

## ХАРАКТЕРНЫЕ МУТАЦИИ SARS-COV-2 В ПРИМОРСКОМ КРАЕ В 2020-2024 ГОДАХ (КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ)

А.А. Белик<sup>1,2</sup>, Л.М. Семейкина<sup>2,3</sup>, Н.В. Крылова<sup>1</sup>, М.Ю. Щелканов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», Владивосток, Российская Федерация

Были проанализированы мутации в аминокислотных последовательностях S-белка в 16 образцах вируса SARS-CoV-2, выделенных в Приморском крае в 2020-2024 годах. Анализ показал наличие от 1 до 40 аминокислотных замен, делеций или вставок. У всех образцов имелись как типичные для их линий, так и нетипичные, редкие мутации. Анализ нетипичных мутаций показал, что для геноварианта Wuhan наблюдалось относительное разнообразие индивидуальных мутаций в S-белке, что характерно для стадии эпидемического преобразования популяции вируса. Для геновариантов Delta и Omicron наблюдалось относительное единообразие даже по нетипичным мутациям, что характерно для фазы эпидемического распространения вируса.

**Ключевые слова:** коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа, SARS-CoV-2, мутации, S-белок, Приморский край.

### CHARACTERISTIC MUTATIONS OF SARS-COV-2 IN PRIMORSKY KRAI DURING 2020-2024 (SHORT COMMUNICATION)

A.A. Belik<sup>1,2</sup>, L.M. Semeikina<sup>2,3</sup>, N.V. Krylova<sup>1,2</sup>, M.Yu. Shchelkanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

<sup>3</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky krai, Vladivostok, Russia.

Mutations in the amino acid sequences of the spike protein were analyzed in 16 SARS-CoV-2 virus strains isolated in Primorsky Krai in 2020-2024. The analysis showed the presence of 1 to 40 amino acid substitutions, deletions or insertions. All samples had both typical mutations for their lines and atypical, rare mutations. Analysis of atypical mutations showed that there was a relative diversity of individual mutations in the spike protein for Wuhan variant, which is typical for the stage of epidemic transformation of the virus population. For Delta and Omicron variants, relative homogeneity was observed even among atypical mutations, which is typical for the phase of epidemic spread of the virus.

**Keywords:** severe acute respiratory coronavirus 2, SARS-CoV-2, mutations, spike protein, Primorsky krai.

Первая четверть XXI века прошла под знаком серьезнейших угроз биологической безопасности, связанных с бетакоронавирусами (Nidovirales:Coronaviridae, *Betacoronavirus*). Только пандемия гриппа (2009-2010 гг.), этиологически связанная с вирусом гриппа А / H1N1 pdm09 (Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) [2, 3], не имела коронавирусной природы. Крупная эпидемия тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS – Severeacutererespiratorysyndrome), вызванная одноимённым бетакоронавирусом из подрода *Sarbecovirus*, начавшаяся в 2002 г. в южных провинциях Китая [6, 11], в то время не переросла в пандемию лишь благодаря отсутствию достаточно интенсивных пассажирских потоков. Бетакоронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – MiddleEastrespiratorysyndromecoronavirus) (подрод *Merbecovirus*) стал причиной ряда опасных эпидемических вспышек, в том числе – завозных [8, 9]. В 2020 г. SARS-CoV-2 (подрод *Sarbecovirus*) вызвал пандемию, продлившуюся до 2023 г. [1, 4, 7].

### **Цель исследования**

Анализ мутаций S-белка в образцах вируса SARS-CoV-2, выделенных в Приморском крае в 2020-2024 гг., и выявление регионального паттерна мутаций.

### **Материалы и методы**

Изоляция штаммов SARS-CoV-2 проводилась из ОТ-ПЦР-РВ-положительных образцов назофарингеальных смывов от лиц, проживавших на территории Приморского края с клинически подтвержденным диагнозом COVID-19. Были исследованы биологические свойства 16 штаммов SARS-CoV-2, относящихся к различным геновариантам вируса (цитопатогенная активность, бляшкообразующие свойства, титры вируса, относительный уровень вирусной РНК в образцах каждого штамма). Полное геномное секвенирование образцов осуществлялось на приборе Oxford Nanopore MinION по описанной ранее методике [5].

Типирование генетических последовательностей, сравнительный анализ и выявление мутаций проводили с помощью сервиса Nextclade [13] и программного пакета Unipro UGENEver. 46 [15]. Мутации, характерные для данных генетических линий, были взяты с сервиса Outbreak.info [14].

### **Результаты и обсуждение**

Геном вируса SARS-CoV-2 кодирует более 30 различных белков, каждый из которых с течением времени подвергается мутациям [10, 12]. Данные мутации могут быть как характерными для отдельных геновариантов и генетических линий, так и нетипичными, редкими [19, 20]. Мониторинг нетипичных мутаций потенциально позволяет проследить движение возбудителя инфекции в пределах региона, страны или даже всего мира.

В исследованных штаммах у представителей геноварианта Wuhan вируса SARS-CoV-2 в Приморском крае наблюдалось относительное разнообразие индивидуальных мутаций в S-белке, что характерно для стадии эпидемического преобразования популяции вируса. Наибольшее количество индивидуальных мутаций наблюдается у штаммов R-4016 (линия B.1.1) и R-T37 (линия B.1.1.485). Для геновариантов Delta и Omicron наблюдалось относительное единообразие даже по нетипичным мутациям, что характерно для фазы эпидемического распространения вируса.

Региональный паттерн мутаций в Приморском крае характеризуют замена G142D и делеции E156Δ и F157Δ у представителей геноварианта Delta и делеции L24Δ, H69Δ, V70Δ в сочетании с отсутствием характерных мутаций Q183E, G252V, V83A и Y144Δ у линий Omicron XBB.x. Данные мутации, предположительно снижают вирулентность исследованных штаммов [16-18].

### **Литература**

1. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. и др. Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе – связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта // Якутский медицинский журнал. – 2020. - № 2. – С. 44-47.
2. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжёлых осложнений // Пульмонология. Приложение. – 2010. - № 1. – С. 9-14.
3. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Первый опыт применения препарата Ингавирин при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А / H1N1 // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 11. – С. 83-86.
4. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методическое пособие. -М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. - 71 с.
5. Попова А.Ю., Щелканов М.Ю., Крылова Н.В. и др. Генотипический портрет SARS-CoV-2 на территории Приморского края в период пандемии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101, № 1. – С. 19-35.
6. Пульмонология. Национальное руководство / Ред.: А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 800 с.
7. Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19 / В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 11-53.
8. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. - № 2. – С. 94-98.
9. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. - № 3. – С. 89-93.
10. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421-445.

11. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // *Лечащий врач*. – 2013. - № 10. – С. 49-54.
12. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales:Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет*. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221-246.
13. Aksamentov I., Roemer C., Hodcroft E.B., Neher R.A. Nextclade: clade assignment, mutation calling and quality control for viral genomes // *J. Open Source Soft.* – 2021. – V. 6, N 67. – P. 3773.
14. Gangavarapu K., Latif A.A., Mullen J.L., et al. Outbreak.info genomic reports: scalable and dynamic surveillance of SARS-CoV-2 variants and mutations // *Nat. Methods*. – 2023. – V. 20, N 4. – P. 512-522.
15. Rose R., Golosova O., Sukhomlinov D., et al. Flexible design of multiple metagenomics classification pipelines with UGENE // *Bioinformatics*. – 2019. – V. 35, N 11. – P. 1963-1965.
16. Suryadevara N., Shrihari S., Gilchuk P., et al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein // *Cell*. – 2021. – V. 184, N 9. – P. 2316-2331.
17. Tamura T., Ito J., Uriu K., et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants // *Nat. Commun.* – 2023. – V. 14, N 1. – P. 2800.
18. Wang Q., Iketani S., Li Z., et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants // *Cell*. – 2023. – V. 186, N 2. – P. 279-286.
19. Wu C.R., Yin W.C., Jiang Y., Xu H.E. Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19 // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2022. – V. 43, N 12. – P. 3021-3033.
20. Zhang Q., Xiang R., Huo S., et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy // *Signal Transduct. TargetTher.* – 2021. – V. 6, N 1. – P. 233.

**Сведения об ответственном авторе:**

**Белик Алексей Анатольевич** – к.б.н., научный сотрудник лаборатории респираторных инфекций ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; магистрант Института медицины наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия; тел. +7(984)149-88-10, e-mail: belik\_a\_a@mail.ru

---