

Л.М. Ковалевська<sup>1</sup>,  
В.М. Щербіна<sup>1</sup>,  
Г.А. Крячок<sup>2</sup>,  
А.С. Матвєєва<sup>1</sup>,  
О.В. Кашуба<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України,

<sup>2</sup> Державне некомерційне підприємство “Національний інститут раку”, Київ, Україна

**Ключові слова:** COVID 19, SARS-CoV-2, генетичний матеріал, мутації, пандемія, злоякісне новоутворення, онкогематологічні захворювання.

Перші випадки пневмонії невідомого походження було зареєстровано у листопаді 2019 р. у мешканців міста Ухань провінції Хубей (Китайська Народна Республіка, КНР). Лише 31 грудня 2019 р. влада Китаю повідомила про випадки невідомої пневмонії у Всесвітню Організацію Охорони Здоров'я (ВООЗ). 30 січня 2020 р. ВООЗ визнала спалах нового коронавірусу надзвичайною ситуацією в області громадської охорони здоров'я, та оголосила стан пандемії. 11 лютого 2020 р. цю хворобу було названо COVID-2019 (Coronavirus disease 2019), тобто Коронавірусна хвороба 2019 р. (COVID-19). Таку хворобу, подібну за симптомами до пневмонії, викликав новий коронавірус (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). На 13 квітня 2024 р. в усьому світі вірусом SARS-CoV-2 було інфіковано 704 753 890 осіб, причому смертельних випадків — 7 010 681, що складає приблизно 1% (<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/>).

В Україні COVID-19 вперше було діагностовано 3 березня 2020 р. в Чернівцях. 13 березня було зафіксовано перший летальний випадок внаслідок коронавірусної інфекції. На 13 квітня 2024 р. в Україні налічували 5 557 995 інфікованих осіб, з них померлих — 112 418, або приблизно

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.216>

# ВПЛИВ COVID-19 ТА ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ SARS-CoV-2 НА ПЕРЕБІГ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

## 1. Генетичні характеристики варіантів вірусу SARS-CoV-2 при трьох хвилях пандемії в Україні

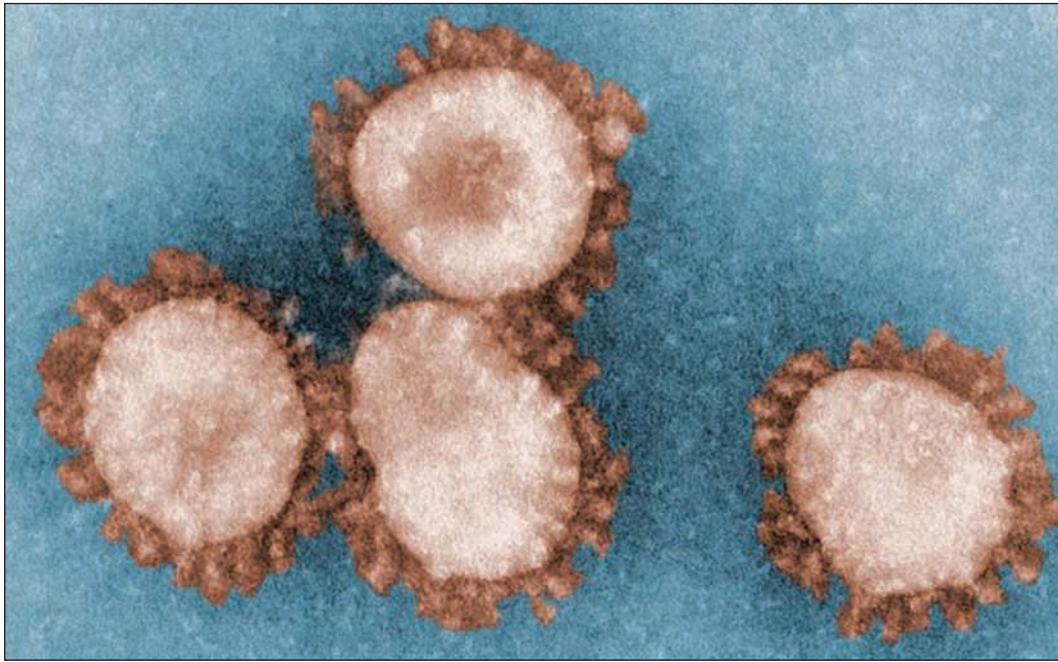
В Україні COVID-19 вперше було діагностовано 3 березня 2020 р. в Чернівцях. На 13 квітня 2024 р. в Україні налічується 5 557 995 інфікованих осіб, з них померлих приблизно 2%. Наразі COVID-19 отримав статус сезонної хвороби, подібно до грипу. Найбільші хвилі епідемії спричинили штами SRAS-CoV-2 Alpha (вперше зареєстрований у Великобританії), Delta (вперше зареєстрований в Індії) та Omicron (вперше зареєстрований у Південній Африці). Невирішеними залишилися питання ведення онкологічних хворих з COVID-19, впливу вірусу SARS-CoV-2 на перебіг захворювання, необхідності вакцинації для запобігання COVID-19 на тлі онкологічних захворювань, тощо. Причому ризик летальних наслідків у онкогематологічних хворих в разі супутньої коронавірусної інфекції збільшується майже вдвічі. Слід зазначити, що на сьогодні немає маркерів (факторів), які б дозволили визначити чіткі рекомендації щодо продовження або відтермінування хіміотерапії на тлі COVID-19, особливо в разі наявності онкогематологічних захворювань. Без сумніву, такі дослідження повинні проводитися, щоби підвищити загальну виживаність і якість життя хворих на злоякісні новоутворення.

но 2% (<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>). Наразі COVID-19 отримав статус сезонної хвороби, подібно до грипу.

**Структура вірусу SARS-CoV-2.** Згідно таксономічної класифікації, SARS-CoV-2 належить до родини *Coronaviridae* царства *Orthornavirae* (РНК-вісні віруси) порядку *Nidovirales*, що включає одноланцюгові (+)РНК віруси (тобто, віруси, що представляють із себе позитивний (нематричний) ланцюг РНК, послідовність нуклеотидів якого еквівалентна послідовності транскрипту мРНК).

Віріон вірусу SARS-CoV-2 складається із нуклеокапсиду та зовнішньої оболонки, який ззовні нагадує типову для представників даної родини “корону” (рис. 1).

Нуклеокапсид являє собою білкову оболонку, побудовану із олігомеризованого структурного білка N, що оточує одноланцюгову (+)РНК [1]. Окрім функції структурного білка, протеїн N здатний інгібувати механізм РНК інтерференції в клітині хазяїна шляхом захисту РНК вірусу від дії РНК-ази Dicer. Також білок N інгібує синтез та секрецію інтерферонів INF- $\alpha$ /INF- $\beta$  інфікованою вірусом клітиною. Даний механізм використовується опосередковано через зв'язування білка N



**Рис. 1.** Кольорове цифрове зображення частинок коронавірусу людини 229Е, отримане за допомогою трансмісійного електронного мікроскопу у 1975 р. Зображення знаходиться у відкритій базі <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=15523>

із рецептором RIG-I, який залучений до антивірусної програми вродженого імунітету. Більше того, протеїн N здатен блокувати  $\text{INF-}\alpha/\text{INF-}\beta$ -опосередковану активацію генів *STAT1*, *STAT2* та, відповідно, подальшу транскрипцію їх таргетних генів [2].

Окрім білка нуклеокапсиду, до складу зовнішньої оболонки віріона належать ще три структурні протеїни — M, S та E. Протеїн M (або E1) є трансмембранним білком, який складає основну частину протеїнів в складі мембрани віріона та забезпечує підтримку його форми. Будова трансмембранного та ендодому вказаного білка є достатньо консервативною серед різних представників даної родини, а екзодомен, навпаки, є найменш консервативним. Вважається, що профіль глікозилювання екзодому білка M опосередковує його тропізм до певних органів [1].

Білок E (або sM) — трансмембранний білок, нуклеотидна послідовність якого характеризується високою варіабельністю. Функціонально білок E працює як іонний канал, що формується за рахунок об'єднання чотирьох мономерів білка. Зважаючи на інформацію, що рівень експресії білка E в інфікованих вірусом клітинах є значно вищим ніж його вміст в мембрані віріона, і його релокалізацію в клітині до мембрани апарату Гольджі та ендоплазматичного ретикулюму, можна припустити, що роль білка E полягає у створенні нових вірусних частинок [1, 3]. Підтвердженням цього є значно знижений титр вірусних частинок у випадку наявності мутації у трансмембранному домені білка E [4], а також при використанні ре-

комбінантного віруса, в якому відсутня експресія вищезгаданого білка [5].

Наявність та правильне функціонування білків M та E є також необхідними для процесу експансії вірусного ураження, зокрема за рахунок регуляції цими білками внутрішньоклітинної локалізації (після ураження клітини хазяїна) та процесингу білка S. Зокрема, білок M опосередковує релокалізацію та утримання білка S в межах мембран апарату Гольджі та ендоплазматичного ретикулюму, тоді як білок E забезпечує цей процес за рахунок модуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [6].

Білок S (або E2) це трансмембранний білок, який відіграє ключову роль у взаємодії з поверхневим рецептором ACE2 на плазматичній мембрані клітини-хазяїна та у подальшому ендоцитозі віріона у клітину. Структурно у білку S є два домена — S1 та S2, які локалізовано на зовнішній мембрані віріона. Додатково в S2 виокремлюють регіони HR1 та HR2, які взаємодіють між собою і утворюють закручену спіраль (так зване, “ядро злиття”) [7]. Домен S1 є найбільш варіабельним серед всіх представників коронавірусів, в той час як S2, навпаки, найбільш консервативний [1].

Слід зауважити, що в межах домена S2 знаходиться сайт рестрикції, який після етапу зв'язування S2 із рецептором ACE2 та ендоцитозу віріона, розщиплюється протеазами клітини-хазяїна, що призводить до руйнації віріона та вивільнення вірусної РНК [8].

Також SARS-CoV-2 продукує 16 неструктурних білків (Nsp1-16), які приймають участь у за-

безпеченні та контролі внутрішньоклітинного процесингу та реплікації вірусної РНК (Nsp12 є РНК-полімеразою), метилюванні вірусної РНК (за рахунок Nsp10), модуляції імунної відповіді організму хазяїна за рахунок впливу на сигнальні шляхи (Nsp2 — опосередковано), тощо [9].

**Аналіз послідовності вірусної РНК.** Базуючись на відомій високій варіабельності вірусної РНК, було проведено велику кількість секвенувань ізолятів SARS-CoV-2 у всьому світі, включаючи Україну, з метою прослідкувати розповсюдження різних варіантів та/або штамів вірусу, які можуть розрізнятися за вірулентністю та викликати захворювання з різним перебігом — від безсимптомного до летального.

Так, на сьогоднішній день у відкритій базі даних Національного центру біотехнологічної інформації депозитовано результати секвенування більше 8 млн ізолятів SARS-CoV-2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/coronavirus/genomes/>) на основі методики NGS (New Generation Sequence, секвенування нового покоління). NGS — це метод визначення повної нуклеотидної послідовності ДНК та РНК організму, бактерії або вірусу. Технологія методів NGS дозволяє “прочитати” одночасно кілька ділянок геному, що є головною відмінністю від більш ранніх методів секвенування. NGS здійснюється за допомогою циклів, що повторюються; це подовження ланцюга, індукваного полімеразою, або багаторазове лігування олігонуклеотидів. У ході NGS можуть генеруватися до сотень мегабаз та гігабаз нуклеотидних послідовностей за один робочий цикл [10].

Як обговорено вище, геномний матеріал вірусу кодується одноланцюговою позитивною РНК. Насправді РНК SARS-CoV-2 довша, ніж будь-яка інша РНК коронавірусів [11]. Еволюція вірусу SARS-CoV-2 шляхом генетичних змін призводить до появи нових штамів і ліній з різними епідеміологічними та клінічними характеристиками, що спричинює виникнення нових епідемічних хвиль захворюваності у світі [12].

Ці хвилі відрізняються за властивостями в різних країнах, а також у варіантах SARS-CoV-2. ВООЗ класифікувала варіанти, ідентифіковані за допомогою мутацій, як такі, що викликають занепокоєння (VOC, variants of concern), варіанти, що представляють інтерес (VOI, variants of interest) та варіанти під моніторингом (VUM, variants under monitoring) [13].

Протягом останніх трьох років ВООЗ зареєструвала принаймні шість нових VOC штамів — від Alpha до Omicron [14]. Кожен VOC штам має специфічні структурні геномні зміни, що виникли під час активної еволюції вірусу. Часто такі штами показують підвищену трансмісивність порівняно з вихідним вірусом і викликають захворювання з більш тяжкими симптомами.

Найбільші хвилі епідемії спричинили VOC штами Alpha (вперше зареєстрований у Великобританії), Delta (вперше зареєстрований в Індії) та Omicron (вперше зареєстрований у Південній Африці).

Перша хвиля VOC Alpha була зареєстрована з січня по червень 2021 р. згідно з базами даних Covariant (<https://covariants.org/variants/201.Alpha.V1>), NEXTSTRAIN і GISAID (<https://nextstrain.org/ncov>). Найвищий рівень виявлення штаму Alpha спостерігався у квітні-травні 2021 р. Кількість таких випадків сягнула 42–43% від загальної кількості виявлених варіантів SARS-CoV-2. Слід зазначити, що клінічні симптоми та кількість госпіталізованих пацієнтів і випадків смерті були значно вищими, згідно з даними ВООЗ, у всіх країнах порівняно з попередньою хвилею COVID-19, яка спостерігалася у 2020 р (<https://nextstrain.org/ncov>). Протягом цього часу було виділено 8 варіантів штаму Alpha (Q1-Q8), які походять від материнського варіанту B.1.1.7.

Пізніше з’явився більш агресивний і трансмісивний штам Delta, який спричинив наступну світову хвилю епідемії COVID-19, паралельно з іншими VOC штамами (NEXTSTRAIN). Ця хвиля була більш помітною, ніж попередній спалах Alpha; трансмісивність була вищою більш ніж на 60% порівняно з VOC Alpha [15]. Хвиля захворювання штамом Delta почалася в травні—червні 2021 р., у вересні—листопаді 2021 р. рівень інфікування сягнув 97–98% від усіх виявлених варіантів у світі. Спостерігається висока мутагенність штаму Delta, завдяки чому в різних країнах зареєстровано 211 нових варіантів. У поєднанні з високою мобільністю людей штам Delta швидко охоплював континент за континентом, незважаючи на протиепідемічні заходи.

Останню за досліджуваний період і найпомітнішу хвилю епідемії спричинив VOC Omicron (варіант B.1.1.529).

Слід зазначити, що ці варіанти SARS-CoV-2 стають небезпечними не лише для людей похилого віку, але й для всіх дорослих, молоді та навіть дітей. Важливо, що різні штами SARS-CoV-2 спричиняли різні клінічні симптоми, часткову неефективність наявних вакцин та високу трансмісивність під час еволюції вірусу [16].

**Три хвилі епідемії в Україні.** Згідно з відкритими даними Центру Громадського Здоров’я (ЦГЗ) у період з початку 2021 р. до початку 2022 р. в Україні було зареєстровано три хвилі епідемії COVID-19. Максимальні показники захворюваності спостерігали з середини березня до середини квітня 2021 р.; наступна хвиля — з середини жовтня до середини листопада 2021 р.; остання — з середини січня до середини лютого 2022 р. Слід зазначити, що був досить тривалий “міжхвильовий” період влітку 2021 р. (між першою та другою хвилями епідемії).

Найбільший пік нових випадків COVID-19 за добу спостерігався для третьої хвилі, тоді як найвищі піки госпіталізації та смертності пацієнтів від COVID-19 відзначалися у другій хвилі.

Згідно даних генотипування, проведеного дослідниками Інституту молекулярної біології та генетики Національної Академії Наук (НАН) України [17], ці три хвилі COVID-19 відповідали домінуванню трьох різних VOC варіантів коронавірусу — Alpha, Delta та Omicron: штам Alpha домінує в першій хвилі, штам Delta — у другій хвилі, штам Omicron — у третій хвилі епідемії (рис. 2). Тому ми можемо назвати ці хвилі пандемії як VOC Alpha, VOC Delta та VOC Omicron.

Штам Alpha представлено в Україні лише одним варіантом B.1.1.7, що має британське походження, і який було виявлено в усіх досліджених регіонах України. Основні мутації знайшли в генетичних елементах вірусу, що кодуєть лише два структурних білка S і N, а також неструктурні білки NSP3, NSP6, NSP9, NSP12 і один допоміжний протеїн NS8.

Послідовності штаму Alpha в Україні мають таку найпоширенішу комбінацію з високою частотою мутації білка S — D614G, P681H, S982A, T716I, D1118H, N501Y, A570D, H69del, V70del, Y144del. Мутація D614G є найдавнішою та найпоширенішою. Амінокислотний залишок P681H розташований проксимально до сайту розщеплення фурину S1/S2 і впливає на тропність вірусу шляхом індукції розщеплення S1/S2 [18]. Він присутній у штаммах Alpha та Omicron.

Мутовані S-білки H69del і V70del виявлені в кількох незалежних варіантах SARS-CoV-2. Присутність таких мутацій підвищує інфекційність вірусу, пов'язану з посиленням включенням розщепленого шипа у віріони [19]. Наявність делеції Y144del пов'язана із блокуванням епітопів нейтралізуючих антитіл. Серед мутацій білка S у варіанти B.1.1.7 ключовою резистентною мутацією

для моноклональних антитіл проти штаму Wuhan є мутація у амінокислотному залишку N501Y, присутність якої посилює афінність зв'язування білка S із рецептором ACE2, пришвидшує реплікацію вірусу в клітинах верхніх дихальних шляхів людини та посилює інфекційність SARS-CoV-2. Було виявлено, що комбінація D614G і N501Y змінює трансмісивність і вірулентність SARS-CoV-2 [13].

Для VOC Delta і Omicron, спостерігали значні відмінності у генетичному матеріалі вірусу як між різними VOC штамми, так і між варіантами одного штаму, якщо порівнювати із частотою мутацій у геномному матеріалі VOC Alpha та вихідного вірусу.

У VOC Delta профіль мутацій був змінений у порівнянні із VOC Alpha. Мутації були виявлені у вірусних протеїнах, які не були мутовані у VOC Alpha, а саме, NSP3, NSP4, NSP6, NSP12, NSP13, NS3, NS7a, M і N. Важливо, що штам VOC Delta включає понад 200 різних варіантів, які генетично відрізняються від вихідного штаму (варіант B.1.617.2), що вказує на активну еволюцію вірусу в рамках штаму Delta.

Аналізуючи лінійний склад штаму VOC Delta, було виявлено, що в червні 2021 р. (міжхвильовий період) в Україну з різних джерел одночасно потрапили 7 різних варіантів. Чотири із семи не розповсюдились далі по країні. Загалом під час епідемічної Delta-хвилі було знайдено 25 нових варіантів вірусу.

Геном штаму VOC Omicron та його варіанти мають найбільшу кількість мутацій у найбільшій кількості вірусних білків. Так, мутації було виявлено у всіх чотирьох структурних білках S, N, M, E, а також в неструктурних білках NSP1, NSP-6, NSP12-16 і допоміжних протеїнах NS3 і NS6.

В Україні VOC Omicron зареєстрували пізніше, ніж у Європі та світі (NEXTSTRAIN). В Україну одночасно зайшли віруси штаму Omicron, які належать до двох варіантів — BA.1 і BA.2. Генетич-

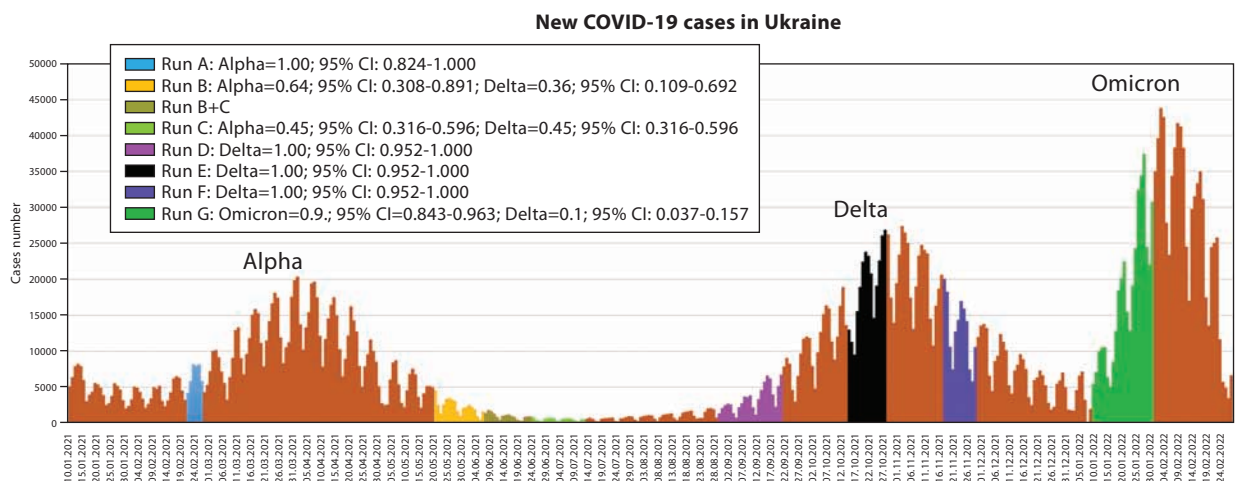


Рис. 2. Дані щодо відбору проб для NGS при трьох хвилях хвороби COVID-19 в Україні. [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(24\)01649-9](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(24)01649-9) [17]

ні відмінності між лініями двох різних варіантів Omicron BA.1 і BA.2 були виявлені, зокрема, для білків S, M і N, NSP1, NSP3, NSP6, NSP15 і NS3 [17]. В Україні для VOC Delta найчастіше виявляли варіант AY.122, поширений влітку 2021 р. у Східній Європі за даними GISAID. За послідовністю та епідеміологічними даними щодо виявлення та поширення, лінія AY.122 має загальноєвропейське походження.

Гіпотезу про спільне походження AY.122 у Східній Європі підтверджує переважання в Україні (та й в інших країнах) підтипу з унікальною комбінацією двох мутацій — NSP2\_K81N + NS7a\_P45L. У Західній Європі AY.122 не має комбінації NSP2\_K81N + NS7a\_P45L.

#### Які ще фактори впливають на перебіг COVID-19?

Важливо зазначити, що при швидкому розповсюдженні штаму Omicron інкубаційний період знизився із приблизно шести (5,8) днів для VOC Alpha до трьох (3,03) днів для Omicron, як показано на японській популяції [20]. У Нідерландах інкубаційний період SARS-CoV-2 для VOC Delta становив чотири (4,01) дні, а для VOC Omicron — приблизно три (2,8) дні [21].

Одним із мінливих епідеміологічних показників COVID-19 є вік пацієнтів. Відомо, що діти та молодь мають декілька захисних механізмів, які сприяють меншій захворюваності на COVID-19 та сприятливому перебігу цього захворювання. Зокрема, швидшу та сильнішу вроджену імунну відповідь на вірус, швидкий синтез захисних перехресно реактивних антитіл та швидку відповідь Т-клітин. Спостерігали збільшення захворюваності населення молодшого віку та дітей, особливо з VOC Omicron. Проте, показники госпіталізації та смертності значно знизилися під час хвилі штаму Omicron порівняно з хвилею штаму Delta, що типово для багатьох вірусних інфекцій. Мутації у генетичному матеріалі вірусу штаму Omicron призвели до більш швидкого поширення захворювання, з одного боку, проте перебіг захворювання став набагато легшим, без важких ускладнень [16]. Зниження госпіталізації та смертності від Omicron спостерігалось і в Україні. Проте, які саме мутації забезпечують зміну інфекційного захворювання, ще не визначено.

Якщо невдовзі після початку пандемії COVID-19 першочерговими були завдання подолання поширення вірусної інфекції та розробка засобів лікування і профілактики, незабаром з'ясувалось, що довготермінові наслідки епідемії можуть бути вкрай небезпечними. Зокрема, невирішеними залишились питання ведення онкологічних хворих з COVID-19, впливу вірусу SARS-CoV-2 на перебіг захворювання, необхідності вакцинації для запобігання COVID-19 на тлі онкологічних захворювань, тощо. Наразі з'являється все більше досліджень, присвячених біохімічним змінам в організмі лю-

дей, що хворіють або перехворіли на коронавірусну інфекцію. Імунологічні порушення, безсумнівно, відіграють важливу роль, про що свідчать суттєві зсуви функціональних властивостей різних типів лімфоїдних клітин, а також зміни співвідношення між різними субпопуляціями лімфоцитів.

Є дані, що ризик летальних наслідків у онкогематологічних хворих в разі супутньої коронавірусної інфекції збільшується майже вдвічі [22]. Незважаючи на це, дискусія щодо підходів до лікування хворих на онкогематологічні захворювання на тлі COVID-19 не вщухає [23]. І разом з тим, в ряді випадків хіміотерапія у таких хворих відтермінується.

Слід зазначити, що на сьогодні немає маркерів (факторів), які б дозволили визначити чіткі рекомендації щодо продовження або відтермінування хіміотерапії на тлі COVID-19, особливо в разі наявності онкогематологічних захворювань. Без сумніву, такі дослідження повинні проводитися, щоби підвищити загальну виживаність і якість життя хворих на злоякісні новоутворення.

Робота виконана в рамках програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій “Горизонт 2020” НДР “Предиктивні фактори імунної відповіді онкогематологічних хворих із коморбідністю COVID19” (№ держреєстрації 0123U102171).

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Masters PS.** The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006; **66**: 193–292. doi: 10.1016/S0065-3527-(06)66005-3.
2. **Bai Z, Cao Y, Liu W, Li J.** The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and its role in viral structure, biological functions, and a potential target for drug or vaccine mitigation. *Viruses* 2021; **13** (6): 1115. doi: 10.3390/v13061115.
3. **Santos-Mendoza T.** The envelope (E) protein of SARS-CoV-2 as a pharmacological target. *Viruses* 2023; **15** (4): 1000. doi: 10.3390/v15041000.
4. **Cao Y, Yang R, Lee I, et al.** Characterization of the SARS-CoV-2 E protein: sequence, structure, viroporin, and inhibitors. *Protein Sci* 2021; **30** (6): 1114–30. doi: 10.1002/pro.4075.
5. **Schoeman D, Fielding BC.** Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 2019; **16** (1): 69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
6. **Boson B, Legros V, Zhou B, et al.** The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles. *J Biol Chem*. 2021; **296**: 100111. doi: 10.1074/jbc.RA120.016175.
7. **V’kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al.** Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19** (3): 155–70. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
8. **Bai C, Zhong Q, Gao GF.** Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci* 2022; **65** (2): 280–94. doi: 10.1007/s11427-021-1964-4.
9. **Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, et al.** Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Bio-*

- phys Acta Mol Basis Dis 2020; **1866** (10): 165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.
10. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. Clin Chem 2009; **55** (4): 641–58. doi: 10.1373/clinchem.2008.112789.
  11. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, *et al.* SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. Front Cell Infect Microbiol 2020; **10**: 587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
  12. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2 what do they mean? JAMA 2021; **325** (6): 529–31. doi: 10.1001/jama.2020.27124.
  13. Thakur S, Sasi S, Pillai SG, *et al.* SARS-CoV-2 mutations and their impact on diagnostics, therapeutics and vaccines. Front Med (Lausanne) 2022; **9**: 815389. doi: 10.3389/fmed.2022.815389.
  14. Chavda VP, Patel AB, Vaghasiya DD. SARS-CoV-2 variants and vulnerability at the global level. J Med Virol 2022; **94** (7): 2986–3005. doi: 10.1002/jmv.27717.
  15. Earnest R, Uddin R, Matluk N, *et al.* Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants Delta and Alpha in New England, USA. Cell Rep Med 2022; **3** (4): 100583. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100583.
  16. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, *et al.* Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet 2022; **399** (10332): 1303–12. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
  17. Gerashchenko GV, Hryshchenko NV, Melnichuk NS, *et al.* Genetic characteristics of SARS-CoV-2 virus variants observed upon three waves of the COVID-19 pandemic in Ukraine between February 2021–January 2022. Heliyon 2024; **10** (4): e25618. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25618.
  18. Lubinski B, Frazier LE, Phan MVT, *et al.* Spike protein cleavage-activation in the context of the SARS-CoV-2 P681R mutation: An analysis from its first appearance in lineage A.23.1 identified in Uganda. Microbiol Spectr 2022; **10** (4): e0151422. doi: 10.1128/spectrum.01514-22.
  19. Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, *et al.* Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. Nature 2022; **603** (7902): 706–14. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x.
  20. Tanaka H, Ogata T, Shibata T, *et al.* Shorter incubation period among COVID-19 cases with the BA.1 Omicron variant. Int J Environ Res Public Health 2022; **19** (10): 6330. doi: 10.3390/ijerph19106330.
  21. Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, *et al.* Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021. Euro Surveill 2022; **27** (6): 2200042. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2200042.
  22. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, *et al.* Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood 2020; **136** (25): 2881–92. doi: 10.1182/blood.2020008824.
  23. Al-Quteimat OM, Amer AM. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. Am J Clin Oncol 2020; **43** (6): 452–5. doi: 10.1097/COC.0000000000000712.

## INFLUENCE OF COVID-19 AND VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 ON THE COURSE OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES. PART I. GENETIC CHARACTERISTICS OF SARS-COV-2 VARIANTS UPON THE THREE WAVES OF THE PANDEMIC IN UKRAINE

L.M. Kovalevska<sup>1</sup>, V.M. Shcherbina<sup>1</sup>,  
I.A. Kryachok<sup>2</sup>, A.S. Matveeva<sup>1</sup>, O.V. Kashuba<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine

<sup>2</sup> State non-profit enterprise “National Cancer Institute”, Kyiv, Ukraine

**Summary.** In Ukraine, COVID-19 was first diagnosed on March 3, 2020 in Chernivtsi. As of April 13, 2024, there are 5,557,995 infected people in Ukraine, of which approximately 2% have died. Currently, COVID-19 has received the status of a seasonal disease, similar to the flu. The largest waves of the epidemic were caused by strains of SRAS-CoV-2 Alpha (first registered in Great Britain), Delta (first registered in India) and Omicron (first registered in South Africa). Currently, the issues of management of oncological patients with COVID-19,

*the impact of the SARS-CoV-2 virus on the course of the disease, the need for vaccination to prevent COVID-19 against the background of oncological diseases, etc., remain unresolved. Moreover, the risk of fatal consequences in hematological oncology patients increases almost twice in case of concomitant coronavirus infection. It should be noted that today there are no markers (factors) that would allow us to determine clear recommendations for the continuation or postponement of chemotherapy against the background of COVID-19, especially in the presence of oncohematological diseases. Undoubtedly, such studies should be conducted in order to improve the overall survival and quality of life of patients with malignant neoplasms.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, genetic materials, mutations, pandemic, malignant neoplasm, oncohematological diseases

**Адреса для листування:**

Л.М. Ковалевська  
03022, Київ, вул. Васильківська, 45  
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України  
E-mail: kreyl@yahoo.com

Одержано: 03.04.2024