видны остатки ядер погибших клеток, фибробласты, эритроциты. В более свежих участках пневмонии воздушность респираторного отдела была снижена за счёт резкого утолщения межальвеолярных перегородок и выраженной экссудации в полость альвеол жидкой части крови и клеток воспалительного инфильтрата: макрофагов, лимфоцитов, эритроцитов. Во многих альвеолах содержался эозинофильный нитевидный материал (предположительно, фибрин). В межальвеолярных перегородках отмечены полнокровие микрососудов, интерстициальный отёк и диффузно рассеянный лимфоидно-гистиоцитарный инфильтрат.

На 4-е сутки после заражения штаммом Podolsk (Delta) выраженность и распространённость воспалительных изменений в лёгких хомячков была ниже по сравнению с таковыми в группах животных, зараженных Ухань-подобным вирусом и штаммом FEB2 (BA.5.2). Небольшие очаги интерстициальной пневмонии находились не во всех долях, располагались по ходу крупных долевых и сегментарных бронхов, а их площадь не превышала 50% площади гистологического среза органа. Просветы бронхов и бронхиол в очагах пневмонии были преимущественно свободными, содержали единичные макрофаги, лимфоциты, небольшие группы десквамированных эпителиоцитов. Эпителиальная выстилка на большом протяжении выглядела сохранной, среди клеток мерцательного эпителия встречались единичные в поле зрения объектива $\times 20$ лимфоциты. Воздушность лёгочной паренхимы в очагах пневмонии была снижена за счёт утолщения межальвеолярных перегородок. В полости альвеол наблюдали небольшие группы макрофагов, лимфоциты, единичные нейтрофилы, эритроциты и немногочисленные погибшие клетки (предположительно, альвеолоциты). Белоксодержащий экссудат в просвете альвеол встречался редко. На этом сроке эксперимента безвоздушные и сливные очаги пневмонии практически не встречались.

В гистопрепаратах лёгких хомячков, эвтаназированных на 4-е сутки после заражения штаммом Otradnoe (BA.1.1), отмечены наименее выраженные, по сравнению с другими группами, патоморфологические изменения. Небольшие очаги интерстициальной пневмонии, которые занимали не более 5–7% общей площади среза, располагались в 2–3 долях преимущественно в прикорневых участках по ходу долевых бронхов. Воспалительные изменения в стенке бронхов и сопровождающих их сосудов были выражены слабо.

При проведении гистологического исследования лёгких заражённых и незаражённых хомячков выявленным морфологическим проявлениям

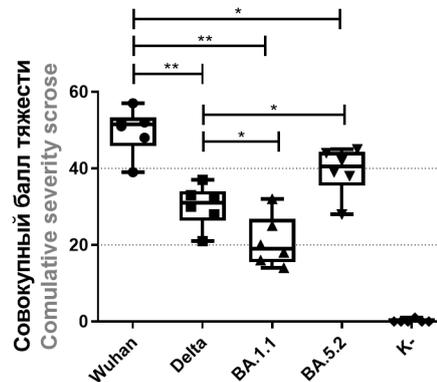


Рис. 3. Оценка тяжести пневмонии у хомячков на 4-е сутки после заражения разными штаммами SARS-CoV-2.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Fig. 3. Histopathology score of hamster lungs on day 4 post-infection with different SARS-CoV-2 strains.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

коронавирусной пневмонии была дана балльная оценка с применением рекомендаций A.D. Gruber и соавт. [25]. У заражённых животных совокупный балл, отражающий тяжесть воспалительного процесса, варьировал от 20,8 до 49,8, тогда как у незаражённых животных был близок к нулю (рис. 3). В группе животных, зараженных Ухань-подобным вирусом, среднее значение совокупного балла тяжести составило 50 ± 6 , Delta — 30 ± 5 , BA.1.1 — 21 ± 7 , BA.5.2 — 39 ± 6 .

Помимо выраженности патологических изменений в лёгких хомячков, важным критерием при оценке вирулентности разных штаммов SARS-CoV-2 была динамика массы тела. Наибольшая разница в массе заражённых и незаражённых животных наблюдалась на 3-и или 4-е сутки после заражения. В группе животных, заражённых Ухань-подобным вирусом, задержка в приросте массы составила 14,6% по сравнению с незаражёнными животными. Аналогичный показатель у животных, заражённых Delta, BA.1.1 и BA.5.2, составил в среднем 2–3% (рис. 4).

Поскольку основными органами-мишенями для SARS-CoV-2 являются лёгкие, носовые ходы и головной мозг, в этих органах было исследовано не только содержание вирусной РНК, но и инфекционная активность вируса. Средние значения титра вируса в тканях и органах животных значительно различались в зависимости от штамма, использованного для заражения. Так, на 4-е сутки после заражения в гомогенатах лёгких наибольшие значения титра наблюдались в группах животных, заражённых вирусами Delta и Ухань-подобным, — в среднем 7,4 и 6,2 lg ТЦД₅₀/мл гомогената, тогда как в группах, заражённых BA.1.1 и BA.5.2, титр вируса был значительно ниже — 4,6 и 5,0 lg ТЦД₅₀/мл гомогената соответственно (рис. 5). В гомогенатах носовых ходов инфекционный вирус был обнаружен

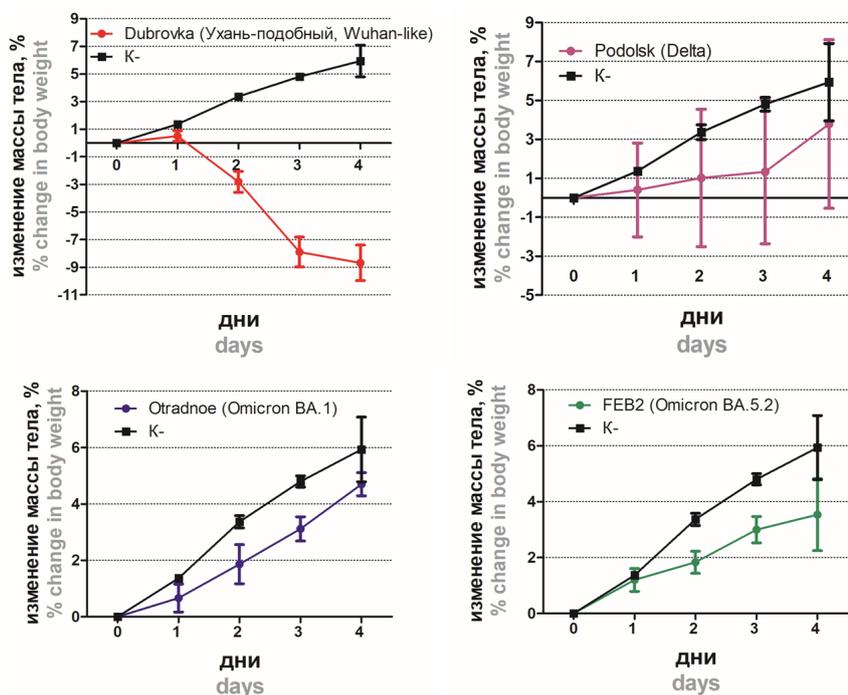


Рис. 4. Динамика массы тела хомячков, заражённых интраназально разными штаммами SARS-CoV-2.
 К— незаражённые животные.

Fig. 4. Weight dynamics in hamsters infected intranasally with different SARS-CoV-2 strains.
 K— uninfected hamsters.

у животных всех групп в титре 4,9–6,8 lg ТЦД₅₀/мл гомогената. В тканях мозга инфекционный вирус был обнаружен только у животных, зараженных Ухань-подобным вирусом (в среднем 3,7 lg ТЦД₅₀/мл гомогената). Следует отметить, что гомогенаты тканей были токсичны для клеток Vero, в которых проводилось титрование, в связи с чем предел чувствительности составлял 2,0 lg ТЦД₅₀/мл гомогената.

В лёгких заражённых животных концентрация вирусной РНК варьировала в зависимости от штамма в среднем от 7,6 до 9,3, в носовых ходах — от 8,3 до 9,3, в головном мозге — от 3,8 до 7,6 копий РНК/мл гомогената (**рис. 6**). При этом для большинства органов наблюдалась тенденция к снижению концентрации вирусной РНК в ряду: Ухань-подобный вирус > Delta > BA.1.1 > BA.5.2. Наибольший

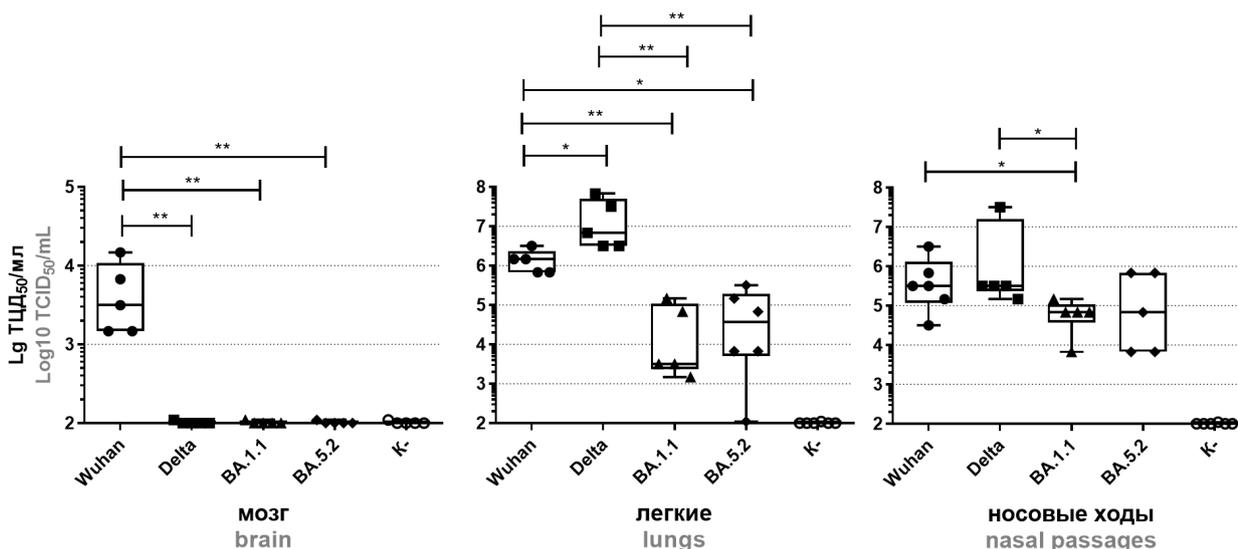


Рис. 5. Инфекционная активность разных штаммов SARS-CoV-2 в органах хомячков на 4-е сутки после заражения.
 p* < 0,05; *p* < 0,01.

Fig. 5. Titer values of different SARS-CoV-2 strains in the organs of Syrian hamsters on the 4th day after infection.
 p* < 0.05; *p* < 0.01.

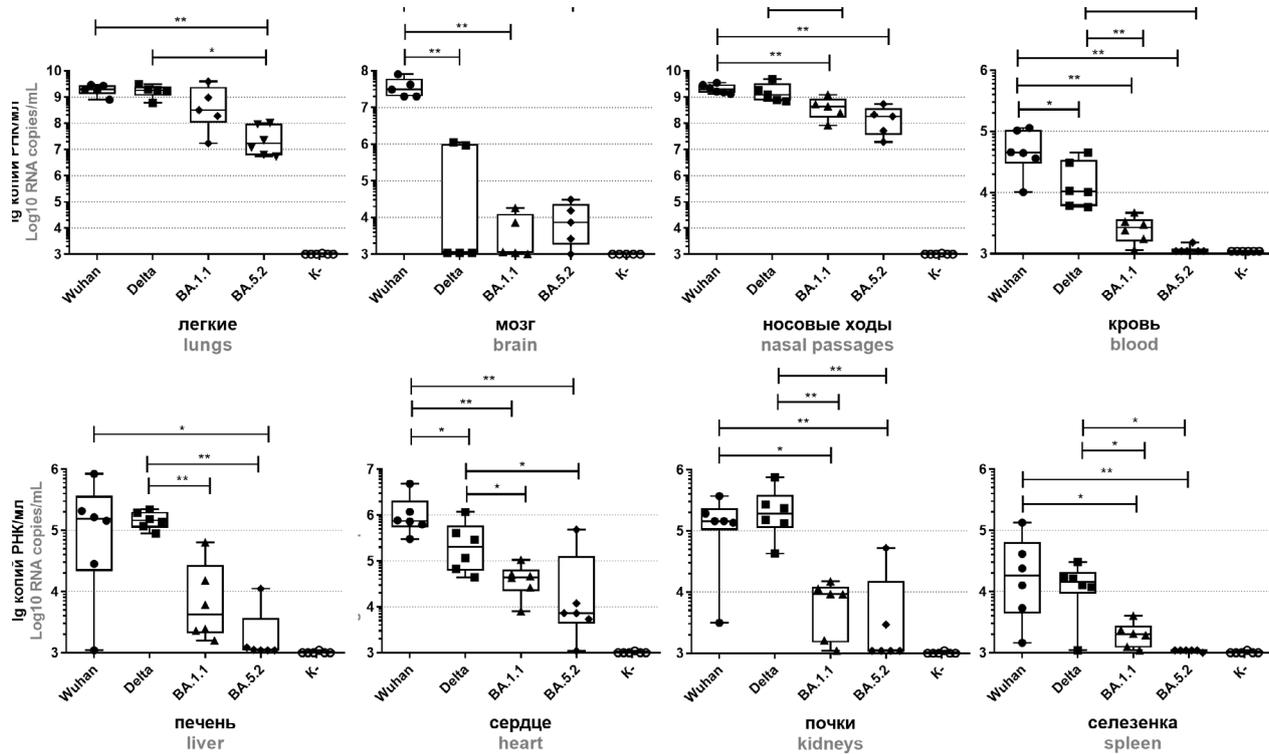


Рис. 6. Распределение вирусной РНК по органам хомячков, заражённых разными штаммами SARS-CoV-2.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Fig. 6. Distribution of viral RNA in the organs of hamsters infected with different SARS-CoV-2 strains.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

уровень вирусной РНК в лёгких, носовых ходах, головном мозге и других органах хомячков наблюдался в группах животных, заражённых Ухань-подобным вирусом и Delta. При этом концентрация вирусной РНК в гомогенатах мозга животных, заражённых Ухань-подобным вирусом, составила 7,6, Delta — 5,6, BA.1.1 и BA.5.2 — 3,8 и 4,1 lg копий РНК/мл соответственно.

В сердце, печени, почках, селезёнке и крови большинства заражённых животных вирусная РНК также была обнаружена, но на значительно более низком уровне, чем в лёгких и носовых ходах (рис. 6). Концентрация вирусной РНК в перечисленных органах животных, заражённых BA.1.1 и BA.5.2, была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при заражении Ухань-подобным вирусом и Delta (рис. 6). Самое низкое содержание вирусной РНК в органах наблюдалось при заражении BA.5.2, при этом в крови, почках и селезёнке большинства животных вирусная РНК не была обнаружена. Примечательно, что во всех группах заражённых животных наблюдалось значительное содержание вирусной РНК в сердце — от 4,7 до 6,1 lg копий РНК/мл гомогената.

Обсуждение

Дизайн исследования подразумевал равенство всех условий, включая единую дозу заражения

10^4 ТЦД₅₀/голову, кроме того, что животным разных групп вводили разные штаммы вируса. Поскольку SARS-CoV-2 является респираторным вирусом и передаётся воздушно-капельным путём, правильность выбора нами интраназального способа введения вируса при моделировании COVID-19 не вызывает сомнений. Данный способ введения имитирует естественный путь заражения и является наиболее простым, быстрым и неинвазивным способом заражения мелких лабораторных животных, таких как мыши и хомячки [4].

Проведённое нами исследование выявило различия в вирулентности и тканевой специфичности штаммов SARS-CoV-2, относящихся к разным эпидемически значимым вариантам. Наибольшей вирулентностью обладал Ухань-подобный штамм Dubrovka, что проявлялось в развитии субтотальной пневмонии и максимальной задержке прироста массы в среднем на 14,6%. Хомячки, заражённые штаммами Podolsk (Delta), Otradnoe и FEB2 (Omicron BA.1 и BA.5.2), теряли в массе значительно меньше — 2–3% ($p > 0,05$). Большая потеря массы и тяжёлая пневмония хомячков, заражённых Ухань-подобным вирусом, была ассоциирована с повышенным содержанием вируса в органах и вирусным поражением мозга. Нейровирулентность Ухань-подобного вируса проявлялась в достоверно

более высоком содержании вирусной РНК в мозге и выделении из гомогенатов мозга инфекционного вируса. В ряде исследований [26, 27] выявлена различная тропность вариантов SARS-CoV-2 к клеткам головного мозга и меньшая нейровирулентность варианта Omicron по сравнению с Ухань-подобным вирусом и вариантами Alpha и Delta, доминировавшими ранее [26, 27]. Сопоставление данных литературы с собственными данными о повышенной тропности Ухань-подобного вируса к тканям мозга позволяет предположить, что именно поражение центральной нервной системы могло негативно повлиять на показатели массы тела и общее состояние животных [28].

Результаты гистологического исследования лёгких подтвердили данные о разной вирулентности использованных для заражения хомячков штаммов вируса. Ухань-подобный вирус вызывал наиболее тяжёлые поражения в лёгких с обширными очагами бронхоинтерстициальной пневмонии (совокупный балл тяжести — 50), чем Delta- и Omicron-подобные вирусы (совокупный балл тяжести от 21 до 39); $p < 0,05$. Полученные результаты, свидетельствующие о более низкой вирулентности для хомячков Omicron-подобных штаммов, по сравнению с родоначальным Уханьским вирусом, согласуются с данными о более низкой патогенности варианта Omicron для человека [29], что подтверждено меньшей репродуктивной активностью вируса в культуре клеток лёгких человека Calu-3 [30]. С другой стороны, ранние выводы о более низкой вирулентности Omicron-подобных штаммов, возможно, переоценивали их аттенуацию для человека, поскольку не отделяли реальное снижение вирулентности вируса от эффекта предшествующего иммунитета, т. к. привитые и переболевшие закономерно в более лёгкой форме переносят заболевание.

Выраженность патологических изменений в лёгких при заражении разными штаммами вариантов Omicron и Delta также значительно различалась: для BA.1.1 среднее значение совокупного балла тяжести составило 21 ± 7 , для BA.5.2 — 39 ± 6 , для Delta — 30 ± 5 . Выявленная более высокая вирулентность BA.5.2 по сравнению с Delta ($p < 0,05$) не согласуется с данными, представленными в статье S. Mohandas и соавт. [31], которые обнаружили большую вирулентность Delta-подобного штамма по сравнению с сублинией BA.5.2 варианта Omicron. В связи с этим важно отметить, что вирулентность разных штаммов вирусов может определяться не только их принадлежностью к какому-либо геноварианту, но и штаммовыми отличиями, а также количеством пассажей, пройденных изолятом вируса в культуре клеток. Известно, что изоляция вируса и его пассирование в культуре клеток сопровождается накоплением мутаций, способствующих адаптации вируса к новому хозяину, при этом вирулентность для модельных лабораторных

животных снижается [32]. Так, большую вирулентность штамма FEB2 (BA.5.2) можно объяснить тем, что в нашем исследовании этот штамм перед заражением хомячков прошёл в культуре клеток Vero 4 пассажа, тогда как штамм Podolsk (Delta) — 16 пассажей, а штамм Otradnoe (BA.1.1) — 8 пассажей.

Примечательно, что в сердце животных, заражённых различными штаммами SARS-CoV-2, было обнаружено значительное содержание вирусной РНК (до 6,1 lg копий РНК/мл). Поражение сердца вирусом SARS-CoV-2 у хомячков наблюдались в ряде исследований [33, 34]. Данное наблюдение интересно и в контексте высокой вероятности развития у человека миокардита после перенесённого COVID-19. Поскольку в миоцитах человека повышена экспрессия ACE2-рецептора [35], повышаются вероятность поражения вирусом SARS-CoV-2 тканей сердца и риск развития миокардита [36, 37].

Среди мелких лабораторных животных моделирование COVID-19 возможно на различных линиях мышей, при этом наиболее восприимчивыми к SARS-CoV-2 являются трансгенные мыши линии K18-hACE2 [5]. Однако на данный момент эта линия мышей является труднодоступной, а эффективная репродукция вируса в других органах, помимо лёгких, затрудняет использование этой модели животных для моделирования вирусной пневмонии, поскольку у этих животных наблюдается высокий процент смертности по причинам, не связанным с пневмонией. Так, основной причиной гибели мышей K18-hACE2 является поражение центральной нервной системы и развитие вирусного энцефалита и других неврологических заболеваний из-за высокой экспрессии ACE2-рецептора в клетках мозга [18, 38, 39]. Заболевание мышей линии K18-hACE2 протекает в более тяжёлой форме и имеет отличия в характере клинических проявлений по сравнению с таковыми у человека.

В связи с вышеизложенным модель коронавирусной пневмонии на основе хомячков является одной из самых адекватных, доступных и информативных среди мелких лабораторных животных. У хомячков при заражении SARS-CoV-2 проявляются клинические признаки респираторного заболевания и развивается пневмония лёгкой или средней степени тяжести [18, 40]. Кроме того, они обладают способностью распространять вирус с заражением контактных наивных животных [3, 39]. Животная модель на основе хомячков получила широкое применение при проведении доклинических испытаний противовирусных препаратов и вакцин, поскольку воспроизводит развитие вирусной пневмонии без случаев гибели животного [13, 18, 41, 42]. Проведённое исследование показало, что моделирование на хомячках COVID-19, вызванного новыми вариантами вируса (Delta, BA.1.1 и BA.5.2), сохраняет свою актуальность. Данные варианты

вируса сохранили способность вызывать у хомячков пневмонию с обширными поражениями. Если динамика массы тела как показатель вирулентности стала менее информативной, то такие показатели, как вирусная нагрузка (инфекционная активность вируса и содержание вирусной РНК в органах), выраженность воспалительных изменений в лёгких, сохранили свою информативность в оценке тяжести заболевания. Особую ценность при сравнении тяжести пневмонии имеет балльная оценка выраженности патоморфологических изменений в лёгких, поскольку она снижает субъективизм в оценке результатов гистологического исследования и даёт полуколичественную оценку патологического процесса.

Заключение

Результаты проведённого исследования показали, что инфекция у сирийских золотистых хомячков, заражённых штаммами SARS-CoV-2, относящимися к разным эволюционным линиям, протекает по-разному. Выявлена более высокая вирулентность и нейротропность Ухань-подобного вируса по сравнению с вариантами Delta и Omicron, получившими широкое распространение позже. Моделирование на хомячках COVID-19, вызванного сублиниями варианта Omicron, сохраняет свою актуальность, несмотря на незначительную потерю массы животными, в отличие от заражения Ухань-подобным вирусом. При этом в оценке патогенности Omicron-подобных штаммов для хомячков решающую роль продолжают играть гистологическое исследование и такие показатели, как вирусная нагрузка в лёгких, носовых ходах, головном мозге, сердце и ряде других органов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Fan C., Wu Y., Rui X., et al. Animal models for COVID-19: advances, gaps and perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7(1):220. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01087-8>
- Roberts A., Vogel L., Guarner J., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters. *J. Virol.* 2005;79(1):503–11. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.79.1.503-511.2005>
- Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(9):2428–46. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>
- Qi F., Qin C. Characteristics of animal models for COVID-19. *Animal Model. Exp. Med.* 2022;5(5):401–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12278>
- Leneva I.A., Smirnova D.I., Kartashova N.P., et al. Comparative study of Wuhan-like and omicron-like variants of SARS-CoV-2 in experimental animal models. *Vopr. Virusol.* 2022;67(5):439–49. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-135>
- Kirk N.M., Liang Y., Ly H. Pathogenesis and virulence of coronavirus disease: Comparative pathology of animal models for COVID-19. *Virulence.* 2024;15(1):2316438. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2316438>
- Muñoz-Fontela C., Dowling W.E., Funnell S.G.P., et al. Animal models for COVID-19. *Nature.* 2020;586(7830):509–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>
- Fenollar F., Mediannikov O., Maurin M., et al. Mink, SARS-CoV-2, and the human-animal interface. *Front. Microbiol.* 2021;12:663815. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.663815>
- Kutter J.S., de Meulder D., Bestebroer T.M., et al. SARS-CoV and SARS-CoV-2 are transmitted through the air between ferrets over more than one meter distance. *Nat. Commun.* 2021;12(1):1653. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21918-6>
- Ciurkiewicz M., Armando F., Schreiner T., et al. Ferrets are valuable models for SARS-CoV-2 research. *Vet. Pathol.* 2022;59(4):661–72. DOI: <https://doi.org/10.1177/03009858211071012>
- Martins M., Nooruzzaman M., Cunningham J.L., et al. The SARS-CoV-2 spike is a virulence determinant and plays a major role on the attenuated phenotype of Omicron virus in a feline model of infection. *J. Virol.* 2024;98(3):e0190223. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01902-23>
- Bao L., Deng W., Huang B., et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020;583(7818):830–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>
- Xue Y., Yang D., Vogel P., et al. Cardiopulmonary injury in the Syrian hamster model of COVID-19. *Viruses.* 2022;14(7):1403. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14071403>
- Miao J., Chard L.S., Wang Z., Wang Y. Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases. *Front. Immunol.* 2019;10:2329. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02329>
- Iwatsuki-Horimoto K., Nakajima N., Ichiko Y., et al. Syrian hamster as an animal model for the study of human influenza virus infection. *J. Virol.* 2018;92(4):e01693–17. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01693-17>
- Fan S., Gu C., Kong H., et al. Influenza viruses suitable for studies in Syrian hamsters. *Viruses.* 2022;14(8):1629. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14081629>
- Toth K., Lee S.R., Ying B., et al. STAT2 knockout Syrian hamsters support enhanced replication and pathogenicity of human adenovirus, revealing an important role of type I interferon response in viral control. *PLoS Pathog.* 2015;11(8):e1005084. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005084>
- Rosenke K., Meade-White K., Letko M., et al. Defining the Syrian hamster as a highly susceptible preclinical model for SARS-CoV-2 infection. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):2673–84. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1858177>
- Xu J., Liu M., Niu X., et al. The cold-adapted, temperature-sensitive SARS-CoV-2 strain TS11 is attenuated in Syrian hamsters and a candidate attenuated vaccine. *Viruses.* 2022;15(1):95. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15010095>
- Wang Y., Yang C., Song Y., et al. Scalable live-attenuated SARS-CoV-2 vaccine candidate demonstrates preclinical safety and efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2021;118(29):e2102775118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2102775118>
- Faizuloev E.B., Gracheva A., Korchevaya E.R., et al. Single intranasal immunization with attenuated Wuhan-like SARS-CoV-2 provides highly effective cross-protection against Delta and Omicron variants of concern: 1. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2024;101(1):36–51. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3279049/v1>
- Ramakrishnan M.A. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula. *World J. Virol.* 2016;5(2):85–6. DOI: <https://doi.org/10.5501/wjv.v5.i2.85>
- Gracheva A.V., Korchevaya E.R., Ammour Y.I., et al. Immunogenic properties of SARS-CoV-2 inactivated by ultraviolet light. *Arch. Virol.* 2022;167(11):2181–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05530-7>
- Chan J.F., Yip C.C., To K.K., et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific

- COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2020;58(5):e00310-20.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
25. Gruber A.D., Osterrieder N., Bertzbach L.D., et al. Standardization of reporting criteria for lung pathology in SARS-CoV-2-infected hamsters: what matters? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020;63(6):856–9.
DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0280LE>
26. Bauer L., van Riel D. Do SARS-CoV-2 variants differ in their neuropathogenicity? *mBio.* 2023;14(1):e0292022.
DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.02920-22>
27. Bauer L., Rissmann M., Benavides F.F.W., et al. In vitro and in vivo differences in neurovirulence between D614G, Delta and Omicron BA.1 SARS-CoV-2 variants. *Acta Neuropathol. Commun.* 2022;10(1):124.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01426-4>
28. Bauer L., Laksono B.M., de Vrij F.M.S., et al. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends Neurosci.* 2022;45(5):358–68.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.02.006>
29. Trunfio M., Portesani F., Vicinanza S., et al. Real-life evidence of lower lung virulence in COVID-19 inpatients infected with SARS-CoV-2 Omicron variant compared to wild-type and Delta SARS-CoV-2 pneumonia. *Lung.* 2022;200(5):573–7.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00566-7>
30. Purwono P.B., Vacharith V., Manopwisedjaroen S., et al. Infection kinetics, syncytia formation, and inflammatory biomarkers as predictive indicators for the pathogenicity of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Calu-3 cells. *PLoS One.* 2024;19(4):e0301330.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301330>
31. Mohandas S., Shete A., Kumar A., et al. Comparative pathogenicity of BA.2.12, BA.5.2 and XBB.1 with the Delta variant in Syrian hamsters. *Front. Microbiol.* 2023;14:1183763.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1183763>
32. Li X.F., Cui Z., Fan H., et al. A highly immunogenic live-attenuated vaccine candidate prevents SARS-CoV-2 infection and transmission in hamsters. *Innovation (Camb).* 2022;3(2):100221.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2022.100221>
33. Daems M., Liesenborghs L., Boudewijns R., et al. SARS-CoV-2 infection causes prolonged cardiomyocyte swelling and inhibition of HIF1 α translocation in an animal model COVID-19. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:964512.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.964512>
34. Jones E.A.V. Mechanism of COVID-19-induced cardiac damage from patient, in vitro and animal studies. *Curr. Heart Fail Rep.* 2023;20(5):451–60.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-023-00618-w>
35. Liu H., Gai S., Wang X., et al. Single-cell analysis of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and spike protein priming expression of proteases in the human heart. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(10):1733–41.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa191>
36. Ishisaka Y., Watanabe A., Aikawa T., et al. Overview of SARS-CoV-2 infection and vaccine associated myocarditis compared to non-COVID-19-associated myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2024;395:131401.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131401>
37. Thaker R., Faraci J., Derti S., Schiavone J.F. Myocarditis in SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Cureus.* 2023;15(10):e48059.
DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.48059>
38. Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell.* 2020;182(1):50–58.e8.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.027>
39. Sia S.F., Yan L.M., Chin A.W.H., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020;583(7818):834–8.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
40. Imai M., Iwatsuki-Horimoto K., Hatta M., et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020;117(28):16587–95.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>
41. Yuan S., Ye Z.W., Liang R., et al. Pathogenicity, transmissibility, and fitness of SARS-CoV-2 Omicron in Syrian hamsters. *Science.* 2022;377(6604):428–33.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abn8939>
42. Mohandas S., Yadav P.D., Sapkal G., et al. Pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron (R346K) variant in Syrian hamsters and its cross-neutralization with different variants of concern. *EBio-Medicine.* 2022;79:103997.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103997>

Информация об авторах

Грачева Анастасия Вячеславовна[✉] — н.с. лаб. прикладной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, anastasiia.gracheva.95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4482>

Дроков Андрей Олегович — стажёр лаб. прикладной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-3300-8078>

Смирнова Дарья Ильинична — м.н.с. лаб. прикладной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7325-0834>

Хохлова Дарья Михайловна — м.н.с. лаб. прикладной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-5745-7589>

Корчевая Екатерина Романовна — м.н.с. лаб. прикладной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6417-3301>

Панкратов Андрей Александрович — к.б.н., зав. отделением экспериментальной фармакологии и токсикологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7291-9743>

Трунова Галина Владимировна — к.б.н., с.н.с. отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2917-4496>

Information about the authors

Anastasiia V. Gracheva[✉] — researcher, Applied virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, anastasiia.gracheva.95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4482>

Andrey O. Drovkov — student, intern, Applied virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-3300-8078>

Daria I. Smirnova — junior researcher, Applied virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7325-0834>

Darya M. Khokhlova — junior researcher, Applied virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-5745-7589>

Ekaterina R. Korchevaya — junior researcher, Applied virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6417-3301>

Andrey A. Pankratov — Cand. Sci. (Biol.), Head, Department of experimental pharmacology and toxicology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7291-9743>

Galina V. Trunova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of experimental pharmacology and toxicology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2917-4496>

Хохлова Варвара Андреевна — м.н.с. отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0339-2068>

Воронцова Мария Сергеевна — к.б.н., м.н.с. отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9320-1746>

Ленева Ирина Анатольевна — д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Свитич Оксана Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Зверев Виталий Васильевич — д.б.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

Файзулов Евгений Бахтиерович — к.б.н., зав. лаб. прикладной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; старший преподаватель кафедры вирусологии РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7385-5083>

Вклад авторов: *Грачева А.В.* — дизайн исследования, экспериментальная часть, написание статьи; *Дроков А.О., Смирнова Д.И., Хохлова Д.М., Корчевая Е.Р.* — экспериментальная часть, сбор и анализ данных, визуализация; *Панкратов А.А., Трунова Г.В., Хохлова В.А., Воронцова М.С.* — гистологическое исследование лёгких; *Ленева И.А., Свитич О.А., Зверев В.В.* — методология, редактирование статьи; *Файзулов Е.Б.* — концепция исследования, методология, написание и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 01.05.2024;
принята к публикации 02.07.2024;
опубликована 29.08.2024

Varvara A. Khokhlova — junior researcher, Department of experimental pharmacology and toxicology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0339-2068>

Maria S. Vorontsova — Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, Department of experimental pharmacology and toxicology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9320-1746>

Irina A. Leneva — D. Sci. (Biol.), Head, Experimental virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Oksana A. Svitich — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Director, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia; Prof., Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Vitaly V. Zverev — D. Sci. (Biol.), Prof., Academician of RAS, scientific director, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia; Head, Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

Evgeny B. Faizulov — Cand. Sci. (Biol.), Head, Applied virology laboratory, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia; senior lecturer, Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7385-5083>

Author contributions: *Gracheva A.V.* — research design, experiments, writing and editing the manuscript; *Drokov A.O., Smirnova D.I., Khokhlova D.M., Korchevaya E.R.* — experiments, data collection, statistical analysis; *Pankratov A.A., Trunova G.V., Khokhlova V.A., Vorontsova M.C.* — histology; *Leneva I.A., Svitich O.A., Zverev V.V.* — methodology, revision of the manuscript. *Faizulov E.B.* — research conception, methodology, writing and editing the manuscript. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 01.05.2024;
accepted for publication 02.07.2024;
published 29.08.2024