

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИММУНОГЕННОСТИ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ QAZVAC ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ АКТУАЛЬНОГО ШТАММА

Мырзахметова Б.Ш.*, Жаппарова Г.А., Бисенбаева К.Б., Тойтанова А.С., Туысканова М.С., Наханова Г.Д., Нурабаев С.Ш., Жугунисов К.Д., Кутумбетов Л.Б.

Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан

*balzhan.msh@mail.ru

АБСТРАКТ

В данной статье приведены результаты исследований по стандартизации иммуногенности отечественной вакцины QazVac с применением разных методов для рекомендации доступных из них к применению в лабораториях, не требующих специальной биологической защиты. Иммуногенность вакцины оценивали по специфическим антителам на вирус SARS-CoV-2, для выявления которых использовали реакцию нейтрализации и метод ИФА. В качестве модельных животных были взяты сирийские хомяки. В качестве тест-систем ИФА были использованы коммерческие наборы, производства фирмы «ID-Vet», Франция, АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия, а также экспериментальные образцы набора, изготовленного в НИИПББ. Полученные результаты показали, что у сирийских хомяков, привитых вакциной, с 14-го дня наблюдения в реакции нейтрализации выявляются специфические вируснейтрализующие антитела на вирус SARS-CoV-2 в 100 % случаев. В то время как в ИФА выявляемость серопозитивных животных с помощью набора «Вектор-БЕСТ» составила 0 %, а набора «ID-Vet» - от 20 % на 21 сутки до 87 % и 100 % на 28 и 35 сутки, соответственно, без установления титра антител. С помощью набора НИИПББ серопозитивность на вирус SARS-CoV-2 выявлялась в сравнительно низком проценте и составила от 3,4 % на 14 сутки до 70,4 % на 28 сутки.

Ключевые слова: вакцина, штамм, иммуногенность, стандартизация, мутация, нейтрализация

ВВЕДЕНИЕ

С развитием пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 стало известно о мутационной изменчивости возбудителя болезни [1-3]. И в результате таких мутаций появились различные варианты вируса SARS-CoV-2, такие как «Альфа-Британский», «Бета-Бразильский», «Ета-Нигерийский», «Дельта-Индийский», «Омикрон-Южная Африка» и др. [4-7]. С 2022 года в мире преобладают различные генетические линии варианта «Омикрон-Южная Африка», такие как «Стелс», «Кентавр», «Цербер», «Грифон», «Ниндзя», «Кракен», «Арктур», «Pirola» и др. [8-17]. Согласно данным исследователей каждый из них имеет свое генетическое различие и биологические особенности по отношению к материнским линиям и вариантам. Особую важность для биологической безопасности представляет антигенное изменение дочерних линий и вариантов, в результате которого они приобретают способность избегать иммунную защиту организма, сформированного на предыдущие варианты и линии, а также на поствакцинальный иммунитет [18-20]. Кроме антигенного дрейфа у новых вариантов и линий вируса SARS-CoV-2 появляются новые фенотипические признаки в виде усиления или уменьшения контагиозности и патогенности, а также вирулентности [21-25]. Такие изменения грозят распространением болезни с повышенной скоростью и тяжелыми случаями с высокой смертностью среди больных. Поэтому, представляется важным контроль над эпидемической ситуацией, формируемой возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19, путем иммунопрофилактики с помощью эффективных вакцин. Повышение эффективности вакцин против этой болезни, как уже стало известно, требует необходимости постоянного подключения иммунизирующего антигена

или его домена, соответствующего эпидемически актуальным вариантам, в состав вакцинных препаратов. В таком случае возникает необходимость разработки или усовершенствования или валидации метода стандартизации иммуногенности таких вариантных вакцин. Кроме того, иммуногенность вакцины QazVac, изготавливаемая из исходного варианта «Ухань» вируса SARS-CoV-2, в пандемический период оценивалась по специфическим антителам, формируемым в организме сирийских хомяков и выявляемых с помощью реакции нейтрализации [26]. Последняя, как известно требует использования инфекционного вируса, и, в связи с чем, не доступна для лабораторий с уровнем биологической защиты ниже 3. В связи с такой обстановкой в задачу исследований входила оценка в сравнительном аспекте пригодности реакции нейтрализации и диагностических тест-систем ИФА, предназначенных для выявления антител на вирус SARS-CoV-2, для контроля иммуногенности вакцины QazVac, приготовленной с эпидемически актуальным вариантом возбудителя, которым в данное время является вариант Омикрон.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вакцина

В качестве объекта исследования была использована вакцина QazVac, изготовленная из варианта «Омикрон-Южная Африка» вируса SARS-CoV-2 в трех сериях (серии № 1, № 2, № 3) по технологии, предназначенной для исходного варианта «Ухань» этого возбудителя.

Вирус

Для производства испытуемой вакцины и постановки реакции нейтрализации был использован штамм генетического варианта Оми-

крон-Южная Африка вируса SARS-CoV-2, адаптированный в культуре клеток Vero с биологической активностью $6,67 \pm 0,22 \lg \text{ТЦД}_{50} / \text{см}^3$.

Культура клеток

Для получения биомассы вируса SARS-CoV-2 и постановки реакции нейтрализации использовали линию культуры клеток Vero (WHO), сертифицированную ВОЗ, выращенных монослоем в пластиковых клеточных фабриках Cell Factory, матрасах и планшетах. Клетки выращивали в питательной среде DMEM с содержанием 5-10 % фетальной сыворотки крови крупного рогатого скота (FBS). Для поддержания жизнеспособности клеток использовали ту же питательную среду, но с содержанием 1-2 % FBS.

Животные

В качестве лабораторных животных были использованы клинически здоровые золотистые сирийские хомяки живой массой 70-80 г. Животных содержали в условиях научно-экспериментальной биологической клиники (ABSL-2) с уровнем биологической безопасности 2, где предусмотрены санитарный пропускник, приточно-вытяжная вентиляция, оснащенная НЕРА фильтрами тонкой очистки, специальные клетки для содержания животных с автономной подачей воздуха, корма и воды.

Тест-системы ИФА для выявления антител на вирус SARS-CoV-2

В качестве тест-системы ИФА для выявления антител на SARS-CoV-2 были использованы коммерческие диагностические наборы трех производителей, которые были доступны на период проведения исследований:

1. SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ. Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) крови, производства АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Российская Федерация.

2. «ID Screen® SARS-CoV-2 Double Antigen Multiplex ELISA». Набор реагентов для определения антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 в образцах сыворотки, плазмы и цельной крови животных. Фирма «ID Vet», Франция.

3. Тест-система [набор, экспериментальные серии] для количественного выявления антител к нуклеокапсидному белку N вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа», производства РГП «НИИПБ», Республика Казахстан.

Постановку теста ИФА с образцами сыворотки крови животных и учет титра антител проводили согласно инструкции производителя коммерческого набора.

В качестве контроля, для сравнения иммунной реактивности животных на вакцину из нового варианта вируса и эффективности выявления антител образцы сыворотки

крови животных были параллельно исследованы в ИФА и реакции нейтрализации (РН).

Постановка реакции нейтрализации

Реакцию нейтрализации ставили на монослойной культуре клеток Vero, приготовленной в 96-луночных пластиковых планшетах. В качестве реакционной смеси использовали двукратные разведения (1:2, 1:4 и т.д.) исследуемой сыворотки крови сирийских хомяков на поддерживающей среде и культуральную суспензию вируса SARS-CoV-2 варианта Омикрон с титром 100ТЦД_{50} , взятых в равных объемных соотношениях. Полученную смесь выдерживали при температуре 37°C в течение 60 мин и вносили в равных дозах в не менее 4 лунки 96-луночного планшета с тестовой культурой клеток. В качестве контроля дозы суспензию вируса титровали на той же культуре клеток используя ее десятикратные (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}) разведения на поддерживающей среде. Для контроля качества культуры клеток оставляли не менее 4 лунок без внесения реакционной смеси и вируса, но с заменой на поддерживающую среду. Культуру клеток в планшетах с реакцией нейтрализации выдерживали при температуре 37°C в течение 5 суток, после которого проводили учет результатов по ЦПД вируса. Отсутствие ЦПД в культуре клеток, при наличии его в контрольных лунках с дозой вируса и отсутствии в лунках с контролем качества культуры клеток, считали за нейтрализацию вируса или наличие антител, а наличие ЦПД, при указанных состояниях в перечисленных контролях, - за отсутствие нейтрализации или антител. За титр антител принимали то наивысшее разведение сыворотки крови, которое в не менее 50 % случаев нейтрализовало репродукцию вируса. Титр антител приводили в обратных цифровых величинах двукратных разведений сыворотки крови. Титр вируса и сыворотки крови рассчитывали по Риду и Менча [27].

Иммунизация животных

Иммунизацию сирийских хомяков проводили путем внутримышечного введения испытуемой вакциной в дозе 0,5 мл в четырехглавую мышцу. Перед инъекцией место укола обрабатывали 70° этиловым спиртом и высушивали. Контрольным животным вместо вакцины вводили коммерческий физиологический раствор хлорида натрия, производства АО «ХимФарм», г. Шымкент.

Определение безопасности

Безопасность вакцины оценивали контролем качества вакцины согласно требованиям АНД на препарат, и инъекцией двух его иммунизирующих человеческих доз десяти беспородным белым мышам внутримышечно в мышцы задних конечностей. Вакцину считали безопасной в случае соответствия стерильности, содержания эндотоксина, общего белка, клеточной ДНК и пирогенности нормативным значениям, установленным в АНД, а также выживании всех привитых двойной дозой препарата без развития местной и общей патологии в течение 14 суток.

Схема исследования иммуногенности

Сирийских хомяков в количестве 100 голов разделили на 5 групп по 20 голов. Первую группу животных прививали вакциной серии № 1, вторую - вакциной серии № 2, третью - вакциной серии № 3, четвертую - плацебо, а пятую - оставляли без экспериментального вмешательства.

За привитыми и контрольными животными вели ежедневное клиническое наблюдение с регистрацией температуры тела, живой массы. Перед постановкой эксперимента и на 14, 21, 28, 35 сутки после инъекции вакцины и плацебо от всех сирийских хомяков собирали образцы крови из межрезцовой вены с последующим отделением сыворотки. Образцы сыворотки крови перед исследованием в РН и ИФА подвергали термической обработке при температуре 56 °С в течение 30 мин.

Об иммуногенности судили по наличию и титру антител, выявляемых в РН и ИФА, в образцах сыворотки крови животных. В случае серопозитивности животных в начале исследования, об иммуногенности судили по не менее 4-х кратному увеличению титра специфических антител. Используемые тесты сравнивали по количеству выявляемой поствакцинальной серопозитивности животных и динамике титров антител.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты контрольных исследований качества по-

Таблица 1 – Результаты контроля качества вакцины на основе варианта «Омикрон» вируса SARS-CoV-2

Вакцина и ее серии	Параметры контроля качества					
	Стерильность	Кол-во водородных ионов	Содержание ОБ, мкг/доза	Остаточная к-ДНК, нг/доза	Эндотоксины, МЕ/мл	Формальдегид, мг/л
Нормы по АНД	Стерильная	6,8-7,4	До 100	До 40	До 100	До 20
«QazVac-Омикрон» № 1	Стерильна	7,27	92,765	ниже S ₁ =37,32	0,15	-
«QazVac-Омикрон» № 2	Стерильна	7,31	94,548	ниже S ₁ =38,11	0,15	-
«QazVac-Омикрон» № 3	Стерильна	7,24	99,343	ниже S ₁ =38,94	0,15	-

Таблица 2 – Динамика титров ВНА в сыворотке крови сирийских хомяков после прививки вакциной QazVac-Омикрон

№№ п/п	Вакцина и ее серия	Кол-во животных, гол	Сроки исследования сыворотки крови, дни				
			0	14	21	28	35
1	QazVac-Омикрон, № 1	20	1,6±0,13 (3/15)	19,2±3,1 (20/100)	96,4±6,2 (20/100)	132,5±17,2 (20/100)	114,0±11,6 (20/100)
2	QazVac-Омикрон, № 2	20	0 (0/00)	10,0±1,6 (20/100)	78,2±5,7 (20/100)	102,6±9,4 (20/100)	69,6±9,3 (20/100)
3	QazVac-Омикрон, № 3	20	2,8±0,14 (5/25)	16,8±2,9 (20/100)	84,2±4,3 (20/100)	120,4±14,8 (20/100)	115,2±7,8 (20/100)
Среднее по трем группам		60	1,13±0,19	15,3±3,8	86,2±7,5	118,5±12,3	112,9±21,2
4	Плацебо-физ.раствор	20	1,06±0,12 (4/20)	2,9±0,97 (4/20)	2,8±1,12 (5/25)	1,8±0,32 (3/15)	1,53±0,28 (3/15)

Примечание: ВНА – вируснейтрализующие антитела; титры антител приведены в обратных величинах кратности разведения сыворотки крови; в скобках показаны значения сероконверсии животных, в том числе: в числителе – количество серопозитивных животных, в знаменателе этот показатель в процентах от общего количества животных в группе.

Все животные, привитые вакциной и плацебо, а также содержащиеся в чистом контроле в течение всего периода наблюдения, который длился 35 суток, оставались живыми и здоровыми. Результаты исследований образцов сыворотки крови, собранных до постановки опыта и в последующие сроки после введения вакцины и плацебо, в РН показаны в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, в образцах сыворотки крови сирийских хомяков, собранных до введения вакцины и плацебо, содержались гуморальные факторы, задерживающие репродукцию вируса SARS-CoV-2 в 15-25 % случаев, в том числе у животных, взятых в контрольную группу. Титры этих нейтрализующих факторов были сравнительно не высоки и составляли от 1,06 до 2,8. На 14 сутки во всех трех группах животных, привитых вакциной, выявлялись антитела поголовно, составивший серопозитивность 100 %, в титрах от 10,0±1,6 до 19,2±3,1, со средним значением 15,3±3,8, которые превышают фо-

новый титр нейтрализующих факторов не менее 6 кратно, а в среднем 13,5 кратно. В последующие сроки титры антител нарастали у всех животных, привитых вакциной и к 21-28 суткам их уровень достиг максимальных значений, которые составляли в среднем 86,2±7,5 и 118,5±12,3, соответственно. К 35 суткам титры антител во всех группах животных, привитых вакциной, не значительно снизился и составил в среднем 112,9±21,2 с колебаниями от 69,6±9,3 до 115,2±7,8 в разных группах. Серопозитивность по вируснейтрализующим антителам составила, также, как и в предыдущие сроки исследования, 100 %.

У животных группы плацебо и чистого контроля сохранялись следовые титры антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2, до конца срока исследования. Титры антител в образцах сыворотки крови не превышали 2,9±0,97, а серопозитивность колебалась в пределах 15-25 %.

Таким образом полученные результаты исследований

Таблица 3 – Результаты исследований сыворотки крови сирийских хомяков в ИФА тест-системой «ID-Vet», Франция

№№ п/п	Серия вакцины	Количество животных, гол	Сроки исследования сыворотки крови, дни					
			0	14	21	28	35	42
1	QazVac-Омикрон, № 1	20	0/20	1/20	*4/20	12/20	20/20	12/20
2	QazVac-Омикрон, № 2	20	0/20	1/20	4/20	20/20	20/20	16/20
3	QazVac-Омикрон, № 3	20	0/20	2/20	*4/20	20/20	20/20	20/20
	Всего по всем группам	60	0/60	4/60 (6,7 %)	12/60 (20,0 %)	52/60 (87 %)	60/60 (100 %)	48/60 (80,0 %)
4	Плацебо-физ.раствор	20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20

Примечание: в числителе – количество позитивных образцов, в знаменателе – количество исследованных образцов сыворотки крови; * - результат сомнительный; в скобках приведена сероконверсия в %.

Таблица 4 - Результаты исследований образцов сыворотки крови сирийских хомяков в ИФА тест-системой РГП «НИИПББ»

Серии вакцины и показатели	Сроки исследований, сутки					
	0	14	21	28	35	42
Сирийские хомяки						
QazVac-Омикрон, № 1	0/10	0/10	0/9	1*+5/8 (90)	2*+1/8 (50)	3*/8 (0)
QazVac-Омикрон, № 2	0/10	0/10	2/10 (125)	8/8 (225)	2*+5/8 (88)	1*+3/8 (117)
QazVac-Омикрон, № 3	0/10	1*+1/9 (50)	1*/10 (0)	2*+6/9 (142)	2*+6/9 (100)	3*+3/9 (83)
СР	0/30	1*+1/29 (50)	1*+2/29 (125)	3*+19/27 (152)	6*+12/25 (79)	7*+6/25 (67)
СК, %	0	3,4	6,9	70,4	48,0	24,0
Плацебо	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
СК, %	0	0	0	0	0	0

Примечание: в числителе количество положительных проб, в знаменателе – всего проб; * - результат сомнительный; в скобках средний титр положительных проб; СР – суммарные результаты; СК - сероконверсия

свидетельствуют о том, что вакцина, приготовленная из варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2, в организме сирийских хомяков активно стимулирует формирования вируснейтрализующих антител с серопревалентностью 100 % и титрами, достигающими максимальных значений в среднем от $86,2 \pm 7,5$ до $118,5 \pm 12,3$ на 21-28 сутки, соответственно.

В параллельных исследованиях образцы сыворотки крови сирийских хомяков тестировали на наличие вирусспецифических антител в ИФА с помощью тест-систем, перечисленных в разделе «Материалы и методы».

С помощью использованного диагностического набора «Вектор БЕСТ», производства Россия, в образцах сыворотки крови сирийских хомяков, привитых испытуемой вакциной и плацебо, как до постановки опыта, так и после него выявить наличие антител, специфичных вирусу SARS-CoV-2, не удалось. Эти данные свидетельствуют о том, что использованная тест-система не обладает специфичностью для выявления факторов иммунитета, присутствующих в исследуемых образцах.

Последующие серологические исследования проведены с использованием диагностического набора «ID-Vet», Франция, результаты которых приведены в таблице 3.

Результаты, представленные в таблице 3, показывают, что чувствительность набора зависима от срока сбора образцов сыворотки крови и в последней удастся выявить искомые антитела с максимальной превалентностью, которая колеблется от 87 до 100 %, только в период с 28 по 35 сутки. До этих сроков значения серопозитивности среди привитых животных постепенно возрастает, а после - снижается.

Результаты исследований по всем срокам сбора образцов сыворотки крови, полученной от животных контрольной группы, сероконверсию не установили. Сероположительные животные также не были выявлены среди животных опытных групп до прививки вакциной.

Далее, с целью определения иммунного фона у лабораторных животных был использован диагностический набор производства РГП «НИИПББ», Республика Казахстан, результаты которых приведены в таблице 4.

Как видно из данных таблицы 4, согласно суммарным результатам трех групп животных сероконверсия выявлялась с 14 суток после прививки вакциной, количественные значения которой колебались от 3,4 % на 14 сутки до 70,4 % на 28 сутки. В последующие сроки ее значения постепенно снижались и составили 48 % на 35 сутки и 24 % на 42 сутки. При этом титры антител в исследуемые сроки составили 50 на 14 сутки, 125 на 21 сутки, 152 на 28 сутки, 79 на 35 сутки и 67 на 42 сутки, то есть концентрация антител до 28 дня постепенно возрастала, достигнув пикового значения 152, а после этого срока убывала и снизилась до показания 67.

В контрольной группе животных сероконверсия, специфическая на вирус SARS-CoV-2, не была отмечена как до прививки вакциной и плацебо, так и после нее.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе с использованием варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 приготовлены три серии вакцины согласно

существующей технологии производства отечественной вакцины QazCOVID-in (QazVac) против коронавирусной инфекции COVID-19, которые по контрольным параметрам соответствовали требованиям действующей АНД на препарат [26]. При тестировании на белых мышах все три серии вакцины в двукратной дозе не вызывали каких-либо патологий местного и общего характера у привитых животных.

Тестирование иммуногенности по формированию в организме модельных животных специфических антител на вирус SARS-CoV-2 и динамике их накопления в процессе наблюдения показало, что испытуемая вакцина, приготовленная на основе варианта Омикрон также активно стимулирует специфические гуморальные факторы иммунитета в организме сирийских хомяков. Иммунитет в организме использованного вида модельных животных, при тестировании с помощью реакции нейтрализации, проявляется наличием вируснейтрализующих антител у 100 % привитых животных, титры которых достигают максимальных значений в период с 21 по 28 дни после вакцинации и составляют $86,2 \pm 7,5$ и $118,5 \pm 12,3$, соответственно. Приведенные числовые значения сероконверсии и титров специфических антител близко напоминают данные, полученные при изучении вакцины QazVac из родительского варианта возбудителя [28,29,30] в доклинических и клинических исследованиях. При этом необходимо отметить о том, что у некоторого количества сирийских хомяков (15-25 %) до использования в исследованиях в организме присутствуют в сравнительно низких титрах ($1,6 \pm 0,13$ - $2,8 \pm 0,14$) гуморальные факторы, нейтрализующие вирус SARS-CoV-2. Эти факторы сохранялись в сыворотке крови контрольных животных до конца исследования с небольшими колебаниями в титрах от $1,06 \pm 0,12$ до $2,9 \pm 0,97$. У привитых животных на 14 сутки среднее значение нейтрализующей способности сыворотки крови по сравнению с исходным фоновым титром возросла 13,5 кратно, а по отношению аналогичного фона контрольных животных – 5,3 кратно. В последующие сроки исследования (21 и 28 сутки) кратность возрастания титров антител у привитых сирийских хомяков увеличилась еще больше и составила от 76,2 до 104,8 кратно против исходного фона нейтрализации, а против фона контрольных животных – от 30,7 до 65,8 кратно.

Полученные результаты тестирования иммуногенной активности с помощью выявления специфических антител в реакции нейтрализации достоверно показывают иммунизирующую активность испытуемой вакцины из нового варианта вируса. Наличие в организме гуморальных факторов не известной этиологии, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2 в невысоких фоновых титрах, делает сирийских хомяков не вполне стандартными для использования их в контроле иммуногенности против коронавирусной инфекции COVID-19.

Известно, что для проведения реакции нейтрализации возникает необходимость использования репродуктивного («живого») вируса [31]. В одних случаях, в целях обеспечения биологической безопасности для персонала исполнителей и окружающей среды, для этого берут аттенуированный возбудитель. Однако, в случае данной работы, вирус SARS-CoV-2 генетически изменчив, и использова-

ние аттенуированных его вариантов может отрицательно отразиться на результатах выявления антител, нейтрализующих вирус. Поэтому достоверным будет использование в реакции вирулентного возбудителя, обращения с которым присуща в условиях биологической безопасности третьего уровня, которые доступны только в отдельных специализированных исследовательских предприятиях. Кроме того, для постановки реакции нейтрализации необходим комплекс лабораторий, которые поддерживают и производят на постоянной основе культуры клеток различного происхождения и предназначения. В связи с чем, для оценки иммуногенности вакцины путем выявления специфических антител востребована тест-система, используемая в условиях без ограничения по биологической опасности. Такими системами при коронавирусной инфекции COVID-19 является метод ИФА с наборами диагностических препаратов [32]. Большинство тест-систем ИФА, разработанных для установления иммунного статуса путем индикации антител, предназначены для исследования сыворотки крови или плазмы крови человека, которые не пригодны для аналогичных биологических образцов, собранных от животных. При поиске рынка таких диагностикумов для данной работы, были найдены только те, которые перечислены и использованы выше. По результатам исследований диагностический набор «Вектор БЕСТ», производства Россия, оказался не способным выявлять антитела на вирус SARS-CoV-2, сформированных в организме сирийских хомяков. Диагностический набор «ID-Vet», производства Франция, предназначен для качественного выявления серопозитивности по антителам на вирус SARS-CoV-2 различных видов животных. Использование этого набора в наших исследованиях показало его способность выявлять антитела на целевой вирус, но без установления их титра. Однако полученные результаты по серопозитивности, кроме срока исследования на 35 день, были значительно ниже показателя реакции нейтрализации. Динамика сероконверсии составила 6,7; 20,0; 87,0; 100,0 и 80,0 % на 14, 21, 28, 35 и 42 сутки, соответственно, в то время как в РН в указанные сроки серопозитивность составляла 100 %. Отсутствие возможности для количественного определения концентрации антител и совпадение результатов серопозитивности с результатами реакции нейтрализации только на 35 сутки не позволяет использовать этот набор в оценке иммуногенности вакцины.

Результаты использования набора диагностикума, конструированного в РГП «НИИПББ», показали, что и эта тест-система обладает недостаточной чувствительностью в выявлении поствакцинальных антител на вирус SARS-CoV-2. Наибольшая способность выявлять серопозитивности привитых сирийских хомяков у этого набора ограничилась 70,4 %, которая достигалась в исследованиях образцов сыворотки, собранных на 28 сутки после иммунизации. В другие сроки сероконверсия устанавливалась в пределах не более 50 %. Титры, выявляемых антител, были не высокими и не стабильными, колеблющихся в среднем в пределах 50-152.

Позитивную сторону ИФА тест-систем в использовании для оценки статуса сыворотки крови заключается в том, что при них фоновые факторы гуморального имму-

нитета, как при реакции нейтрализации, не проявляются.

Таким образом, в оценке иммуногенности инактивированной вакцины QazCOVID-in (QazVac) путем выявления и установления титра антител в организме привитых модельных животных (сирийских хомяков) решающим остается реакция нейтрализации. Тест-системы ИФА, испытанные для использования в таких целях, оказались не чувствительными и слабо чувствительными по сравнению с предыдущей реакцией, в следствие чего с помощью них невозможно достоверно оценить иммуногенную активность вакцины QazCOVID-in (QazVac). В связи с чем, для замены реакции нейтрализации на ИФА метод, необходимо провести поиск других тест-систем, пригодных для установления титра специфических антител на вирус SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инактивированная вакцина против коронавирусной инфекции COVID-19, приготовленная на основе варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2, по контрольным параметрам соответствует требованиям АНД на иммунобиологический препарат COVID-in (QazVac), безопасна для белых мышей при внутримышечном введении в двойной дозе и обладает достаточной иммунизирующей активностью, проявляющейся стимуляцией формирования вируснейтрализующих антител в организме сирийских хомяков.

Имунизирующая активность вакцины COVID-in (QazVac) из варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 проявляется с 14 дня после вакцинации появлением в сыворотке крови сирийских хомяков вируснейтрализующих антител или ростом уровня фоновых факторов гуморального иммунитета не менее 5кратно. К 21-28 суткам после иммунизации в организме привитых модельных животных специфические антитела накапливаются в максимальных титрах, достигающих в среднем $86,2 \pm 7,5$ и $118,5 \pm 12,3$, которые превышают уровень исходной фоновой нейтрализации вируса от 76,2 до 104,8кратно, а против фона контрольных животных – от 30,7 до 65,8кратно.

Тест-системы ИФА, использованные в испытаниях («SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ. Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к SARSCoV-2 в сыворотке (плазме) крови», производства АО «БЕКТОР-БЕСТ», Российская Федерация; «ID Screen® SARS-CoV-2 Double Antigen Multi-species ELISA». Набор реагентов для определения антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 в образцах сыворотки, плазмы и цельной крови животных. Фирма «ID Vet», Франция; «Тест-система [набор, экспериментальные серии] для количественного выявления антител к нуклеокапсидному белку N вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа», производства РГП «НИИПББ», Республика Казахстан) не обладают достаточной чувствительностью для индикации антител, специфичных на вирус SARS-CoV-2, сформированных на инъекцию вакцины QazCOVID-in (QazVac) из варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2.

Надежным способом оценки иммуногенности инактивированной вакцины QazCOVID-in (QazVac-Омикрон), произведенной на основе действующей технологии производства отечественного иммунобиологического пре-

парага, по специфическим антителам, на данное время, остается выявление антител в реакции нейтрализации.

Для замены реакции нейтрализации на ИФА метод, необходимо провести поиск других тест-систем, пригодных для установления титра специфических антител на вирус SARS-CoV-2.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Услуги по обеспечению биологической безопасности в сфере науки» на 2023 год, при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pachetti M., Marini B., Benedetti F., Giudici F., Mauro E., Storici P., Masciovecchio C., Angeletti S. et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of Translational Medicine*. - 2020. - Vol.18, N 179. -P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02344-6>

2. Zhang L., Jackson C.B., Mou H. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun*. - 2020. - Vol.11, N 6013. - P.1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19808-4>

3. Spruth M, Kistner O, Savidis-Dacho H, Hitter E, Crowe B, et al. A double-inactivated whole virus candidate SARS coronavirus vaccine stimulates neutralizing and protective antibody responses. *Vaccine*. - 2006. - Vol. 24, N 5. - P. 652 - 661. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.055>

4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G, Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. - 2020. - Vol. 15, N 395(10223). - P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

5. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses*. - 2020. - Vol. 12, N 372. -P.1-17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>.

6. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants>. Relative Variant Genome Frequency per Region.

7. [https://www.who.int/ru/news/item/classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/ru/news/item/classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).

8. Forchette L. *Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics / L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu // Curr Med Sci*. - 2021. - Vol. 41, N 6. - P. 1037-1051. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1>.

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

10. Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G., et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARSCoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. - 2022. - Vol. 399, N 2. - P.1303-1312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7).

11. Araf Y., Akter F., Tang Y.D., et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. - 2022. - Vol. 94, N 5. - P.1825-1832. <https://doi.org/10.1002/jmv.27588>.

12. Chen Y., Shen H., Huang R., Tong X., Wu C. Serum neutralizing activity against SARS CoV-2 variants elicited by CoronaVac. *Lancet Infect Dis*. - 2021. - Vol. 21, N 8. - P.1071-1072. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00287-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00287-5)

13. Sapkal G.N., Yadav P.D., Ella R. et al. Inactivated COVID-19 vaccine BBV152/COVAXIN effectively neutralizes recently emerged B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2. *J. Travel Med*. - 2022. - Vol. 28, N 4. - P.1-7. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac088>

14. Новикова И. А. Генетическая характеристика вируса SARS-CoV-2 / И. А. Новикова // *Живые и биокосные системы*. - 2021. - № 35. <https://doi.org/10.18522/2308-9709-2021-35-4>

15. Samoilov A., Kaptelova V.V., Bukharina A.Y., Shipulina O.Y., Korneenko E.V., Saenko S.S., Lukyanov A.V., et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. *BMC Infect. Dis*. - 2021. - Vol. 21, N 959. - P.1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>

16. Fu Y., Zhao J., Wei X., Han P., Yang L., Ren T., Zhan S., Li L. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Inactivated Vaccine to Address COVID-19 Pandemic in China: Evidence from Randomized Control Trials and Real-World Studies. // *Front Public Health*. - 2022. - Vol.10, N 917732. - P.1-11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.917732>.

17. Shiliaev N., Lukash T., Palchevska O., Crossman D.K., Green T.J., Crowley M.R., Frolova E.I., Frolov I. Natural and recombinant SARS-CoV-2 isolates rapidly evolve in vitro to higher infectivity through more efficient binding to heparan sulfate and reduced S1/S2 cleavage. *J. Virol.*, - 2021. - Vol. 95, N 21. <https://doi.org/10.1128/JVI.01357-21>

18. Мырзахметова Б.Ш., Бисенбаева К.Б., Каукарбаева М.Ж., Бурашев Е.Д., Кутумбетов Л.Б. Культуральные свойства южно-африканского варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 коронавирусной инфекции COVID-19. *Научный журнал Биобезопасность и Биотехнология*. - 2022. № 12. - С.36-43. <https://doi.org/10.58318/2957-5702-2022-12-36-43>

19. Garg R., Gautam P., Suroliya V., Agarwal R., Bhugra A., Kaur U.S. et al. Evidence of early community transmission of Omicron (B1.1.529) in Delhi. *Trav Med Infect Dis*. - 2022. - Vol.46. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102276>

20. Wilhelm A., Widera M., Grikscheit K., Toptan T., Schenk B., Pallas C. et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *eBioMedicine*. - 2022. - Vol.04, N 58. - P.1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.04/58>

21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. - 2020. - Vol. 181, N 2. - P.271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

22. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shchepochalov D.V., Dzharullaeva A.S., Grousova D.M., Erokhova A.S., Kovyrshina A.V., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Lubenets N.L., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Morozova L.F., Smolyarchuk E.A., Kryukov E.V., Babira V.F., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. - 2020. - Vol. 396, N. 10255. - P.887-897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
23. Jennewein M.F., MacCamy A.J., Akins N.R., Feng J., Homad L.J., Hurlburt N.K., Seydoux E., Wan Y.H., Stuart A.B., Edara V.V., Floyd K., Vanderheiden A., Mascola J.R., Doria-Rose N., Wang L., Yang E.S., Chu H.Y., Torres J.L., Ozorowski G., Ward A.B., Whaley R.E., Cohen K.W., Pancera M., McElrath M.J., Englund J.A., Finzi A., Suthar M.S., McGuire A.T., Stamatatos L. Isolation and characterization of cross-neutralizing coronavirus antibodies from COVID-19 subjects. *Cell Rep*. - 2021. - Vol. 36, N. 2. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109353>
24. <https://medikom.ua/ru/koronavirus-simptomiy-i-profilaktika/>
25. Rashidi F., Simbar M. Corona-virus pandemic and worries during pregnancy. *Arch. Acad. Emerg. Med*. - 2020. - Vol.8, N.1. <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.598>
26. Аналитический нормативный документ (АНД) контроля качества инактивированной вакцины QazCOVID-in (QazVac). - Гвардейский. - 2021. - 354 с.
27. Reed L.J., Muench Simple H. A. Method Of Estimating Fifty Per Cent Endpoints // *American Journal of Epidemiology*. - 1938. - Vol. 27, - P. 493-497. [https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408\(1938\)](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408(1938))
28. Nurpeisova A., Khairullin B., Abitayev R., Shorayeva K., Jekebekov K., Kalimolda E., Kerimbayev A., Akylbayeva K., Abay Zh., Myrzakhmetova B., Nakhanov A., Absatova Zh., Nurabayev S., Orynbayev M., Assanzhanova N., Abeuov Kh., Kutumbetov L., Kassenov M., Abduraimov Y., Zakarya K. Safety and immunogenicity of the first Kazakh inactivated vaccine for COVID-19. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. - 2022. - Vol.18, N.5. <https://doi.org/10.1080.21645515.2022.2087412>
29. Zhugunissov K, Zakarya K, Khairullin B, Orynbayev M, Abduraimov Y, Kassenov M, Sultankulova K, Kerimbayev A, Nurabayev S, Myrzakhmetova B, Nakhanov A, Nurpeisova A, Chervyakova O, Assanzhanova N, Burashev Y, Mambetaliev M, Azanbekova M, Kopeyev S, Kozhabergenov N, Issabek A, Tuyskanova M, Kutumbetov L. Development of the Inactivated QazCovid-in Vaccine: Protective Efficacy of the Vaccine in Syrian Hamsters. // *Front Microbiol*. - 2021. - Vol.27, N.12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.720437>
30. Zakarya K, Kutumbetov L, Orynbayev M, Abduraimov Y, Sultankulova K, Kassenov M, Sarsenbayeva G, Kulmagambetov I, Davlyatshin T, Sergeeva M, Stukova M, Khairullin B. Safety and immunogenicity of a QazCovid-in® inactivated whole-virion vaccine against COVID-19 in healthy adults: A single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1 and an open-label phase 2 clinical trials with a 6 months follow-up in Kazakhstan. // *EClinicalMedicine*. - 2021. N.39. P.1-11. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101078>
31. Khairullin B., Zakarya K., Orynbayev M., Abduraimov Y., Kassenov M., Sarsenbayeva G., Sultankulova K., Chervyakova O., Myrzakhmetova B., Nakhanov A., Nurpeisova A., Zhugunissov K., Assanzhanova N., Nurabayev S., Kerimbayev A., Yershebulov Z., Burashev Y., Kulmagambetov I., Davlyatshin T., Kutumbetov L. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion vaccine against COVID-19, QazCovid-in®, in healthy adults: A multicentre, randomised, single blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial with a 6-month follow-up. *EClinicalMedicine*. - 2022. - Vol. 50, N.101526. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101526>
32. Fu Y, Zhao J, Wei X, Han P, Yang L, Ren T, Zhan S, Li L. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Inactivated Vaccine to Address COVID-19 Pandemic in China: Evidence from Randomized Control Trials and Real-World Studies. // *Front Public Health*. - 2022. N.10:917732. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.917732>

REFERENCES

- Pachetti M., Marini B., Benedetti F., Giudici F., Mauro E., Storici P., Masciovecchio C., Angeletti S. et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of Translational Medicine*. - 2020. - Vol.18, N 179. -P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02344-6>
- Zhang L., Jackson C.B., Mou H. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun*. - 2020. - Vol.11, N 6013. - P.1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19808-4>
- Spruth M, Kistner O, Savidis-Dacho H, Hitter E, Crowe B, et al. A double-inactivated whole virus candidate SARS coronavirus vaccine stimulates neutralizing and protective antibody responses. *Vaccine*. - 2006. - Vol. 24, N 5. - P. 652 - 661. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.055>
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G, Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. - 2020. - Vol. 15, N 395(10223). - P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. - 2020. - Vol. 12, N 372. -P.1-17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
- <https://www.gisaid.org/hcov19-variants>. Relative Variant Genome Frequency per Region.
- [https://www.who.int/ru/news/item/classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/ru/news/item/classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
- Forchette L. A Comprehensive Review of COVID-19

- Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics / L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu // *Curr Med Sci.* - 2021. - Vol. 41, N 6. - P. 1037-1051. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1>.
9. Torjesen I. COVID-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ.* - 2021. - Vol. 375, N 2943. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2943>.
10. Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G., et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet.* - 2022. - Vol. 399, N 2. - P.1303-1312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7).
11. Araf Y., Akter F., Tang Y.D., et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* - 2022. - Vol. 94, N 5. - P.1825-1832. <https://doi.org/10.1002/jmv.27588>.
12. Chen Y., Shen H., Huang R., Tong X., Wu C. Serum neutralizing activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. *Lancet Infect Dis.* - 2021. - Vol. 21, N 8. - P.1071-1072. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00287-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00287-5)
13. Sapkal G.N., Yadav P.D., Ella R. et al. Inactivated COVID-19 vaccine BBV152/COVAXIN effectively neutralizes recently emerged B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2. *J. Travel Med.* - 2022. - Vol. 28, N 4. - P.1-7. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac088>
14. Novikova I. A. Genetic characteristics of the SARS-CoV-2 virus / I. A. Novikova // *Living and bioinert systems.* - 2021. - N 35. <https://doi.org/10.18522/2308-9709-2021-35-4>
15. Samoilov A., Kaptelova V.V., Bukharina A.Y., Shipulina O.Y., Korneenko E.V., Saenko S.S., Lukyanov A.V., et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. *BMC Infect. Dis.* - 2021. - Vol. 21, N 959. - P.1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
16. Fu Y., Zhao J., Wei X., Han P., Yang L., Ren T., Zhan S., Li L. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Inactivated Vaccine to Address COVID-19 Pandemic in China: Evidence from Randomized Control Trials and Real-World Studies. // *Front Public Health.* - 2022. - Vol.10, N 917732. - P.1-11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.917732>.
17. Shiliaev N., Lukash T., Palchevska O., Crossman D.K., Green T.J., Crowley M.R., Frolova E.I., Frolov I. Natural and recombinant SARS-CoV-2 isolates rapidly evolve in vitro to higher infectivity through more efficient binding to heparan sulfate and reduced S1/S2 cleavage. *J. Virol.*, - 2021. - Vol. 95, N 21. <https://doi.org/10.1128/JVI.01357-21>
18. Myrzakhmetova B.Sh., Bissenbayeva K.B., Kaukarbaeva M.Zh., Burashev E.D., Kutumbetov L.B. Cultural properties of the South African Omicron variant of the SARS-CoV-2 coronavirus infection COVID-19. *Scientific journal Biosafety and Biotechnology.* - 2022. N 12. - C.36-43. <https://doi.org/10.58318/2957-5702-2022-12-36-43>
19. Garg R., Gautam P., Suroliya V., Agarwal R., Bhugra A., Kaur U.S. et al. Evidence of early community transmission of Omicron (B.1.1.529) in Delhi. *Trav Med Infect Dis.* - 2022. - Vol.46. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102276>
20. Wilhelm A., Widera M., Grikscheit K., Toptan T., Schenk B., Pallas C. et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *eBioMedicine.* - 2022. - Vol.04, N 58. - P.1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.04/58>
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* - 2020. - Vol. 181, N 2. - P.271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
22. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., Grousova D.M., Erokhova A.S., Kovyrshina A.V., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Lubenets N.L., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Morozova L.F., Smolyarchuk E.A., Kryukov E.V., Babira V.F., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* - 2020. - Vol. 396, N. 10255. - P.887-897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
23. Jennewein M.F., MacCamy A.J., Akins N.R., Feng J., Homad L.J., Hurlburt N.K., Seydoux E., Wan Y.H., Stuart A.B., Edara V.V., Floyd K., Vanderheiden A., Mascola J.R., Doria-Rose N., Wang L., Yang E.S., Chu H.Y., Torres J.L., Ozorowski G., Ward A.B., Whaley R.E., Cohen K.W., Pancera M., McElrath M.J., Englund J.A., Finzi A., Suthar M.S., McGuire A.T., Stamatatos L. Isolation and characterization of cross-neutralizing coronavirus antibodies from COVID-19 subjects. *Cell Rep.* - 2021. - Vol. 36, N. 2. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109353>
24. <https://medikom.ua/ru/koronavirus-simptomiy-i-profilaktika/>
25. Rashidi F., Simbar M. Corona-virus pandemic and worries during pregnancy. *Arch. Acad. Emerg. Med.* - 2020. - Vol.8, N.1. <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.598>
26. Analytical regulatory document (AND) for quality control of the inactivated vaccine QazCOVID-in (QazVac). - *Guardeyskiy.* - 2021. - 354 p.
27. Reed L.J., Muench Simple H. A. Method Of Estimating Fifty Per Cent Endpoints // *American Journal of Epidemiology.* - 1938. - Vol. 27, - P. 493-497. [https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408\(1938\)](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408(1938))
28. Nurpeisova A., Khairullin B., Abitaev R., Shorayeva K., Jekebekov K., Kalimolda E., Kerimbayev A., Akylybayeva K., Abay Zh., Myrzakhmetova B., Nakhanov A., Absatova Zh., Nurabayev S., Orynbayev M., Assanzhanova N., Abeuov Kh., Kutumbetov L., Kassenov M., Abduraimov Y., Zakarya K. Safety and immunogenicity of the first Kazakh inactivated vaccine for COVID-19. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* - 2022. - Vol.18, N.5. <https://doi.org/10.1080.21645515.2022.2087412>
29. Zhugunissov K, Zakarya K, Khairullin B, Orynbayev M, Abduraimov Y, Kassenov M, Sultankulova K, Kerimbayev A, Nurabayev S, Myrzakhmetova B, Nakhanov A, Nurpeisova A, Chervyakova O, Assanzhanova N,

Burashev Y, Mambetaliyev M, Azanbekova M, Kopeyev S, Kozhabergenov N, Issabek A, Tuyskanova M, Kutumbetov L. Development of the Inactivated QazCovid-in Vaccine: Protective Efficacy of the Vaccine in Syrian Hamsters. // *Front Microbiol.* - 2021. - Vol.27, N.12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.720437>

30. Zakarya K, Kutumbetov L, Orynbayev M, Abduraimov Y, Sultankulova K, Kassenov M, Sarsenbayeva G, Kulmagambetov I, Davlyatshin T, Sergeeva M, Stukova M, Khairullin B. Safety and immunogenicity of a QazCovid-in® inactivated whole-virion vaccine against COVID-19 in healthy adults: A single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1 and an open-label phase 2 clinical trials with a 6 months follow-up in Kazakhstan. // *EClinicalMedicine.* - 2021. N.39. P.1-11. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101078>

31. Khairullin B., Zakarya K., Orynbayev M., Abduraimov Y., Kassenov M., Sarsenbayeva G., Sultankulova K., Chervyakova O., Myrzakhmetova B., Nakhanov A., Nurpeisova A., Zhugunissov K., Assanzhanova N., Nurabayev S., Kerimbayev A., Yershebulov Z., Burashev Y., Kulmagambetov I., Davlyatshin T., Kutumbetov L. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion vaccine against COVID-19, QazCovid-in®, in healthy adults: A multicentre, randomised, single blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial with a 6-month follow-up. *EClinicalMedicine.* - 2022. - Vol. 50, N.101526. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101526>

32. Fu Y, Zhao J, Wei X, Han P, Yang L, Ren T, Zhan S, Li L. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Inactivated Vaccine to Address COVID-19 Pandemic in China: Evidence From Randomized Control Trials and Real-World Studies. // *Front Public Health.* - 2022. N.10:917732. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.917732>

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗЕКТІ ШТАММНАН АЛЫНҒАН COVID-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ
ИНФЕКЦИЯСЫНА ҚАРСЫ QAZVAC ИНАКТИВТЕНДІРІЛГЕН ВАКЦИНАСЫНЫҢ
ИММУНОГЕНДІЛІГІН СТАНДАРТТАУ**

**Мырзахметова Б.Ш.*, Жаппарова Г.А., Бисенбаева К.Б., Тойтанова А.С., Туысканова М.С., Наханова Г.Д.,
Нурабаяв С.Ш., Жугунисов К.Д., Кутумбетов Л.Б.**

*Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты, Гвардейский қтк, Қазақстан Республикасы
balzhan.msh@mail.ru

ТҮЙІН

Бұл мақалада арнайы биологиялық қорғауды қажет етпейтін зертханаларда пайдалану үшін қол жетімді биологиялық модельде қолдануға болатын отандық QazVac вакцинасының иммуногенділігін стандарттау бойынша зерттеулердің нәтижесі берілген.

Вакцинаның иммуногенділігі SARS-CoV-2 вирусына арнайы антиденелермен бағаланды, оны анықтау үшін бейтараптандыру реакциясы және ИФА әдісі қолданылды. Үлгі жануарлар ретінде сириялық атжалмандар алынды. ИФТ тест-жүйелері ретінде ID-Vet, Франция, «Вектор-Бест» АҚ, Ресей шығарған коммерциялық жинақтар, сондай-ақ осы ғылыми-зерттеу институтында жасалған жинақтың тәжірибелік үлгілері пайдаланылды. Алынған нәтижелер вакцинамен егілген сириялық атжалмандарда бақылаудың 14-ші күнінен бастап бейтараптандыру реакциясында SARS-CoV-2 вирусына арнайы вирусты бейтараптандыратын антиденелер 100% жағдайда анықталғанын көрсетті.

Түйінді сөздер: вакцина, штамм, иммуногенділік, стандарттау, мутация, бейтараптау

**STANDARTIZATION OF IMMUNOGENICITY OF INACTIVATED VACCINE QAZVAC AGAINST
CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 FROM AN EPIDEMIOLOGICALLY RELEVANT STRAIN**

**Myrzakhmetova B.Sh.*, Zhapparova G.A., Bissenbayeva K.B., Toytanova A.S., Tuyskanova M.S., Nakhanova G.D.,
Nurabayev S.Sh., Zhugunissoov K.D., Kutumbetov L.B.**

*Research Institute for Biological Safety Problems, Guardeyskiy uts. Republic of Kazakhstan
balzhan.msh@mail.ru

ABSTRACT

This article presents the results of studies on the standardization of the immunogenicity of the domestic QazVac vaccine using different methods to recommend the available ones for use in laboratories that do not require special biological protection. The immunogenicity of the vaccine was assessed by specific antibodies to the SARS-CoV-2 virus, for the detection of which a neutralization reaction and ELISA method were used. Syrian hamsters were taken as model animals. Commercial kits produced by ID-Vet, France, JSC VECTOR-BEST, Russia, as well as experimental samples of the kit manufactured at the Research Institute of Biochemical Biochemistry were used as ELISA test systems. The results obtained showed that in Syrian hamsters vaccinated with the vaccine, from the 14th day of observation, specific virus-neutralizing antibodies to the SARS-CoV-2 virus were detected in the neutralization reaction in 100% of cases.

Key words: vaccine, strain, immunogenicity, standartization, mutation, neutralization