

В.І. Задорожна

МОЛЕКУЛЯРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ SARS-COV-2

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

У світі вже другий рік продовжується безпрецедентна пандемія емерджентної інфекції COVID-19. Початкові дані щодо швидкості еволюції її збудника SARS-CoV-2 давали підстави вважати, що вірус має низькі показники мутації, але його геном схильний до рекомбінацій, інсерцій і делецій, як це характерно для інших коронавірусів.

Протягом останнього часу з'являється все більше повідомлень про утворення нових варіантів вірусу за рахунок адаптивних мутацій у регіоні протеїну S. Це підвищує ризики інтенсивності передачі збудника, впливу на клінічний перебіг хвороби та зниження ефективності сучасних інноваційних вакцин. З'явилися британський, бразильський, північно-африканський варіанти SARS-CoV-2 (відповідно VOC 202012/01, P.1 та 501Y.V2) та інші, виявлені сприйнятливості до нового вірусу деяких видів тварин, інфікування норок від людини та наступне повернення вірусу в людську популяцію. Це свідчить про подальше укорінення вірусу в людській популяції, а також про несталість і продовження формування нової паразитарної системи на сучасному етапі.

Ураховуючи продовження COVID-19-пандемії у світі та складну епідемічну ситуацію з цією інфекцією в Україні, необхідним є постійний молекулярно-епідеміологічний моніторинг циркуляції нового вірусу SARS-CoV-2 як серед людей, так і тварин. Він повинен стати невід'ємною складовою в загальній інфраструктурі, яка спрямована на протидію цій інфекції.

Непередбачувані еволюційні зміни вірусу в процесі його адаптації до нових видових хазяїв при формуванні нової паразитарної системи не дозволяють зробити чіткі прогнози щодо вираженої сезонності цієї інфекції найближчим часом і здатності належним чином контролювати епідемічний процес засобами специфічної профілактики.

Ключові слова: пандемія, COVID-19, SARS-CoV-2, мутації, молекулярно-епідеміологічні дослідження.

Пандемія COVID-19, що була оголошена ВООЗ 11 березня і яка етіологічно пов'язана з новим для людства коронавірусом SARS-CoV-2, продовжує стрімко розши-

рювати свої масштаби. Її збудник отримав свою назву на підставі того, що, як і вірус SARS, викликає тяжкий гострий респіраторний синдром, але з набагато нижчою летальністю. На момент оголошення пандемії випадки цієї інфекції були зареєстровані в 114 країнах світу, а їх кількість перевищувала 118 тис., зокрема понад 4 тис. летальних. На 18.02.2021 р. пандемія розповсюдилася на 218 країн, а кількість випадків становила 110 526 961, із них летальних – 2 442 989 [1], тобто зазначені показники збільшилися в понад 900 та 610 разів відповідно. Частка пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 становить 1,4 % від загальної кількості людей на Планеті, а в Україні – 3 %. І з кожним днем ці показники стрімко збільшуються. З одного боку, вражають масштаби пандемії, з другого – сприйнятливості людей до цієї інфекції продовжує залишатися високою, незважаючи на невідповідність даних офіційної статистики реальній розповсюдженості інфекції (офіційні дані значно занижені) та розпочату в окремих країнах вакцинацію. А ураховуючи достатньо швидку мінливість збудника, якій на початку пандемії не надавали належного значення, у вірусу є високий потенціал подальшого укорінення в людській популяції з формуванням паразитарної системи з ресурсом до подальшого розвитку та видовим розширенням резервуарів збудника. Небачена за масштабами пандемія та ті заходи глобального масштабу (протиепідемічні, економічні, соціальні, гуманітарні тощо), які натепер спрямовані на боротьбу з нею, призвели до ситуації, яку відомий український вчений, академік НАН і НАМН України Сергій Васильович Комісаренко назвав світовою коронавірусною кризою [2].

SARS-CoV-2 є сьомим коронавірусом людини та третім емерджентним коронавірусом (після SARS-CoV та MERS-CoV). Він належить до підроду *Sarbecovirus* роду *Betacoronavirus* родини *Coronaviridae*. Крім коронавірусів людини, до цієї родини входять велика кількість вірусів птахів і тварин. Коронавіруси є одноланцюговими РНК(+) вірусами, навколо нуклеокапсиду яких знаходиться білкова мембрана зі зовнішньою оболонкою, що містить ліпіди (мал. 1). На ній розташовані глікопротеїнові шипи (протеїн S або білок Spike), які нагадують корону та забезпечують з'єднання вірусу з рецепторами

клітин хазяїна. Структура SARS-CoV віріону та організація його геному (ізолят Wuhan-Hu-1, GenBank Acc MN908947) наведені відповідно на мал. 1 і 2 [3].

Хоча вже виникла нова паразитарна система, яка складається із взаємовідносин між людською популяцією і популяцією вірусу SARS-CoV-2, формування цих взаємовідносин ще не закінчилося. Зусилля вчених світу спрямовані на отримання засобів специфічного лікування та профілактики цієї хвороби. У вірусу за рахунок майже необмеженої сприйнятливості населення Планети та швидкої передачі від людини до людини є високий потенціал до генетичних мутацій, що теоретично підвищує ризики його генетичних змін, зокрема пов'язаних із геном, що кодує протективний S-антиген. Ситуація ускладнюється повідомленнями про сприйнятливості до SARS-CoV-2 окремих видів тварин, які можуть стати додатковим резервуаром вірусу, де він також здатний циркулювати та змінюватися. Широка і швидка циркуляція вірусу призводить до поступового накопичення певних мутацій, що й обумовлює надалі формування кладів вірусу, тобто їх генетичного різноманіття. Однак нейтральні мутації від адаптивних (які спрощують існування вірусу як виду у новій для нього популяції) не завжди можна вчасно диференціювати.

Теперішні можливості секвенування вірусів дозволяють досліджувати геноми нового збудника набагато ефективніше порівняно з тим періодом, коли з'явився вірус SARS (2002 р.). Уже на початку січня 2020 р. у Китаї були отримані повні та часткові послідовності геному SARS-CoV-2, виділених від 9 захворілих на нову коронавірусну інфекцію [4]. На 21 вересня 2020 р. у репозитарії Глобальної ініціативи щодо обміну всіма

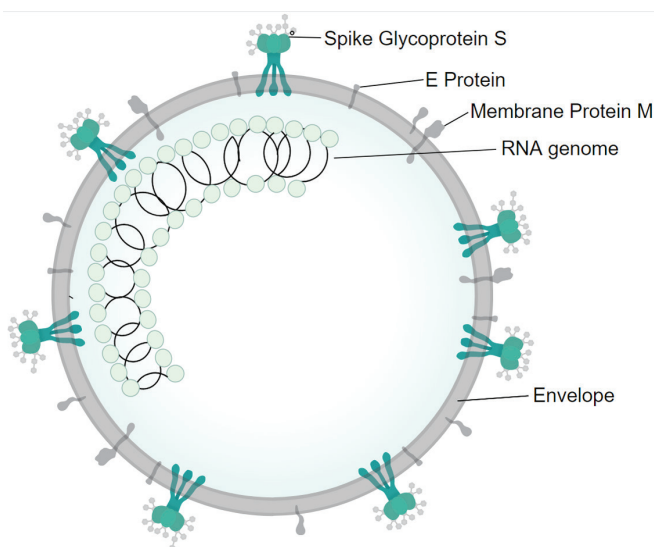
даними про грип (Global Initiative on Sharing All Influenza Data – GISAID) зберігалася інформація про понад 70 000 повних послідовностей геномів цього вірусу [5].

Метою роботи було простежити еволюцію нового коронавірусу, оцінити молекулярно-епідеміологічні особливості SARS-CoV-2 та потенційні ризики його мутацій на підставі існуючих даних.

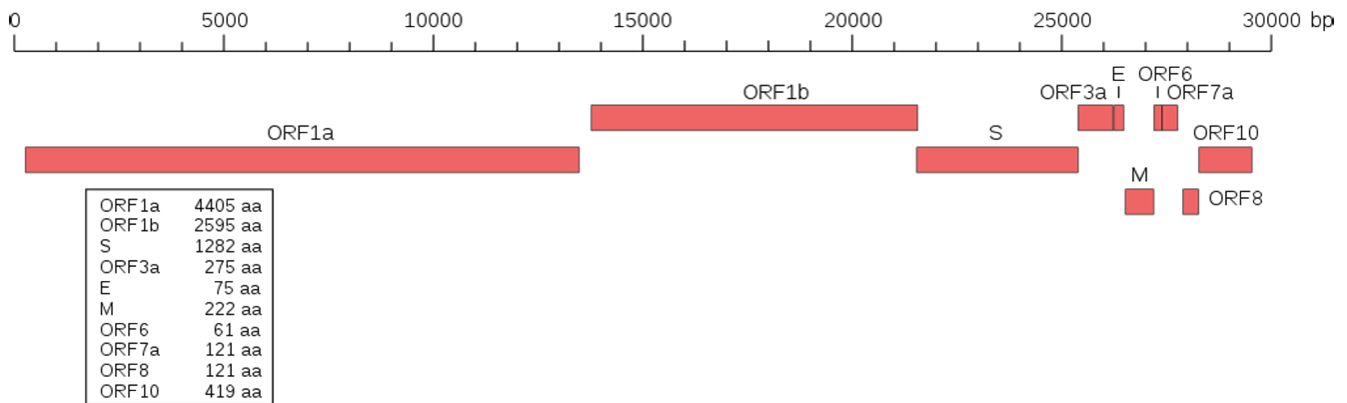
Оглядаючись на події, пов'язані з пандемією COVID-19, свідками яких людство є вже понад рік, усе частіше як вчені, так і практики приходять до висновку про невід'ємну складову молекулярно-епідеміологічних досліджень у загальній інфраструктурі, яка спрямована на протидію інфекційним хворобам. У США на цьому наголошують такі причетні до цієї проблеми інституції, як Committee on Data Needs to Monitor the Evolution of SARS-CoV-2; Board on Health Sciences Policy; Health and Medicine Division; Board on Life Sciences; Division on Earth and Life Studies; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine [6].

За результатами секвенування геномів вірусу SARS-CoV-2, отриманих від 5 пацієнтів на початку епідемії в Китаї, було показано їх генетичну спорідненість із вірусом SARS-CoV на 79,6 % [7]. Ідентичність вірусу SARS-CoV-2 на рівні всього геному з коронавірусом RaTG13 кажанів виду *Rhinolophus affinis*, виявленим у провінції Юньнань у 2013 р., становила 96 %. Парний аналіз білкової послідовності 7 консервативних неструктурних білкових доменів показав, що цей вірус належить до різновидів коронавірусів SARS-CoV і має той же рецептор входу в клітину – ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2), що і SARS-CoV. Тісна спорідненість між SARS-CoV та SARS-CoV-2 може означати подібне еволюційне походження [8]. Однак менший показник ефективного кодового числа (ENC) та супресія динуклеотидів CpG у геномах SARS-CoV-2 порівняно із SARS-CoV та MERS-CoV може свідчити про краще пристосування до хазяїна та вищий пандемічний потенціал. Інші дослідження були спрямовані на пошук можливих рекомбінацій всередині підроду *Sarbecovirus*, які могли привести до появи нового збудника, показали, що, незважаючи на достатньо близьку генетичну спорідненість між SARS-CoV-2 та RaTG13, демонструє дискордантну кластеризацію з нуклеотидними послідовностями Bat_SARS-подібних коронавірусів [9].

Також було повідомлено про спорідненість SARS-CoV-2 із новим коронавірусом RmYN02 кажанів виду *Rhinolophus malayanus*, який був виявлений також у провінції Юньнань протягом травня - жовтня 2019 р. [10]. Ідентичність нуклеотидів при аналізі повних геномів цих вірусів становила 93,3 %, а за геном 1ab – 97,2 %. У той же час, виявлено низьку ідентичність послідовності (61,3 %) у рецептор-зв'язуючому домені RmYN02, що



Мал. 1. Структура SARS-CoV віріону [3].



Мал. 2. Організація геному коронавірусу SARS-CoV-2 (ізолят Wuhan-Hu-1, GenBank Acc MN908947) [3].

свідчить про те, що він не може зв'язуватися з ACE2. Наведені дані вказують на те, що віруси RaTG13 та RmYN02 не є прямими родоначальниками пандемічного вірусу SARS-CoV-2, але чітко доводять, що SARS-CoV-2 має походження від коронавірусів кажанів [11].

Проміжного хазяїна, який відповідав би за міжвидову передачу SARS-CoV-2 до людини (наприклад, як пальмові цибати для SARS-CoV), не встановлено. Певний час підозра падала на малазійських панголінів (*Manis javanica*). Було показано дуже високу схожість послідовностей у рецептор-зв'язуючому домені (RBD) SARS-CoV-2 та коронавірусів лінії Гуандун панголіну (подібність амінокислот складала 97,4 %), хоча SARS-CoV-2 у решті вірусного геному найбільш тісно пов'язаний з коронавірусом кажанів RaTG13 [12]. Однак у всіх коронавірусів панголінів, ідентифікованих на сьогодні, відсутня вставка багатоосновного (фуриноподібного) сайту розщеплення S1/S2 в шипоподібному білку, яка відрізняє SARS-CoV-2 людини від споріднених бета-коронавірусів (включаючи RaTG13) і яка могла сприяти виникненню і швидкому поширенню SARS-CoV-2 серед людей. Доцільність розглядати панголінів, як проміжних хазяїв для SARS-CoV-2, була спростована й іншими роботами [13, 14]. Загалом інформація про коронавіруси тварин може покращити наше пізнання SARS-CoV-2 і, відповідно, сприяти розробці ефективних стратегій контролю та профілактики COVID-19 [15].

Початкові дані свідчили про те, що вірус має низькі показники мутації, але його великий геном може сприяти рекомбінації, інсерціям і делеціям, як це характерно для інших коронавірусів [16]. Вчені з Генетичного інституту Університетського лондонського коледжу (UCL Genetics Institute, University College London) за результатами порівняння 46 723 геномів SARS-CoV-2, виділених в різних країнах світу, оцінили частоту мутацій як

$9,8 \times 10^{-4}$ заміщень на сайт на рік, що узгоджувалося з результатами інших досліджень як SARS-CoV-2, так і інших коронавірусів [5]. Такий показник, характерний для коронавірусів, є досить низьким порівняно з іншими позитивними одноланцюговими РНК-вірусами, які не мають механізму корекції мутацій. Автори не виявили будь-які гомоплазії, що спостерігаються на сьогодні у SARS-CoV-2, які б були суттєво пов'язані зі збільшенням передачі вірусу. У той же час, повторювані мутації, що визначаються в циркулюючих вірусах, скоріш за все, є еволюційно нейтральними і в основному індуковані імунною системою людини внаслідок редагування РНК, а не є ознаками подальшої адаптації вірусу до людської популяції. В інших дослідженнях за результатами філогенетичного аналізу було оцінено час, який минув від останнього загального предку SARS-CoV-2 і який припадав на 22-24 листопада 2019 р., та швидкість еволюції SARS-CoV-2, яка становила від $1,19$ до $1,31 \times 10^{-3}$ заміщень на сайт на рік [14].

При аналізі нуклеотидних послідовностей 348 вірусів SARS-CoV-2, визначених у Швеції з 7 лютого по 14 травня 2020 р., виявлено 14 варіантів сайтів, частота яких у популяції була $\geq 5\%$ [17]. Серед них заміщення D936Y у білку S пройшло позитивний відбір, і мутаційні профілі з цієї мутацією з часом стали домінуючими, поширившись із Стокгольма до інших регіонів Швеції. Філогенетичний аналіз показав, що SARS-CoV-2 міг з'явитися в Швеції 27 грудня 2019 р., а передача серед населення розпочалася 1 лютого зі швидкістю зміни вірусу $1,5425 \times 10^{-3}$ заміщень на рік.

Несинонімічні мутації протягом декілька місяців були виявлені у вірусів SARS-CoV-2, виділених у різних регіонах світу [18]. Найбільше значення мають зміни амінокислот у протеїні S, потім – у поліпротеїнах ORF1a/ORF1ab. Передбачають, що мутація D614G у протеїні

S та P4715L – у RdRp є важливою детермінантою еволюції цього вірусу з моменту його появи. Мутації P4715L у RdRp, G251V – у ORF3a та S1498F – у Nsp3 пов'язані із втратою епітопу, що може впливати на патогенез за рахунок варіантів, що уникають антитіл. Філогенетично розрізняють віруси із Китаю та більшої частини Азії, визначені на початку епідемії, та більш пізні еволюційно змінені варіанти з Європи та Америки. Встановлено, що останні переважають у всьому світі із втратою епітопів його білків. Це має значення для передачі SARS-CoV-2, патогенезу та імунних реакцій. Як показали дослідження, проведені в Британії, визначення РНК SARS-CoV-2 у стічних водах можна використовувати не тільки для оцінки інтенсивності його циркуляції серед населення, але й для моніторингу генетичних змін вірусу та завозу вірусу, оскільки нуклеотидні послідовності РНК, визначені в стічних водах, збігаються з тими, що визначаються в клінічних зразках [19]. Ці дослідження також підтвердили поширення варіанту вірусу з мутацією G614 у протеїні S як пандемічного варіанту. Є повідомлення про визначення цього варіанту вірусу в Індонезії [20]. В експерименті було показано підвищення трансдукції при D614G у 1,3-2,4 разу в культурах клітин Сасо-2 і Calu-3, які експресують ендogenous ACE2, та в 1,5-7,7 разу – у A549ACE2 і Huh7.5ACE2, в яких спостерігається над-експресія ACE2 [21]. При цьому при мінімальній різниці у зв'язуванні з рецептором ACE2 варіант G614 виявився більш стійким до протеолітичного розщеплення в клітинах людини, що дає підставу передбачати його підвищену трансдукцію. У той же час, за результатами структурного аналізу із залученням методів штучного інтелекту було зроблено припущення про значення мутації D614G, яке суперечить попереднім даним, а саме, що ця мутація, ймовірно, зменшила передачу, а подальша мутація Pro323Leu в РНК-залежній РНК-полімеразі призвела до стрімкого розповсюдження вірусу [22].

Саме поліосновний мотив, виявлений у сайті розщеплення протеїну S, розширює клітинний тропізм і передачу вірусу. В експерименті показано формування у процесі культивування вірусу SARS-CoV-2 на клітинах Vero його варіантів із мутаціями в сайті розщеплення білка S, які призводять до неефективного протеолітичного розщеплення [23]. Варіанти вірусу з мутацією гена S генерували менші бляшки і виявляли більш обмежений діапазон клітинного тропізму порівняно зі штамом дикого типу. Ці зміни обумовлені їхньою неможливістю використовувати шлях входу за рахунок прямого злиття, опосередкованого трансмембранною сериновою протеазою типу 2 хазяїна (TMPRSS2). Такі віруси швидко з'являлися і ставали домінуючими варіантами в клітинах з дефіцитом TMPRSS2, включаючи Vero. Авторі під-

креслюють, що поліосновний мотив сайту розщеплення білка S є тим критичним фактором, що забезпечує клітинний тропізм SARS-CoV-2, та попереджують про ризики виникнення мутацій гена S у штамів вірусів, що культивуються на клітинних культурах.

За результатами секвенування повного гену S SARS-CoV-2 від 18 пацієнтів (10 з легким та 8 з тяжким ступенем COVID-19) виявлено, що вірус накопичує делеції дуже близько до місця розщеплення S1/S2 (PRRAR/S), генеруючи структурний шифт із появою стоп-кодону [16]. Ці делеції були виявлені у невеликого відсотка квазі-видів вірусу (2,2 %) у зразках від усіх пацієнтів з легким ступенем COVID-19 і лише у половини – з тяжким. Показано, що вірус може продукувати вільний білок S1 із подальшою його циркуляцією в організмі. Припускають, що в процесі адаптації вірусу до людської популяції вільний білок S1 може конкурувати з вірусними частками за рецептор ACE2, тим самим зменшуючи ступінь тяжкості інфекції та пошкодження тканин, при цьому не втрачаючи можливості подальшої передачі.

Виявлено 11 унікальних мутацій у вірусних ізолятів SARS-CoV-2 з Туреччини [24]. 9 із них спричиняють структурні зміни в протеїні S та регіонах nsp2, nsp3, nsp4 і nsp12. Авторі зазначають, що вони можуть мати значні функціональні наслідки, які потребують вивчення у контексті створення вакцин і терапевтичних втручань. Крім того, за результатами філогенетичного аналізу, було виявлено безліч незалежних джерел завозу SARS-CoV-2 до Туреччини та тісний їх зв'язок з ізолятами із Саудівської Аравії.

Геномний моніторинг SARS-CoV-2, який був швидко впроваджений у Португалії Національним інститутом охорони здоров'я у співпраці із загальнодержавним консорціумом з понад 50 лікарень/лабораторій, дозволив виявити і відстежити геотемпоральне поширення варіанта вірусу з мутацією D839Y у пептиді злиття S, який відіграє ключову роль в інфекційності вірусу [25]. Передбачають, що цей варіант вірусу був імпортований з Італії в середині-кінці лютого і широко розповсюдився в Північному та Центральному регіонах Португалії, де до кінця квітня, становив відповідно 22 та 59 % від виявлених вірусів. Частка його зростання відбувалася зі швидкістю 12,1 % кожні 3 дні і стала причиною 24,8 % усіх випадків COVID-19 у Португалії за цей період. Такі результати дозволили авторам говорити про суперрозповсюдження вірусу з мутацією D839Y. Цей варіант вірусу був виявлений у 13 країнах на 4 континентах, що підтверджує необхідність ретельного подальшого моніторингу мутацій в S-протеїні з функціональним їх аналізом.

Два штами SARS-CoV-2, ізольовані з одного клінічного зразка матеріалу, відрізнялися за наявністю в одно-

го з них делеції 12 пар нуклеотидів у гені E [26]. Хоча штамми не відрізнялися за титром вірусу та інфекційністю, концентрація S-протеїну у вірусній культурі була значно вищою у штаму, що мав делецію. При використанні в експерименті цих інактивованих вірусів для вакцинації мишей, вірус із делецією викликав вищі титри IgG та нейтралізуючих антитіл, тобто зазначена делеція мала значення для імуногенності.

Протягом перших 4 міс. пандемії COVID-19 було виявлено понад 250 мутацій нуклеотидів у регіоні ORF1ab SARS-CoV-2, виділених від людей з різних частин земної кулі [27]. Аналіз ORF1a та ORF1b порівняно з першим ізолятом (штам Ухань) показав, що більшість мутацій нуклеотидів була пов'язана із заміною азотистих основ цитозину (C) на урацил (U). Швидкість переходів синонімічних C в U виявилася значно вищою, ніж несинонімічних. Додаткові дослідження тенденції заміщення нуклеотидів у 49 видів коронавірусів показали, що, на відміну від інших мутацій нуклеотидів, мутаційний U-пресинг, спричинений дезамінуванням цитозину і який здебільшого виникає під час реплікації РНК(+) ланцюга, а також трансляції, не може бути виправлений за допомогою механізму корекції коронавірусів. Ці дані повинні враховуватися при розробці вакцин і нуклеозидних аналогів для лікування COVID-19 та інших коронавірусних інфекцій. В інших дослідженнях, спрямованих на вивчення ранніх механізмів еволюції вірусу в новій паразитарній системі, при порівнянні послідовностей геному 985 SARS-CoV-2 виявилось, що заміни C → U лежали в основі майже половини амінокислотних відмінностей між варіантами вірусу і відбувалися переважно в контексті фланкуючих послідовностей 5 'U / A і 3' U / A [28]. Припускають, що більша частина змін послідовностей геномів SARS-CoV-2 та інших коронавірусів (SARS-CoV і MERS-CoV на відміну від HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E та HCoV-NKU1) не має адаптивного значення для вірусів, не є нейтральними і еволюційно значущими, а може бути викликана процесом редагування з боку дії антивірусного механізму хазяїна. Загалом досліджувані варіанти вірусу показали в середньому від 5,5 до 9,5 нуклеотидних відмінностей один від одного, що відповідає швидкості мутацій із середньою частотою 3×10^{-4} замін на сайт у рік.

На підставі генетичного аналізу штамів SARS-CoV-2 від 3 пацієнтів із північної Італії, виділених під час ранньої епідемії, було зроблено припущення, що вірус SARS-CoV-2 потрапив на північ Італії між другою половиною січня та початком лютого 2020 р., тобто за кілька тижнів до того, як був ідентифікований перший італійський випадок COVID-19 [29]. Незважаючи на те, що проби були відібрані в одному регіоні і в один день, геноми вірусів мали ряд різних, головним чином сино-

німічних заміщень. Особливо відрізнявся вірус від пацієнта, який проживав поблизу муніципалітету, де було зафіксовано найбільшу кількість випадків. Він мав високий ступінь геномної неоднорідності, що свідчить про значні генетичні відхилення. Показано, що ізоляти SARS-CoV-2 від хворих на півночі Італії, та ті, що були виділені від інших європейських та латиноамериканських пацієнтів, які повідомляли про контакти з Італією, тісно пов'язані із штамом, виділеним під час перших європейських спалахів, що спостерігалися в Баварії в кінці січня 2020 р. При цьому автори не виключають можливості багаторазового завозу вірусів у Німеччину та Італію з Китаю чи інших країн, вірус потрапив до Німеччини раніше, ніж до Італії.

Ураховуючи стрімке збільшення кількості секвенованих геномів SARS-CoV-2, для уніфікації підходів до їх філогенетичного аналізу запропоновано позначати ті варіанти вірусу, що визначаються протягом останнього місяця, як «активні»; ті, що спостерігалися від 1 до 3 місяців тому – «ті, що не спостерігаються»; ті, що не спостерігаються понад 3 місяців – «неактивні» [30]. У своїх дослідженнях автори виділяють 2 лінії вірусу – А (більш рання за походженням) і В. Представник лінії А (штам Wuhan / WH04 / 2020 (EPI_ISL_406801), визначений у зразку від 05.01.2020) відрізняється від відомих коронавірусів кажанів (RaTG13 і RmYN02) 2 нуклеотидними послідовностями в позиціях 8782 в ORF1ab і 28144 в ORF8. Раннім представником лінії В є штам Wuhan-Hu-1 (номер доступу в GenBank MN908947), який визначений у зразку, відібраному 26.12.2019. Припускають, що віруси цих ліній походять від одного предка. Було визначено 6 похідних від лінії А (А.1–А.6) і 81 – від В. Переважаючою у світі є лінія В.1, яка поділяється на понад 70 підліній. Епідемія в Італії була пов'язана з лініями В.1 та В.2 із подальшим їх розповсюдженням за рахунок мандрівників. Автори підкреслюють можливість рекомбінацій між коронавірусами. У такому випадку, якщо відбудеться подальша передача такого вірусу, відбудеться формування нової вірусної гілки від окремого загального предка.

Вивчення профілів мутацій та філогенетичної спорідненості штамів SARS-CoV-2, які циркулювали в Румунії протягом перших 2 місяців епідемії, показало, що всі вони належали до лінії В (підтипи В.1.5 та В.1.1) з різним розподілом підтипів між північними та південними регіонами [31]. Отримані дані показали, що епідемія в цій країні розпочалася із завезених випадків із європейських країн та подальшим місцевим розповсюдженням. Установлено зв'язок між вірусами, визначеними в північній Румунії та Іспанії, Австрії, Шотландії та Росії, у той час, як у південній частині країни віруси мали спорідненість з тими, що циркулювали в Швейцарії, Італії,

Франції та Туреччині. 1 штам мав мутацію в гені Nsp2, яка раніше не реєструвалася (K489E).

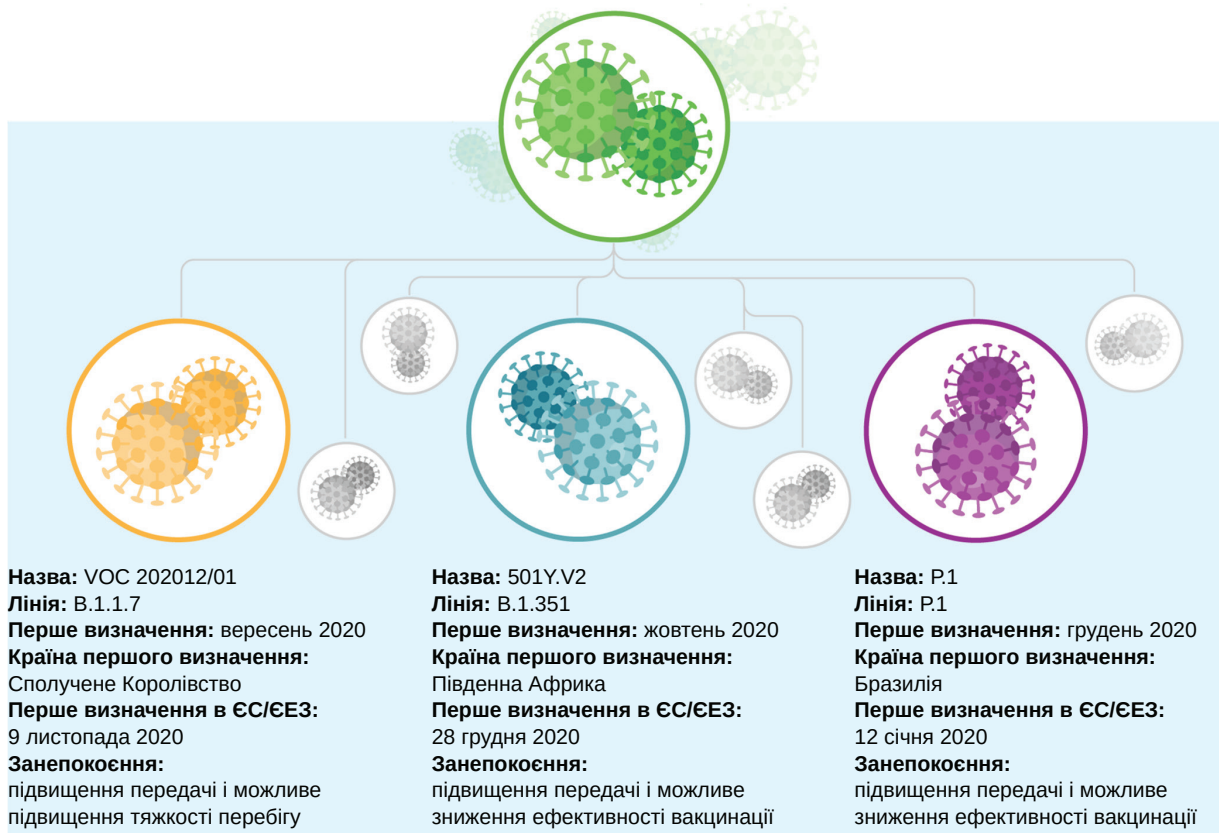
14.12.2020 Великобританія повідомила ВООЗ про виявлення нового варіанту SARS-CoV-2, який на тепер має назву VUI 202012/01 (Variant Under Investigation, year 2020, month 12, variant 01), тобто такий, який знаходиться в стадії вивчення [32]. Вірус із цією мутацією на тепер привертає увагу багатьох вчених світу [33-37]. Він належить до лінії B.1.1.7. На 13.12.2020 було визначено 1 108 випадків інфікування цим вірусом. За даними попереднього аналізу припускають, що цей вірус швидше поширюється. Його виявленню передувало неочікуване зростання захворюваності на COVID-19 у Південно-Східній Англії та визначення в 50 % захворілих протягом 5 жовтня – 13 грудня 2020 р. саме цього варіанту вірусу. Більшість випадків, етіологічно пов'язаних з VUI 202012/01 (VOC 202012/01), спостерігалася в осіб старше 60 років. Перший VUI 202012/01 був виявлений 20.09.2020 у м. Кент (Південно-Східна Англія). Вірус має 23 нуклеотидні заміни, що призвели до амінокислотних змін та 3 делецій, зокрема делеції 69-70, 144, мутації N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H. Деякі з них можуть впливати на швидкість передачі вірусу. Мутація N501Y призвела до заміни амінокислоти в межах 6 ключових залишків у RBD. Незалежно від Великобританії про аналогічну мутацію повідомили ще декілька країн, зокрема Південна Африка (45 випадків) та Австралія (37). При цьому ця мутація у Великобританії та Південній Африці виникла незалежно. За попередніми даними, інфікування вірусом VUI 202012/01 призводить до більшого вірусного навантаження у пацієнтів, що, ймовірно, обумовлює зростання швидкості його передачі. Репродуктивне число (R) збільшилося за даними ECDC на 0,4, а передача – на 70 %. У той же час, привертає увагу той факт, що значніше вірусне навантаження спостерігається на територіях поза межами Великого Лондону. Ця мутація продовжує викликати багато питань, особливо з урахуванням отриманих даних щодо збільшення взаємодії RBD протеїну S1 із ACE2 та зменшення – із антитілами STE90-C1 (більш ніж у 160 разів), а також нижчої презентації по більшості алелів головного комплексу гістосумісності класу II. Останнє свідчить не тільки про можливість зменшення зв'язування антитіл із RBD, але й про заважання їх утворенню, послаблюючи взаємодію між Т- і В-клітинами та допомагаючи вірусу уникнути імунної відповіді. Це потребує більш детальних досліджень за таких умов ефективності як специфічного природного імунітету, так і доступних на теперішній час вакцин. Ще одна мутація біологічного значення, а саме P681H, була виявлена в RBD. Також визначено вплив делеції в положенні 69/70 на ефективність деяких ПЛР-систем, які використовують цільовий

ген S. Однак у більшості ПЛР-систем як мішень використовується декілька генів, тому не очікується, що вплив цього варіанту вірусу на його діагностику буде значним. Станом на 30.12.2020 р. вірус, аналогічний штаму VUI-202012/01, був ідентифікований у 31 країні (у 5 із 6 регіонів ВООЗ). Вірус із мутацією N501Y, визначений в Південній Африці, отримав назву 501Y.V2, теж швидко витиснув із циркуляції в цій країні інші варіанти SARS-CoV-2, і його теж пов'язують із більшим вірусним навантаженням, а значить і з можливістю більшої швидкості його передачі.

Привертає увагу одна з робіт італійських дослідників про результати секвенування геномів 2 штамів SARS-CoV-2 (MB61-Aug та MB61-Nov), виявлених у пацієнта з персистенцією вірусу [38]. Штами належали до лінії B.1.1, перший мав 10 амінокислотних змін порівняно з ранніми італійськими штамми, другий – ще 3. Порівняно з еталонним штамом Wuhan обидва штамми мали 4 мутації та 1 делецію в протеїні S, із них 2 були локалізовані в RBD. Заміна N501T була виявлена в обох штаммах, що свідчить про той факт, що вірус із критичною мутацією амінокислотного залишку 501 уже циркулював на території Італії в серпні 2020 р. За результатами розрахунків можна було припустити, що вірус із цією мутацією міг циркулювати непоміченим до кінця вересня 2020 р., коли було повідомлено про швидке розповсюдження вірусу лінії B.1.1.7 із мутацією N501Y. На відміну від варіанту вірусу VUI 202012/01 штамми MB61 мали ще мутацію Q493K у RBD, що разом із N501T може вплинути на зв'язування вірусу з рецептором ACE2.

Новий варіант вірусу з'явився і в Бразилії. Його циркуляція була виявлена в грудні 2020 р. у Манаусі (штат Амазонас), де до того спостерігалася висока захворюваність на COVID-19 [39]. Нова вірусна лінія отримала назву P.1 і є похідною від B.1.1.28. Вірус має унікальний комплекс мутацій, зокрема E484K, K417T та N501Y. Цей варіант вірусу був ідентифікований у 42 % зразків від пацієнтів протягом 15-23 грудня 2020 р., і ні в одному – за весь попередній період. У подальшому вірус був завезений до Японії. Ці дані також є підставою підозрювати в усіх описаних випадках формування варіантів вірусу з мутацією N501Y та іншими загальними мутаціями, реалізацію конвергентних механізмів еволюції, спрямованих на підвищення трансмісивності та ризиків повторних захворювань.

На мал. 3 дана стисла характеристика трьох вище охарактеризованих варіантів вірусу SARS-CoV-2, які на тепер викликають найбільші побоювання щодо подальшого їх розповсюдження [40]. Виходячи з нової інформації, ризик поширення цих вірусів збільшений до високого/дуже високого, а варіанти реагування змінюються відповідно до поточної ситуації [41].



Мал. 3. Мутація SARS-CoV-2: поточні варіанти, що викликають занепокоєння [40].

Для розуміння впливу цих варіантів вірусу на їх передачу, клінічний перебіг хвороби та вибір тактики терапії і профілактики, зокрема й специфічної, потрібні подальші дослідження. Чим більше мутацій буде з'являтися у протеїні S, тим більшими будуть ризики щодо уникнення такими вірусами вже існуючих у людини нейтралізуючих антитіл.

Повідомлення про появу нових варіантів SARS-CoV-2 та попередніх результатів вивчення їх значення стали з'являтися все частіше. Це, значною мірою, пов'язано також із посиленням молекулярно-генетичного моніторингу. Один з таких штамів визначено у Фінляндії (Fin-796H) [42]. Попередні дані свідчать, що його еволюція не пов'язана з відомими вже варіантами вірусу. Передбачають, що він також має здатність до підвищеної передачі і впливу на зниження ефективності вакцин. Крім того, мутація спостерігається і в ділянці гену N, що може впливати на ідентифікацію вірусу існуючими ПЛР-тест-системами. Поки що походження і розповсюдженість цього варіанту вірусу невідомі.

У Нью-Мексико і Луїзіані (США) протягом 1 грудня 2020 р. – 19 січня 2021 р. одночасно виявили швидке

зростання захворюваності, пов'язаної із SARS-CoV-2 класу 20G (лінія B.1.2), у якого виявлено заміну G677P у протеїні S [43]. Цей варіант вірусу було вперше виявлено 23 жовтня 2020 р. Згідно з даними філогенетичного аналізу, було виявлено незалежну еволюцію щонайменше 6 окремих підліній вірусу з G677P. Близьке розташування цієї мутації до багатоосновного сайту розщеплення на межі S1/S2 може мати потенційне функціональне значення при входженні вірусу в клітину та свідчити про одночасну незалежну еволюцію тих ознак, які сприяють подальшій адаптації збудника до людської популяції та підвищують його передачу.

Досить незвичайним при формуванні нової паразитарної системи за участі людини є швидке залучення тварин різного виду та швидка адаптація вірусу до нових хазяїв. Стримуючим моментом його подальшої широкої циркуляції серед тварин і закріплення передачі в популяціях тварин є поки що обмеження певними осередками (домашні улюбленці, зоопарки, ферми).

Прикладом поширеності SARS-CoV-2 серед тварин є результати моніторингу, який проводиться в США. На 15.01.2021 р. при обстеженні 3 625 тварин було вияв-

	Method of Initial Diagnosis*		
	PCR	Ab	Grand Total
Tiger	7		7
Snow leopard	3		3
Mink premises	16		16
Lion	3		3
Gorilla	3		3
Dog	16	25	41
Cat	29	29	58

Мал. 4. Підтверджені випадки інфікування тварин вірусом SARS-CoV-2 у США (останній випадок 11.01.2021 р.) [44].

лено 131 підтверджений випадок їх інфікування вірусом SARS-CoV-2 (мал. 4) [44]. Випадки були зафіксовані серед тварин 7 видів (коти, собаки, леви, тигри, сніжні барси, горили, норки). Частка позитивних випадків серед загальної кількості обстежених тварин становила 3,6 %, що свідчить про достатньо високі потенційні ризики еволюції вірусу в цьому напрямку. У той же час, підкреслюється, що підтверджених випадків передачі вірусу від тварини до людини не зареєстровано, і CDC (США) не рекомендує у зв'язку з обмеженими ресурсами обстежування тварин у рутинній практиці, а лише тоді, коли інші причини будуть виключені [45].

З метою визначення ролі тварин в еволюції SARS-CoV-2 повні послідовності геному вірусів, виділених від тварин, порівнювалися з ізолятами від людини того ж кладу і географічного регіону [46]. Було показано тісний генетичний зв'язок між вірусами від kota, собаки, норки, миші, тигра та людей (99,94-99,99 %). Амінокислотна послідовність сайту фуринового розщеплення в протеїні S не відрізнялася в ізолятах SARS-CoV-2 від тварин і людей. Ізоляти від норок мали 2 амінокислотні заміни (G261D, A262S) в N-термінальному домені протеїну S і 4 (L452M, Y453F, F486L, N501T) – у RBM. Також додатково визначено 3 унікальні заміни амінокислот в нуклеокапсидному (N) білку, 16, 4 і 2 – відповідно в ORF1ab, ORF3a та ORF6. В ізолятах від мишей у протеїні S спостерігалися 2 амінокислотні заміни – у RBM (Q498H) та HR1 (N969S). Ізоляти від собаки і кішки мали відповідно 1 і 7 унікальних замін в ORF1ab. В ізоляті від кішки виявлені 2 унікальні заміни в N (T247I) і матричному (T175M) білках. Для визначення ролі цих амінокислотних замін для біологічних властивостей вірусу та його еволюції необхідні подальші дослідження.

В одній з останніх робіт говориться про те, що випадки передачі вірусу від людини до норок, яких вирощують, спостерігалися в Європі і США [47]. При цьому, варіанти вірусу, що сформувалися у тварин, знову потрапили в людську популяцію. Автори звертають увагу на мутацію Y453F, що була визначена і в дослідженнях,

наведених вище, яка, за їх даними, призводить до зниження нейтралізуючої активності препаратів антитіл, що використовуються для терапії COVID-19 за екстремим дозволом, та специфічних антитіл сироватки/плазми реконвалесцентів з COVID-19. Дослідження, проведені на 16 фермах норок у Нідерландах, із секвенуванням геномів вірусу, дали підстави вважати, що вірус, потрапивши від людини до норок, широко розповсюдився ще за декілька тижнів до його виявлення [48]. Незважаючи на зусилля, спрямовані на запобігання його поширенню, передача відбулася між фермами норок. Серед обстежених жителів ферм, працівників та осіб, з якими вони контактували, 68 % мали докази інфікування SARS-CoV-2, а результати секвенування геномів вірусу свідчили про їх ідентичність із вірусами тварин. Це підтверджує передачу вірусу від тварин до людей у межах норкових ферм. Випадки зараження людей від норок (216 випадків) спостерігали і в Данії [49]. Один із 5 визначених варіантів вірусу характеризувався 3 замінами і 1 делецією у протеїні S. Ще раз підкреслюється, що всі зміни, що стосуються протеїну S, який містить рецептор-зв'язуючий домен, теоретично можуть мати вплив на потенціал вірусу щодо інфікування людей і тварин, його передачу та антигенність, і, як наслідок, – на подальшу еволюцію вірусу за рахунок накопичення замін у функціональних доменах протеїну S, що може вимагати штамового оновлення існуючих вакцин і вакцин-кандидатів.

Рік тому у своїй роботі ми розглядали можливі сценарії розвитку подій, пов'язаних із COVID-19 [50]. Перший із них передбачав «набуття COVID-19 характеру пандемії з укоріненням збудника в людській популяції. У подальшому будуть спостерігатися сезонні підйоми захворюваності на COVID-19. При створенні вакцини інфекція може стати вакцинокерованою». За ситуацією, яку ми маємо на сьогодні, саме цей сценарій є найближчим до дійсності. Однак непередбачувані еволюційні зміни вірусу в процесі його адаптації до нових видових хазяїв при формуванні нової паразитарної системи не

дозволяють зробити чіткі прогнози щодо вираженої сезонності цієї інфекції найближчим часом та здатності належним чином контролювати епідемічний процес заходами специфічної профілактики.

Висновки

Початкові дані про швидкість еволюції SARS-CoV-2 давали підстави вважати, що вірус має низькі показники мутації, але його геном схильний до рекомбінацій, інсерцій і делецій, як це характерно для інших коронавірусів.

Протягом останнього часу з'являється все більше повідомлень про утворення нових варіантів вірусу за рахунок адаптивних мутацій у регіоні протеїну S, що підвищує ризики інтенсивності передачі збудника, впливу на клінічний перебіг хвороби та зниження ефективності сучасних інноваційних вакцин. Поява британсько-

го, бразильського, північно-африканського варіантів SARS-CoV-2 (відповідно VOC 202012/01, P.1 та 501Y.V2) та інших, виявлена сприйнятливість до нового вірусу деяких видів тварин, інфікування норок від людини та наступне повернення вірусу в людську популяцію свідчать як про подальше укорінення вірусу в людській популяції, так і про несталість і продовження формування нової паразитарної системи на сучасному етапі.

Ураховуючи безпрецедентну пандемію у світі емерджентної інфекції COVID-19 та складну епідемічну ситуацію з цією хворобою в Україні, необхідним є постійний молекулярно-епідеміологічний моніторинг циркуляції нового вірусу SARS-CoV-2 як серед людей, так і тварин, який повинен стати невід'ємною складовою у загальній інфраструктурі, яка спрямована на протидію цій інфекції.

Література

1. COVID-19 coronavirus pandemic: Last updated: February 18, 2021 [Electronic resource]: Wordometer. – Access mode : <https://www.wordometers.info/coronavirus/>.
2. Комісаренко С. В. Світова коронавірусна криза / Сергій Васильович Комісаренко. – К.: ЛАТ&, 2020 – 120 с.
3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: From Wikipedia, the free encyclopedia [Electronic resource]. – Access mode : https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome_coronavirus_2#/media/File:SARS-CoV-2_genome.svg
4. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 395, N 10224. – P. 565-574.
5. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 [Electronic resource] / L. van Dorp, D. Richard, C. C. S. Tan [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 5986. – Access mode : <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>.
6. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Genomic Epidemiology Data Infrastructure Needs for SARS-CoV-2: Modernizing Pandemic Response Strategies [Electronic resource] : Washington, DC: The National Academies Press. – 110 p. – Access mode : <https://doi.org/10.17226/25879>.
7. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, N 7798 – P. 270-273.
8. Genomic and evolutionary comparison between SARS-CoV-2 and other human coronaviruses [Electronic resource] / Z. Chen, S. S. Boon, M. H. Wang [et al.] // *J. Virol. Methods.* – 2021. – Vol. 289. – P. 114032. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114032>.
9. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event [Electronic resource] / D. Paraskevis, E. G. Kostaki, G. Magiorkinis [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2020. – Vol. 79. – Vol. 104212. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.
10. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein / H. Zhou, X. Chen, T. Hu [et al.] // *Curr. Biol.* – 2020. – Vol. 30, N 11. – P. 2196-2203.e3.
11. SARS-CoV-2 and COVID-19: A genetic, epidemiological, and evolutionary perspective [Electronic resource] / M. Sironi, S. E. Hasnain, B. Rosenthal [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2020. – Vol. 84 : 104384. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104384>.
12. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins / T. T. Lam, N. Jia, Y. W. Zhang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 583. – P. 282-285.
13. COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans [Electronic resource] / R. Frutos, J. Serra-Cobo, T. Chen, C. A. Devaux // *Infect. Genet. Evol.* – 2020. – Vol. 84: 104493. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104493>.
14. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2 / X. Li, J. Zai, Q. Zhao [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, N 6. – P. 602-611.
15. Drawing Comparisons between SARS-CoV-2 and the Animal Coronaviruses [Electronic resource] // Souvik Ghosh, Yashpal S. Malik // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, N 11 : 1840. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111840>.
16. Naturally occurring SARS-CoV-2 gene deletions close to the spike S1/S2 cleavage site in the viral quasispecies of COVID19 patients / C. Andrés, D. Garcia-Cehic, J. Gregori [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 1900-1911.
17. Spatio-temporal mutational profile appearances of Swedish SARS-CoV-2 during the early pandemic [Electronic resource] / J. Ling, R. A. Hickman, J. Li [et al.] // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, N 9. – P. 1026. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/v12091026>.
18. Gupta A. M. Non-synonymous mutations of SARS-CoV-2 leads epitope loss and segregates its variants / A. M. Gupta, J. Chakrabarti, S. Mandal // *Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 22, N 10. – P. 598-607.
19. Tracking SARS-CoV-2 in Sewage: Evidence of changes in virus variant predominance during COVID-19 pandemic [Electronic resource]

- / J. Martin, D. Klapsa, T. Wilton [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 126, N 10. – P. 1144. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/v12101144>.
20. Full-length genome characterization and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 virus strains from Yogyakarta and Central Java, Indonesia [Electronic resource] / H. Gunadi, Wibawa, M.S. Marcellus, E.W. Hakim, Daniwijaya [et al.] // *Peer J*. – 2020. – Vol. 8. – P. e10575. – Access mode : <https://doi.org/10.7717/peerj.10575>.
21. The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types [Electronic resource] / Z. Daniloski, T. X. Jordan, J. K. Ilmain [et al.] // *eLife*. – 2021. – Vol. 10. – P. e65365. – Access mode : <https://doi.org/10.7554/eLife.65365>.
22. Potentially adaptive SARS-CoV-2 mutations discovered with novel spatiotemporal and explainable AI models [Electronic resource] / M. R. Garvin, E. T. Prates, M. Pavicic [et al.] // *Genome Biol*. – 2020. – Vol. 21. – P. 304. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02191-0>.
23. SARS-CoV-2 variants with mutations at the S1/S2 cleavage site are generated in vitro during propagation in TMPRSS2-deficient cells [Electronic resource] / M. Sasaki, K. Uemura, A. Sato [et al.] // *PLoS Pathog*. – 2021. – Vol. 17(1). – P. e1009233. – Access mode : <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009233>.
24. Identification of novel mutations in SARS-COV-2 isolates from Turkey / S. Rehman, T. Mahmood, E. Aziz, R. Batool // *Arch. Virol*. – 2020. – Vol. 165, N 12. – P. 2937-2944.
25. Massive dissemination of a SARS-CoV-2 Spike Y839 variant in Portugal / V. Borges, J. Isidro, H. Cortes-Martins [et al.] // *Emerg. Microbes Infect*. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 2488-2496.
26. A SARS-CoV-2 variant with the 12-bp deletion at E gene / Y. S. Sun, F. Xu, Q. An [et al.] // *Emerg. Microbes Infect*. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 2361-2367.
27. Translation-associated mutational U-pressure in the first ORF of SARS-CoV-2 and other coronaviruses [Electronic resource] / V. V. Khrustalev, R. Giri, T. A. Khrustaleva [et al.] // *Front. Microbiol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 559165. – Access mode : <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.559165>.
28. Simmonds P. Rampant C → U hypermutation in the genomes of SARS-CoV-2 and other coronaviruses: causes and consequences for their short- and long-term evolutionary trajectories [Electronic resource] / P. Simmonds // *mSphere*. – 2020. – Vol. 5 (3). – P. e00408-20. – Access mode : <https://doi.org/10.1128/mSphere.00408-20>.
29. Genomic characterization and phylogenetic analysis of SARS-COV-2 in Italy / G. Zehender, A. Lai, A. Bergna [et al.] // *J. Med. Virol*. – 2020. – Vol. 92, N 9. – P. 1637-1640.
30. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology / A. Rambaut, E. C. Holmes, Á. O'Toole [et al.] // *Nat. Microbiol*. – 2020. – Vol. 5, N 11. – P. 1403-1407.
31. Molecular epidemiology analysis of SARS-CoV-2 strains circulating in Romania during the first months of the pandemic [Electronic resource] / M. Surleac, I. Banica, C. Casangiu [et al.] // *Life (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 8. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/life10080152>.
32. Variant SARS-CoV-2 – United Kingdom [Electronic resource] : WHO. Disease Outbreak News. 21 December 2020. – Access mode : <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/>
33. SARS-CoV-2 Variants [Electronic resource] : WHO. Disease Outbreak News. 31 December 2020. – Access mode : <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>.
34. Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-COV-2 spike protein [Electronic resource] / T. Golubchik, K. A. Lythgoe, M. Hall [et al.] // *medRxiv* 2021.01.12.20249080. – Access mode : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.12.20249080v1>
35. Fratev F. (2020) The SARS-CoV-2 S1 spike protein mutation N501Y alters the protein interactions with both hACE2 and human derived antibody: A Free energy of perturbation study [Electronic resource] / F. Fratev // *bioRxiv*, 12.23.424283. – Access mode : <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.424283>.
36. Castro A. Potential global impact of the N501Y mutation on MHC-II presentation and immune escape [Electronic resource] / A. Castro, H. Carter, M. Zanetti // *bioRxiv* – 2021.02.02.429431. – Access mode : <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.429431>.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom [Electronic resource] : 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Access mode : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>.
38. First detection of SARS-CoV-2 spike protein N501 mutation in Italy in August, 2020 [Electronic resource] / S. Fiorentini, S. Messali, A. Zani A [et al.] // *Lancet Infect. Dis*. – 2021; S1473-3099(21)00007-4. [published online ahead of print, 2021 Jan 12]. – Access mode : [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00007-4).
39. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings [Electronic resource] / R. N. Faria, I. M. Claro, D. Candido [et al.]. – Title from the screen. – Access mode : <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586>.
40. Infographic: Mutation of SARS-CoV2 - current variants of concern [Electronic resource] : ECDC. 8 February 2021. – Title from the screen. – Access mode : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-infographic-mutations-current-variants-concern>.
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update [Electronic resource] : 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021. – Access mode : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>.
42. В Финляндии обнаружен совершенно новый вариант коронавируса, который, возможно, трудно обнаружить с помощью тестов [Electronic resource] : Vita Laboratoriot. 18.02.2021. – Title from the screen. – Access mode : <https://vita.fi/uutiset/suomesta-loytynyt-taysin-uusi-koronavirusvariantti-mahdollisesti-vaikea-havaita-testeilla/>.
43. Emergence in late 2020 of multiple lineages of SARS-CoV-2 Spike protein variants affecting amino acid position 677 [Electronic resource] / E. B. Hodcroft, D. B. Domman, D. J. Snyder [et al.] // *Preprint. medRxiv*. 2021;2021.02.12.21251658. Published 2021 Feb 14. – Access mode : <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251658>.
44. Cases of SARS-CoV-2 in Animals in the United States [Electronic resource] : Animal and Plant Health Inspection Service. U.S. department of agriculture. Last Modified: Feb 22, 2021. – Title from the screen. – Access mode : https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/sa_one_health/sars-cov-2-animals-us.
45. Evaluation for SARS-CoV-2 Testing in Animals [Electronic resource] : CDC. Updated Aug. 12, 2020. – Title from the screen. – Access mode : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/animals/animal-testing.html>.
46. Mutational spectra of SARS-CoV-2 isolated from animals [Electronic resource] / A. Elawad, M. Fawzy, S. Basiouni, A. A. Shehata // *Peer J*. – 2020; 8 : e10609. Published 2020 Dec 18. – Access mode : <https://doi.org/10.7717/peerj.10609>.
47. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization [Electronic resource] / M. Hoffmann, L. Zhang, N. Krüger [et al.] // *bioRxiv*. – 2021.02.12.430998. – Access mode : <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.430998>.

48. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans / B. B. Oude Munnink, R. S. Sikkema, D. F. Nieuwenhuijse [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 371, № 6525. – P. 172-177.

49. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink [Electronic resource] : 12

November 2020. ECDC: Stockholm; 2020. – 19 p. – Access mode : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-new-sars-cov-2-variants-mink>.

50. Задорожна В. І. Коронавірус 2019-nCoV: нові виклики охорони здоров'я та людству / В. І. Задорожна, Н. П. Винник // *Інфекц. хвороби*. – 2020. – № 1. – С. 5-15.

References

1. *COVID-19 coronavirus pandemic: Last updated: February 18, 2021* : Wordometer. Retrieved from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

2. Komisarenko, S. V. (2020) *World coronavirus crisis*. Kyiv: LAT& [In Ukrainian].

3. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: From Wikipedia, the free encyclopedia*. Retrieved from: https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome_coronavirus_2#/media/File:SARS-CoV-2_genome.svg.

4. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395 (10224), 565-574. Retrieved from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

5. van Dorp, L., Richard, D., Tan, C., Shaw, L. P., Acman, M., & Balloux, F. (2020). No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 11 (1), 5986. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>.

6. *Genomic epidemiology data infrastructure needs for SARS-CoV-2: modernizing pandemic response strategies* / Committee on Data Needs to Monitor the Evolution of SARS-CoV-2 ; Board on Health Sciences Policy, Health and Medicine Division ; Board on Life Sciences, Division on Earth and Life Studies ; The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine. (2020). The National Academies Press.

7. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si H. R., Zhu Y., Li B., Huang C. L., Chen H. D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R. D., Liu M. Q., Chen Y., Shen X. R., Wang X., Zheng X. S., Zhao K., Chen Q. J., Deng F., Liu L. L., Yan B., Zhan F. X., Wang Y. Y., Xiao G. F., Shi Z. L. (2020). Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, 270-273. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

8. Chen, Z., Boon, S. S., Wang, M. H., Chan, R., & Chan, P. (2021). Genomic and evolutionary comparison between SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Journal of Virological Methods*, 289, 114032. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114032>.

9. Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 79, 104212. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.

10. Zhou, H., Chen, X., Hu, T., Li, J., Song, H., Liu, Y., Wang, P., Liu, D., Yang, J., Holmes, E. C., Hughes, A. C., Bi, Y., & Shi, W. (2020).

A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Current biology: CB*, 30 (11), 2196-2203.e3. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023>.

11. Sironi, M., Hasnain, S. E., Rosenthal, B., Phan, T., Luciani, F., Shaw, M. A., Sallum, M. A., Mirhashemi, M. E., Morand, S., González-Candelas, F. (2020) SARS-CoV-2 and COVID-19: A genetic, epidemiological, and evolutionary perspective. *Infection Genetics and Evolution* 84,104384. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104384>.

12. Lam, T.T., Jia, N., Zhang, Y.W., Shum, M.H., Jiang, J.F., Zhu, H.C., Tong, Y.G. et al. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583 (7815), 282-285. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.

13. Frutos, R., Serra-Cobo, J., Chen, T., & Devaux, C. A. (2020). COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans. *Infection, Genetics and Evolution*, 84. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104493>.

14. Li, X., Zai, J., Zhao, Q., Nie, Q., Li, Y., Foley, B. T., & Chaillon, A. (2020). Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 92 (6), 602-611. Retrieved from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25731>.

15. Ghosh, S., & Malik, Y. S. (2020). Drawing Comparisons between SARS-CoV-2 and the Animal Coronaviruses. *Microorganisms*, 8 (11), 1840. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111840>.

16. Andrés, C., Garcia-Cehic, D., Gregori, J., Piñana, M., Rodriguez-Frias, F., Guerrero-Murillo, M., Esperalba, J., et al. (2020) Naturally occurring SARS-CoV-2 gene deletions close to the spike S1/S2 cleavage site in the viral quasispecies of COVID19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, 9 (1), 1900-1911. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1806735>.

17. Ling, J., Hickman, R. A., Li, J., Lu, X., Lindahl, J. F., Lundkvist, Å., & Järhult, J. D. (2020). Spatio-temporal mutational profile appearances of Swedish SARS-CoV-2 during the early pandemic. *Viruses*, 12 (9), 1026. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/v12091026>.

18. Gupta, A. M., Chakrabarti, J., & Mandal, S. (2020). Non-synonymous mutations of SARS-CoV-2 leads epitope loss and segregates its variants. *Microbes and Infection*, 22 (10), 598-607. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.10.004>.

19. Martin, J., Klapsa, D., Wilton, T., Zambon, M., Bentley, E., Bujaki, E., Fritzsche, M., Mate, R., & Majumdar, M. (2020). Tracking SARS-CoV-2 in Sewage: Evidence of Changes in Virus Variant Predominance during COVID-19 Pandemic. *Viruses*, 12 (10), 1144. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/v12101144>.

20. Gunadi, Wibawa, H., Marcellus, Hakim, M.S., Daniwijaya, E.W., Rizki, L. P., Supriyati, E., Nugrahaningsih, D., et al. (2020). Full-length genome characterization and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2

- virus strains from Yogyakarta and Central Java, Indonesia. *PeerJ*, 8, e10575. Retrieved from: <https://doi.org/10.7717/peerj.10575>.
21. Daniloski, Z., Jordan, T.X., Ilmain, J.K., Guo, X., Bhabha, G., tenOever, B.R., & Sanjana, N.E. (2021). The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types. *eLife*, 10, e65365. Retrieved from: <https://doi.org/10.7554/eLife.65365>.
22. Garvin, M.R., Prates, E., Pavicic, M., Jones, P., Amos, B.K., Geiger, A., Shah, M.B., et al. (2020). Potentially adaptive SARS-CoV-2 mutations discovered with novel spatiotemporal and explainable AI models. *Genome Biol*, 21 (1), 304. Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02191-0>.
23. Sasaki, M., Uemura, K., Sato, A., Toba, S., Sanaki, T., Maenaka, K., Hall, W.W., Orba, Y., & Sawa, H. (2021). SARS-CoV-2 variants with mutations at the S1/S2 cleavage site are generated in vitro during propagation in TMPRSS2-deficient cells. *PLoS Pathogens*, 17 (1), e1009233. Retrieved from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009233>.
24. Rehman, S., Mahmood, T., Aziz, E., & Batool, R. (2020). Identification of novel mutations in SARS-COV-2 isolates from Turkey. *Archives of Virology*, 165 (12), 2937-2944. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04830-0>.
25. Borges, V., Isidro, J., Cortes-Martins, H., Duarte, S., Vieira, L., Leite, R., Gordo, I., Caetano, C.P., et al. Portuguese network for SARS-CoV-2 genomics, & Gomes, J. P. (2020). Massive dissemination of a SARS-CoV-2 Spike Y839 variant in Portugal. *Emerging Microbes & Infections*, 9 (1), 2488-2496. Retrieved from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1844552>.
26. Sun, Y.S., Xu, F., An, Q., Chen, C., Yang, Z.N., Lu, H.J., Chen, J.C. et al. (2020). A SARS-CoV-2 variant with the 12-bp deletion at E gene. *Emerging Microbes & Infections*, 9 (1), 2361-2367. Retrieved from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1837017>.
27. Khrustalev, V.V., Giri, R., Khrustaleva, T.A., Kapuganti, S.K., Stojarov, A.N., & Poboinev, V.V. (2020). Translation-Associated Mutational U-Pressure in the First ORF of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses. *Frontiers in Microbiology*, 11, 559165. Retrieved from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.559165>.
28. Simmonds P. (2020). Rampant C→U hypermutation in the genomes of SARS-CoV-2 and other coronaviruses: causes and consequences for their short- and long-term evolutionary trajectories. *mSphere*, 5 (3), e00408-20. Retrieved from: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00408-20>.
29. Zehender, G., Lai, A., Bergna, A., Meroni, L., Riva, A., Balotta, C., Tarkowski, M., Gabrieli, A., Bernacchia, D., Rusconi, S., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Genomic characterization and phylogenetic analysis of SARS-COV-2 in Italy. *Journal of medical virology*, 92 (9), 1637-1640. Retrieved from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25794>.
30. Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., du Plessis, L., & Pybus, O. G. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*, 5 (11), 1403-1407. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>.
31. Surleac, M., Banica, L., Casangiu, C., Cotic, M., Florea, D., Sandulescu, O., Milu, P., Streinu-Cercel, A., Vlaicu, O., Paraskevis, D., Paraschiv, S., & Otelea, D. (2020). Molecular epidemiology analysis of SARS-CoV-2 strains circulating in Romania during the first months of the pandemic. *Life (Basel, Switzerland)*, 10 (8), 152. <https://doi.org/10.3390/life10080152>.
32. *Variant SARS-CoV-2 – United Kingdom*. WHO. *Disease Outbreak News* (2020). 21 December 2020. Retrieved from: <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/>.
33. *SARS-CoV-2 Variants*. WHO. *Disease Outbreak News* (2020). 31 December 2020. Retrieved from: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>.
34. Golubchik, T., Lythgoe, K.A., Hall, M., Ferretti, L., Fryer, H.R., MacIntyre-Cockett, G., de Cesare, M., Trebes, A. (2021). Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-COV-2 spike protein. *medRxiv*, 2021.01.12.20249080. Retrieved from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.12.20249080v1>.
35. Fratev, F. (2020). The SARS-CoV-2 S1 spike protein mutation N501Y alters the protein interactions with both hACE2 and human derived antibody: A Free energy of perturbation study. *bioRxiv*, 12.23.424283. Retrieved from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.424283>.
36. Castro, A., Carter, H., Zanetti, M. (2021). Potential global impact of the N501Y mutation on MHC-II presentation and immune escape. *bioRxiv*, 2021.02.02.429431. Retrieved from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.429431>.
37. (2020). *European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom* (2020). 20 December. ECDC: Stockholm. Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>.
38. Fiorentini, S., Messali, S., Zani, A., Caccuri, F., Giovanetti, M., Ciccozzi, M., & Caruso, A. (2021). First detection of SARS-CoV-2 spike protein N501 mutation in Italy in August, 2020. *The Lancet. Infectious diseases*, S1473-3099(21)00007-4. Advance online publication. Retrieved from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00007-4).
39. Faria, N.R., Claro, I.M., Candido, D., Franco, L.A.M., Andrade, P.S., Coletti, T.M., Silva, C.A.M., et al. on behalf of CADDE Genomic Network (2021). Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. Retrieved from: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>.
40. *Infographic: Mutation of SARS-CoV2 – current variants of concern* (2021). ECDC. 8 February 2021. Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-infographic-mutations-current-variants-concern>.
41. *European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update* (2021). 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021. Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>.
42. (2021). *A completely new coronavirus variant found in Finland - possibly difficult to detect by tests*. Vita Laboratoriot. 18.02.2021. Retrieved from: [https://vita.fi/uutiset/suomesta-loytynyt-taysin-uusi-koronavirusvariantti-mahdollisesti-vaikea-havaita-testeilla/ \[in Russian\]](https://vita.fi/uutiset/suomesta-loytynyt-taysin-uusi-koronavirusvariantti-mahdollisesti-vaikea-havaita-testeilla/ [in Russian])
43. Hodcroft, E.B., Domman, D.B., Snyder, D.J., Oguntuyo, K., Van Diest, M., Densmore, K.H., Schwalm, K.C., Femling (2021). Emergence in late 2020 of multiple lineages of SARS-CoV-2 Spike protein variants affecting amino acid position 677. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 2021.02.12.21251658. Retrieved from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251658>.
44. *Cases of SARS-CoV-2 in Animals in the United States* (2021). Animal and Plant Health Inspection Service. U.S. department of agriculture. Last Modified: Feb 22, 2021. Retrieved from: https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/sa_one_health/sars-cov-2-animals-us.
45. *Evaluation for SARS-CoV-2 Testing in Animals* (2020). CDC. Updated Aug. 12, 2020. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/animals/animal-testing.html>.

46. Elswad, A., Fawzy, M., Basiouni, S., & Shehata, A.A. (2020). Mutational spectra of SARS-CoV-2 isolated from animals. *PeerJ*, 8, e10609. Retrieved from: <https://doi.org/10.7717/peerj.10609>.

47. Hoffmann, M., Zhang, L., Krüger, N., Graichen, L., Kleine-Weber, H., Hofmann-Winkler, H., Kempf, A., Nessler, S., Riggert, J., Winkler, M. S., Schulz, S., Jäck, H.-M., Pöhlmann, S. (2021) SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *bioRxiv* 2021.02.12.430998. Retrieved from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.430998>.

48. Oude Munnink, B.B., Sikkema, R.S., Nieuwenhuijse, D.F., Molenaar, R.J., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., et al. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans

and mink and back to humans. *Science (New York, N.Y.)*, 371 (6525), 172-177. Retrieved from: <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>.

49. European Centre for Disease Prevention and Control. *Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink* (2020). 12 November 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-new-sars-cov-2-variants-mink>.

50. Zadorozhna, V.I., & Vynnyk, N.P. (2020) Coronavirus 2019-nCoV: new challenges for health and humanity. *Infektsiini khvoroby*, (1), 5-15. Retrieved from: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.11091> [in Ukrainian].

MOLECULAR AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF SARS-COV-2

V.I. Zadorozhna

L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Science

SUMMARY. *An unprecedented epidemic of emerging COVID-19 infection continues for the second year in the world. Initial data on the rate of evolution of its pathogen SARS-CoV-2 gave reason to believe that the virus has low mutation rates, but its genome is prone to recombinations, insertions and deletions, as is typical for other coronaviruses.*

Recently, more and more reports have appeared about the formation of new variants of the virus due to adaptive mutations in the region of protein S. This increases the risks of the intensity of transmission of the pathogen, the effect on the clinical course of the disease and a decrease in the effectiveness of modern innovative vaccines. The British, Brazilian, North African and others variants of SARS-CoV-2 (VOC 202012/01, P.1 and 501Y.V2, respectively) appeared, susceptibility to the new virus of some animal species, infection of minks from humans and the subsequent return of the virus to human population were revealed. This indicates both the further rooting of the virus in the human population and the inconstancy and continuation of the formation of a new parasitic system at the present stage.

Given the continuation of the COVID-19 pandemic in the world and the difficult epidemic situation of this infection in Ukraine, constant molecular-epidemiological monitoring of the circulation of the new SARS-CoV-2

virus among both humans and animals is necessary. It must become an integral part of the overall infrastructure that is aimed at countering this infection.

The unpredictable evolutionary changes of the virus in the process of its adaptation to new species hosts during the formation of a new parasitic system do not allow making clear predictions about the pronounced seasonality of this infection in the near future and the ability to properly control the epidemic process by means of specific prophylaxis.

Key words: *pandemic; COVID-19; SARS-CoV-2; mutations; molecular epidemiological studies.*

Відомості про автора:

Задорожна Вікторія Іванівна – д. мед. н., професорка, членкиня-кореспондентка НАМН України, директорка Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського; e-mail: viz2010@ukr.net

Information about the author:

Zadorozhna V. I. – MD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of L.V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases; e-mail: viz2010@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 8.02.2021 р.