

заявленных параметров производителями и данными литературы. Выбор тест-систем для клинического применения должен основываться на результатах исследований, полученных на соответствующей популяции.

**Список литературы:**

1. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID19 в условиях пандемии: Методические рекомендации №89. – М.:БУ «НИИЦЗММ ДЗМ». – 2020. – С. 67.

2. Временные методические рекомендации. Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2020 версия 9 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» (COVID19).

3. ГОСТ 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. Введ. с 01.01.2010. – М.: «Стандартинформ». – 2010. – С. 7-11.

4. Коронавирус. Онлайн карта распространения коронавирусной инфекции. // URL: <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения 22.01.2021)

5. Amanat F. A serological assay to detect SARS- CoV-2 seroconversion in humans / Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier Setal // Nature Medicine. – 2020. –№26. – P.1033-1036.

6. Bohn M. IFCC Interim Guidelines on Serological Testing of Antibodies against SARS-CoV-2 / Bohn M, Loh T, Cheng-Bin Wang // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2020. –V.58. – №12. – P. 8.

УДК 578.834.1

УДК 575.113.1

**Калачнюк А.В., Попова А.А., Кравчук Э.С.**

**ГЕНОМНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА SARS-COV-2**

ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет",  
Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии  
Тверь, Российская Федерация

**Kalachnyuk A.V., Popova A.A., Kravchuk E.S.**

**GENOMIC DIVERSITY OF SARS-COV-2 VIRUS**

Department of Microbiology and Virology with Immunology course  
Tver State Medical University  
Tver, Russian Federation  
E-mail: ellada\_\_92@mail.ru

**Аннотация.** Пандемия COVID-19 представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения международного масштаба. Вирус SARS-CoV-2 до сих пор остается малоизученным, одной из причин этого является его активная геномная изменчивость. В статье подробно

рассмотрены 6 наиболее распространенных и изученных в настоящее время мутаций вируса с особенностями их эпидемиологических свойств.

**Annotation.** The COVID-19 pandemic is an international public health emergency. The SARS-CoV-2 virus is still poorly understood, one of the reasons for this is its active genomic variability. The article discusses in detail the 6 most common and currently studied mutations of the virus with the peculiarities of their epidemiological properties.

**Ключевые слова:** SARS-COV-2, геном, мутации, изменчивость

**Key words:** SARS-COV-2, genome, mutations, variability

### **Введение**

В настоящее время вирус SARS-CoV-2 продолжает оставаться малоизученным распространённым возбудителем, вызывающим опасное инфекционное заболевание и уносящим миллионы жизней людей всего мира. И это несмотря на то, что первый полный геном SARS-CoV-2 был секвенирован российскими учеными ещё год назад, впервые коронавирус был обнаружен в 1930-х годах у кур и в 1960-х - уже в человеческой популяции [2,4].

На данный момент в мире насчитываются тысячи мутаций коронавируса, и возникновение новых вариаций продолжает фиксироваться. Так, по статистике Минздрава России на сегодняшний день обнаружено 1500 мутации вируса SARS-CoV-2 и 22 из них зафиксировались и стабильно наследуются.

**Цель исследования** - изучить характеристику вариаций наиболее распространенных в мире мутаций вируса Covid-19с учетом новых эпидемиологических свойств.

### **Материалы и методы исследования**

Были подобраны, изучены и проанализированы современные российские, зарубежные научные и научно-популярные публикации из следующих баз данных: PubMed, MedLine, Web of Science, Medscape, Naked science, Virological.org, BBC NEWS, Биомолекулы и других.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенного анализа выявили перечень мутаций, которые получили преимущественное распространение в формировании новых циркулирующих штаммов. Изучались данные по динамике мутационной изменчивости генома вируса SARS-CoV-2 в мире за период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. Мутации — это внезапно возникающие естественные (спонтанные) или вызываемые искусственно (индуцированные) стойкие изменения наследственных структур, ответственных за хранение и передачу генетической информации.

Наиболее часто мутации возникают у пациентов с коронавирусной инфекцией, входящих в группу риска. По данным Минздрава России в неё входят пожилые люди, ВИЧ-инфицированные, пациенты с аутоиммунными или онкологическими заболеваниями, перенесшие трансплантацию органов, страдающие хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет,

ожирение, бронхит, бронхиальная астма, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Представленные отчеты генетиков свидетельствуют о том, что подавляющее большинство мутаций Covid-19 происходит в спайковом белке S. Так, по данным Консорциума Геномики COVID-19 Великобритании в спайковом белке было обнаружено более 4000 мутаций в разных штаммах этого вируса. S белок - это поверхностный структурный протеин вируса в виде "шипа", который участвует в связывании с ACE2-рецепторами на клетке макроорганизма. Структурные белки также помогают при сборке и выходе дочерних вирионов из клетки [6,8].

К настоящему времени учеными подробно изучены следующие мутации SARS-CoV-2.

**D614G** – мутация в S-белке, связанная с заменой аспарагиновой аминокислоты на глицин в позиции 614, впервые была обнаружена в Индонезии. Полагают, что она возникла в результате своеобразного давления естественного отбора на вирус.

При этой мутации плотность «шипов» S-белка, располагающихся на поверхности вируса, увеличилась в 4-5 раз. Мутация повысила инфекционность вируса и его стойкость к человеческим литическим ферментам.

Вирусы с данной мутацией распространяются быстрее, чем альтернативные, и становятся преобладающими в любой местности, куда проникают. Из-за ускоренной передачи вируса между разными видами клеток, трансмиссивность вируса повышена. Так, по данным Роспотребнадзора РФ, мутация D614G обнаруживается 99% при клинических исследованиях анализов людей на выявление РНК коронавируса [5].

**N501Y** – мутация в S-белке, связанная с заменой остатка аспарагина на тирозин в позиции 501, впервые была обнаружена во всех новых штаммах коронавируса: "британском" (B.1.1.7), "южно-африканском" (B.1.351 или 501Y.V2), "бразильском" (P.1 и P.2). Полагают, мутация возникла в результате «внутренней» эволюции вируса при длительной болезни COVID-19 человека со слабым иммунитетом [1,9].

Мутация изменяет форму рецептор-связывающего домена коронавируса, поворачивая его на 20°, чтобы обеспечить более глубокое связывание S-белка с мишенью - рецепторами клеток ACE2. С той же областью шиповидного белка (где находится измененная аминокислота) связывается и часть нейтрализующих антител. Ученые предполагают, что данная мутация может привести к отсутствию нейтрализации такими антителами вирусного вируса.

Вирус с данной мутацией легче передается от человека к человеку, то есть является более заразным.

**69-70del** – мутация-делеция, ведущая к потере двух аминокислот в S-белке, впервые была в "британском" и "нигерийском" (линия B.1.5.525) штаммах Covid-19. Полагают, что возникла в результате «внутренней» эволюции при

длительной болезни человека COVID-19 со слабым иммунитетом или постковидным синдромом [9].

Данная мутация влияет на чувствительность вируса к антителам и усиливает его контагиозность [6].

**P681H** – мутация, примыкающая к сайту фурина — участку шиповидного белка, который разрезается в ходе проникновения вируса в клетку, впервые была обнаружена в "британском" штамме и "нигерийской" линии В.1.207. Полагают, что мутация сформировалась в результате эволюции вируса с хронически инфицированным COVID-19 человеком с иммунодепрессией [9].

Вирус с данной мутацией чаще проникает внутрь клеток из-за более эффективного связывания S-белка фуриновой протеазой человека, что обуславливает его большую заразность.

**E484K** – мутация, связанная с заменой глутаминовой кислоты на лизин в аминокислотной последовательности 484, впервые была обнаружена в "южно-африканском", "бразильском", "британском", "нигерийском" и "японском" штаммах. Исследователи полагают, что ее причиной стала длительная циркуляция вируса в организме хронически инфицированного человека [6].

Мутация изменяет заряд RBD-домена в S-белке, что обеспечивает большее сродство вируса к ACE2-рецептору. Отмечено, что это изменение в геноме в 10–60 раз снижает эффективность моноклональных и донорских сывороточных антител в нейтрализации вируса, несущего мутацию E484K. В следствие этого, мутация может вызывать случаи возникновения повторного заражения COVID-19 и низкий иммунный ответ на вакцины [3,7].

**A222V** – мутация, связанная с изменением последовательности аминокислот в шиповидном белке, впервые была обнаружена в штамме 20A.EU1, выделенном в Испании. Её возникновение связывают с периодом начала ослабления ограничений после локдауна по всей Европе и усиления стабильности вируса.

Лабораторные исследования показали, что нейтрализующее действие человеческих антител менее эффективно для вируса с мутацией A222V, хотя трансмиссивность вируса не повышена [6].

Также генетиками обнаружены мутации K417N, ORF8Q27stop и N439K, которые на данный момент подробно не изучены.

Описанные мутации SARS-CoV-2 несут опасность в связи с тем, что повышается трансмиссивность и контагиозность вируса, а также снижается чувствительность вируса к антителам человека. Это приведёт к повторным заражениям людей коронавирусной инфекцией с более тяжёлым течением и осложнениями.

#### **Выводы:**

1. В результате проведенного анализа была подробно изучена характеристика 6 секвенированных мутаций в геноме SARS-CoV-2, которые играют ведущую роль в распространении и формировании новых штаммов в человеческой популяции, а также потенциальных рецидивах болезни.

2. Учитывая экспериментально предсказанные и фактические фенотипические последствия мутаций, их неизвестные эффекты при комбинациях, необходимо срочно подвергать тщательным лабораторным исследованиям вновь выявляемые штаммы и линии и усилить геномный надзор во всём мире.

**Список литературы:**

1. Ершов А. Рассказываем все, что пока известно о новом — «британском» — штамме коронавируса. Что это вообще такое? Есть ли этот штамм в России? Правда ли, что он более заразен? Поможет ли от него вакцина? [Электронный ресурс] // meduza.io. URL: <https://meduza.io/feature/2020/12/23/rasskazyvaem-vse..> (дата обращения: 09.02.2021)

2. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV [Электронный ресурс] // Вопросы вирусологии. – 2020.– 65(1): 6-15. URL: <https://virusjour.elpub.ru/jour/article/view/261/157#> (дата обращения: 21.02.2020)

3. Потапова Е. Коронавирус научился лучше цепляться: новая опасная мутация под названием D614G [Электронный ресурс] // fb.ru. URL: [https://fb.ru/post/diseases-and-conditions/2020/6/21/..](https://fb.ru/post/diseases-and-conditions/2020/6/21/) (дата обращения: 15.02.2021)

4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) [Электронный ресурс] // Инфекция и иммунитет. – 2020.– Т. 10, № 2. С. 221–246. URL: <http://www.crie.ru/pdf/covid/Istoriya-izucheniya-i-so..> (дата обращения: 21.02.2021)

5. Cennimo D. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Available at: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overvi..> (accessed: 09.02.2021)

6. Corum J, Zimmer C. Bad News Wrapped in Protein: Inside the Coronavirus Genome. Available at: URL: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/scienc..> (accessed: 11.02.2021)

7. Morelle R. Covid: Genes hold clues to why some people get severely ill. Available at: [https://www.bbc.com/news/health-54832563?utm\\_source=N..](https://www.bbc.com/news/health-54832563?utm_source=N..) (accessed: 21.02.2021)

8. Rambaut A., Loman N., Pybus O., Barclay W., Barrett J., Carabelli A., Connor T., Peacock T., Robertson D., Volz E. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. Available at: <http://www.virological.org>. URL: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-charact..> (accessed: 11.02.2021)

9. Tabakman R. Brazil Must Now Contend With Two SARS-CoV-2 Variants at the Same Time. Available at: URL: [https://www.medscape.com/viewarticle/945315?src=WNL\\_d..](https://www.medscape.com/viewarticle/945315?src=WNL_d..) (accessed: 1.02.2021)