

26. Shchelkanov M.Y., Sakhuriya I.B., Burunova V.V., et al. Dehydrogenase activity of infected cells and biological properties of HIV-1 variants // Biochemistry. 1999; 64: 431-436.
27. Zhang X., Wu S., Wu B., et al. SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance // Signal Transduct. Target Ther. 2021; 6(1): 430. DOI: 10.1038/s41392-021-00852-5
28. Zini G., d'Onofrio G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on peripheral blood cell morphology // Brit. J. Haemat. 2023; 200(4): 404-419. DOI: 10.1111/bjh.18489

Сведения об ответственном авторе:

Абрамова Светлана Алексеевна - м.н.с. лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; e-mail: svetochey99@mail.ru.

УДК: 575.28:578.834.1Coronavirus:(571.63)"2020/2024"

DOI: 10.62963/2073-2899-2025-50-74-76

ТИПИЧНЫЕ И МАЛОРАСПРОСТРАНЁННЫЕ МУТАЦИИ SARS-COV-2 В ПРИМОРСКОМ КРАЕ (2020-2024 ГГ.)

¹А.А. Белик, ^{1,2}Л.М. Семейкина, ¹Е.В. Персиянова, ¹М.Ф. Трофимова,
¹П.Г. Милованкин, ^{1,3}Ю.А. Белов, ¹Н.В. Крылова, ⁴С.П. Крыжановский,
^{1,3}М.Ю. Щелканов

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

² Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

³ Школа медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Российская Федерация

⁴ Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Российская Федерация

В НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора были секвенированы 1024 образца SARS-CoV-2, отобранных с 29.09.2020 по 20.12.2024 в Приморском крае. Полученные нуклеотидные последовательности были депонированы в российскую национальную базу молекулярно-генетических данных VGARus. Биоинформационный анализ указанных нуклеотидных последовательностей позволил классифицировать их как принадлежащие к 143 различным генетическим линиям Pango, из которых наиболее часто встречались B.1.1 (178 образцов), JN.1.7 (98) и AY.122 (67). В исследованных образцах были обнаружены как не только типичные, но и нехарактерные для своих генетических линий мутации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, B.1.1, JN.1.7, AY.122, мутации.

TYPICAL AND RARE MUTATIONS OF SARS-COV-2 IN PRIMORSKY KRAI (2020-2024)

¹A.A. Belik, ^{1,2}L.M. Semeikina, ¹E.V. Persiyanova, ¹M.F. Trofimova, ¹P.G. Milovankin,
¹Yu.A. Belov, ¹N.V. Krylova, ⁴S.P. Kryzhanovsky, ^{1,3}M.Yu. Shchelkanov

¹ G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation

² Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky krai, Vladivostok, Russian Federation

³ School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

1024 samples of SARS-CoV-2 collected from 29.09.2020 to 20.12.2024 in Primorsky krai were sequenced at the G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor. The obtained nucleotide sequences were deposited in the Russian national database of molecular genetic data VGARus. Bioinformatic analysis of these nucleotide sequences made it possible to classify them as belonging to 143 different Pango genetic lineages, of which B.1.1 (178 samples), JN.1.7 (98), and AY.122 (67) were the most common. In the studied samples mutations were found to be not only typical, but also uncharacteristic for their genetic lines.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, B.1.1, JN.1.7, AY.122, mutations.

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*), этиологически связанный с COVID-19 [9, 13], вызвал первую документированную пандемию коронавирусного заболевания в истории человечества [2, 8]: в прошлом веке коронавирусы считались серьёзной эпизоотологической проблемой, но их эпидемиологический потенциал казался незначительным [8]; в «доковидную» эпоху в начале нынешнего века связанные с коронавирусами эпидемии не перерастали в пандемии [5-7]. Природным резервуаром SARS-CoV-2 являются летучие мыши (Chiroptera), формирующие второй по численности – после грызунов (Rodentia) – отряд млекопитающих и обладающие целым рядом уникальных морфо-функциональных особенностей [4, 10-12].

Мутации как в структурных, так и в неструктурных белках SARS-CoV-2 являются основой для формирования новых генетических линий и потенциально способны существенно изменить его биологические (включая антигенные) свойства, что делает молекулярно-генетический мониторинг и биоинформационный анализ генома этого вируса критически важным для общественного здравоохранения [1, 3, 15, 20].

Материалы и методы

Назофарингеальные смывы для проведения ПЦР-тестирования и получения вирусных штаммов отбирали у лиц, проживавших на территории Приморского края (ПК). Образцы отбирались у пациентов с клинически подтвержденным диагнозом COVID-19. Полногеномное секвенирование образцов осуществлялось на приборе Oxford Nanopore MinION по описанной ранее методике [15]. Типирование генетических последовательностей, сравнительный анализ и выявление мутаций проводили с помощью сервисов Nextclade и Unipro UGENE ver. 46. Мутации, характерные для данных генетических линий, были верифицированы с помощью сервиса Outbreak.info [17].

Результаты и обсуждение

У представителей генетической линии B.1.1, доминировавшей с начала пандемии до мая 2021 г. были обнаружены все характерные для данной линии замены: D614G в S-белке; R203K и G204R в нуклеокапсиде; P314L в пролипротеине 1b. Однако среди представителей данной линии из Приморского края также были обнаружены и мутации, нетипичные для этой линии в S-белке (M153T 34%, N679K 48%); нуклеокапсиде (M234I 30%); полипротеине 1b (P1095S 40%, R30H 41%).

Мутация S:M153T нетипична для генетической линии B.1.1, но типична для B.1.1.397 [19]. Чаще всего она обнаруживается среди российских изолятов, и является редкой для других стран, включая Казахстан и Монголию [17]. Хотя влияние замены S:M153T на антигенные свойства неизвестно, S:153 является частью петли N3, входящей в состав N-концевого домена NTD (N-terminal domain), который модулирует антигенные свойства вируса: было показано, что близлежащие участки, включая S:152, связывают моноклональное антитело 4A8 с высокой нейтрализующей активностью [16].

Мутация S:N679K расположена в районе ключевого сайта O-гликозилирования, что влияет на снижение репликации вируса *in vitro* и контагиозность *in vivo*. Мутант N679K содержит меньшее количество S-белка в очищенных вирионах по сравнению с вирионами дикого типа.

У представителей AY.122, доминировавшей с мая 2021 г. по январь 2022 г. были обнаружены все характерные для данной линии замены: T19R, G142D (встречаемость 61%), E156G, DEL157/158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N в S-белке, R203K, D63G, R203M, G215C, D377Y в белке нуклеокапсида, K261N, A1306S, P2046L, P2287S, V2930L, T3255I, T3646A в полипротеине ORF1a, P314L, G662S, P1000L, A1918V в пролипротеине 1b, P45L (63%), V82A, T120I в p7a, T40I в белке p7b и DEL119/120 p8. Однако среди представителей данной линии из Приморского края также были обнаружены и мутации с нетипично высокой встречаемостью в S-белке (G142D 97%), p7a (P45L 94%). Было показано, что S:G142D изменяет связывание антител с NTD [18], а p7a:P45L приводит к нестабильности этого белка и снижению его функциональной активности, что проявляется в ослаблении симптомов заболевания по сравнению с вариантом коронавируса без мутации [14]. Мутация p7a:P45L линии Delta стала доминирующей в России. Также она была обнаружена в изолятах из Индии и в образцах Omicron из Южной Африки.

У представителей генетической линии JN.1.7, преобладавшей в феврале-апреле 2024 г., были обнаружены все 94 характерные для данной линии мутации. Однако среди представителей JN.1.7 из Приморского края были обнаружены нетипичные мутации в S-белке (F157S 79%, R158G 3%, L216F 23%, S939F 47%, P1143L 56%, 16:MPLF 100%); полипротеине 1a (L3201F 80%, A211D 16%, S135R 23%).

Заключение

Обнаруженные мутации способны так повышать, так и снижать репликативный потенциал SARS-CoV-2, а их региональная представленность может говорить о формировании местных субпопуляций.

Литература

1. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II. Динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99(4): 381-396. DOI: 10.36233/0372-9311-295
2. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020; 71 с.
3. 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; 101(1): 19-35. DOI: 10.36233/0372-9311-497
4. Щелканов Е.М. Электризационная гипотеза отсутствия вшей (*Anoplura* Leach, 1815) у рукокрылых (*Chiroptera* Blumenbach, 1779) // Юг России: экология, развитие. 2021; 16(2): 6-16. DOI: 10.18470/1992-1098-2021-2-6-16
5. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (*Nidovirales*, *Coronaviridae*): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013; 10: 49-54.
6. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; (2): 94-98.
7. 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): 89-93.
8. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (*Nidovirales*: *Coronaviridae*) // Инфекция и иммунитет. 2020; 10(2): 221-246. DOI: 10.15789/2220-7619-NOI-1412
9. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020; 10(3): 421-445. DOI: 10.15789/2220-7619-SEC-1473
10. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Любченко Е.Н. и др. Рукокрылые: общая характеристика отряда. Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2021; 130 с. DOI: 10.24866/7444-5119-6
11. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Насекомые-эктопаразиты рукокрылых. Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2022; 242 с. DOI: 10.24866/7444-5404-3
12. Щелканов М.Ю., Татонова Ю.В., Табакаева Т.В. и др. Эндопаразиты рукокрылых: нематоды. Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2023; 112 с. DOI: 10.61726/5457.2024.48.27.001
13. Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19 // В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; 11-53.
14. Abdullaev A., Abdurakhimov A., Mirakbarova Z., et al. Genome sequence diversity of SARS-CoV-2 obtained from clinical samples in Uzbekistan // PLOS ONE. 2022; 17(6): e0270314. DOI: 10.1371/journal.pone.0270314
15. Chen S., Huang Z., Guo Y., et al. Evolving spike mutations in SARS-CoV-2 Omicron variants facilitate evasion from breakthrough infection-acquired antibodies // Cell Discov. 2023; 9: 86. DOI: 10.1038/s41421-023-00584-6
16. Chi X., Yan R., Zhang J., et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2 // Science. 2020; 369(6504): 650-655. DOI: 10.1126/science.abc6952
17. 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; 20(4): 512-522. DOI: 10.1038/s41592-023-01769-3
18. Klinakis A., Cournia Z., Rampias T. N-terminal domain mutations of the spike protein are structurally implicated in epitope recognition in emerging SARS-CoV-2 strains // Comput. Struct. Biotechnol. J. 2021; 5556-5567. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.10.004
19. Klink G.V., Safina K.R., Garushyants S.K., et al. Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia before April 2021 // PLoS One. 2022; 17(7): e0270717. DOI: 10.1371/journal.pone.0270717
20. Wang R., Chen J., Hozumi Y., et al. Emerging vaccine-breakthrough SARS-CoV-2 variants // ACS Infect. Dis. 2022; 8(3): 546-556. DOI: 10.1021/acsinfectdis.1c00557

Сведения об ответственном авторе:

Белик Алексей Анатольевич, к.б.н., н.с. лаборатории респираторных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; e-mail: belik_a_a@mail.ru.