

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	7
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. Этиология COVID-19 (Щелканов М.Ю.)	11
Список литературы	43
Глава 2. Эпидемиология COVID-19 <i>(Цвиркун О.В., Бургасова О.А.)</i>	54
Коронавирусная инфекция в России	57
Пути передачи инфекции	58
Особенности распространения заболевания в закрытых организованных коллективах	59
Возрастной состав заболевших	61
Международный ответ на пандемию новой коронавирусной инфекции	62
Список литературы	64
Глава 3. Иммунопатогенез новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Тетова В.Б., Бургасова О.А., Кожевникова Г.М.)	68
Иммунные реакции в развитии COVID-19	69
Механизмы ускользания вируса от распознавания иммунной системой	75
Цитокиновый шторм – синдром высвобождения цитокинов	77
Цитокиновый шторм – синдром высвобождения цитокинов, ассоциированных с COVID-19	81
Список литературы	85
Глава 4. Порядок оказания скорой и неотложной медицинской помощи пациентам с COVID-19 и особенности клинических проявлений заболевания на догоспитальном этапе <i>(Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Хисамов А.Б.)</i>	90
Список литературы	117
Глава 5. Клинические особенности COVID-19 (Бургасова О.А., Тетова В.Б., Колобухина Л.В., Генералова Л.В., Антипят Н.А.)	118

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19, находившихся в стационаре в период с ноября 2020 г. по апрель 2021 г.	120
Характеристика пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии	136
Клиническая характеристика реконвалесцентов COVID-19, находившихся под наблюдением с ноября 2020 г. по сентябрь 2021 г.	138
Описание клинического случая тяжелого течения COVID-19 ...	140
Заключение	144
Список литературы	147
Глава 6. Принципы и стратегии терапии пациентов с COVID-19 (Шахмарданов М.З., Никифоров В.В.)	148
Этиотропная терапия COVID-19	148
Патогенетическая терапия	154
Симптоматическое лечение	159
Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции	160
Список литературы	161
Глава 7. Лабораторная диагностика COVID-19 (Чеснокова М.В., Бургасова О.А.)	162
Молекулярно-генетические методы исследования, направленные на выявление РНК SARS-CoV-2	163
Иммунохимические экспресс-тесты, направленные на обнаружение антигенов или антител SARS-CoV-2	168
Серологические методы для выявления антител к вирусу SARS-CoV-2	169
Список литературы	175
Глава 8. Визуализационные методы: компьютерная томография в диагностике и оценке эффективности терапии (Иванова И.В., Ходжибеков Р.Р.)	179
Список литературы	184
Глава 9. Принципы реабилитационных мероприятий у пациентов с COVID-19 (Погонченкова И.В., Макарова М.Р., Щикота А.М., Антонова О.В.)	185

Потребность в медицинской реабилитации после COVID-19.....	185
Общие принципы медицинской реабилитации пациентов с COVID-19.....	186
Маршрутизация пациентов с COVID-19, Координационный центр медицинской реабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы.....	188
Основные аспекты проведения 1-го этапа медицинской реабилитации пациентов с COVID-19.....	191
Основные аспекты проведения 2-го этапа медицинской реабилитации пациентов с COVID-19.....	195
Основные аспекты проведения 3-го этапа медицинской реабилитации пациентов с COVID-19.....	196
Санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших COVID-19.....	198
Постковидный синдром: основные принципы реабилитации ...	200
Особенности психологической реабилитации пациентов с COVID-19.....	203
Особенности диетотерапии и нутритивной поддержки при COVID-19.....	205
Список литературы.....	208
Глава 10. Иммунопрофилактика COVID-19	
<i>(Гребенникова Т.В., Костина Л.В.)</i>	211
Цельновирионные вакцины (живые аттенуированные и инактивированные).....	224
Вакцины на основе нуклеиновых кислот (ДНК-вакцины и мРНК-вакцины).....	226
Вирусные векторные вакцины (нереплицирующиеся и реплицирующиеся).....	229
Субъединичные вакцины.....	230
Вакцины на основе вирусоподобных частиц (Virus like particle) ...	231
Отечественные вакцины против коронавирусной инфекции COVID-19.....	233
Заключение.....	239
Список литературы.....	240
Приложение 1. Физическая реабилитация в условиях ОРИТ.	
Прон-позиция.....	245
Приложение 2. Физическая реабилитация в условиях ОРИТ.	
Пассивная мобилизация.....	246

Приложение 3. Физическая реабилитация в условиях ОРИТ. Активная мобилизация	247
Приложение 4. Варианты проведения постурального дренажа в зависимости от локализации патологического очага в легких ...	248
Приложение 5. Примерный комплекс лечебной физкультуры при COVID-пневмонии средней степени тяжести, 1-й и 2-й этап медицинской реабилитации.....	252
Приложение 6. Примерный комплекс лечебной физкультуры при COVID-пневмонии средней степени тяжести, 2-й и 3-й этап медицинской реабилитации	256
Приложение 7. Примерный комплекс лечебной физкультуры при COVID-пневмонии легкой степени, 2-й и 3-й этап медицинской реабилитации	261
Приложение 8. Примерный комплекс лечебной физкультуры после перенесенной инфекции COVID-19 для реабилитации на дому	267
Приложение 9. Климатические курорты России, характеризующиеся высоким биоклиматическим потенциалом...	268
Приложение 10. Госпитальная шкала тревоги и депрессии	276
Приложение 11. Шкалы оценки нутритивного статуса у пациентов с COVID-19.....	278
NRS-2002 (Nutritional Risk Screening).....	278
MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)	279
Приложение 12. Алгоритм оценки пищевого статуса и коррекции недостаточности питания (мальнутриции) у пациентов с COVID-19.....	281
Приложение 13. Методы оценки индивидуальных потребностей в энергии и питательных веществах — макро- и микронутриентах.....	283
Предметный указатель.....	285

Глава 1

Этиология COVID-19

Этиологическим агентом коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19 – Coronavirus disease 2019) является вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome 2), входящий в отряд Nidovirales, семейство Coronaviridae, род *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*¹ и относящийся к экологической группе природно-очаговых вирусов, естественным резервуаром которых являются летучие мыши (Chiroptera, Microchiroptera) [1–5].

Таксономическое положение семейства Coronaviridae в составе отряда Nidovirales [3, 6, 22] представлено в табл. 1.1. Coronaviridae является единственным из 14 семейств в отряде Nidovirales, которое содержит патогены человека.

Первый представитель семейства Coronaviridae был открыт в 1931 г. – им стал вирус инфекционного бронхита (IBV – Infectious bronchitis virus) [7], который в настоящее время носит название коронавируса птиц (ACoV – Avian coronavirus) (Coronaviridae, Orthocoronavirinae, *Gammacoronavirus*, *Igacovirus*) и включает в себя прежде самостоятельные коронавирусы индеек² (TCoV – Turkey coronavirus) [8, 9] и фазанов (PhCoV – Pheasant coronavirus) [8]. Вплоть до начала XXI в. коронавирусы (точнее, представители подсемейства Orthocoronavirinae) рассматривались как серьезная ветеринарная проблема (табл. 1.2), но их эпидемическое значение оставалось недооцененным.

¹ Более короткое представление этого тезиса, шаблоном которого мы будем далее пользоваться: SARS-CoV-2 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*).

² Коронавирусный энтерит индеек, вызываемый TCoV, назывался болезнью сизого гребня (bluecomb) [3].

Таблица 1.1. Таксономическое положение семейства *Sotogaviridae* (выделено серым фоном) в составе оряда *Nidovirales*¹ (по данным ICTV, а также [3, 6, 22])

Подотряд	Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева
Abmidovirineae	Abyssoviridae	Tiamatvirinae	<i>Aphaabyssovirus</i>	Брюхоногие моллюски
		Crocarterivirinae	<i>Muarterivirus</i>	Землеройки
Amidovirineae	Arteriviridae	Equarterivirinae	<i>Aphaarterivirus</i>	Лошади
		Негоarterивиринеае	<i>Lambdaarterivirus</i>	Грызуны
		Simarterivirinae	<i>Deltaarterivirus</i>	Приматы (за исключением человека)
			<i>Epsilonarterivirus</i>	
			<i>Etaarterivirus</i>	
			<i>Iotaarterivirus</i>	
			<i>Thetaarterivirus</i>	
			<i>Zetaarterivirus</i>	
		Variarterivirinae	<i>Betaarterivirus</i>	Свины
		Zealarterivirinae	<i>Gammaarterivirus</i>	Грызуны
<i>Nuarterivirus</i>	Грызуны			
<i>Kappaarterivirus</i>	Двурезцовые сумчатые			

¹ Используются официальные данные Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) по состоянию на 23.12.2022.

Подотряд	Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева
	Cremegaviridae	Besregavirinae	<i>Sicregavirus</i>	Рептилии
		Rodepovirinae	<i>Pontinivirus</i>	
	Gresnaviridae	Reternivirinae	<i>Cyclophivirus</i>	Рептилии
Cornidovirineae	Olfoviridae	Gofosavirinae	<i>Kukirinivirus</i>	Рептилии
		Letovirinae	<i>Alphaletovirus</i>	Земноводные
	Coronaviridae	Orthocoronavirinae	<i>Alphacoronavirus</i>	Млекопитающие
			<i>Betacoronavirus</i>	
			<i>Deltacoronavirus</i>	
			<i>Gammacoronavirus</i>	
	Mesnidovirineae	Medioniviridae	Pitovirinae	<i>Alphapitovirus</i>
Medionivirinae			<i>Bolenivirus</i>	Асцидии
			<i>Turrinivirus</i>	Брюхоногие моллюски
Mesoniviridae		Hexponivirinae	<i>Alphamesonivirus</i>	Комары
			<i>Nasenivirus</i>	Коллемболы
		Metototivirinae	<i>Tocinivirus</i>	Тли
			<i>Tofoinivirus</i>	Трипсы
			Mononivirinae	<i>Alphamonivirus</i>

Подотряд	Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева
Nanidovirineae	Nanghoshaviridae	Chimanivirinae	<i>Chimshavirus</i>	Хрящевые рыбы
	Nanhyroviridae	Nyrorhamsavirinae	<i>Sajorivirus</i>	Костные рыбы
Romidovirineae	Euroniviridae	Ceronivirinae	<i>Charubnivirus</i>	Ракообразные
			<i>Paguronivirus</i>	
		Piscanivirinae	<i>Vagfinivirus</i>	Костные рыбы
			<i>Oncotshavirus</i>	
Tornidovirineae	Tobaniviridae	Remotovirinae	<i>Bostovirus</i>	Полорогие
		Serpentovirinae	<i>Infracivirus</i>	Рептилии, паразитирующие в рептилиях нематоде
			<i>Lycovirus</i>	Рептилии
			<i>Pregotovirus</i>	
			<i>Sectovirus</i>	Паразитирующие в рептилиях нематоде
		<i>Septovirus</i>	Рептилии	
		<i>Sertovirus</i>		
		<i>Vebevovirus</i>		
		<i>Togovirus</i>	Togovirinae	Лошади, полорогие, свиньи

Таблица 1.2. Представители семейства Coronaviridae (Orthocoronavirinae), имеющие ветеринарное значение¹ (по данным ICTV, а также [3, 6, 22])

Род	Подрод	Вирус		Год открытия	Хозяева
		современное название	устаревшие названия		
<i>Aphrascoronavirus</i>	<i>Luchacovirus</i>	Коронавирус крыс Луңцюань Rn (LRNV – Lucheng Rn rat coronavirus)	Отсутствуют	2013	Крысы
	<i>Minacovirus</i>	Коронавирус норок 1-го типа (McCoV-1 – Mink coronavirus 1)	Вирус эпизоотического катарального энтерита (ECGV – epizootic catarrh- al gastroenteritis virus)	1975	Норки
		Коронавирус хорьков (FrCoV – Ferret coronavi- rus)	Вирус эпизоотического катарального энтерита (ECEV – Epizootic catarrh- al enteritis virus)	1993	2002
<i>Pedacovirus</i>	Вирус эпизоотической диареи свиней (PEDV – Porcine epidemic diarrhea virus)	Коронавирус системно- го заболевания хорьков (FSCV – Ferret systemic disease coronavirus)	1972	Свиньи	

Род	Подрод	Вирус		Год открытия	Хозяева
		современное название	устаревшие названия		
<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Tegacovirus</i>	Альфакоронавирус 1-го типа (AlphaCoV-1 – Alphacoronavirus 1)	Коронавирус собак (CCoV – Canine corona-virus)	1974	Собаки
			Пантропный корона-вирус собак (PanCCoV – Pan-tropic canine corona-virus)	2007	
			Вирус инфекцион-ного перитонита кошек (FIPV – Feline infectious peritonitis virus)	1969	Кошки
			Коронавирус энтерита кошек (FECV – Feline enteritis coronavirus)	1979	
			Вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV – Transmissible gastroenteritis virus)	1946	Свины
			Респираторный корона-вирус свиней (PRCV – Porcine respiratory corona-virus)	1986	

Род	Подрод	Вирус		Год открытия	Хозяева
		современное название	устаревшие названия		
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Incertae sedis</i>	Коронавирус кроликов, вызывающий кардиомиопатию (RbCoV-SMP – Rabbit coronavirus provoking cardiomyopathy)	Stockholm agent	1979	Кролики
	<i>Embecovirus</i>	Бетакоронавирус 1-го типа (BetaCoV-1 – Betacoronavirus 1)	Гемагглютинирующий вирус энцефаломелита свиней (PHEV – Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus)	1962	Свиньи
			Коронавирус крупного рогатого скота (BCoV – Bovine coronavirus)	1972	КРС
			Респираторный коронавирус собак (CRCoV – Canine respiratory coronavirus)	1976	Собаки
			Коронавирус лошадей (ECoV – Equine coronavirus)	1999	Лошади
			Коронавирус кроликов НКУ14 (RbCoV-НКУ14 – Rabbit coronavirus НКУ14)	2012	Кролики

Род	Подрод	Вирус		Год открытия	Хозяева
		современное название	устаревшие названия		
<i>Betacoronavirus</i>			Коронавирус мышей Лунцюань Аа (LAMV – Longquan Aa mouse coronavirus)	2013	Мыши
		Коронавирус крыс Китая HKU24 (RCoV-HKU24 – China Rattus coronavirus HKU24)	Отсутствуют	2010	Крысы
			Вирус гепатита мышей (MHV – Murine hepatitis virus)	1949	
<i>Deltacoronavirus</i>		Коронавирус мышей (MCoV – Murine coronavirus)	Коронавирус крыс (RtCoV – Rat coronavirus)	1970	Мыши, крысы
			Коронавирус крыс Лунцюань R1 (LRLV – Longquan R1 rat coronavirus)	2013	
	<i>Bufilecovirus</i>	Дельтакоронавирус свиней (PDCoV – Porcine deltacoronavirus)	Коронавирус свиней HKU15 (PCoV-HKU15 – Porcine coronavirus HKU15)	2012	Свины

Окончание табл. 1.2

Род	Подрод	Вирус		Год открытия	Хозяева
		современное название	устаревшие названия		
<i>Gammacoronavirus</i>	<i>Igascovirus</i>	Коронавирус птиц (ACoV – Avian coronavirus)	Вирус инфекционного бронхита (IBV – Infectious bronchitis virus)	1931	Птицы
			Коронавирус индеек (TCoV – Turkey corona-virus)	1973	
			Коронавирус фазанов (PhCoV – Pheasant corona-virus)	1982	

¹ Ветеринарное значение мышей и крыс определяется их содержанием в питомниках для научных целей или для содержания в качестве домашних питомцев. КРС – крупный рогатый скот.

В 1965 г. D.A. Tjittrell и M.L. Вупое, сотрудники Медицинского госпиталя в г. Солсбери (Великобритания), изолировали первый коронавирус человека (HCoV – Human coronavirus) B814 [10]. Год спустя D. Намге и J.J. Проскноу из Чикагского университета опубликовали результаты изоляции штамма 229Е от студента с симптомами острого респираторного заболевания [11]. В 1967 г. К. McIntosh и его соавторы сообщили об изоляции обширной серии вирусов ОС1, ОС2 и т.д. [12], наибольшую известность из которых получил ОС43 [13] (табл. 1.3). Известные в те годы HCoV считались настолько безопасными, что их даже пассировали на волонтерах [10, 14].

Таблица 1.3. Коронавирусы (Orthocoronavirinae) человека (серым фоном выделены особо опасные из них) (по данным ICTV, а также [3, 6, 22])

Род	Подрод	Вирус	Год открытия	Клеточный рецептор
<i>Alpha-coronavirus</i>	<i>Duvinacovirus</i>	HCoV-229E	1966	N-аминопептидаза (APN), или CD13
	<i>Setracovirus</i>	HCoV-NL63	2004	Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (ACE2)
<i>Beta-coronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	HCoV-OC43 (BetaCoV-1)	1967	Молекула клеточной адгезии, ассоциированная с раково-эмбриональным антигеном, 1-го типа (CEACAM1), или CD66a
		HCoV-HKU1	2005	
	<i>Merbecovirus</i>	MERS-CoV	2012	Дипептидилпептидаза 4-го типа (DPP4), или CD26
	<i>Sarbecovirus</i>	SARS-CoV	2002	Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (ACE2) и CD147
SARS-CoV-2		2019		

История первых HCoV в настоящее время весьма невнятно излагается в научной литературе, и тому есть несколько объяснений: во-первых, изоляция проводилась на модели органной культуры трахеи 14–22-недельного человеческого эмбриона (human embryonic tracheal organ culture)¹, что совершенно неприемлемо с точки зре-

¹ Отсюда и название вируса – ОС43.

ния современных биоэтических требований [15]; во-вторых, англо-американская команда исследователей была связана с Медицинским госпиталем в г. Солсбери (Великобритания), рядом с которым находится Центр исследований химического и биологического оружия в Портон-Дауне [16]; в-третьих, подавляющее большинство первых человеческих коронавирусов (в частности, самый первый, B814 [10]) считаются утерянными и в настоящее время отсутствуют в открытых микробиологических коллекциях.

«Коронация» коронавирусов состоялась 16.11.1968, когда в свет вышел очередной, 5168-й выпуск журнала *Nature*, в котором группа из восьми вирусологов (включая некоторых авторов первых эпидемических коронавирусов) опубликовала краткое таксономическое предложение: вследствие характерной морфологии вирионов (рис. 1.1) вирус инфекционного бронхита, вирус гепатита мышей, B814, 229E, OC43 на негативно контрастированных электронных фотографиях — выраженного зубчатого (коронообразного)¹ обрамления (порядка 20 нм) округлых плеоморфных частиц (120–160 нм) — объединить эти вирусы в группу *coronaviruses* [17]. Поскольку перечисленные вирусы первоначально рассматривались как миксовирусы², то предложение было направлено профессору А.Р. Waterson, возглавлявшему тогда группу изучения миксовирусов ICTV. Уже год спустя при описании RtCoV [18] в названии статьи был использован термин *coronavirus*. В I Таксономическом каталоге ICTV (1971 г.) [19] коронавирусы были выделены в самостоятельный род, а в 1976 г. ICTV присвоил коронавирусам статус семейства [20] и включил в него известные в то время, но не учтенные в первоначальном предложении [17] коронавирус индеек, вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней, коронавирус собак, гемагглютинирующий вирус энцефаломиелиита свиней, RtCoV, коронавирус крупного рогатого скота и вирус эпизоотической вирусной диареи (см. табл. 1.2).

¹ В оригинальной статье [15] «зубчатое обрамление» названо «бахромой», а именно: «...there is also a characteristic “fringe” of projections 200 Å long...».

² Миксовирусы (от др.-греч. μύξα — слизь) — устаревшая таксономическая группа вирусов, предложенная в 1955 г. С.Н. Andrewes и включавшая в себя вирусы, способные связываться с полисахаридами и гликопротеинами на поверхности клетки-мишени. Впоследствии была разделена на несколько семейств: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Coronaviridae*, *Pneumoviridae*.

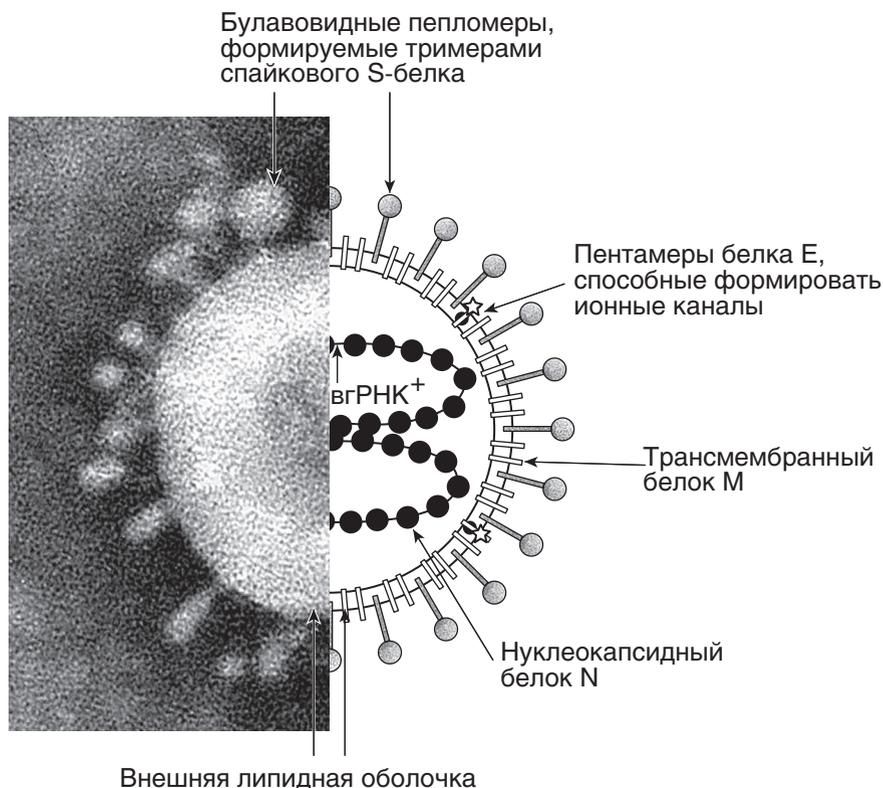


Рис. 1.1. Морфология вириона вируса SARS-CoV (согласно [5])

В 2002 г. человечество было вынуждено пересмотреть свои представления о коронавирусах и признать серьезный эпидемический и даже пандемический потенциал представителей этого семейства. В тот год SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*) был идентифицирован как этиологический агент обширной эпидемии, зародившейся в китайской провинции Гуандун (см. табл. 1.3). В период этой эпидемии, 01.11.2002–31.07.2003, на территории Китая¹ летальность составила 9,2% (685/7429), а по всему

¹ Включая Гонконг, Макао и Тайвань, которые в статистике ВОЗ проходят отдельными строками, но согласно законодательству Китайской Народной Республики входят в ее состав.

миру с учетом 667 заболевших и 89 умерших в 29 странах за пределами Китая^{1, 2} вследствие завозных случаев — 9,6% (774/8096)³ [21–26]. Было установлено, что заражение людей произошло от гималайских цивет (*Paguma larvata*) [26]. Дальнейшее изучение экологии SARS-CoV позволило установить, что этот вирус является природно-очаговым, природный резервуар — летучие мыши (Chiroptera, Microchiroptera) [21, 25, 28, 29], которые переносят инфекцию инаппарантно, но выделяют вирус со слюной, мочой и фекалиями, заражая мелких млекопитающих, которые широко используются в странах Юго-Восточной Азии в пищу и для нужд восточной медицины.

Сегодня уже понятно, что в 2002 г. мир находился в шаге от пандемии, связанной с SARS-CoV: будь сеть линий авиасообщений между Китайской Народной Республикой и Европой с Америкой чуть погуще, и пандемические события 2020–2021 гг. произошли бы уже в начале XXI в. Впрочем, прогнозы специалистов и так оставались довольно безрадостными [25, 30, 31]. В этих условиях в Китайской Народной Республике была развернута наиболее масштабная программа изучения природно-очаговых вирусных инфекций, связанных с летучими мышами, которые являются одним из наиболее замечательных творений эволюции.

За всю историю развития жизни на Земле лишь три таксономические группы позвоночных «отважились» бросить вызов воздушному океану и освоили активный полет: вымерший отряд летающих ящеров (Pterosauria) из класса пресмыкающихся, или рептилий (Reptilia), а также рецентные класс птиц (Aves) и отряд рукокрылых (Chiroptera) из класса млекопитающих (Mammalia). Для обеспечения возможности активного полета рукокрылых эволюционный процесс существенно модифицировал их форму тела, топологию внутренних органов, физиологию и модели поведения [32]. По-видимому, именно электризация поверхности тела рукокрылых во время полета исключила

¹ Количество собственно завозных случаев было равно 121 — еще 546 случаев стали результатом последующих заражений.

² Один завозной случай SARS-CoV был зарегистрирован на территории Российской Федерации в г. Благовещенске.

³ В некоторых источниках приводится увеличенная статистика: 10,9% (916/8422). Это связано с тем, что ВОЗ исключила из статистики 326 случаев заболевания и 142 смертельных случая по формальным причинам недостаточности документального подтверждения, хотя эти случаи продолжают использоваться в национальной статистике.

возможность паразитирования на них вшей [33] (которые обладают настолько высокой экологической пластичностью, что приспособились паразитировать даже на ластоногих [34, 35]). К перечню особенностей рукокрылых следует добавить эхолокацию [36, 37], редко встречающуюся среди млекопитающих зимнюю спячку [32, 38, 39], совершенно уникальную ежедневную гибернацию в светлое время суток [32, 40, 41], большое количество специфических эктопаразитов¹ [42–44], поразительно надежную иммунную систему [32, 45, 46] и удивительно большую для животных такого маленького размера продолжительность жизни [32, 47].

Необходимо отметить, что уже в последней четверти XX в. была надежно установлена резервационная роль рукокрылых для ряда возбудителей опасных для человека инфекционных заболеваний [48]: бешенства (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*) [49, 50], парамиксовирусных энцефалитов Нипах и Хендра (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Henipavirus*) [21, 22], филовирусных геморрагических лихорадок (Mononegavirales: Filoviridae) [51–54], Иссък-Кульской лихорадки (Bunyavirales: Nairoviridae, *Orthonairovirus*) [55–57], аренавирусной геморрагической лихорадки Такарибе (Bunyavirales: Arenaviridae, *Arenavirus*) [21, 22]. Однако основной массив вирусных штаммов от рукокрылых был получен в связи с изучением коронавирусов в период 2005–2019 гг. (табл. 1.4) [48].

В 2004 г. голландские исследователи описали HCoV NL63 (от англ. Sample number 63 from the Netherlands) (HCoV-NL63 – Human coronavirus NL63) (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, *Setracovirus*) [58, 59].

В январе 2005 г. сотрудники Гонконгского университета изолировали от 71-летнего пациента с острым респираторным заболеванием, осложненным двусторонней пневмонией, новый HCoV HKU1 (Human coronavirus HKU1) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Hibecovirus*) [60], положив начало использованию префикса HKU (от англ. Hong Kong University) с порядковым номером штамма, который встречается в названиях многих вирусов (табл. 1.2–1.4).

¹ Помимо вирусов, от рукокрылых (Chiroptera) в человеческую популяцию в свое время проникли и другие паразиты, например хорошо известные постельные клопы (*Cimex lectularius*), а также еще два менее распространенных в мире вида: *Cimex hemipterus* и *Leptocimex boueti* [44].

Таблица 1.4. Коронавирусы (Nidovirales: Coronaviridae, Orthocoronavirinae), выделенные от рукокрылых (по данным ICTV, а также [3, 6])

Род	Подрод	Вирус	Характерный хозяин
Alphacoronavirus	<i>Amalacovirus</i>	Коронавирус AMALF (BtCoV-AMALF – Coronavirus AMALF)	Обыкновенный вампир (<i>Desmodus rotundus</i>)
	<i>Colacovirus</i>	Коронавирус летучих мышей CDPHE15 (BtCoV-CDPHE15 – Bat coronavirus CDPHE15)	Малая бурая ночница (<i>Myotis lucifugus</i>)
	<i>Decacovirus</i>	Альфакоронавирус больших подковоносов HuB2013 (BtRf-AlphaCoV-HuB2013 – <i>Rhinolophus ferrumequinum</i> alphacoronavirus HuB2013)	Большой подковонос (<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>)
		Коронавирус летучих мышей HKU10 (BtCoV-HKU10 – Bat coronavirus HKU10)	Пещерный крылан (<i>Rousettus leschenaultii</i>)
		Коронавирус большеуших листоносов CHB25 (HipPBCoV-CHB25 – <i>Hipposideros pomona</i> bat coronavirus CHB25)	Большеухий листонос (<i>Hipposideros pomona</i>)
	<i>Minunacovirus</i>	Коронавирус длиннокрылов 1-го типа (BtMiCoV-1 – <i>Miniopterus bat coronavirus 1</i>)	Большой длиннокрыл (<i>Miniopterus magnater</i>)
		Коронавирус длиннокрылов HKU8 (BtCoV-HKU8 – <i>Miniopterus bat coronavirus HKU8</i>)	Никобарский длиннокрыл (<i>Miniopterus pusillus</i>)
	<i>Myotacovirus</i>	Альфакоронавирус азиатских рыбоядных ночниц Sax-2011 (BtMr-AlphaCoV-Sax-2011 – <i>Myotis ricketti</i> alphacoronavirus Sax-2011)	Большеушная летучая мышь Рикетта (<i>Myotis ricketti</i>)

Род	Подрод	Вирус	Характерный хозяин
<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Nyctacovirus</i>	Альфакоронавирус больших бурых кожанов WA2028 (BtEf-AlphaCoV-WA2028 – <i>Eptesicus fuscus</i> alphacoronavirus WA2028)	Большой бурый кожан (<i>Eptesicus fuscus</i>)
		Альфакоронавирус калимантанских кожанов (BtTr-AlphaCoV-НКУ33 – <i>Tylonycteris robustula</i> alphacoronavirus НКУ33)	Калимантанский кожан (<i>Tylonycteris robustula</i>)
		Альфакоронавирус китайских вечерниц SC2013 (BtNv-AlphaCoV-SC2013 – <i>Nyctalus velutinus</i> alphacoronavirus SC2013)	Китайская вечерница (<i>Nyctalus plancyi velutinus</i>)
		Коронавирус средиземноморских нетопырей 3398 (BtPk-CoV-3398 – <i>Pipistrellus kuhlii</i> coronavirus 3398)	Средиземноморский нетопырь (<i>Pipistrellus kuhlii</i>)
	<i>Pedacovirus</i>	Альфакоронавирус водяных ночниц BT020 (BtMd-AlphaCoV-BT020 – <i>Myotis daubentonii</i> alphacoronavirus BT020), близкий к вирусу эпизоотической диареи свиней	Водяная ночница (<i>Myotis daubentonii</i>)
		Альфакоронавирус больших бурых кожанов WA1087 (BtEf-AlphaCoV-WA1087 – <i>Eptesicus fuscus</i> alphacoronavirus WA1087), близкий к вирусу эпизоотической диареи свиней	Большой бурый кожан (<i>Eptesicus fuscus</i>)
		Коронавирус домовых гладконосов 512 (BtSb-CoV-512 – <i>Scotophilus bat</i> coronavirus 512), близкий к вирусу эпизоотической диареи свиней	Малый азиатский желтый гладконос (<i>Scotophilus kuhlii</i>)

Род	Подрод	Вирус	Характерный хозяин
	<i>Rhinacovirus</i>	BtRh-CoV-HKU2 – Rhinolophus bat coronavirus HKU2	Азиатский подковонос (<i>Rhinolophus affinis</i>)
	<i>Setracovirus</i>	NL63-подобный коронавирус BtKYNL63-9b (NL63-rBtCoV-9b – NL63-related bat coronavirus BtKYNL63-9b), близкий к HCoV-NL63	Африканский трилистонос (<i>Triaenops afer</i>)
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Hibecovirus</i>	Бетакоронавирус листоносов Пратта Zhejiang2013 (BtHp-BetaCoV-Zh13 – Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013)	Листонос Пратта (<i>Hipposideros pratti</i>)
	<i>Merbecovirus</i>	Коронавирус косолапых кожанов HKU4 (BtCoV-HKU4 – Tylonycteris bat coronavirus HKU4), близкий к HCoV-MERS	Бамбуковая летучая мышь (<i>Tylonycteris pachyus</i>)
		Коронавирус нетопырей HKU5 (BtCoV-HKU5 – Pipistrellus bat coronavirus HKU5), близкий к HCoV-MERS	Восточный нетопырь (<i>Pipistrellus abramus</i>)
	<i>Nobecovirus</i>	Коронавирус ночных крыланов GCCDC1 (BtCoV-GCCDC1 – Rousettus bat coronavirus GCCDC1)	Пещерный крылан (<i>Rousettus leschenaulti</i>)
		Коронавирус ночных крыланов HKU9 (BtCoV-HKU9 – Rousettus bat coronavirus HKU9)	Пещерный крылан (<i>Rousettus leschenaulti</i>)
		Коронавирус пальмовых крыланов C704 (BtCoV-C704 – Eidolon bat coronavirus C704)	Пальмовый крылан (<i>Eidolon helvum</i>)
	<i>Sarbecovirus</i>	Коронавирус китайских подковоносов (BtRsCoV – Rhinolophus sinicus coronavirus), близкий к SARS-CoV и SARS-CoV-2	Китайский рыжий подковонос (<i>Rhinolophus sinicus</i>)

В июне 2012 г. человечество «познакомилось» с еще одним особо опасным коронавирусом — вирусом Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus)¹ (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Merbecovirus*), когда из назофарингеального смыва 60-летнего мужчины с внебольничной пневмонией, позже скончавшегося в госпитале г. Джидда (западная часть Саудовской Аравии), был получен вирусный изолят с выраженным цитопатическим эффектом на модели перевиваемых клеточных линий почек африканской зеленой мартышки (Vero) и макаки-резус (LLC-MK-2) [61]. Последующее секвенирование проведено в университете Эразмус (Нидерланды), где было установлено, что новый бетакоронавирус родственен, но не идентичен SARS-CoV, будучи наиболее близок в генетическом отношении к VtCoV-HKU4 и VtCoV-HKU5 (см. табл. 1.4) [62, 63]. В сентябре 2012 г. в одну из лондонских клиник поступил 49-летний мужчина с внебольничной двусторонней пневмонией — это был первый официально зарегистрированный завозной случай MERS-CoV [64]. Ретроспективные серологические исследования показали, что, по меньшей мере, девять случаев внебольничных пневмоний, из которых два завершились летально [подтверждены с помощью обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) патологического материала], среди пациентов иорданских госпиталей в марте — апреле (12–24-й нед) 2012 г. были связаны с MERS-CoV [65]. Анализ инфекционной динамики MERS-CoV позволил отечественным специалистам сделать в конце 2013 г. прогноз о «возросшем уровне эпидемической опасности» [25], который сбился с началом масштабной эпидемической вспышки весной — летом (14–24-я нед) 2014 г. на территории Саудовской Аравии с летальностью 42,1% (110/261) [66]. В начале 2015 г. был сделан очередной прогноз о том, что с высокой вероятностью возможен завоз MERS-CoV в Восточную Азию [31] — действительно, в период 11.05–10.07.2015 в результате завозного случая на территории Республики Корея возникла крупнейшая за пределами Аравийского полуострова эпидемическая вспышка, вызванная MERS-CoV, с летальностью 18,5% (35/189) [67, 68]. По данным Всемирной

¹ Для MERS-CoV было предложено несколько временных названий: вирус острого респираторного синдрома с почечной недостаточностью (ARSRFV — acute respiratory syndrome with renal failure), новый коронавирус (NCoV — novel coronavirus), EMC/2012 (от англ. Erasmus Medical Center, 2012). Последнее предложение являлось наиболее радикальной новацией, поскольку неизвестно ни одного наименования вируса (в отличие от штаммов), в котором бы фигурировало название научно-исследовательского учреждения.

организации здравоохранения (ВОЗ) (World Health Organization) на начало января 2020 г., летальность от MERS-CoV в 27 странах мира составила 34,4% (866/2519) [69]. Природные очаги MERS-CoV находятся на территории Аравийского полуострова, где в качестве резервуара вируса выступают рукокрылые [22, 70, 71]. Человек может заразиться MERS-CoV в результате контактов с выделениями рукокрылых либо от промежуточных хозяев, в качестве которых выступают одногорбые верблюды (*Camelus dromedarius*) [72, 73].

Эпидемический и пандемический потенциал коронавирусов наиболее отчетливо проявился в ходе событий, которые развернулись после появления 08.12.2019 в г. Ухань, столице провинции Хубэй на востоке центральной части Китая, первого официально зарегистрированного случая пневмонии неясной этиологии [74, 75]. Эпидемическая опасность со стороны нового заболевания стала понятна уже 12.12.2019, когда был госпитализирован первый пациент, связанный с Уханьским рынком (был экстренно закрыт 01.01.2020) [76]. Этот рынок, подобно подавляющему большинству рынков Юго-Восточной Азии, относился к зоогастрономическому типу¹, где животные (птицы, мелкие млекопитающие, беспозвоночные), предназначенные в пищу, продаются в живом виде. На территории зоогастрономических рынков искусственно создаются значительные плотности диких и сельскохозяйственных животных и людей, вследствие чего резко возрастают интенсивность и разнообразие популяционных взаимодействий, увеличивая вероятность межвидовых переходов для патогенных микроорганизмов [22, 77]. 30.12.2019 медицинское управление города Ухань выпустило «срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии», а на следующий день Отделение ВОЗ в Китайской Народной Республике было официально проинформировано о создавшейся ситуации. 03.01.2020 ВОЗ анонсировала эпидемическую вспышку пневмонии в Ухане с 44 заболевшими, из которых 27 (61,4%) посещали рыбный рынок Уханя [78].

Идентификация ранее неизвестного представителя *Betacoronavirus*, получившего название 2019-nCoV (Novel coronavirus 2019)², была проведена с помощью метагеномного анализа (GenBank ID: NC_045512) из брон-

¹ В англоязычной литературе зоогастрономические рынки носят название wet-markets (дословно — «сырые рынки»), что менее академично, но более достоверно.

² Прежние рабочие названия 2019-nCoV, не получившие распространения: Wuhan seafood market pneumonia virus (WSMPV), Wuhan-Hu-1 (WHU-1), Wuhan coronavirus (WHCV), Pneumonia-associated respiratory syndrome-related coronavirus (PARS-CoV).

хоальвеолярного лаважа 41-летнего работника рыбного рынка, который был госпитализирован в палату интенсивной терапии Клинического центра Фуданьского университета (г. Шанхай) 26.12.2019 — на 6-е сутки от начала появления клинических симптомов (температура тела 38,4 °С, непродуктивный кашель, одышка, острая дыхательная недостаточность, слабость, головокружение) [79]. Оригинальный штамм BetaCoV/Wuhan/WIV04/2019 был изолирован в Уханьском институте вирусологии Академии наук Китайской Народной Республики на модели клеточных линий Vero E6 и Huh7 из бронхоальвеолярного лаважа пациентки 49 лет, госпитализированной в Джиньинтанскую инфекционную больницу (г. Ухань) 27.12.2019, на 5-е сутки от начала появления клинических симптомов (температура тела 37,9 °С, учащенное сердцебиение) [80].

К 07.01.2020 накопилось достаточно данных, свидетельствующих об этиологической роли 2019-nCoV в эпидемиологической вспышке пневмонии в Ухане, что было зафиксировано в официальном сообщении ВОЗ [81]. Учитывая генетическую близость этого вируса с SARS-CoV и коронавирусом китайских подковоносов (BtRCoV — *Rhinolophus sinicus coronavirus*) (см. табл. 1.4), ICTV переименовал 2019-nCoV в SARS-CoV-2, объединив указанные бетакороновирусы в отдельный подрод *Sarbecovirus* (см. табл. 1.3, 1.4) [3].

Вероятнее всего, именно на рыбном рынке Уханя произошла амплификация и множественное проникновение SARS-CoV-2 в человеческую популяцию. Вопрос о промежуточном хозяине между летучими мышами и человеком еще дискутируется, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ими стали панголины (*Pholidota*) — своеобразные насекомоядные млекопитающие, обитающие в Центральной и Южной Африке и Южной Азии. Несмотря на то что панголины внесены в Международную Красную книгу, они являются одним из наиболее массовых объектов нелегальной торговли в гастрономических целях и для изготовления препаратов восточной медицины [82]. Нуклеотидные последовательности, чрезвычайно близкие SARS-CoV-2, были обнаружены методом метагеномного секвенирования у яванских ящеров (*Manis javanica*) [83, 84].

Морфология вириона SARS-CoV-2 представлена на рис. 1.1. Округлая (90–140 нм)¹ плеоморфная вирусная частица [85–87] имеет липидную

¹ На электронно-микроскопических фотографиях встречаются вирусоподобные частицы диаметром 50–80 нм, но это дефектные частицы, лишенные полноценного нуклеокапсида.

оболочку, которая происходит из мембран эндоплазматического ретикула клетки-хозяина. В липидную оболочку погружены три структурные трансмембранные белковые структуры: тримеры гликозилированного белка S (1 273 аа, 141,0 kD)¹, формирующие характерные булавовидные пепломеры² (9–12 нм); пентамеры белка E (75 аа, 8,2 kD), которые представлены в небольшом количестве (порядка 20 копий на вирион); наиболее многочисленный в составе вириона гликозилированный белок M (222 аа, 25,0 kD) с трехзаходной N^{exo}C^{endo}-топологией. Нуклеокапсид (70 нм) имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N (409 аа, 45,5 kD), который нековалентно связан с одиночным сегментом вирионной геномной рибонуклеиновой кислоты (РНК) позитивной полярности (вРНК⁺) (29 903 nt).

Стандартный для всех коронавирусов [21, 22, 31] план строения SARS-CoV-2 (см. рис. 1.1) подразумевает (и это подтверждено экспериментально [88, 89]), что этот вирус не имеет особенностей по устойчивости в окружающей среде и относится к классу 3.И согласно классификации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [90]. Вирус эффективно инактивируется жирорастворяющими агентами и неионными детергентами, формальдегидом, окислителями и ультрафиолетом [90–92].

Жизненный цикл SARS-CoV-2 представлен на рис. 1.2. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень начинается со специфического взаимодействия (рис. 1.2, А) рецептор-связывающего домена первой субъединицы спайкового гликопротеина вируса (S1-RBD — receptor binding in S1 subunit) с пептидазным доменом (peptidase domain) клеточного рецептора — ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2)³ (рис. 1.2, Б) [93, 94]. До прикрепления к поверхности клетки-мишени субъединицы S1 и S2 спайкового белка сарбековировусов связаны ковалентно, а после прикрепления — протеолитически расщепляются клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа

¹ Здесь и далее приводятся расчетные значения молекулярных масс без учета посттрансляционных модификаций согласно нуклеотидной последовательности прототипного штамма SARS-CoV-2/Wuhan-Hu-1 (GenBank ID: NC_045512).

² Булавовидные пепломеры, образующие хорошо различимое «короновидное обрамление» на негативно-контрастированных электронно-микроскопических снимках, и дали название семейству Coronaviridae (см. подробности в [3, 21, 22]).

³ ACE2 — гликозилированный мембранный белок (805 аа, 92,5 kD), обладающий ферментативной активностью (КФ 3.4.17.23) в отношении превращений ангиотензин I → ангиотензин 1–9 и ангиотензин II → ангиотензин 1–7 [100].

(transmembrane protease serine 2) [95, 96]. После диссоциации комплекса S1-RBD×PD-ACE2 высвобождается ранее находившийся внутри второй субъединицы S-белка гидрофобный пептид слияния (S2-FP – fusion peptide in S2 subunit) (рис. 1.2, В), который индуцирует слияние вирусной и клеточной мембран [97], и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки (рис. 1.2, Г). У представителей подрода *Sarbecovirus* имеется дополнительный клеточный рецептор – CD147¹ (см. табл. 1.3) [98, 99].

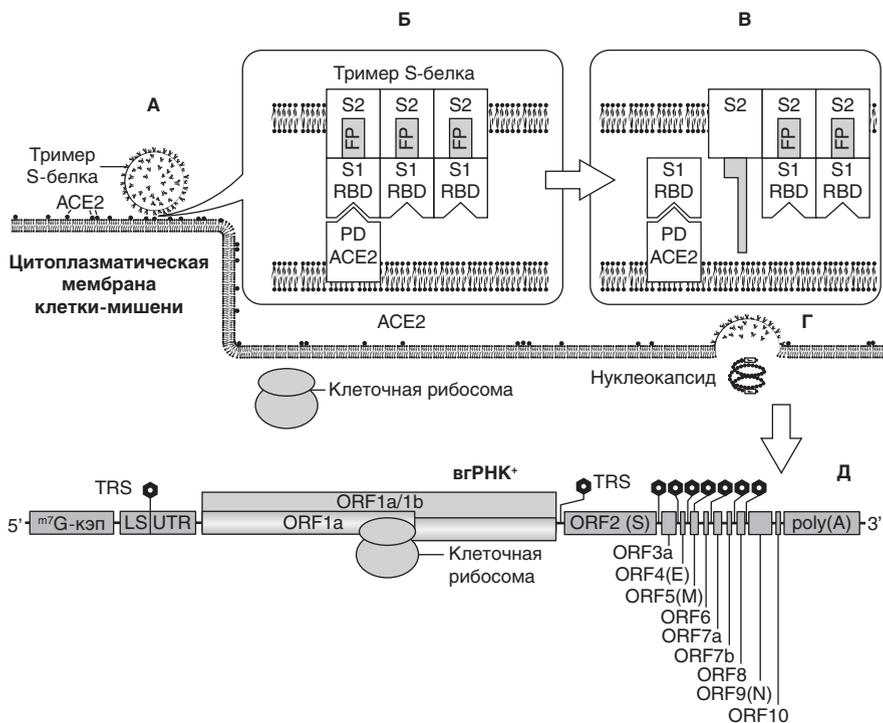


Рис. 1.2. Жизненный цикл вируса тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (пояснения в тексте) (согласно [5]) (пояснение в тексте)

¹ CD147 – гликозилированный иммуноглобулиноподобный мембранный белок (269 аа, 50-60 kD), который обладает полифункциональностью и известен под различными названиями: базигин, фактор стимуляции коллагеназы опухолевых клеток (TCSF – tumor cell-derived collagenase-stimulatory factor), индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (EMMPRIN – extracellular matrix metalloproteinase inducer), эмприн [101].

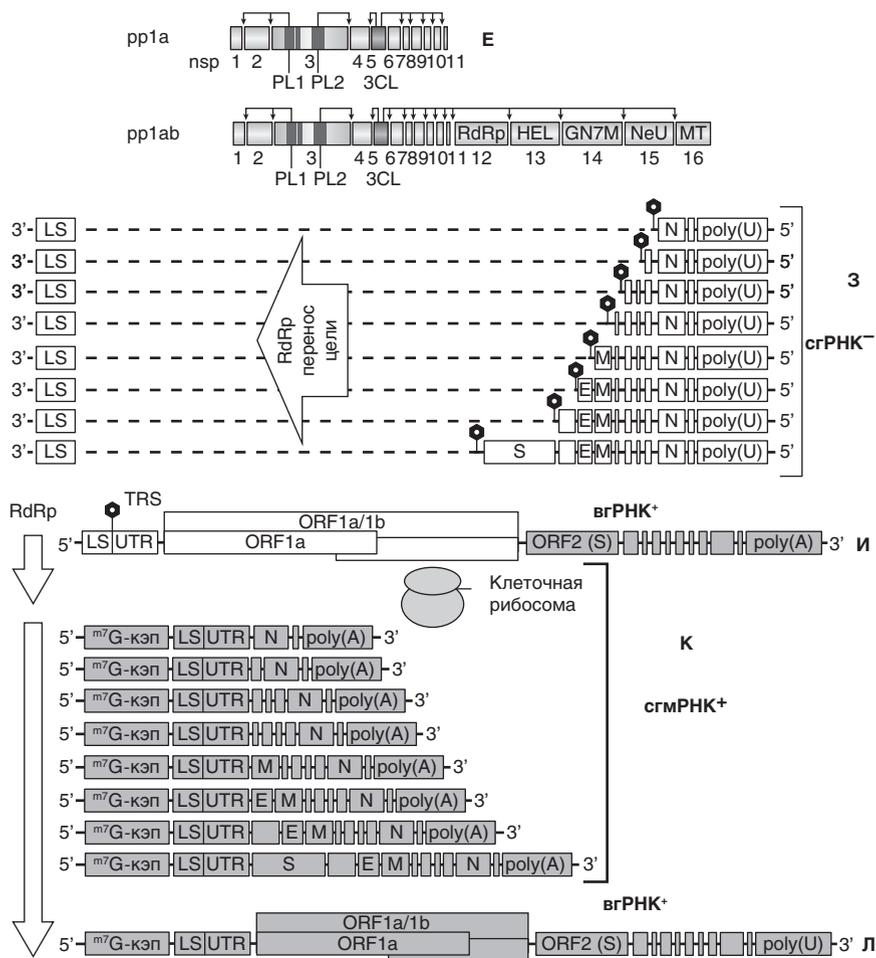


Рис. 1.2. Продолжение

Вирионная геномная РНК представляет собой односегментную молекулу РНК позитивной полярности (vgRNK⁺), которая ^{m7}G-кэпирована на 5'- и полиаденилирована на 3'-конце подобно клеточным мРНК, что «дезинформирует» рибосомы клетки-хозяина, и они начинают синтезировать на матрице vgRNK⁺ два протяженных полипептида: pp1a и pp1ab (рис. 1.2, Д). Открытые рамки считывания (ORF; англ. Open reading frame) – ORF 1a для pp1a и ORF 1a/1b для pp1ab – одновременно стартуют с позиции

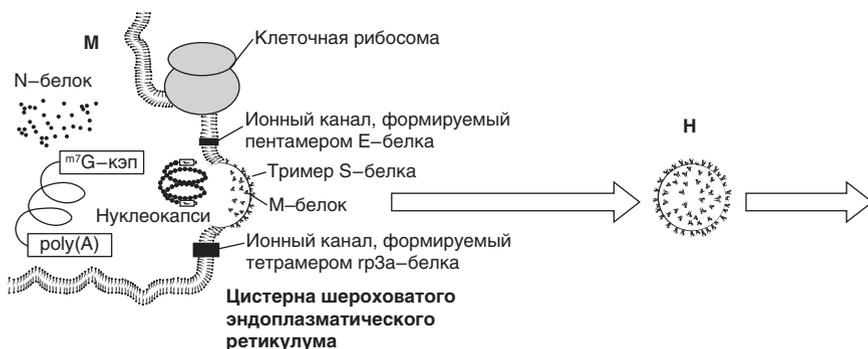


Рис. 1.2. Окончание

266 nt¹, в то время как первые 255 nt составляют 5'-UTR (5'-terminus untranslated region — нетранслируемая область на 5'-конце). Порядка 70% рибосом успешно завершают синтез pp1a (4 406 aa, 489,9 kD), достигнув стоп-кодона UAA₁₃₄₈₃ в конце ORF 1a (рис. 2, E). Однако некоторая часть рибосом, наталкиваясь в процессе трансляции vгРНК⁺ на шпильку 13 505.13 535, сбивает рамку считывания на -1 (13 469 → 13 468) и продолжает считывать триплеты уже с позиции 13 468 (реже — с позиции 13 465), что приводит к игнорированию стоп-кодона UAA₁₃₄₈₃, продолжению считывания матрицы вдоль ORF 1a/1b и синтеза pp1ab (7 096 aa, 793,9 kD) (рис. 1.3).

Полипептиды pp1a и pp1ab не присутствуют в клетке в полноразмерном виде, а котрансляционно и посттрансляционно расщепляются на 11 и 16 неструктурных белков (nsp — nonstructural protein), соответственно выполняющих регуляторную функцию: nsp1 (180 aa, 19,6 kD) расщепляет хозяйские мРНК, ингибирует продукцию интерферонов, блокирует клеточный цикл; nsp2 (638 aa, 70,5 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp3 (1 945 aa, 217,3 kD) является АДФ-рибоза-1'-фосфатазой и протеазой; nsp4 (500 aa, 56,2 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp5 (306 aa, 33,8 kD) — протеиназа; nsp6 (290 aa, 33,0 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp7 (83 aa, 9,2 kD) связывается с одноцепочечными РНК и входит в состав белкового комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp — RNA-dependent RNA-polymerase); nsp8 (198 aa, 21,9 kD) входит в состав

¹ Здесь и далее используется нумерация нуклеотидов согласно сиквенсу прототипного штамма SARS-CoV-2/Wuhan-Hu-1 (GenBank ID: NC_045512).

ретикулума; nsp12 (932 aa, 106,7 kD) — основной белок RdRp-комплекса; nsp13 (601 aa, 66,9 kD) является 5'→3'-геликазой (Hel — Helicase); nsp14 (527 aa, 59,8 kD) обладает активностью 3'→5'-экзорибонуклеазы (требуется для исправления ошибок RdRp) и гуанин-N7-метилтрансферазы (GN7M — guanine-N7-methyltransferase); nsp15 (346 aa, 38,8 kD) — эндо-рибонуклеаза (NendoU, NeU — Endoribonuclease); nsp16 (298 aa, 33,3 kD) является 2'-О-метилтрансферазой (О-МТ — 2'-O-methyltransferase), метилирующей два первых нуклеотида после ^{m7}G-кэпа. Полипротеин pp1a и N-концевая часть pp1ab содержат три фрагмента с протеолитической активностью: папаин-подобные PL1, PL2 (papain-like protease) и химотрипсин-подобный 3CL (3C-like peptidase), сайты расщепления для которых представлены на рис. 1.2, Е–Ж.

Важную роль в реализации последующих этапов жизненного цикла вируса играет RdRp (белковый комплекс nsp7, nsp8 и nsp12), которая синтезирует на матрице вгРНК⁺ субгеномные РНК отрицательной полярности (сгРНК⁻) с разрывом цепи. Сигналом для переноса цепи является так называемая последовательность регуляции транскрипции (transcription regulation sequence), которая у SARS-CoV-2 имеет вид гексамера 5'-ACGAAC-3'. Всякий раз, достигая последовательности регуляции транскрипции (табл. 1.5), RdRp может либо двигаться дальше вдоль матрицы вгРНК⁺ (в направлении 3' → 5'), либо осуществить перенос точки синтеза к лидирующей последовательности (leader sequence) в 5'-UTR (см. рис. 1.2, З). В том случае, если RdRp пропускает первые восемь последовательностей регуляции транскрипции и достигает последовательности регуляции транскрипции в позиции 70–75, то результатом синтеза становится геномная РНК негативной полярности (гРНК⁻) (рис. 1.2, И). Затем RdRp, используя в качестве матрицы уже сгРНК⁻ и гРНК⁻, синтезирует соответственно субгеномные матричные РНК позитивной полярности (сгмРНК⁺)¹ (рис. 1.2, К) и новые вгРНК⁺ (см. рис. 1.2, Л), которые экипируются nsp14 и nsp16. Клеточные рибосомы, связанные с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом, используя в качестве матрицы сгмРНК⁺, синтезируют структурные и регуляторные белки в соответствии с имеющимися ORF (табл. 1.5).

¹ Формирование сгмРНК⁺ является общим элементом жизненного цикла всех представителей отряда Nidovirales, из-за чего он и получил свое название от лат. *nidos* (гнезда) [3, 5, 22].

Таблица 1.5. Открытые рамки считывания и последовательности регуляции транскрипции в геноме вируса тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (согласно [5])

Обозначение открытых рамок считывания	Последовательность регуляции транскрипции (nt)		Открытые рамки считывания (nt)*		Белок	Длина (aa)	Молекулярная масса (kD)**
	начало	конец	начало	конец			
	ORF 1a	70	75	266			
ORF 1a/1b	70	75	266	21 555	pp1ab	7096	793,9
ORF 2	21 556	21 561	21 563	25 384	Слайковый белок S	1273	141,0
ORF 3a	25 385	25 390	25 393	26 220	gp3a	275	31,0
ORF 4	26 237	26 242	26 245	26 472	Каналообразующий белок E	75	8,2
ORF 5	26 473	26 478	26 523	27 191	Трансмембранный белок M	222	25,0
ORF 6	27 041	27 046	27 202	27 387	gp6	61	7,1
ORF 7a	27 388	27 393	27 394	27 759	gp7a	121	13,6
ORF 7b	отсутствует		27 756	27 887	gp7b	43	5,1
ORF 8	27 888	27 893	27 894	28 259	gp8	121	13,7
ORF 9	28 265	28 270	28 274	29 533	Нуклеокапсидный белок N	419	45,5
ORF 10	отсутствует		29 558	29 674	gp10	38	4,3

* Координаты открытой рамки считывания включают стоп-кодон.

** Приведены расчетные молекулярные массы без учета возможных посттрансляционных модификаций.

Структурные и регуляторные белки SARS-CoV-2 накапливаются в цистернах шероховатого эндоплазматического ретикула. Молекулы нуклеокапсидного N-белка связываются с вГРНК⁺ и формируют нуклеокапсиды дочерних вирионов (рис. 1.2, М). Нуклеокапсидный белок содержит 20-членный сайт ядерной локализации (nuclear localization signal) ₃₆₁KTFPPTEPKKDKKKKADETQ₃₈₀, который с точностью до двух аминокислотных замен, T379A и A376T, совпадает с таковым для SARS-CoV и может приводить к проникновению N-белка и/или нуклеокапсида в ядро, что не является обязательной стадией жизненного цикла вируса, но может играть свою роль в патогенезе [102, 103].

В отличие от большинства оболочечных вирусов, использующих цитоплазматическую мембрану клетки-хозяина, коронавирусы используют мембрану эндоплазматического ретикула (рис. 1.2, М). При этом молекулы S-белка тримеризуются и создают внешние пепломеры, а трансмембранный М-белок придает участку мембраны необходимую жесткость. Регуляторные белки (получаемые как в результате протеолитического расщепления pp1a и pp1ab, так и в результате трансляции сГМРНК⁺) встраиваются в мембрану цистерн и создают молекулярные комплексы, которые начинают менять свою конфигурацию и изгибать участки мембраны, захватывая нуклеокапсид, при возрастании содержания в цистернах ионов K⁺ и Na⁺. Эти катионы закачиваются внутрь цистерны двумя типами ионных каналов: пентамерами E-белка и тетрамерами гр3a-белка (см. табл. 1.5). Небольшие количества ионных каналов могут включаться в состав вирионов как артефакты процесса почкования. Если выпячивание мембраны цистерны не сопровождается захватом полноценного нуклеокапсида, то могут формироваться дефектные вирусные частицы. Дочерние вирионы транспортируются в просвет комплекса Гольджи и покидают хозяйскую клетку путем использования ее секреторных механизмов.

Каждый этап жизненного цикла SARS-CoV-2 может являться мишенью для действия химиопрепаратов [5, 104, 105]. При этом следует иметь в виду, что химиотерапия — наряду с адаптацией патогена к организму хозяина и действием коллективного иммунитета — является одним из механизмов формирования генетического разнообразия вируса, которое начало формироваться сразу же после преодоления SARS-CoV-2 межвидового барьера и проникновения из своего естественного резервуара (летучих мышей) в популяцию нового для него хозяина (человека) [3]. SARS-CoV-2 стал не только примером рекордно быстрой расшифровки особо опасной ситуации в области общественного здравоохранения, но и первым вирусом, в отношении которого стал возможен молекулярно-генетический мониторинг в режиме реального времени.

Столь оперативный мониторинг ранее не удавалось организовать ни в отношении пандемического вируса иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus) (Ortervirales: Retroviridae, *Lentivirus*), открытие и последующее изучение которого совпало по времени с активным внедрением молекулярно-генетических методов в лабораторную практику, что сделало вирус иммунодефицита человека на некоторое время наиболее изученным представителем царства Virae [106, 107]; ни в отношении вируса гриппа А (Influenza A virus) (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*), некоторые варианты которого обладают пандемическим потенциалом, и против которого в прошлом веке была выстроена глубоководноэшелонированная система защиты, начиная от изучения этого вируса в популяциях диких птиц [108, 109] до эпидемического и госпитального надзора [110, 111].

Развитие пандемии COVID-19 не только совпало по времени, но во многом способствовало обострению противоречий между ведущими государствами и крупнейшими межгосударственными союзами, что привело к кризису международных организаций, в том числе ВОЗ [112]. В этих условиях ВОЗ трудно было выполнить свою функцию основного международного координатора противоэпидемических мероприятий в полном объеме, и многие развитые страны приступили к созданию собственных баз молекулярно-генетических данных при мониторинге SARS-CoV-2. Тем не менее усилия, приложенные Российской Федерацией и Китайской Народной Республикой, направленные на поддержку авторитета ВОЗ, не пропали даром, и по крайней мере в области изучения глобального распространения генотипов SARS-CoV-2 удалось добиться использования их единой номенклатуры [113–116].

Российская национальная платформа молекулярно-генетических данных (Virus genome aggregator of Russia), разработанная Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), была введена в эксплуатацию на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора Распоряжением Правительства Российской Федерации №448 от 23.03.2021. По состоянию на конец 2022 г. в системе Российской национальной платформы молекулярно-генетических данных зарегистрировано полторы сотни организаций, осуществляющих ее пополнение; в базе данных содержатся порядка 200 тыс. нуклеотидных последовательностей SARS-CoV-2, из которых примерно половина — полноразмерные вирусные геномы [117–119].

ВОЗ выделяет четыре типа вариантов SARS-CoV-2 в зависимости от их эпидемиологического и патогенного потенциала:

- мониторируемые (Variants being monitored) — по какой-либо причине привлёкшие внимание эпидемиологов или клиницистов и отслеживаемые в процессе молекулярно-генетических исследований;
- вызывающие интерес (Variant of interest) — имеющие замены в рецептор-связывающем сайте белка S, увеличивающие трансмиссивность, или мутации, усиливающие патогенные свойства, а также позволяющие снижать эффективность нейтрализующих антител и этиотропной терапии;
- вызывающие обеспокоенность (Variants of concern) — варианты, вызывающие интерес, с существенно возросшим эпидемическим потенциалом и патогенностью, а также способные эффективно избегать действия коллективного иммунитета и наиболее распространённых терапевтических подходов;
- с опасными последствиями (Variants of high consequence) — варианты, вызывающие обеспокоенность, представляющие опасность с точки зрения изменения молекулярно-генетического портрета текущей эпидемической ситуации, по крайней мере, в региональном масштабе.

Отдельные генетические линии, выделяемые на основании сравнительного анализа полногеномных нуклеотидных последовательностей, обозначаются в соответствии с системой PANGOLIN (Phylogenetic assignment of named global outbreak lineages), имеющей многоуровневую иерархию (например, A.2, B.1.1.7, B.1.20, B.1.38 и т.п.). Группы близкородственных линий (в том числе одиночные линии), вызывающие обеспокоенность (включая, разумеется, типы с опасными последствиями), именуется буквами древнегреческого алфавита (Alpha, Beta, Gamma и т.д.). «Большая пятерка» вариантов с такими буквенными обозначениями, известная к началу 2023 г., представлена в табл. 1.6.

Выход SARS-CoV-2 за пределы своего природного резервуара и расширение спектра потенциальных хозяев за счёт популяции людей резко изменили схему циркуляции этого вируса. Благодаря человеку вирус получил всепланетное распространение и возможность генерировать большое количество новых вариантов, которые способны быстро амплифицироваться в благоприятных условиях. В качестве такого условия могут выступать — помимо летучих мышей — популяции других диких животных с последующим формированием вторичных природных очагов. Адаптация SARS-CoV-2 к организму диких животных может протекать с повышенной эффективностью при их содержании на фермах — например, в звероводческих или оленеводческих хозяйствах, — где искусственно поддерживается высокая плотность потенциальных хозяев.

Таблица 1.6. Варианты вируса тяжелого респираторного синдрома 2-го типа, представляющие или представлявшие¹ наибольшую эпидемическую опасность (по данным [120–125])

Вариант	RANGOIN	Характерные мутации в белке S	Уровень опасности согласно Всемирной организации здравоохранения				
			мониторимый	вызывающий интерес	вызывающий обеспокоенность	с опасными последствиями	прекратил циркуляцию
Alpha	B.1.1.7	Δ69–70, Δ144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	XI.2020	XII.2020	V.2021	VII.2021	X.2021
Beta	B.1.351	L18F, D80A, D215G, Δ242–244, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	XII.2020	I.2021	III.2021	не был	III.2022
Gamma	B.1.1.28.1	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F	X.2020	XI.2020	I.2021	III.2021	III.2022
Delta	B.1.617.2	T19R, Δ157–158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	II.2021	II.2021	VI.2021	VII.2021	X.2021
Omicron	B.1.1.529	A67V, Δ69–70, T95I, P681H, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H666Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N866K, Q954H, N969K, L981F	XI.2021	XI.2021	I.2022	III.2022	циркулирует ¹

¹ Данные по состоянию на I.2023.

По всей видимости, в XXI в. человечеству предстоит разработать такую же систему комплексного мониторинга коронавирусов от природной среды до эпидемиологического надзора, какая была создана в отношении вируса гриппа А. Об этом с самого начала пандемического процесса предупреждали отечественные специалисты [3], Российский Фонд фундаментальных исследований развернул соответствующие грантовые программы, а Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization of the United Nations), Всемирная организация охраны здоровья животных (Organisation Mondiale de la Sante Animale) и ВОЗ 07.03.2022 сделали совместное заявление о приоритетном характере мониторинга популяций диких животных на предмет заражения вирусом SARS-CoV-2 и о предотвращении формирования вторичных природных очагов этого вируса [126].

Эксперименты по заражению животных SARS-CoV-2 показали, что этот вирус способен репродуцироваться и вызывать выраженное респираторное заболевание с эффективной воздушно-капельной передачей у приматов (Primates) — макаки-резуса (*Macaca mulatta*) [127, 128], макаки-крабоеда (*Macaca fascicularis*) [128], африканской зеленой мартышки (*Chlorocebus sabaeus*) [129], чернохвостой игрунки (*Mico melanurus*) [130], обыкновенной игрунки (*Callithrix jacchus*) [131, 132], гамадрила (*Papio hamadryas*) [131, 132]; хомяковых (Rodentia: Cricetidae) — сирийского хомячка (*Mesocricetus auratus*) [133, 134], китайского хомяка (*Cricetulus griseus*) [135], белоногих хомячков (*Peromyscus* spp.) [136, 137], хомячка Роборовского (*Phodopus roborovskii*) [138, 139], калифорнийской мыши (*Peromyscus californicus*) [140]; панголинов (Pholidota) [141, 142]; кроликов и зайцев (Lagomorpha: Leporidae) [143]; кошачьих (Carnivora: Felidae), включая малых (Felinae) и больших (Pantherinae) кошек [144, 145]; хорьков и норок (Carnivora: Mustelidae, Mustelinae) [144, 146–148]; оленей (Cetartiodactyla: Cervidae) [149, 150]. Менее чувствительными хозяевами SARS-CoV-2 являются куры (*Gallus gallus domesticus*), утки (Anseriformes: Anatidae), собачьи (Carnivora: Canidae), свиньи (*Sus scrofa*) [144, 151]. Эти животные могут не только выступать в качестве лабораторных моделей, но и в первую очередь рассматриваться как потенциальные вторичные природные резервуары вируса.

Наиболее известными примерами возвратного движения SARS-CoV-2 в системе «человек — дикие животные» являются эпизоотии, этиологически связанные с этим вирусом, среди американских норок (*Neogale vison*) на зверофермах в Европе и Северной Америке в 2020 г. [147, 148] и среди белохвостых оленей (*Odocoileus virginianus*) в Северной Америке в 1920–1921 гг. [149, 150].

Пандемия COVID-19, связанная с SARS-CoV-2, стала самой продолжительной пандемией острого респираторного заболевания за всю 130-летнюю историю вирусологии [21–23, 152]. И эта пандемия когда-нибудь закончится. Однако вирус продолжит циркулировать не только в своем исходном природном резервуаре — популяциях летучих мышей, — но и во вновь обретенных экологических нишах — популяциях людей и других животных, в которые он проник с помощью человека. Эволюция SARS-CoV-2 направлена на снижение вирулентности и патогенности по отношению к своим хозяевам. Однако в среднесрочной перспективе следует иметь в виду две опасности, связанные с расширением спектра потенциальных хозяев вируса. Во-первых, учитывая широкий спектр коронавирусов, циркулирующих среди животных (см. табл. 1.2), включая человека (см. табл. 1.3), возможно появление рекомбинантов с новыми биологическими свойствами. Во-вторых, частая смена хозяев порождает серии новых мутаций, связанных с адаптацией к новому виду, а функционирование полимеразного комплекса вируса в новых условиях биохимической обстановки может приводить к формированию делеций, влияющих на патогенность. Известны примеры, когда штаммы одного и того же коронавируса, различающиеся делецией в спайковом белке, имеют существенно различный патогенез и уровень летальности [3, 22]. Так, вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — Transmissible gastroenteritis virus) и респираторный коронавирус свиней (PRCV — Porcine respiratory coronavirus) долгое время считались различными представителями рода *Alphacoronavirus* [153, 154], но позже были сведены в синонимы к альфакоронавирусу 1-го типа (AlphaCoV-1 — Alphacoronavirus 1) (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, *Tegacovirus*) и рассматриваются сегодня как патотипы AlphaCoV-1, различающиеся 227-аминокислотной делецией в S-белке [155].

Таким образом, надзор за циркуляцией SARS-CoV-2 должен включать не только эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования, но и комплексные эколого-вирусологические исследования коронавирусов в антропогенных и естественных биоценозах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.
2. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 470–473.

3. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10. №2. С. 221–246.
4. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // *Вопросы вирусологии*. 2020. Т. 65. №1. С. 6–15.
5. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10. №3. С. 421–445.
6. Zhou Z., Qiu Y., Ge X. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order // *Animal Diseases*. 2021. Vol. 1. N. 1. id: 5.
7. Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1931. Vol. 78. P. 19.
8. Cavanagh D. A nomenclature for avian coronavirus isolates and the question of species status // *Avian. Pathol.* 2001. Vol. 30. N. 2. P. 109–115.
9. Naqi S.A., Panigrahy B., Hall C.F. Purification and concentration of viruses associated with transmissible (coronaviral) enteritis of turkeys (bluecomb) // *Am. J. Vet. Res.* 1975. Vol. 36. P. 548–552.
10. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures // *Br. Med. J.* 1965. Vol. 1. P. 1467–1470.
11. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966. Vol. 121. P. 190–193.
12. McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B. et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1967. Vol. 57. P. 933–940.
13. Bruckova M., McIntosh K., Kapikian A.Z., Chanock R.M. The adaptation of two human coronavirus strains (OC38 and OC43) to growth in cell monolayers // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970. Vol. 135. N. 2. P. 431–435.
14. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man // *Epidemiol. Infect.* 1990. Vol. 105. P. 435–446.
15. Щелканов М.Ю., Ярыгина М.В., Галкина И.В., Кикю П.Ф. Диалектический подход к биомедицинской этике как основа ее имплементации в современных социокультурных условиях // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019. Т. 27. №4. С. 414–417.
16. Harris R., Paxman J. *Der lautlose Tod. Die Geschichte der biologischen und chemischen Waffen*. Heyne Verlag, 2002. 145 с.
17. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H. et al. *Virology: Coronaviruses* // *Nature*. 1968. Vol. 220. P. 650.
18. Parker J.C., Cross S.S., Rowe W.P. Rat coronavirus (RCV): a prevalent, naturally occurring pneumotropic virus of rats // *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1970. Vol. 31. N. 3. P. 293–302.

19. Classification and Nomenclature of Viruses. First Report of the International Committee on Nomenclature of Viruses / Ed.: Wildy P. Basel: Karger, 1971. 81 p.
20. Classification and Nomenclature of Viruses. Second Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Ed.: F. Fenner. Basel: Karger, 1976. 115 p.
21. Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2008. 655 с.
22. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 1200 с.
23. Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с.
24. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Терапевтический архив. 2004. №3. С. 5–11.
25. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. №10. С. 49–54.
26. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
27. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // Science. 2003. Vol. 302. P. 276–278.
28. Li W., Shi Z., Yu M. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses // Science. 2005. Vol. 310. P. 676–679.
29. Menachery V.D., Yount B.L.Jr., Debbink K. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence // Nat. Med. 2015. Vol. 21. N. 12. P. 1508–1513.
30. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопросы вирусологии. 2012. Прил. 1. С. 159–168.
31. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. №2. С. 94–98.
32. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Любченко Е.Н. и др. Рукокрылые: общая характеристика отряда. Учебно-методическое пособие. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. 130 с.
33. Щелканов Е.М. Электризационная гипотеза отсутствия вшей (Anoplura Leach, 1815) у рукокрылых (Chiroptera Blumenbach, 1779) // Юг России: экология, развитие. 2021. №2. С. 6–16.
34. Щелканов М.Ю., Катин И.О., Бурухина Е.Г. и др. Колючие вши (Echinophthiridae) как переносчики инвазивных и инфекционных заболеваний ластоногих // Юг России: экология, развитие. 2017. Т. 12. №3. С. 20–32.
35. Щелканов М.Ю., Щелканов Е.М., Москвина Т.В. *Antarctophthirus nevelskoyi* n.sp. (Anoplura: Echinophthiriidae) новый вид-паразит северного морского котика (*Callorhinus ursinus* L., 1758) на о. Тюлений (Охотское море, Россия) // Юг России: экология, развитие. 2021. Т. 16. №2. С. 17–25.

36. Щелканов Е.М., Уколов С.С., Дунаева М.Н. и др. Эхолокация рукокрылых (*Chiroptera* Blumenbach, 1779) как элемент их экологической пластичности // Юг России: экология, развитие. 2020. Т. 15. №4. С. 6–20.
37. Щелканов М.Ю., Щелканов Е.М., Уколов С.С. и др. Биоэхолокация: вопросы и задачи с ответами и решениями. Учебно-методическое пособие. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2021. 250 с.
38. Стрелков П.П. Материалы по зимовкам перелетных видов рукокрылых (*Chiroptera*) на территории бывшего СССР и смежных регионов. Сообщение 1. *Vespertilio murinus* L. // *Plecotus et al.* 2001. Т. 4. С. 25–40.
39. Стрелков П.П. Материалы по зимовкам перелетных видов рукокрылых (*Chiroptera*) на территории бывшего СССР и смежных регионов. Сообщение 2. *Nyctalus noctula* // *Plecotus et al.* 2002. Т. 5. С. 35–56.
40. Кузякин А.П. Летучие мыши (систематика, образ жизни и польза для сельского и лесного хозяйства). М.: Советская наука, 1950. 444 с.
41. Currie S.E., Kortner G., Geiser F. Pronounced differences in heart rate and metabolism distinguish daily torpor and short-term hibernation in two bat species // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. N. 1. id: 21721.
42. Тиунов М.П., Крускоп С.В., Орлова М.В. Рукокрылые Дальнего Востока России и их эктопаразиты. М.: Перо, 2021. 191 с.
43. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Паукообразные-эктопаразиты рукокрылых. Учебное пособие. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 126 с.
44. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Насекомые-эктопаразиты рукокрылых. Учебное пособие. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. 85 с.
45. Baker M.L., Schountz T. *Mammalia: Chiroptera. Immunology of Bats* // *Advances in Comparative Immunology* / Ed.: E.L. Cooper. Springer, 2018. P. 839–862.
46. Zhang Q., Zeng L.P., Zhou P. et al. IFNAR2-dependent gene expression profile induced by IFN- α in *Pteropus alecto* bat cells and impact of IFNAR2 knockout on virus infection // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. N. 8. P. e0182866.
47. Хританков А.М., Оводов Н.Д. О долгожительстве ночниц Брандта (*Myotis brandtii* Eversmann) в Средней Сибири // *Plecotus et al.* 2001. Т. 4. С. 20–24.
48. Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В. и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020) // Юг России: экология, развитие. 2020. Т. 15. №3. С. 6–30.
49. Kuzmin I.V., Orciari L.A., Rupprecht C.E. et al. Bat rabies surveillance in the former Soviet Union // *Developments in Biologicals*. 2006. Vol. 125. P. 273–282.
50. Deviatkin A.A., Lukashev A.N., Poleshchuk E.M. et al. Molecular epidemiology of rabies in the Russian Federation // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. N. 2. P. e0171855.
51. Щелканов М.Ю., Magassouba N’F., Voiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // *Лечащий врач*. 2014. №11. С. 30–36.
52. Щелканов М.Ю., Zoumanigui N., Voiro M.Ye., Малеев В.В. Пять «мифов» о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? // *Русский медицинский журнал*. 2015. №2. С. 58–65.

53. Щелканов М.Ю., Магассуба Н'Ф., Дедков В.Г. и др. Природный резервуар филовиров и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки // Вестник РАМН. 2017. Т. 72. №2. С. 112–119.
54. Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В. и др. Районирование африканской природноочаговой провинции в отношении филовированных лихорадок // Вестник РАМН. 2017. Т. 72. №5. С. 325–335.
55. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Таксономия вируса Иссyk-Куль (Issyk-Kul virus, ISKV; Bunyaviridae, Nairovirus), возбудителя Иссyk-Кульской лихорадки, изолированного от летучих мышей (Vespertilionidae) и клещей Argas (Carios) vespertilionis (Latreille, 1896) // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58. №5. С. 11–15.
56. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Генетическая характеристика вируса Узун-Агач (Uzun-Agach UZAV Bunyaviridae, Nairovirus), изолированного в Казахстане от остроухой ночницы Myotis blythii oхуgnathus Monticelli, 1885 (Chiroptera; Vespertilionidae) // Вопросы вирусологии. 2014. Т. 59. №5. С. 23–26.
57. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015. 452 p.
58. Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M. et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 6212–6216.
59. Van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F. et al. Identification of a new human coronavirus // Nat. Med. 2004. Vol. 10. P. 368–373.
60. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia // J. Virol. 2005. Vol. 79. P. 884–895.
61. Zaki A.M., Van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. N. 19. P. 1814–1820.
62. Van Boheemen S., De Graaf M., Lauber C. et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans // mBio. 2012. Vol. 3. N. 6. id: e00473–12.
63. Chan J.F., Li K.S., To K.K. et al. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? // J. Infect. 2012. Vol. 65. N. 6. P. 477–489.
64. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S. et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012 // Euro Surveill. 2012. Vol. 17. P. 10290.
65. Al-Abdallat M.M., Payne D.C., Alqasrawi S. et al. Hospital associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59. P. 1225–1233.
66. Noorwali A.A., Turkistani A.M., Asiri S.I. et al. Descriptive epidemiology and characteristics of confirmed cases of Middle East respiratory syndrome corona-

- virus infection in the Makkah Region of Saudi Arabia // *Ann. Saudi Med.* 2015. Vol. 35. N. 3. P. 203–209.
67. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015. №3. С. 25–29.
 68. Park W.B., Kwon N.J., Choe P.G. et al. Isolation of Middle East respiratory syndrome coronavirus from a patient of the 2015 Korean outbreak // *J. Korean Med. Sci.* 2016. Vol. 31. N. 2. P. 315–320.
 69. World Health Organization. MERS situation update, January 2020. www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html.
 70. St John S.E., Tomar S., Stauffer S.R., Mesecar A.D. Targeting zoonotic viruses: Structure-based inhibition of the 3C-like protease from bat coronavirus HKU4 the likely reservoir host to the human coronavirus that causes Middle East respiratory syndrome (MERS) // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. N. 17. P. 6036–6048.
 71. Mohd H.A., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir // *Virol. J.* 2016. Vol. 13. P. 87.
 72. Drosten C., Kellam P., Memish Z.A. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. N. 14. P. 1359–1360.
 73. Azhar E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj S.A. et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N. 26. P. 2499–2505.
 74. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 507–513.
 75. Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus // *Epidemiology and Health.* 2020. Vol. 42. id: e2020006.
 76. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. Vol. 579. P. 270–273.
 77. Webster R.G. Wet markets a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 234–236.
 78. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-1. 2020. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
 79. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020. Vol. 579. P. 265–269.
 80. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. Vol. 579. P. 270–273.
 81. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-1. 2020. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
 82. Sonricker-Hansen A.L., Li A., Joly D. et al. Digital surveillance: a novel approach to monitoring the illegal wildlife trade // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N. 12. id: e51156.

83. Liu P., Chen W., Chen J.P. Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins (*Manis javanica*) // *Viruses*. 2019. Vol. 11. N. 11. id: E979.
84. Wong M.C., Cregeen S., Ajami N.J., Petrosino J.F. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019 // *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.07.939207
85. Caly L., Druce J., Roberts J. et al. Isolation and rapid sharing of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) from the first patient diagnosed with COVID-19 in Australia // *Med. J. Australia*. 2020. Vol. 212. N. 10. P. 459–462.
86. Prasad S., Potdar V., Cherian S. et al. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2 // *Indian J. Med. Res.* 2020. Vol. 151. N. 2–3. P. 241–243.
87. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N. et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection // *ACS Nano*. 2020. Vol. 14. N. 4. P. 3822–3835.
88. Henwood A.F. Coronavirus disinfection in histopathology // *Journal of Histo-technology*. 2020. N. 1. P. 1–3.
89. Zhang M.C., Xie H.T., Xu K.K., Cao Y. Suggestions for disinfection of ophthalmic examination equipment and protection of ophthalmologist against 2019 novel coronavirus infection // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2020. Vol. 56. P. E001.
90. Шестопалов Н.В., Пантелеева Л.Г., Соколова Н.Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях. М., 2015. 67 с.
91. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия от 08.04.2020). М.: МЗ РФ, 2020. 122 с.
92. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.
93. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science*. 2020. Vol. 367. P. 1260–1263.
94. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science*. 2020. Vol. 367. P. 1444–1448.
95. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181. N. 2. P. 271–280.
96. Reinke L.M., Spiegel M., Plegge T. et al. Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2 // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. N. 6. P. e0179177.
97. Xia S., Liu M., Wang C. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion // *Cell Research*. 2020. Vol. 30. N. 4. P. 343–355.

98. Chen Z., Mi L., Xu J. et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191. N. 5. P. 755–760.
99. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345/
100. Медведев А.Е. Ангиотензин-превращающий фермент-2 и коллектрин недавно обнаруженные гомологи ангиотензин-превращающего фермента // *Биомедицинская химия*. 2003. Т. 49. № 1. С. 8–11.
101. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. №4. С. 22–30.
102. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus // *Science*. 2003. Vol. 300. P. 1399–1404.
103. Qinfen Z., Jinming C., Xiaojun H. et al. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells // *Journal of Medical Virology*. 2004. Vol. 73. N. 3. P. 332–337.
104. Gribova V.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. et al. Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence // *Yakut Med. J.* 2020. N. 2. P. 44–47.
105. Kim S. COVID-19 drug development // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2022. Vol. 32. N. 1. P. 1–5.
106. Karamov E.V., Yaroslavtseva N.G., Shchelkanov M.Yu. et al. Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia // *Immunology and Infectious Diseases*. 1996. Vol. 6. P. 15–24.
107. Shchelkanov M.Yu., Yudin A.N., Antonov A.V. et al. Variability Analysis of HIV-1 gp120 V3 Region: II. Hierarchy of taxons // *J. Biomol. Structure and Dynamics*. 1997. Vol. 15. N. 2. P. 231–241.
108. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др. Эпизоотия среди лебедей-шипун (Cygnus olor) в нижней дельте Волги (ноябрь 2005 г.), вызванная высокопатогенным вирусом гриппа А / H5N1 // *Вопросы вирусологии*. 2006. Т. 51. №3. С. 10–16.
109. Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопапов А.М. и др. Эволюция вируса гриппа А / H5N1 (1996-2016) // *Вопросы вирусологии*. 2016. Т. 61. №6. С. 7–18.
110. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе, как профилактика тяжелых осложнений // *Пульмонология. Приложение*. 2010. №1. С. 9–14.
111. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57. №1. С. 20–28.

112. Андросова А., Новикова Т. Проблемы и перспективы урегулирования споров в рамках ВОЗ в свете пандемии COVID-19 // Международное правосудие. 2021. №2. С. 134–150.
113. Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А. и др. Генетика COVID-19 // Клиническая практика. 2021. Т. 12. №1. С. 41–52.
114. Saberiyan M., Karimi E., Khademi Z. et al. SARS-CoV-2: phenotype, genotype, and characterization of different variants // Cell Mol. Biol. Lett. 2022. Vol. 27. N. 1. id: 50.
115. McLean G., Kamil J., Lee B. et al. The impact of evolving SARS-CoV-2 mutations and variants on COVID-19 vaccines // mBio. 2022. Vol. 13. N. 2. id: e0297921.
116. Papanikolaou V., Chrysovergis A., Ragos V. et al. From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants // Gene. 2022. Vol. 814. id: 146134.
117. https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=22447&ysclid=lcrevogg6n90669383. Дата публикации: 16.08.2022.
118. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В., Дубоделов Д.В., Кузин С.Н., Яцьшина С.Б., Хафизов К.Ф., Петров В.В., Черкашина А.С., Гасанов Г.А., Сванадзе Н.Х. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // Вестник РАМН. 2022. Т. 77. №4. С. 254–260.
119. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: Динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99. №4. С. 381–396.
120. Galloway S.E., Paul P., MacCannell D.R. et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage United States, December 29, 2020–January 12, 2021 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2021. Vol. 70. N. 3. P. 95–99.
121. Reincke S.M., Yuan M., Kornau H.C. et al. SARS-CoV-2 Beta variant infection elicits potent lineage-specific and cross-reactive antibodies // Science. 2022. Vol. 375. P. 782–787.
122. Toovey O.T.R., Harvey K.N., Bird P.W., Tang J.W.W. Introduction of Brazilian SARS-CoV-2 484K.V2 related variants into the UK // J. Infect. 2021. Vol. 82. N. 5. P. e23–e24.
123. Sheikh A., McMenamin J., Taylor B., Robertson C. Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness // Lancet. 2021. Vol. 397. P. 2461–2462.
124. Hachmann N.P., Miller J., Collier A.Y. et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 // N. Engl. J. Med. 2022. Vol. 387. N. 1. P. 86–88.
125. Xiang T., Wang J., Zheng X. The humoral and cellular immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron and sub-lineages // Virol. Sin. 2022. Vol. 37. N. 6. P. 786–795.
126. FAO, OIE, WHO. Joint statement on the prioritization of monitoring SARS-CoV-2 infection in wildlife and preventing the formation of animal reservoirs. 2022.www.who.int/news/item/07-03-2022-joint-statement-on-the-prioriti

zation-of-monitoring-sars-cov-2-infection-in-wildlife-and-preventing-the-formation-of-animal-reservoirs.

127. Munster V.J., Feldmann F., Williamson B.N. et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 // *Nature*. 2020. Vol. 585. P. 268–272.
128. Rockx B., Kuiken T., Herfst S. et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model // *Science*. 2020. Vol. 368. P. 1012–1015.
129. Hartman A.L., Nambulli S., McMillen C.M. et al. SARS-CoV-2 infection of African green monkeys results in mild respiratory disease discernible by PET/CT imaging and shedding of infectious virus from both respiratory and gastrointestinal tracts // *PLoS Pathog.* 2020. Vol. 16. N. 9. id: e1008903.
130. Pereira A.H., Vasconcelos A.L., Silva V.L. et al. Natural SARS-CoV-2 infection in a free-ranging black-tailed marmoset (*Mico melanurus*) from an urban area in mid-West Brazil // *J. Comp. Pathol.* 2022. Vol. 194. P. 22–27.
131. Singh D.K., Singh B., Ganatra S.R. et al. Responses to acute infection with SARS-CoV-2 in the lungs of rhesus macaques, baboons and marmosets // *Nat. Microbiol.* 2021. Vol. 6. N. 1. P. 73–86.
132. Neff E.P. More monkey models for studying COVID-19 // *Lab. Anim. (NY)*. 2021. Vol. 50. N. 2. P. 44.
133. Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S. et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71. N. 9. P. 2428–2446.
134. Song Z., Bao L., Yu P. et al. SARS-CoV-2 Causes a systemically multiple organs damages and dissemination in hamsters // *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 618891.
135. Bertzbach L.D., Vladimirova D., Dietert K. et al. SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model // *Transbound. Emerg. Dis.* 2021. Vol. 68. N. 3. P. 1075–1079.
136. Griffin B.D., Chan M., Taylor N. et al. SARS-CoV-2 infection and transmission in the North American deer mouse // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. N. 1. id: 3612.
137. Fagre A., Lewis J., Eckley M. et al. SARS-CoV-2 infection, neuropathogenesis and transmission among deer mice: Implications for spillback to New World rodents // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17. N. 5. P. e1009585.
138. Trimpert J., Vladimirova D., Dietert K. et al. The Roborovski dwarf hamster is a highly susceptible model for a rapid and fatal course of SARS-CoV-2 infection // *Cell Rep.* 2020. Vol. 33. N. 10. P. 108488.
139. Andreotti S., Altmüller J., Quedenau C. et al. De novo-whole genome assembly of the Roborovski dwarf hamster (*Phodopus roborovskii*) genome: An animal model for severe/critical COVID-19 // *Genome Biol. Evol.* 2022. Vol. 14. N. 7. P. evac100.
140. Lewis J., Zhan S., Vilander A.C. et al. SARS-CoV-2 infects multiple species of North American deer mice and causes clinical disease in the California mouse // *bioRxiv*. 2022. id: 2022.08.22.504888.
141. Peng M.S., Li J.B., Cai Z.F. et al. The high diversity of SARS-CoV-2-related

- coronaviruses in pangolins alerts potential ecological risks // *Zool. Res.* 2021. Vol. 42. N. 6. P. 834–844.
142. Nga N.T.T., Latinne A., Thuy H.B. et al. Evidence of SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in Sunda pangolins (*Manis javanica*) confiscated from the illegal wildlife trade in Viet Nam // *Front Public Health.* 2022. Vol. 10. id: 826116.
 143. Mykytyn A.Z., Lamers M.M., Okba N.M.A. et al. Susceptibility of rabbits to SARS-CoV-2 // *Emerg. Microbes Infect.* 2021. Vol. 10. N. 1. P. 1–7.
 144. Shi J., Wen Z., Zhong G. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2 // *Science.* 2020. Vol. 368. P. 1016–1020.
 145. Hobbs E.C., Reid T.J. Animals and SARS-CoV-2: Species susceptibility and viral transmission in experimental and natural conditions, and the potential implications for community transmission // *Transbound. Emerg. Dis.* 2021. Vol. 68. N. 4. P. 1850–1867.
 146. Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M. et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets // *Cell Host and Microbe.* 2020. Vol. 27. N. 5. P. 704–709.e2.
 147. Devaux C.A., Pinault L., Delerce J. et al. Spread of mink SARS-CoV-2 variants in humans: A model of Sarbecovirus interspecies evolution // *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 12. id: 675528.
 148. Oude Munnink B.B., Sikkema R.S., Nieuwenhuijse D.F. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans // *Science.* 2021. Vol. 371. P. 172–177.
 149. Palmer M.V., Martins M., Falkenberg S. et al. Susceptibility of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) to SARS-CoV-2 // *J. Virol.* 2021. Vol. 95. N. 11. e00083-21.
 150. Cool K., Gaudreault N.N., Morozov I. et al. Infection and transmission of ancestral SARS-CoV-2 and its alpha variant in pregnant white-tailed deer // *Emerg. Microbes. Infect.* 2022. Vol. 11. N. 1. P. 95–112.
 151. Michelitsch A., Wernike K., Ulrich L. et al. SARS-CoV-2 in animals: From potential hosts to animal models // *Adv. Virus Res.* 2021. Vol. 110. P. 59–102.
 152. Щелканов М.Ю., Какарека Н.Н., Волков Ю.Г., Толкач В.Ф. Становление фитовирусологии на Дальнем Востоке в контексте развития отечественной вирусологии. Владивосток: ДВФУ, 2022. 142 с.
 153. Doyle L.P., Hutchings L.M. A transmissible gastroenteritis in pigs // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1946. Vol. 108. P. 257–259.
 154. Pensaert M., Callebaut P., Vergote J. Isolation of a porcine respiratory, non-enteric coronavirus related to transmissible gastroenteritis // *Vet. Q.* 1986. Vol. 8. P. 257–261.
 155. Schultze B., Krempl C., Ballesteros M.L. et al. Transmissible gastroenteritis coronavirus, but not the related porcine respiratory coronavirus, has a sialic acid (N-glycolylneuraminic acid) binding activity // *J. Virol.* 1996. Vol. 70. P. 5634–5637.