

Моніторинг та оцінювання еволюції вірусу SARS-CoV-2

В. В. М'ясоєдов^{1,A,F}, П. В. Нартов^{2,A,C}, К. В. Юрко^{1,D,E}, В. М. Лісовий^{1,A,F},
В. А. Капустник^{1,C,E}, А. В. Бондаренко^{1,C,D}, М. Є. Черняк^{1,C,E}, В. А. Якущенко^{3,B,C},
В. В. Кучерявченко^{1,C,D}, В. С. Маслова^{2,B,C}, О. В. Бондаренко^{2,B,C}

¹Харківський національний медичний університет, Україна, ²КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна,
³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – систематизація та аналіз інформації про поширеність варіантів вірусу SARS-CoV-2 за інформаційними базами даних і результатами власних крос-секційних досліджень.

Матеріали та методи. Аналіз здійснили за період 2020–2021 рр., використавши інформаційні бази даних і пошукові ресурси Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science. Під час власного дослідження використали мазки (по 40 назофарингеальних зразків, загалом 80) від пацієнтів із симптомами ГРВІ або припущенням про інфікування COVID-19, які перебували на лікуванні у КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в червні та жовтні 2021 року та котрі ідентифіковані як позитивні щодо SARS-CoV-2. Перше дослідження виконали в міжпіковий період, друге – під час підвищення показників захворюваності. Для первинної ідентифікації використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, дослідження виконали за допомогою діагностичного набору «Biocore® SARS-CoV-2» («ТОВ «Бюкор Текнолоджі ЛТД», Україна) відповідно до інструкції виробника. Для вторинної ідентифікації під час першого крос-секційного дослідження використовували мультиплексний аналіз SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 («Primerdesign™ Ltd.», Велика Британія).

Результати. Здійснили систематизацію, аналіз відомостей щодо поширеності варіантів вірусу SARS-CoV-2 за інформаційними базами даних. За результатами власних крос-секційних досліджень із виявлення варіантів SARS-CoV2, що циркулювали на території Харківської області в червні та жовтні 2021 року, встановлено повне заміщення варіанта альфа, що домінував у червні (87,5 %), на варіант дельта (95,0 %). Усі хворі мали ознаки дихальної недостатності, позагоспітальна пневмонія візуалізована інструментально (комп'ютерна томографія, рентгенографія, ультразвукове дослідження) під час першого дослідження в 90 % хворих, другого – в 100 %. Середній вік хворих під час першого дослідження – 60,4 року (мінімальний – 25 років, максимальний – 91 рік), під час другого – 52,6 року (мінімальний – 18 років, максимальний – 84 роки).

З'ясували, що став домінувати агресивніший і більш контагіозний варіант дельта, а отже необхідний ретельніший контроль дотримання протиепідемічних заходів.

Висновки. Моніторинг і контроль еволюції вірусу за допомогою епідеміологічних досліджень, вивчення вірусної генетичної послідовності, а також лабораторних ПЛР необхідні для запобігання поширенню COVID-19, оцінювання ефективності тест-систем та оптимізації діагностики, етіотропної терапії, модифікації вакцин.

Ключові слова:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
генетична
варіабельність.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 109-114

*E-mail:
kateryna_2008@ukr.net

Monitoring and assessment of SARS-CoV-2 evolution

V. V. Miasoiedov, P. V. Nartov, K. V. Yurko, V. M. Lesovoy, V. A. Kapustnyk, A. V. Bondarenko, M. Ye. Cherniak,
V. A. Yakushchenko, V. V. Kucheravchenko, V. S. Maslova, O. V. Bondarenko

The aim of the study – systematization and analysis of information on the prevalence of SARS-CoV-2 virus variants according to information databases and own cross-sectional studies.

Materials and methods. The analysis was conducted in the period 2020–2021 using information databases and research resources: Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science. Our own examination included a total of 80 nasopharyngeal swabs (at least two specimens in each case) collected from ARVI symptomatic or suspected COVID-19 patients, who were treated at the MNE KRC "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" from June to October 2021 and tested positive on SARS-CoV-2. The first study was performed in the inter-peak period, and the second one – on the rise of the disease. A real-time polymerase chain reaction (PCR) method was used for primary identification with the diagnostic kit "Biocore® SARS-CoV-2" (LLC "Biocor Technology Ltd.", Ukraine) in accordance with the manufacturer's instructions. Multiplex analysis SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 (Primerdesign™ Ltd., UK) was used in the first cross-sectional study for secondary identification.

Results. Systematization and analysis of the prevalence of SARS-CoV-2 variants according to information databases were performed. According to the results of our cross-sectional studies on SARS-CoV2 variants circulating in the Kharkiv region in June – October 2021, the complete replacement of the alpha variant, which was dominant in June – 87.5 %, with the delta variant – 95.0 %. All patients had signs of respiratory failure, community-acquired pneumonia was visualized instrumentally (computed tomography, radiography, ultrasound) at the first study in 90 % of cases, and at the second – in 100 %. The median age of patients was 60.4 years (minimum – 25 years, maximum – 91 years) during the first study, but during the second – 52.6 years (minimum – 18 years, maximum – 84 years). Thus, the more aggressive and contagious delta variant has become dominant requiring thorough public health anti-epidemic measures.

Key words:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
genetic variability.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 109-114

Conclusions. Monitoring and control of the virus evolution using epidemiological studies, viral genetic sequence, as well as laboratory PCR are necessary to prevent the spread of COVID-19, to study the effectiveness of test systems and optimize diagnosis and etiotropic therapy as well as vaccine modifications.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, генетическая изменчивость.

Запорожский медицинский журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 109-114

Мониторинг и оценка эволюции вируса SARS-CoV-2

В. В. Мясоедов, П. В. Нартов, К. В. Юрко, В. Н. Лесовой, В. А. Капустник, А. В. Бондаренко, М. Е. Черняк, В. А. Якущенко, В. В. Кучерявченко, В. С. Маслова, Е. В. Бондаренко

Цель работы – систематизация и анализ информации о распространенности вариантов вируса SARS-CoV-2 по информационным базам данных и результатам собственных кросс-секционных исследований.

Материалы и методы. Анализ проведен за период 2020–2021 гг., использовали информационные базы данных и поисковые ресурсы Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science. В ходе собственного исследования использовали мазки (по 40 назофарингеальных образцов, всего 80) от пациентов с симптомами ОРВИ или предположением об инфицировании COVID-19, которые проходили лечение в КНП ХОР «Областная клиническая инфекционная больница» в июне и октябре 2021 года и были идентифицированы как положительные по SARS-CoV-2. Первое исследование выполнено в межпиковый период, второе – во время подъема заболеваемости. Для первичной идентификации использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, исследование выполнили с помощью диагностического набора «Bioscore® SARS-CoV-2» («ООО «Биокор Текнолоджи ЛТД», Украина) в соответствии с инструкцией производителя. Для вторичной идентификации во время первого кросс-секционного исследования использовали мультиплексный анализ SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 (Primerdesign™ Ltd., Великобритания).

Результаты. Проведена систематизация и анализ сведений о распространенности вариантов вируса SARS-CoV-2 по информационным базам данных. По результатам собственных кросс-секционных исследований по выявлению вариантов SARS-CoV-2, циркулировавших на территории Харьковской области в июне и октябре 2021 года, установлено полное замещение варианта альфа, который был доминирующим в июне (87,5 %), вариантом дельта (95,0 %). У всех больных были признаки дыхательной недостаточности, внегоспитальная пневмония визуализирована инструментально (компьютерная томография, рентгенография, ультразвуковое исследование) при первом исследовании у 90 % больных, при втором – у 100 %. Средний возраст больных во время первого исследования составил 60,4 года (минимальный – 25 лет, максимальный – 91 год), во время второго – 52,6 года (минимальный – 18 лет, максимальный – 84 года). Установлено, что доминирующим стал более агрессивный и более контагиозный вариант дельта, а значит необходим более тщательный контроль проведения противоэпидемических мероприятий.

Выводы. Мониторинг и контроль эволюции вируса с помощью эпидемиологических исследований, выявления вирусной генетической последовательности, а также лабораторных ПЦР необходимы для предотвращения распространения COVID-19, оценки эффективности тест-систем и оптимизации диагностики, этиотропной терапии, модификации вакцин.

Висока частота мутацій, що характерна для вірусу SARS-CoV-2, пов'язана з циркуляцією тисяч різних генетичних варіантів вірусу, які виникають і поширюються у світі з початку пандемії COVID-19. Чим більше віруси циркулюють, тим більше вони можуть змінюватися. Ці зміни іноді можуть призводити до появи варіанта вірусу, який краще пристосований до довкілля порівняно з оригінальним штамом. Такий процес зміни та відбору успішних варіантів називають еволюцією вірусу.

Більшість змін майже не впливають на властивості вірусу. Втім залежно від того, в якому генетичному матеріалі вірусу відбулися зміни, вони можуть вплинути на окремі характеристики: механізм передачі (наприклад, він може поширюватися швидше) або ступінь тяжкості захворювання, що він спричиняє (може зумовлювати тяжчий перебіг із великою кількістю ускладнень) [1–8].

ВООЗ та її міжнародна мережа експертів відстежують зміни у вірусі, аби в разі виявлення значущих мутацій можна було б оперативно повідомити, як слід змінити протиепідемічні заходи, що вживаються країнами та окремими особами для запобігання поширенню цього варіанта вірусу [9].

Мета роботи

Систематизація та аналіз інформації про поширеність варіантів вірусу SARS-CoV-2 за інформаційними

базами даних і результатами власних крос-секційних досліджень.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз здійснили у 2020–2021 рр., використали інформаційні бази даних і пошукові ресурси Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science.

Під час власного дослідження використали мазки (по 40 назофарингеальних зразків, загалом 80) від пацієнтів із симптомами ГРВІ або припущенням про інфікування COVID-19, які перебували на лікуванні у КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в червні та жовтні 2021 року та котрі ідентифіковані як позитивні щодо SARS-CoV-2. Перше дослідження виконали в міжпиковий період, друге – під час підвищення показників захворюваності (рис. 1).

Для первинної ідентифікації використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, дослідження виконали за допомогою діагностичного набору «Bioscore® SARS-CoV-2» («ТОВ «Биокор Текнолоджи ЛТД», Україна) відповідно до інструкції виробника. Набір дає змогу здійснити детекцію гена ORF1ab SARS-CoV-2 та гена N SARS-CoV-2. Зразок вважали позитивним за наявності сигналу з будь-яким із генів. Усі досліджені зразки містили вірусну РНК у високій концентрації.

Для вторинної ідентифікації під час першого крос-секційного дослідження використовували мульт-

типлексний аналіз SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 («Primerdesign™ Ltd.», Велика Британія), призначений для алельного виявлення SARS-CoV-2 вірусів: альфа – V: 501Y.V1, бета – V: 501Y.V2, гамма – V: 501Y.V3 і епсилон (в минулому) – V: 20C/S:452R, а також біологічно значущі мутації E484K і N501Y. Аналіз здійснили за інструкцією виробника.

Для вторинної ідентифікації під час другого крос-секційного дослідження виконали мультиплексний аналіз:

1. Allplex™ SARS-CoV-2 Variant I Assay (Seegene, Республіка Корея) для виявлення вірусів альфа (V: 501Y.V1, L: B.1.1.7), бета (V: 501Y.V2, L: B.1.351), гамма (V: 501Y.V3, L: P.1) та мутацій HV69/70 del, E484K і N501Y.

2. Allplex™ SARS-CoV-2 Variant II Assay (Seegene, Республіка Корея) для виявлення вірусів бета (V: 501Y.V2, L: B.1.351), гамма (V: 501Y.V3, L: P.1), в минулому епсилон (V: 20C/S:452R, L: B.1.427) та мутацій W152C, K417N, K417T, L452R.

3. Novaplex™ SARS-COV2/P681H Assay (Seegene, Республіка Корея) для виявлення вірусу дельта («Delta»; L: B.1.167.2) та мутації P681H.

Дослідження виконали за інструкцією, що надана виробником.

Результати

Генетичний аналіз 103 геномів SARS-COV-2 на початку пандемії в березні 2020 року показав: у Китаї та ще в 46 країнах циркулювали два основних споріднених підтипи вірусу (визначені як L і S), які добре ідентифікувалися двома різними однонуклеотидними поліморфізмами на позиціях 8,782 (*orf1ab*: T8517C, синонімічний) та 28,144 (*ORF8*: C251T, S84L), що кодують репліказу/транскриптазу [11]. Виявили, що підтип L тоді був поширенішим (~70%), ніж підтип S (~30%), останній мав більшу спорідненість із коронавірусами тварин [12]. Підтип L частіше виявляли на ранніх етапах спалаху в Ухані, однак до початку січня 2020 року його частота знизилася. Людське втручання мало сильний селективний тиск на цей підтип, який був агресивнішим і поширювався швидше. Порівняльна поширеність підтипу S, який еволюційно є старшим і менш агресивним, імовірно, зросла внаслідок слабшого селективного тиску [13].

У грудні 2020 року в GISAID ідентифіковано вже сім клад SARS-CoV-2 (O, S, L, V, G, GH і GR) [14]. Ці класи поширені у світі неоднорідно: на кожному континенті найбільше поширення має, як правило, не більше ніж дві основні варіації вірусу. Аналіз мутацій ізолятів вірусу, що збираються з різних країн, може показати його фактичну еволюційну історію. Для з'ясування патогенетичних механізмів при COVID-19 рекомендоване ретельне вивчення мутацій, що виникають в ізолятах SARS-CoV-2, отриманих із різних демографічних територій [15–20].

За даними GISAID, основні варіанти SARS-COV-2 на грудень 2020 року – клад G (мутація Spike-білка D614G), клад V (мутація кодувального білка NS3-G251V ORF3A) та клад S (мутація ORF8-L84S) [21]. Клад G характеризується істотно вищою контагіозністю і підвищенням ефективності передачі. Класи GH і GR – найпоширеніші потомки кладу G. Клад GR має поєднання мутацій нуклеокапсиду RG203KR, NSP3:F106F і Spike-білка D614G [22]. Різні статистичні дані щодо смертності, що

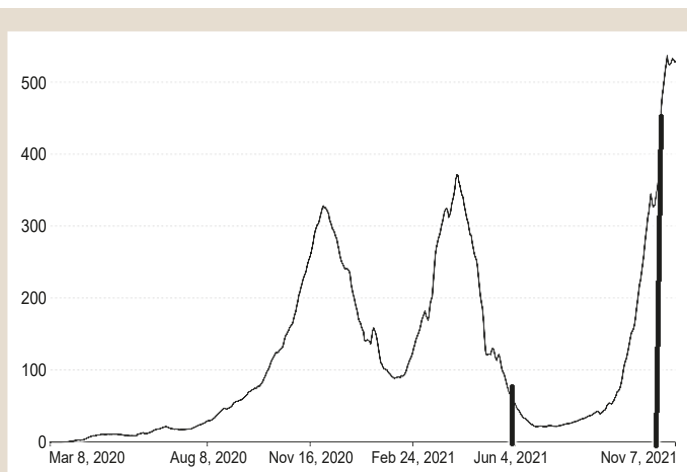


Рис. 1. Підтвержені випадки COVID-19 в Україні та час здійснення власних крос-секційних досліджень [10].

встановлені в країнах, можуть бути наслідком відмінностей кладу за вірулентністю.

Найпоширеніший варіант SARS-CoV-2 на початку 2021 року та чинник підвищеного ризику для глобального громадського здоров'я – варіант Альфа з кладу GRY (раніше GR/501Y.V1), що з'явився у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії. Відомі мутації вірусу включають N501Y, E484K і P681H. Поява нових варіантів SARS-CoV-2, що мають певні мутації, пов'язані з підвищеною передачею, нижчою реакцією антитіл або обома комбінованими мутаціями, привернула увагу ВООЗ та актуалізувала класифікацію окремих варіантів, які викликають інтерес (VOI), і варіантів, котрі спричиняють занепокоєння (VOC) [23–25].

ВООЗ оголосила чотири варіанти VOC:

– Альфа: лінія 20I (V1) [Nextstrain], GRY [GISAID], B.1.1.7 [Pango]. З'явився у Сполученому Королівстві у вересні 2020 року з доказами підвищеної передачі та вірулентності.

– Бета: лінія 20H (V2) [Nextstrain], GH/501Y.V2 [GISAID], B.1.351 (Pango). З'явився в Південній Африці в травні 2020 року з доказом збільшення трансмісії та змін антигенності; деякі дослідники не виключають його вплив на ефективність окремих вакцин.

– Гамма: лінія 20J (V3) [Nextstrain], GR/501Y.V3 [GISAID], P.1 (Pango). З'явився в Бразилії в листопаді 2020 року; також є докази підвищеної передачі та вірулентності поряд зі змінами антигенності та можливим впливом на ефективність деяких вакцин.

– Дельта: лінія 21A [Nextstrain], G/478K.V1 [GISAID], B.1.617.2 (Pango). З'явився в Індії в жовтні 2020 року з доказами збільшення передачі та зміни антигенності.

Останній варіант спочатку (4 квітня 2021 р.) віднесений ВООЗ до VOI, але вже 11 травня 2021 р. – до VOC, що пов'язано з його найбільшою здатністю до поширення [26–29].

На відміну від ВООЗ, Міжвідомча група уряду США щодо SARS-CoV-2 (SIG) виключила варіанти альфа, бета та гамма з VOC як такі, що більше не виявляються або циркулюють на дуже низьких рівнях, і такі, що не становлять істотного або неминучого ризику для здоров'я громадськості у Сполучених Штатах Америки. Отже, у

США єдиний варіант вірусу, що класифікований як VOC, – дельта [30], варіант, для якого доведено збільшення передачі, тяжчий перебіг захворювання (підвищення рівня госпіталізації або смертельних випадків), істотне зниження нейтралізації антитілами, що сформовані під час попередньої інфекції або вакцинації, зменшення ефективності протівірусних препаратів [31,32].

Власні крос-секційні дослідження з виявлення варіантів SARS-CoV2, що циркулювали на території Харківської області в червні та жовтні 2021 року, показали повне заміщення варіанта альфа, який домінував у червні (87,5 %), на варіант дельта (95,0 %).

Усі хворі, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», мали ознаки дихальної недостатності, позагоспітальна пневмонія візуалізована інструментально (комп'ютерна томографія, рентгенографія, ультразвукове дослідження) під час першого дослідження в 90 % хворих, другого – в 100 %. Середній вік хворих під час першого дослідження – 60,4 року (мінімальний – 25 років, максимальний – 91 рік), під час другого – 52,6 року (мінімальний – 18 років, максимальний – 84).

За класифікацією ВООЗ віковий поділ обстежених під час першого дослідження: молодий вік (18–44 роки) – 6 (15 %), середній (45–59 років) – 9 (22,5 %), похилий (60–74 роки) – 21 (52,5 %), старечий (75–90 років) – 3 (7,5 %), довгожителі – 1 (2,5 %). Отже, найбільш уразлива вікова група – особи похилого та середнього віку. Під час другого дослідження визначили такий поділ: молодий вік (18–44 роки) – 12 (30,0 %), середній (45–59 років) – 13 (32,5 %), похилий (60–74 роки) – 11 (27,5 %), старечий (75–90 років) – 4 (10,0 %).

З'ясували, що в Україні спостерігали таку саму ситуацію, як і в інших країнах світу – домінував агресивніший і більш контагіозний варіант дельта, а отже необхідний ретельний контроль дотримання протиепідемічних заходів.

Висновки

1. Крім загального моніторингу кількості інфікованих осіб, моніторинг відносної частоти різних варіантів у рамках спільноти необхідний для розуміння динаміки їхньої передачі та вживання належних протиепідемічних заходів державними органами охорони здоров'я.

2. Необхідним є контроль за варіантами для оцінювання ефективності тест-систем для діагностики, вакцинних і протівірусних препаратів. Ґрунтуючись на знаннях характеристик варіанта, що циркулює у країні, можливі додаткові заходи, як-от оголошення нових стратегій запобігання поширенню, розроблення нових методів діагностики, модифікація вакцин або етіотропної терапії.

3. Потрібно регулярно контролювати еволюцію вірусу через епідеміологічні дослідження, вірусну генетичну послідовність, а також лабораторні ПЛР дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 07.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 18.11.2021

Відомості про авторів:

М'ясоєдов В. В., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової роботи, Харківський національний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0001-7135-4672](https://orcid.org/0000-0001-7135-4672)

Нартов П. В., д-р мед. наук, професор, директор КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8292-8192](https://orcid.org/0000-0001-8292-8192)

Юрко К. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1226-5431](https://orcid.org/0000-0002-1226-5431)

Лісовий В. М., д-р мед. наук, професор, голова Вченої ради, Харківський національний медичний університет, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, лауреат Державної премії України, заслужений лікар України.

ORCID ID: [0000-0002-2301-2229](https://orcid.org/0000-0002-2301-2229)

Капустник В. А., д-р мед. наук, ректор Харківського національного медичного університету, заслужений працівник освіти України.

ORCID ID: [0000-0002-4543-8343](https://orcid.org/0000-0002-4543-8343)

Бондаренко А. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2303-8525](https://orcid.org/0000-0002-2303-8525)

Черняк М. Є., д-р філософії, асистент каф. громадського здоров'я та управління охороною здоров'я, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7425-659X](https://orcid.org/0000-0002-7425-659X)

Якущенко В. А., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5967-9228](https://orcid.org/0000-0002-5967-9228)

Маслова В. С., канд. мед. наук, начмед КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5967-9228](https://orcid.org/0000-0002-5967-9228)

Бондаренко О. В., зав. клініко-діагностичної лабораторії, КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1755-925X](https://orcid.org/0000-0003-1755-925X)

Кучерявченко В. В., д-р мед. наук, доцент каф. медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9360-8258](https://orcid.org/0000-0001-9360-8258)

Information about authors:

Miasoiedov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research of Kharkiv National Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Nartov P. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Municipal Nonprofit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Hospital", Ukraine.

Yurko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Lesovoy V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Academic Council of Kharkiv National Medical University, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Winner of the State Prize of Ukraine.

Kapustnyk V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Kharkiv National Medical University, Honored Educator of Ukraine.

Bondarenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases of Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Cherniak M. Ye., PhD, Assistant of the Department of Community Health and Health Protection Management, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Yakushchenko V. A., PhD, Associate Professor of the Department of General Pharmacy and Drug Safety, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialist (IATPS), National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Maslova V. S., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Work of the Municipal Nonprofit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Hospital", Ukraine.

Bondarenko O. V., MD, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Municipal Nonprofit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Hospital", Ukraine.

Kucheriavchenko V. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мясоедов В. В., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, Харьковский национальный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Нартов П. В., д-р мед. наук, профессор, директор КНП ХОС «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков, Украина.

Юрко К. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Лесовой В. Н., д-р мед. наук, профессор, председатель Ученого совета, Харьковский национальный медицинский университет, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, лауреат Государственной премии Украины, заслуженный врач Украины.

Капустник В. А., д-р мед. наук, ректор Харьковского национального медицинского университета, заслуженный работник образования Украины.

Бондаренко А. В., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Черняк М. Е., д-р философии, ассистент каф. общественного здоровья и управления здравоохранением, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Якущенко В. А., канд. фарм. наук, доцент каф. общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Маслова В. С., канд. мед. наук, начмед КНП ХОС «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков, Украина. Бондаренко О. В., зав. клинико-диагностической лабораторией, КНП ХОС «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков, Украина.

Кучерявченко В. В., д-р мед. наук, доцент каф. медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Altmann D. M., Boyton R. J., Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*. 2021. Vol. 371. Issue 6534. P. 1103-1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>
- [2] Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study / R. Challen et al. *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n579. <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- [3] Spreading of a new SARS-CoV-2 N501Y spike variant in a new lineage / P. Colson et al. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27. Issue 9. P. 1352.e1-1352.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.006>
- [4] Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / N. G. Davies et al. *Science*. 2021. Vol. 372. Issue 6538. P. eabg3055. <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
- [5] Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil / N. R. Faria et al. *Science*. 2021. Vol. 372. Issue 6544. P. 815-821. <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>
- [6] Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February / D. J. Grint et al. *Eurosurveillance*. 2021. Vol. 26. Issue 11. P. 2100256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100256>
- [7] SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India / J. Singh et al. *Nature Medicine*. 2021. Vol. 27. Issue 7. P. 1131-1133. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01397-4>
- [8] Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data / E. Volz et al. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- [9] Tracking SARS-CoV-2 variants. *World Health Organization*. URL : <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [10] CSSEGISandData. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. *GitHub*. 2020. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
- [11] SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis / R. L. Graham et al. *Virus Research*. 2008. Vol. 133. Issue 1. P. 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.017>

- [12] On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang et al. *National Science Review*. 2020. Vol. 7. Issue 6. P. 1012-1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- [13] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10224. P. 565-574. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- [14] Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes / P. Forster, L. Forster, C. Renfrew, M. Forster. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. Vol. 117. Issue 17. P. 9241-9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
- [15] The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. G. Andersen et al. *Nature Medicine*. 2020. Vol. 26. Issue 4. P. 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [16] Biswas N. K., Majumder P. P. Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian Journal of Medical Research*. 2020. Vol. 151. Issue 5. P. 450-458. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1125_20
- [17] Comparative Genomic Analysis of Rapidly Evolving SARS-CoV-2 Reveals Mosaic Pattern of Phylogeographical Distribution / R. Kumar et al. *mSystems*. 2020. Vol. 5. Issue 4. P. e00505-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00505-20>
- [18] Mutations in SARS-CoV-2 viral RNA identified in Eastern India: Possible implications for the ongoing outbreak in India and impact on viral structure and host susceptibility / A. Maitra et al. *Journal of Biosciences*. 2020. Vol. 45. Issue 1. P. 76. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00046-1>
- [19] Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls et al. *Cell*. 2020. Vol. 181. Issue 2. P. 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [20] Characterization of the 3a Protein of SARS-associated Coronavirus in Infected Vero E6 Cells and SARS Patients / R. Zeng et al. *Journal of Molecular Biology*. 2004. Vol. 341. Issue 1. P. 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.06.016>
- [21] Mercatelli D., Giorgi F. M. Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 1800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>
- [22] Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2 / M. Seyran et al. *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93. Issue 3. P. 1204-1206. <https://doi.org/10.1002/jmv.26478>
- [23] Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals / M. Becker et al. *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. Issue 1. P. 3109. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23473-6>
- [24] Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis / T. Nyberg et al. *BMJ*. 2021. Vol. 373. P. 1412. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1412>
- [25] Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy / S. Ramesh et al. *Vaccines*. 2021. Vol. 9. Issue 10. P. 1195. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101195>
- [26] Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil / F. Moreira et al. *Virus Evolution*. 2021. Vol. 7. Issue 2. P. veab087. <https://doi.org/10.1093/ve/veab087>
- [27] The emerging SARS-CoV-2 variants of concern / A. Sanyaolu et al. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021. Vol. 8. P. 20499361211024372. <https://doi.org/10.1177/20499361211024372>
- [28] Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / E. Volz et al. *Nature*. 2021. Vol. 593. Issue 7858. P. 266-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x>
- [29] First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality / F. A. Zeiser et al. *Lancet Regional Health. Americas*. 2021. Vol. 6. P. 100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
- [30] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. *CDC*. 11 February 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#print>
- [31] Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation / X. Deng et al. *medRxiv*. 2021. P. 2021.03.07.21252647. <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>
- [32] Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis / Z. J. Madewell et al. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 12. P. e2031756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756>

References

- [1] Altmann, D. M., Boyton, R. J., & Beale, R. (2021). Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*, 371(6534), 1103-1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>
- [2] Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J. M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K., & Danon, L. (2021). Risk of mortality in patients infected

- with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*, 372, Article n579. <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- [3] Colson, P., Levasseur, A., Delerce, J., Pinault, L., Dudouet, P., Devaux, C., Fournier, P. E., La Scola, B., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2021). Spreading of a new SARS-CoV-2 N501Y spike variant in a new lineage. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(9), 1352.e1-1352.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.006>
- [4] Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., Jarvis, C. I., Kucharski, A. J., Munday, J. D., Pearson, C., Russell, T. W., Tully, D. C., Washburne, A. D., Wenseleers, T., Gimma, A., Waites, W., Wong, K., van Zandvoort, K., Silverman, J. D., CMMID COVID-19 Working Group, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz, K., Keogh, R., ... Edmunds, W. J. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 372(6538), Article eabg3055. <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
- [5] Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D., Mishra, S., Crispin, M., Sales, F., Hawryluk, I., McCrone, J. T., Huls-Beit, R., Franco, L., Ramundo, M. S., de Jesus, J. G., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Ferreira, G. M., Silva, C., Manuli, E. R., Pereira, R., ... Sabino, E. C. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544), 815-821. <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>
- [6] Grint, D. J., Wing, K., Williamson, E., McDonald, H. I., Bhaskaran, K., Evans, D., Evans, S. J., Walker, A. J., Hickman, G., Nightingale, E., Schultze, A., Rentsch, C. T., Bates, C., Cockburn, J., Curtis, H. J., Morton, C. E., Bacon, S., Davy, S., Wong, A. Y., Mehrkar, A., ... Eggo, R. M. (2021). Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance*, 26(11), Article 2100256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100256>
- [7] Singh, J., Rahman, S. A., Ehtesham, N. Z., Hira, S., & Hasnain, S. E. (2021). SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. *Nature Medicine*, 27(7), 1131-1133. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01397-4>
- [8] Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., ... Ferguson, N. M. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- [9] World Health Organization. (n.d.). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [10] CSSEGISandData. (2020). COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. *GitHub*. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
- [11] Graham, R. L., Sparks, J. S., Eckerle, L. D., Sims, A. C., & Denison, M. R. (2008). SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis. *Virus Research*, 133(1), 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.017>
- [12] Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J., & Lu, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6), 1012-1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- [13] 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*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [14] Forster, P., Forster, L., Renfrew, C., & Forster, M. (2020). Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(17), 9241-9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
- [15] Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [16] Biswas, N. K., & Majumder, P. P. (2020). Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian Journal of Medical Research*, 151(5), 450-458. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1125_20
- [17] Kumar, R., Verma, H., Singhvi, N., Sood, U., Gupta, V., Singh, M., Kumari, R., Hira, P., Nagar, S., Talwar, C., Nayyar, N., Anand, S., Rawat, C. D., Verma, M., Negi, R. K., Singh, Y., & Lal, R. (2020). Comparative Genomic Analysis of Rapidly Evolving SARS-CoV-2 Reveals Mosaic Pattern of Phylogeographical Distribution. *mSystems*, 5(4), Article e00505-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00505-20>
- [18] Maitra, A., Sarkar, M. C., Raheja, H., Biswas, N. K., Chakraborti, S., Singh, A. K., Ghosh, S., Sarkar, S., Patra, S., Mondal, R. K., Ghosh, T., Chatterjee, A., Banu, H., Majumdar, A., Chinnaswamy, S., Srinivasan, N., Dutta, S., & DAS, S. (2020). Mutations in SARS-CoV-2 viral RNA identified in Eastern India: Possible implications for the ongoing outbreak in India and impact on viral structure and host susceptibility. *Journal of Biosciences*, 45(1), Article 76. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00046-1>
- [19] Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veerler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [20] Zeng, R., Yang, R. F., Shi, M. D., Jiang, M. R., Xie, Y. H., Ruan, H. Q., Jiang, X. S., Shi, L., Zhou, H., Zhang, L., Wu, X. D., Lin, Y., Ji, Y. Y., Xiong, L., Jin, Y., Dai, E. H., Wang, X. Y., Si, B. Y., Wang, J., Wang, H. X., ... Wu, J. R. (2004). Characterization of the 3a Protein of SARS-associated Coronavirus in Infected Vero E6 Cells and SARS Patients. *Journal of Molecular Biology*, 341(1), 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.06.016>
- [21] Mercatelli, D., & Giorgi, F. M. (2020). Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Frontiers in Microbiology*, 11, Article 1800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>
- [22] Seyran, M., Pizzol, D., Adadi, P., El-Aziz, T., Hassan, S. S., Soares, A., Kandimalla, R., Lundstrom, K., Tambuwala, M., Aljabali, A., Lal, A., Azad, G. K., Choudhury, P. P., Uversky, V. N., Sherchan, S. P., Uhal, B. D., Rezaei, N., & Brufsky, A. M. (2021). Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1204-1206. <https://doi.org/10.1002/jmv.26478>
- [23] Becker, M., Dulovic, A., Junker, D., Ruetalo, N., Kaiser, P. D., Pinilla, Y. T., Heinzel, C., Haering, J., Traenkle, B., Wagner, T. R., Layer, M., Mehrlaender, M., Mirakaj, V., Held, J., Planatscher, H., Schenke-Layland, K., Krause, G., Strengert, M., Bakchoui, T., Althaus, K., ... Schneiderhan-Marra, N. (2021). Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals. *Nature Communications*, 12(1), Article 3109. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23473-6>
- [24] Nyberg, T., Twohig, K. A., Harris, R. J., Seaman, S. R., Flannagan, J., Allen, H., Charlett, A., De Angelis, D., Dabrera, G., & Presanis, A. M. (2021). Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *BMJ*, 373, Article n1412. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1412>
- [25] Ramesh, S., Govindarajulu, M., Parise, R. S., Neel, L., Shankar, T., Patel, S., Lowery, P., Smith, F., Dhanasekaran, M., & Moore, T. (2021). Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy. *Vaccines*, 9(10), Article 1195. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101195>
- [26] Moreira, F., D'arc, M., Mariani, D., Herlinger, A. L., Schiffer, F. B., Rossi, Á. D., Leitão, I. C., Miranda, T., Cosentino, M., Tórreres, M., da Costa, R., Gonçalves, C., Faffe, D. S., Galliez, R. M., Junior, O., Aguiar, R. S., Dos Santos, A., Voloch, C. M., Castifeiras, T., & Tanuri, A. (2021). Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil. *Virus Evolution*, 7(2), Article veab087. <https://doi.org/10.1093/ve/veab087>
- [27] Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinikovic, A., Haider, N., Abbasi, A. F., Jaferi, U., Prakash, S., & Balendra, V. (2021). The emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, Article 20499361211024372. <https://doi.org/10.1177/20499361211024372>
- [28] Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., Jorgensen, D., ... Ferguson, N. M. (2021). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 593(7858), 266-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x>
- [29] Zeiser, F. A., Donida, B., da Costa, C. A., Ramos, G. O., Scherer, J. N., Barcellos, N. T., Alegretti, A. P., Ikeda, M., Müller, A., Bohn, H. C., Santos, I., Boni, L., Antunes, R. S., Righi, R., & Rigo, S. J. (2022). First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Regional Health. Americas*, 6, Article 100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
- [30] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), & Division of Viral Diseases. (2020, February 11). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention*. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#print>
- [31] Deng, X., Garcia-Knight, M. A., Khalid, M. M., Servellita, V., Wang, C., Morris, M. K., Sotomayor-González, A., Glasner, D. R., Reyes, K. R., Gliwa, A. S., Reddy, N. P., Sanchez San Martin, C., Federman, S., Cheng, J., Balcerek, J., Taylor, J., Streithorst, J. A., Miller, S., Kumar, G. R., Sreekumar, B., ... Chiu, C. Y. (2021). Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv*, Article 2021.03.07.21252647. <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>
- [32] Madewell, Z. J., Yang, Y., Longini, I. M., Jr, Halloran, M. E., & Dean, N. E. (2020). Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(12), Article e2031756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756>