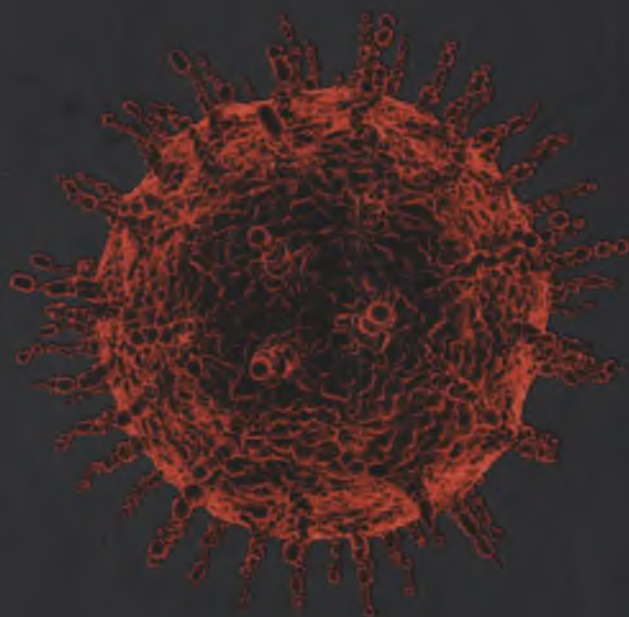


М. В. СУПОТНИЦКИЙ

# COVID-19

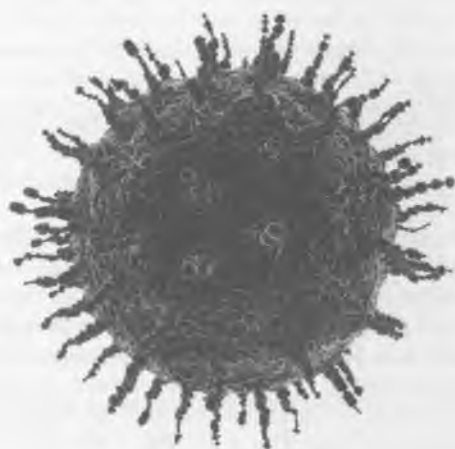


*трудный экзамен для человечества*



М. В. СУПОТНИЦКИЙ

# COVID-19



*трудный экзамен для человечества*

Москва  
РУССКАЯ ПАНОРАМА  
2021

УДК 614.446  
ББК 28.3-4  
С89

Рецензент:

*И. В. Богадельников*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины



*Супотницький М.В.*

**С89 COVID-19: трудный экзамен для человечества.** Монография. – М.: НП ИД «Русская панорама», «СПСЛ», 2021. – 256 с., 58 ил., табл., библиографический список.  
ISBN 978-5-93165-476-8

В монографии рассмотрены: биология коронавирусов, эпидемиология SARS-CoV-2, причины, по которым этот вирус приобрел пандемическое распространение, и механизмы, приводящие к тяжелому течению COVID-19. Особое внимание уделено таким малоизвестным для российских врачей проявлениям COVID-19, как: феномены антителозависимого усиления инфекции и антигенного импринтинга; аутоиммунные ответы на вирус; патогенный прайминг; специфическая токсичность спайкового белка вируса (S-белка); синдром индуцированной вакциной мимикрии COVID-19; возможная связь S-белка с прионными болезнями и нейродегенерацией. Монография восполняет пробелы в знаниях по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, по неизвестным для автора причинам отсутствующим в отечественных учебниках для медицинских ВУЗов.

Монография рассчитана на широкий круг читателей. Особенно полезной она будет студентам старших курсов биологических и медицинских факультетов ВУЗов, врачам-инфекционистам, эпидемиологам и организаторам здравоохранения.

**УДК 614.446; ББК 28.3-4**

*На фронтисписе:* Противочумные маски-респираторы средневековья.  
Современное фото.

ISBN 978-5-93165-476-8

© Супотницький М.В., 2021  
© НП ИД «Русская панорама», 2021

# СОДЕРЖАНИЕ

<i>Богадельников И.В. От рецензента.....</i>	<b>6</b>
<b>Предисловие .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Биология коронавируса .....</b>	<b>14</b>
<i>Таксономия и происхождение коронавируса (14). Геном коронавируса (24). Пластичность генома коронавируса (36). Искусственная генетическая изменчивость коронавируса (41). Взаимодействие с геномом человека (54). Молекулярная патология тяжелых коронавирусных инфекций (MERS, SARS и COVID-19) (56). Возникновение острой дыхательной недостаточности из-за прямого воздействия вируса на дыхательные пути (60). Острое повреждение легких на фоне антител к S-белку вируса, вызвавшего инфекцию (65). Нейробиология опасных коронавирусных инфекций (66). Васкулярная патология при коронавирусных инфекциях (72). Иммунные и аутоиммунные ответы, развивающиеся в ходе коронавирусной инфекции (78). Иммунный ответ на коронавирусы (79). Патогенный прайминг (93). Специфическая токсичность спайкового белка (99). Синдром индуцированной вакциной мимикрии COVID-19 (107). Возможная связь с прионными болезнями и нейродегенерацией (108). Устойчивость коронавируса в окружающей среде и в аэрозольном состоянии (109)</i>	
<b>2. Эпидемиология SARS-CoV-2.....</b>	<b>112</b>
<i>Общие сведения о SARS-CoV-2 (112). Номенклатура родословной SARS-CoV-2 (115). Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 первой волны пандемии (120). Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 второй волны пандемии (123). Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 третьей волны пандемии (132). Пропуски в хронологии появления SARS-CoV-2 (135). Поиски природного резервуара SARS-CoV-2 (139). Формирование новых вариантов SARS-CoV-2 в иммунодефицитных популяциях и очагах (145)</i>	
<b>3. Причины пандемического распространения SARS-CoV-2 .....</b>	<b>151</b>
<i>Устойчивость SARS-CoV-2 в аэрозоле и на поверхностях (151). Влияние взаимодействия «вирус–клетка» на распространение COVID-19 (152). Внутриклеточная продукция SARS-CoV-2 (157). Продукция SARS-CoV-2 в легких человека (159). Пресимптоматическая передача (160). Глобальный пандемический цикл (165)</i>	
<b>4. Причины тяжелого течения COVID-19 .....</b>	<b>169</b>
<i>Общие причины тяжелого течения COVID-19 (169). «Разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (172). Генетические факторы пациента, предрасполагающие к заражению SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 (176). Цитокиновый шторм (183). Сепсис (183). Антителозависимое усиление инфекции (185). Аутоантитела к интерферонам I типа (188). COVID-19 при ВИЧ-инфекции (190)</i>	
<b>Заключение.....</b>	<b>192</b>
<b>Словарь общих терминов .....</b>	<b>195</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>219</b>
<b>Об авторе .....</b>	<b>254</b>

## От рецензента

Новая книга М. В. Супотницкого очень своевременна. Ситуация, сходная с пандемией COVID-19, была предсказана в главе «Глобальные пандемические циклы» в его монографии «Микроорганизмы, токсины и эпидемии», вышедшей почти 20 лет назад. В настоящей книге скрупулезно, но лаконично систематизирована актуальная на сегодняшний день информация о SARS-CoV-2, в том числе по биологии коронавирусов, эпидемиологии SARS-CoV-2, причинах, по которым этот вирус приобрел пандемическое распространение, и механизмах, приводящих к тяжелому течению COVID-19, и основных антигенных компонентах антиковидных вакцин. Особое внимание уделено таким малоизвестным для врачей проявлениям COVID-19, как: феномены антителизависимого усиления инфекции и антигенного импринтинга; аутоиммунные ответы на вирус; патогенный прайминг; специфическая токсичность спайкового белка вируса (S-белка); синдром индуцированной вакциной мимикрии COVID-19; возможная связь S-белка с прионными болезнями и нейродегенерацией. Книга поднимает глобальные вопросы о причинах возникновения, развития и исходов пандемий, неконтролируемых медицинской наукой и здравоохранением, и предостерегает от поверхностной оценки пандемии COVID-19 и шаблонных подходов в борьбе с ней.

На мой взгляд, автор не пытался избежать сложных тем, наоборот, он их ищет. Особенно это проявляется при рассмотрении причин пандемии и ее самоподдержания. Возбудитель настоящей пандемии SARS-CoV-2 «родственник» SARS-CoV и MERS-CoV, которые в 2002–2003 и в 2012 гг. вызывали только природно-очаговые вспышки атипичной пневмонии. Тем не менее он обладает свойствами, отличающими его от предшествующих возбудителей из семейства коронавирусов хотя бы тем, что оказался способным вызвать пандемию, а его предшественники только отдельные вспышки.

Такие свойства появились у SARS-CoV-2 в результате мутаций в геноме и рекомбинаций с другими близкородственными вирусами, а возможно, и в результате экспериментов безответственных ученых по изменению генома вируса. С каждой новой волной биологические свойства циркулирующих среди людей штаммов SARS-CoV-2 меняются в сторону адаптации к противоэпидемическим мероприятиям. В ходе *первой волны* свойства вируса почти не менялись из-за слабого селективного давления на него. *Вторая волна* вызвана появлением штаммов с высокой контагиозностью, *третья* – способных распространяться по иммунным популяциям. Ситуация ухудшается глобализацией, когда зараженные люди путешествуют по всему миру, разнося новые варианты вируса. В данной монографии М. В. Супотницкий пытается разобраться в этой проблеме. И трудно не согласиться с автором, что ожидания быстрых резуль-

татов от применения кардинальных и масштабных мероприятий не оправдываются даже спустя 1,5 года от начала пандемии. Мир столкнулся с необычным явлением в эпидемиологии, и исход этого столкновения пока не ясен. Надо быть готовым к длительному противостоянию SARS-CoV-2.

Одной из важных особенностей коронавируса, способствующей его распространению, оказалась его устойчивость во внешней среде и в аэрозолированном состоянии, а также преимущественное распространение воздушно-капельным и алиментарными путями передачи. Но не она привела к пандемии, а уникальные биологические свойства этого вируса, обеспечившие ему эффективную передачу между людьми. SARS-CoV-2 обладает репликационной способностью в клетках легких и бронхов человека, происходящей при слабой активации системы врожденного иммунитета. Эти данные объясняют высокую вирусную нагрузку в респираторных секретах пациентов с COVID-19 в первые сутки после обращения к врачу или даже во время инкубационного периода болезни и, следовательно, высокую способность вируса передаваться от человека к человеку.

По мнению автора, *в возникновении пандемии COVID-19 прослеживается неизбежность*. Обширные популяции людей, страдающие иммунодефицитами различной природы, в том числе вызванные возбудителями нециклических инфекций, стали лабораторией, где происходит образование штаммов SARS-CoV-2, способных преодолевать иммунитет переболевших и вакцинированных людей. Создаются условия для появления новых возбудителей инфекционных болезней, те вызывают смену фаз глобального пандемического цикла. Предпосылками к такому развитию событий М. В. Супотницкий считает следующие обстоятельства:

- достижения современной цивилизации по борьбе с циклическими контагиозными инфекциями;
- расширение иммунодефицитной составляющей человеческого общества (распространение ВИЧ, Т-клеточного лейкоза, сывороточных гепатитов, герпетических инфекций, туберкулеза, старение населения, массовый сахарный диабет, контролируемая гипертония и т. п.);
- сокращение селективного давления циклически протекающих контагиозных инфекций и активация полиморфизации генов, отвечающих за эффективную работу иммунной системы;
- исчерпание возможностей по созданию новых антибактериальных и противовирусных лекарственных средств и иммунобиологических препаратов (вакцин, специфических иммуноглобулинов, мАТ);
- формирование обширных популяций людей с хроническими болезнями, снижающими популяционную устойчивость к инфекционным болезням (онкология, атеросклероз, сахарный диабет, гипертония, массовое ожирение, деменция и др.);

– «затачивание» медицины на извлечение прибыли из оказания медицинской помощи привело к исключению из противоэпидемической практики знаний, мешающих фармбизнесу (возврат к контагионистическим представлениям Фракосторо, подмена функциональной классификации антител физико-химической, замалчивание таких иммунологических феноменов, как антителозависимое усиление инфекции, антигенный импринтинг, антигенный прайминг, суперантигенный эффект и др.), и сужению доступного населению государственного сектора медицинских услуг (оптимизация здравоохранения, страховая медицина и пр.);

– глобальный рост бедности, нищеты, расовой и этнической дискриминации, глобализация, исключаящие раннее прерывание эпидемических цепочек опасных инфекций (фавелы и трущобы больших городов, лагеря беженцев, неконтролируемая миграция населения из эпидемически неблагополучных регионов и др.).

В таких условиях пандемия, подобная нынешней COVID-19, не только не могла не появиться при активизации каких-то природных очагов инфекций, но она оказалась даже «востребована» отдельными популяциями людей. То, что ее вызывал SARS-CoV-2, закономерная случайность. Так распространиться могла и другая циклически протекающая высококонтагиозная инфекция, вошедшая в иммунодефицитные и иммуноослабленные популяции как «ключ в замок».

И в заключение хочу обратить внимание читателей на одно чрезвычайно важное в наш век всеобщей коммерциализации обстоятельство.

Автор монографии «COVID-19» в прошлом кадровый военный, полковник медицинской службы запаса, проработал более 30 лет в военных НИИ биологического профиля, имеет большой опыт в разработке вакцин. Он никогда не был связан организациями, имевшими коммерческие интересы в какой-либо сфере медицинского сервиса. Все перечисленные в монографии сведения могут быть легко проверены читателями по цитируемой литературе, на чем М. В. Супотницкий всегда настаивает в своих работах. Его предыдущие книги обычно становились научными бестселлерами и имеют хорошее цитирование в научной литературе.

Всё вышеизложенное дает основание рассматривать монографию М. В. Супотницкого «COVID-19» как научный труд, имеющий для настоящего времени огромную актуальность, большое научное и практическое значение.

Монография может быть рекомендована для изучения медицинским работникам любого профиля, студентам и преподавателям высших учебных медицинских заведений, работникам научных медицинских заведений и организаторам здравоохранения.

*Доктор медицинских наук, профессор И.В. Богадельников,  
Симферополь, июнь 2021 г.*



# Предисловие

Вот они три предложения о том, чем можно заполнить мысли: «Удивлением, что то, чему назначено быть, то и происходит. Что сначала этого нет, совершенно, как будто никогда не может быть, но потом ведь случается. И что от этого нет спасения, что ничего нельзя сделать».

*Станислав Лем. Охота*

Новую пандемию не ждали. Коронавирусные вспышки среди людей не считались достойными внимания эпидемиологической науки XX в. в такой же степени, как вызванные возбудителями гриппа, кори и геморрагических лихорадок. Новый 2020 г. обещал быть спокойным и по крайней мере не хуже заканчивающегося. Политические конфликты оставались, но не ожидалось, что они перейдут в стадию войны, стихийные бедствия – наводнения, засуха, извержения вулканов, цунами и пр. – тоже были, но в пределах привычной годовой нормы. Мировые биржи потряхивало, но кризиса масштабов 2008 г. не ожидалось. На вспышки тяжелых пневмоний в 2019 г. в США, Италии, Испании, России и в ряде других стран внимания вообще не обращалось, так как они были и раньше, где больше, где меньше. О появлении очагов загадочной смертельной пневмонии в Китае в конце 2019 г. тогда еще никто не знал. О ней впервые в Национальную комиссию здравоохранения Китая сообщили из провинции Ухань 31 декабря 2019 г.<sup>1</sup> Возбудитель быстро установили – им оказался ранее неизвестный коронавирус. Через две недели, 13 января 2020 г., ВОЗ сообщила о первых случаях пневмонии, вызванной этим коронавирусом за пределами Китая, в Таиланде. Еще в начале февраля 2020 г. ожидалось, что болезнь если и выйдет за пределы Китая, то единичными случаями<sup>2</sup>. Но уже 14 февраля 2020 г. в Египте был зарегистрирован первый подтвержденный слу-

<sup>1</sup> Распространение SARS-CoV-2 с указанием количества заболевших (с подтвержденным диагнозом), выздоровевших, находящихся на лечении и погибших по странам отражается в реальном времени на ресурсе Университета Джонса Хопкинса (США) – Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE. URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения: 29.02.2020).

<sup>2</sup> В феврале 2020 г. автор данной работы придерживался этой точки зрения, так как не обладал информацией о более раннем, чем в Китае, распространении SARS-CoV-2 в Южной Европе. См. <https://www.kp.ru/daily/27086.5/4158238/> (дата обращения: 30.03.2021).

чай новой коронавирусной инфекции. Складывалось впечатление, что болезнь распространяется, как пожар в сухом лесу. В конце февраля – начале марта ВОЗ насчитала уже более 82 тыс. человек в мире, инфицированных новым коронавирусом, 2,8 тыс. из них умерли. К 10 марта новая вирусная инфекция обнаружена как минимум в 114 странах и унесла жизни более 4 тыс. человек. 11 марта 2020 г. ВОЗ вынуждена была объявить распространение COVID-19 пандемией<sup>3</sup>. Первая смерть в России от коронавируса зафиксирована 19 марта 2020 г.<sup>4</sup> К лету 2020 г. стало известно, что в Китае SARS-CoV-2 только идентифицировали, его распространение началось на юге Европы как минимум на год раньше, а где он появился еще раньше, установить только предстоит.

Парадоксальность нынешней эпидемической ситуации в том, что она возникла на фоне всеобщей убежденности, что глобальные эпидемические катастрофы – это явления далекого прошлого человечества. ВИЧ/СПИД уже давно исчез из топовых новостей. Борьба с птичьим и свиным гриппом также «успешно завершена» после выделения денег «на вакцину».

Вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)<sup>5</sup> в 2002–2003 гг. и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. сопровождались большим количеством летальных исходов среди заболевших, но все же они имели локальный характер. Пандемическое распространение SARS-CoV-2 говорит о том, что этот вирус является только частью опасного незнания как тех природных резервуаров, где поддерживаются, возможно, еще и более опасные возбудители инфекционных болезней людей и домашних животных, так и механизмов, по которым они образуются из неопасных патогенов, а затем вовлекаются в эпидемические и эпизоотические процессы.

<sup>3</sup> Название новой болезни и вызвавшего ее вируса было определено ВОЗ 11.02.2020 г. следующим образом: *возбудитель* болезни – коронавирус острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). *Болезнь* – коронавирусное заболевание 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19).

<sup>4</sup> Первой умершей была женщина 79 лет, госпитализированная 13 марта 2020 г. сначала в частную клинику, затем в московскую инфекционную больницу №2. Смерть наступила 19 марта в результате пневмонии на фоне тяжелой сопутствующей патологии (см. <https://www.rbc.ru/society/19/03/2020/5e73262f9a794798bc6b8a807>; дата обращения 17.04.2021).

<sup>5</sup> Тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS; «атипичная пневмония») – обнаруженное в 2002 г. в южно-китайской провинции Гуандун тяжелое заболевание легких человека. Источником заражения людей стали циветты – дикие хищные зверьки семейства виверровых, внешне похожие одновременно на кошку, енота и гиеновидную собаку. Как новую и опасную инфекционную болезнь ТОРС описал итальянский врач Карло Урбани (*итал.* Carlo Urbani; 1956–2003), умерший 29 марта 2003 г. в Бангкоке от этой болезни.

SARS-CoV-2 – не единственный возбудитель инфекции, распространяющийся сейчас пандемически. Пандемия COVID-19 развивается на фоне пандемий ВИЧ/СПИДА, сывороточных гепатитов, Т-клеточного лейкоза, туберкулеза, герпетических инфекций и их сложного взаимодействия между собой и эндогенными ретрозлементарными и ретровирусами генома человека. Но в отличие от катастрофических пандемий прошлого, она пришлась на совершенно иной – более высокий – уровень эпидемиологии и смежных наук. Взрывной рост научного интереса в мире к различным аспектам пандемии COVID-19<sup>6</sup> дает основание рассматривать ее как опережающий объект в эпидемиологической науке, позволяющий накопить научный задел для борьбы с инфекционными болезнями будущего. Однако это больше формальный вывод. Ежегодный оборот вакцин против новой коронавирусной инфекции составляет не менее 100 млрд долларов<sup>7</sup>, и в этом таится большая опасность для эпидемиологии как науки – новый научный задел ей может не потребоваться, хватит прошлого и даже позапрошлого. Заинтересованность «Большой фармы» в сверхприбылях от продажи вакцин сведет к навязыванию населению вакцинации по лекалам простых знаний об иммунитете из школьных учебников – есть антитела, значит, защищен<sup>8</sup>. И пока нет никаких признаков того, что будет иначе.

*Цель работы* – рассмотреть SARS-CoV-2 и COVID-19 в аспекте приобретения новых знаний в эпидемиологии и патологии инфекционных болезней.

Для ее достижения проведен системный анализ доступных источников на русском и английском языках по принципу «от общего к частному».

*Глава 1* – общая по отношению к остальным главам. В ней рассмотрены таксономия и происхождение коронавирусов, строение их генома, генетическая изменчивость коронавирусов, молекулярная патология тяжелых коронавирусных инфекций и др. аспекты, рассмотренные в следующих главах уже применительно к SARS-CoV-2.

В *главе 2* объектом анализа стал природный резервуар SARS-CoV-2.

*Глава 3* – причины глобального распространения SARS-CoV-2.

*Глава 4* – причины тяжелого течения COVID-19.

<sup>6</sup> В англоязычной текстовой базе медицинских и биологических статей по запросу COVID-19, сделанному 20.07.2021 г., мною было обнаружено 158 тыс. научных статей, имеющих отношение к этой пандемии.

<sup>7</sup> [https://yandex.ru/video/preview/?text=%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%D0%BD%20%D0%BE%20%D1%80%D1%8B%D0%BD%D0%BA%D0%B5%20%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD&path=wizard&parent-reqid=1622999681876302-3806898425213855719-balancer-knoss-search-yp-vla-10-BAL-9258&wiz\\_type=vital&filmId=11035360459194304322](https://yandex.ru/video/preview/?text=%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%D0%BD%20%D0%BE%20%D1%80%D1%8B%D0%BD%D0%BA%D0%B5%20%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD&path=wizard&parent-reqid=1622999681876302-3806898425213855719-balancer-knoss-search-yp-vla-10-BAL-9258&wiz_type=vital&filmId=11035360459194304322) (дата обращения: 06.06.2021).

<sup>8</sup> «Академик Гинцбург заявил...»: <https://www.interfax.ru/russia/765287> (дата обращения: 06.06.2021).

Многие ученые, в чьей компетентности невозможно сомневаться<sup>9</sup>, высказались об искусственном происхождении SARS-CoV-2 и самой пандемии COVID-19. Я не исключаю такой возможности. Однако все же считаю, что если речь идет о преступлении, то доказательства должны быть таковыми, чтобы их можно было представить в суде, а не на телеэкране, прерывая рекламой стиральных порошков. Кроме того, эта версия страдает упрощенчеством, так как возможности природы по вбрасыванию опасных патогенов в человеческое общество еще не изучены настолько, что можно считать их исчерпанными.

Вакцины и вакцинация в работе не рассматриваются. Мною приведены данные об антигенных, токсических и прионных свойствах S-белка вируса – основного компонента всех антиковидных вакцин, выводы делать читателям.

Лечение – это постоянно совершенствующаяся область антиковидной медицины, и лучше обратиться к рекомендациям Минздрава России<sup>10</sup>.

Поиск источников информации проводился с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, фондов Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской государственной библиотеки, научных специализированных изданий (Emerging Microbes & Infections, Emerging Infectious Diseases, Journal of Medical Virology, Nature, Viruses, Virus Genes и др.) и серверов препринтов (например, BioRxiv и MedRxiv).

Книга посвящена светлой памяти медицинских работников, погибших в борьбе с пандемией COVID-19<sup>11</sup>.

Я признателен рецензенту – доктору медицинских наук, профессору И. В. Богадельникову (Симферополь) – за постоянное внимательное отношение

---

<sup>9</sup> Например, Люк Монтанье (*фр.* Luc Antoine Montagnier; г.р. 1932) – один из первооткрывателей ВИЧ, лауреат нобелевской премии в области медицины и физиологии за 2008 г. <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/32184-EXCLUSIF-Pour-Pr-Montagnier-SARS-CoV-2-serait-virus-manipule-Chinois-l-ADN-de-VIH-podcast> (дата обращения: 22.05.2021).

<sup>10</sup> «Временные рекомендации Минздрава России по профилактике и лечению COVID-19 (девятая версия)» приведены на сайте ведомства и постоянно обновляются. См. <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/10/26/15277-minzdravom-rossii-utverzhdeny-obnovlennye-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostics-i-lechenie-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-devyataya-versiya-dokumenta-soderzhit-ryad-vaznyh-izmeneniy-v-tom-chisle-kasayuschiesya-diagnostics-marshrutizatsii-patsientov-s-covid-19-i-organizatsii-ambulatornogo-lecheniya> (дата обращения: 20.07.2021).

<sup>11</sup> По неофициальным данным на 20.07.2021 г., в России погибло 1386 медработников (<https://www.sites.google.com/view/covid-memory/home>; дата обращения: 20.07.2021).

к моим работам и доброжелательные замечания к рукописи данной монографии; доктору технических наук *С. В. Петрову* и доктору биологических наук, профессору *Н. В. Завьяловой*, кандидату химических наук, доценту *В. А. Ковтуну*, уже много лет поддерживающих мои идеи и книги; доктору биологических наук, профессору *Е. Н. Ефременко* за помощь в подборе актуальных научных источников и расстановке акцентов в биологии SARS-CoV-2; доктору медицинских наук, профессору *Яну Лакоте* (Словакия) за помощь, оказанную в понимании возможностей технологии синтетической биологии и предоставленные источники; моим многолетним помощникам – кандидату биологических наук *Е. В. Лебединской* и *Н. И. Шило* – за терпеливое редактирование и обсуждение моих статей.

Я благодарен исполнительному директору издательства «Русская панорама» *И. А. Настенко*, нашедшего в непростой экономической ситуации возможность для издания этой монографии; корректору *О. Е. Пугачевой*, «вычистившей» мой текст от досадных ошибок.

И, разумеется, я благодарен супруге *Н. С. Супотницкой*, сумевшей перенести тяжелое течение COVID-19 и теперь помогающей, как и прежде, в моей работе, и лечившему ее доктору *И. А. Микаеляну*.

Монография представляет точку зрения ее автора. К деятельности каких-то организаций и ведомств она отношения не имеет. Книга подготовлена на основании источников и иллюстративного материала, находящихся в свободном доступе в научно-технических библиотеках и сети Интернет. На все источники, использованные в работе, по тексту проставлены ссылки, в «Списке литературы», где это возможно, указаны DOI. По ним можно проверить приведенные в книге факты, в чем я очень заинтересован. Сокращения и аббревиатуры раскрываются при первом упоминании в тексте. Как единственный автор, я заявляю, что у меня нет «конфликта интересов» с другими учеными, я никогда не работал в организациях, имеющих коммерческие интересы в какой-либо сфере медицинского сервиса.

Монография рассчитана на широкий круг читателей. Полезной она будет студентам старших курсов биологических и медицинских факультетов ВУЗов, врачам-инфекционистам, участковым врачам, эпидемиологам и организаторам здравоохранения. Замечания и пожелания можно направлять по электронной почте непосредственно автору ([supotnitskij.m.v@mail.com](mailto:supotnitskij.m.v@mail.com)) или в издательство «Русская панорама» ([in@rus-pan.ru](mailto:in@rus-pan.ru)).



# 1. Биология коронавирусов

*Таксономия и происхождение коронавирусов (14). Геном коронавирусов (24). Пластичность генома коронавирусов (36). Искусственная генетическая изменчивость коронавирусов (41). Взаимодействие с геномом человека (54). Молекулярная патология тяжелых коронавирусных инфекций (MERS, SARS и COVID-19) (56). Возникновения острой дыхательной недостаточности из-за прямого воздействия вируса на дыхательные пути (60). Острое повреждение легких на фоне антител к S-белку вируса, вызвавшего инфекцию (65). Нейробиология опасных коронавирусных инфекций (66). Васкулярная патология при коронавирусных инфекциях (72). Иммунные и аутоиммунные ответы, развивающиеся в ходе коронавирусной инфекции (78). Иммунный ответ на коронавирусы (79). Патогенный прайминг (93). Специфическая токсичность спайкового белка (99). Синдром индуцированной вакциной мимикрии COVID-19 (107). Возможная связь с прионными болезнями и нейродегенерацией (108). Устойчивость коронавирусов в окружающей среде и в аэрозольном состоянии (109)*

Коронавирусы (coronaviruses, CoVs) принадлежат к большому семейству одноцепочечных РНК-вирусов, которые могут быть выделены от различных видов животных и от людей. Вызывают кишечные и респираторные болезни. Морфологически коронавирусы – сферические частицы размером 80–120 нм в диаметре с позитивно-смысловой (positive-sense) одноцепочечной РНК (single-stranded RNA, ssRNA) протяженностью 27–32 т.п.н., образующую нуклеокапсид. При проникновении в клетку РНК вируса сохраняет стабильность благодаря 5'-кэп-структуре (5'-cap structure) на 5'-конце и поли-А-хвосту (3'-poly-A tail) на 3'-конце. Нуклеокапсид вируса окружен белковой мембраной и липосодержащей внешней оболочкой, от которой отходят булавовидные шиповидные отростки – пепломеры (спайки, spikes), предназначенные для взаимодействия с трансмембранными рецепторами клеток-мишеней. Коронавирусы могут преодолевать межвидовые барьеры и вызывать у людей тяжелые заболевания, такие как MERS, SARS и COVID-19. Однако, в отличие от предшествующих вспышек и эпидемий коронавирусных инфекций, пандемия COVID-19 привела к значительно более высоким показателям заболеваемости и смертности населения (*Machhi J. et al., 2020*).

## **Таксономия и происхождение коронавирусов**

Первый коронавирус открыт в 1931 г. – им стал вирус инфекционного бронхита (IBV – Infectious bronchitis virus), в 2009 г. переименованный в коронави

рус птиц (АCoV – Avian coronavirus) (*Gammacoronavirus, Igacovirus*) (Drexler J.F. et al., 2014). В 1946 г. обнаружен коронавирус млекопитающих – вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV – Transmissible gastroenteritis virus), рассматриваемый сегодня как подвид альфакоронавируса 1-го типа (AlphaCoV-1 – Alphacoronavirus 1) (*Alphacoronavirus, Tegacovirus*). Первый коронавирус человека открыт в 1965 г. – HCoV-B814 (Human coronavirus B814), но, как и большинство коронавирусов человека, изолированных в 1960-х гг., он не сохранился в микробиологических коллекциях, и его таксономическое положение осталось неидентифицированным (Щелканов М.Ю. с соавт., 2020).

До начала 1980-х гг. оболочечные вирусы относили к коронавирусам по характерной морфологии, выявляемой электронно-микроскопическим исследованием – далеко отстоящими друг от друга шиповидными отростками, образующими вокруг вирусных частиц «корону». Само название «коронавирусы» появилось в 1967 г. (Tyrrell D.A.J., Almeida J.D., 1967; Combs S., 2020). Некоторые авторы называли их IBV-подобными за характерное сходство (рисунок 1.1).

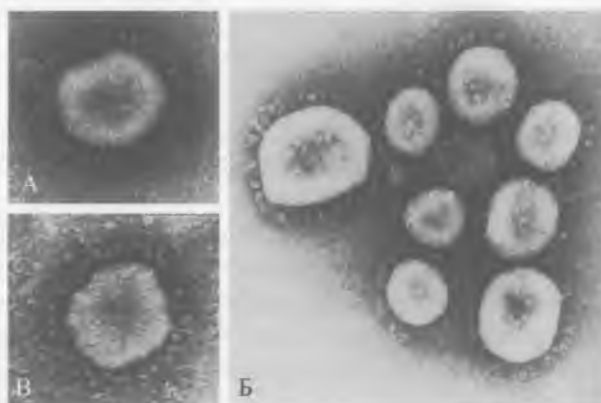


Рисунок 1.1 – Первые электронно-микроскопические фотографии частиц коронавирусов с характерной морфологией.

А. IBV-подобный (IBV-like) вирус (изолят 501), выделенный из трахеи пациента с ОРЗ. Увеличение в 192 тыс. раз. Б. Изолят 501 из группы «IBV-like». Наблюдаются вариации в размерах, но морфология одинакова. Увеличение в 144 тыс. раз. В. Вирус инфекционного бронхита кур (IBV), Beaudette strain. Увеличение в 192 тыс. раз. Негативное окрашивание фосфорновольфрамной кислотой (phosphotungstic acid, РТА). По К.В. McIntosh et al. (1967)

Отдельные обнаруженные коронавирусы относили к ортомиксо- и парамиксовирусам на основании сходства их размера и общности выделения от пациентов с инфекциями дыхательных путей (Berry D.M. et al., 1964). Выделение коронавирусов в отдельный таксон произошло благодаря работам S.G. Siddell et al. (1983), L.S. Sturman и K.V. Holmes (1983), установившим их характерные биохимические и таксономические особенности.

Международный комитет по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) на основе установленных филогенетических связей и структуры генома относит коронавирусы к подсемейству (subfamily) *Coronavirinae* семейства (family) *Coronaviridae* порядка (order) *Nidovirales*. Подсемейство включает в себя четыре рода (genera) – *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. У млекопитающих инфекционные процессы вызывают альфакоронавирусы и бетакоронавирусы (рисунок 1.2).

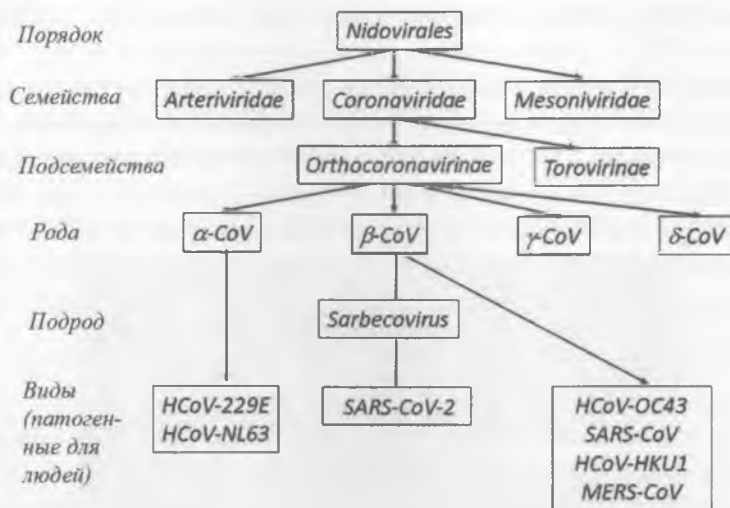


Рисунок 1.2 – Таксономия и классификация патогенных для людей коронавирусов. В пределах рода *Betacoronavirus* были выделены линии (lineages) А, В, С и D. В 2018 г. их реклассифицировали в подроды (subgenera) и переименовали: *Embecovirus* (ранее – линия А), *Sarbecovirus* (ранее – линия В), *Merbecovirus* (ранее – линия С) и *Nobecovirus* (ранее – линия D). Дополнительно выделен подрод *Hibecovirus* (Lu R. et al., 2020). Легко протекающие заболевания вызывают 229Е, OC43, NL63 и HKU1; тяжелые – SARS-CoV (обнаружен в 2002 г., 9–10% летальных исходов), MERS-CoV (обнаружен в 2012 г., 35 % летальных исходов) и SARS-CoV-2 (обнаружен в 2019 г., 0,25–5% летальных исходов) (Malik Y.A., 2020)

Атипичная пневмония, вызванная SARS-CoV, впервые обнаружена в 2002 г. у жителей китайской провинции Гуандун, после чего в 2003 г. последовала эпидемия, затронувшая 26 стран. Считается, что SARS-CoV произошел от летучих мышей (*Rhinolophus affinis*) и попал в популяции людей через промежуточного хозяина: барсуков (*Melogale moschata*), гималайских пальмовых цвететт (*Paguma larvata*) и енотовидных собак (*Nyctereutes procyonoides*) (Guan Y. et al., 2003).

Надзорные исследования среди различных популяций летучих мышей выявили присутствие у нескольких видов подковообразных летучих мышей (род



Rhinolophus) разнообразной группы CoV, очень похожих на SARS-CoV по организации и последовательности генома. Такие вирусы обозначаются как SARS-подобные CoV (SL-CoV), или SARS-CoV-подобные вирусы (Li W. et al., 2005). Эти открытия повысили вероятность того, что летучие мыши являются естественными резервуарами SARS-CoV, и вызвали всплеск поиска CoV у разных видов летучих мышей в разных географических регионах (Ren W. et al., 2008).

Ранняя фаза эпидемии атипичной пневмонии изначально характеризовалась серией независимых случаев, вероятно, из-за зоонозной передачи. Средняя фаза – антропонозная, относится к крупной вспышке SARS-CoV в больнице Гуандун с более чем 130 первичными и вторичными заражениями людей. Поздняя фаза началась в отеле М. в Гонконге, откуда вирус был передан во Вьетнам, Сингапур, Канаду и США. Сравнение изолятов SARS-CoV, полученных от людей на ранней, средней и поздней стадиях эпидемии (GZ02, CUNK-W1 и Urbani соответственно), с изолятами вируса из пальмовой цветоты (HZ/SZ/61/03) и енотовидной собаки (A031G) позволило выявить 23 аминокислотные вариации в S-гликопротеине, характерные для каждой фазы эпидемии. Структурный анализ выявил изменения в положениях L479N и T487S, показывающие, что они являются ключевыми остатками для эффективного использования вирусом человеческого рецептора ACE2; однако функциональное значение остальных замен осталось неизвестным (Li W. et al., 2005; Rockx B. et al., 2007).

От эпидемии, вызванной SARS-CoV, пострадало более 8 тыс. человек, из которых 9–10% умерли даже при своевременном оказании отличной медицинской помощи. Многие из тех, кто пострадал при первых случаях новой болезни, были медицинскими работниками, заразившимися в результате осмотра пациентов для постановки диагноза. Атипичная пневмония, вызванная SARS-CoV, стала первой масштабной эпидемией, сопровождающейся гибелью людей, вызванной коронавирусом (Rothan H.A., Byrareddy S.N., 2020).

MERS-CoV – как тогда считалось, проник к одnogорбым верблюдам более 30 лет назад из резервуара, находившегося среди летучих мышей. У людей он обнаружен в 2012 г. в Саудовской Аравии. Последние крупные вспышки зарегистрированы в Южной Корее в 2015 г. и в Саудовской Аравии в 2018 г. До сих пор продолжают поступать сообщения о спорадических случаях болезни. По состоянию на январь 2020 г. в 27 странах зарегистрировано 2519 подтвержденных случаев MERS и 866 случаев смерти от этой болезни (летальность ~ 35%)<sup>1</sup>.

Позже выяснилось, что MERS-CoV, как и SARS-CoV-2, – вирус неизвестного происхождения. Коронавирус летучих мышей, прямой предок MERS-CoV, не обнаружен. Геномные последовательности вируса MERS-CoV, выделенного

<sup>1</sup> World-Health-Organization. MERS situation update, January 2020. Geneva: World-Health-Organization; 2020.

от человека и верблюдов дромадеров, только на 65–80% идентичны таковым для других представителей подрода *Merbecovirus* от различных видов летучих мышей. При этом штаммы вируса MERS-CoV, выделенные от человека и верблюдов, являются почти идентичными. В дальнейшем было показано, что коронавирусы, относящиеся к MERS-CoV-подобным видам, выделены у двух семейств летучих мышей *Vespertilionidae* и *Nycteridae* (Wong A.C.P. et al., 2019). Однако ни один из этих вирусов не является прямым прародителем возбудителя MERS, поскольку их S-белок существенно отличается от такового у человеческого вируса. Наиболее близким к вирусу MERS-CoV является MERS-CoV-подобный штамм Neoromicia/5038, выделенный от летучих мышей *Neoromicia capensis* в ЮАР (Geldenhuys M. et al., 2018; Сизикова Т.Е. с соавт., 2021).

Обе эпидемии дали толчок к исследованию этого вирусного семейства, что позволило обнаружить еще два коронавируса, патогенных для человека: HCoV-NL63 и HCoV-HKU1.

Перед вспышкой в Ухани были известны шесть видов коронавирусов, вызывающих инфекционный процесс в дыхательных путях человека (human coronavirus, HCoV). Два высокопатогенных для человека вируса, SARS-CoV и MERS-CoV, как и SARS-CoV-2, относятся к бетакоронавирусам. Они инфицируют нижние отделы легких и вызывают тяжелый острый респираторный синдром. Остальные четыре (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HKU1) становятся причиной легких заболеваний верхних дыхательных путей у иммунокомпетентных взрослых людей и тяжелых – у детей (Ria R. et al., 2021). Тяжелая пневмония и фиброз легких взрослых являются фундаментальными для патогенеза COVID-19, SARS и MERS, эти симптомы не типичны для инфекций, вызванных HCoV-OC43 и HCoV-HKU1 (Rothan H.A., Byrareddy S.N., 2020). Более широкое проникновение SARS-CoV-2 в общество связано с увеличением его распространения через бессимптомных или пресимптомных носителей, которые служат очагом быстрого распространения болезни (Gandhi M. et al., 2020).

Поиски природного резервуара SARS-CoV-2 начались с летучих мышей, так как уже было установлено, что в распространении коронавирусов они играют доминирующую роль (Сизикова и др., 2021). Это многочисленная группа млекопитающих порядка *Chiroptera*, второй по величине отряд млекопитающих после *Rodentia*, в настоящее время включают около 1420 видов, что составляет около 22% от всех названных видов млекопитающих (Zhou H. et al., 2021).

Летучие мыши – единственная группа млекопитающих, отдельные представители которой способны к длительным перелетам, что позволяет им быть источником инфекции для других видов млекопитающих на огромных территориях. После установления в 2002 г. роли летучих мышей в распространении SARS-CoV в различных регионах мира у них было обнаружено более 30 опасных для людей и животных вирусов, принадлежащих к родам альфа- и бетакоронавирусов (рисунок 1.3).

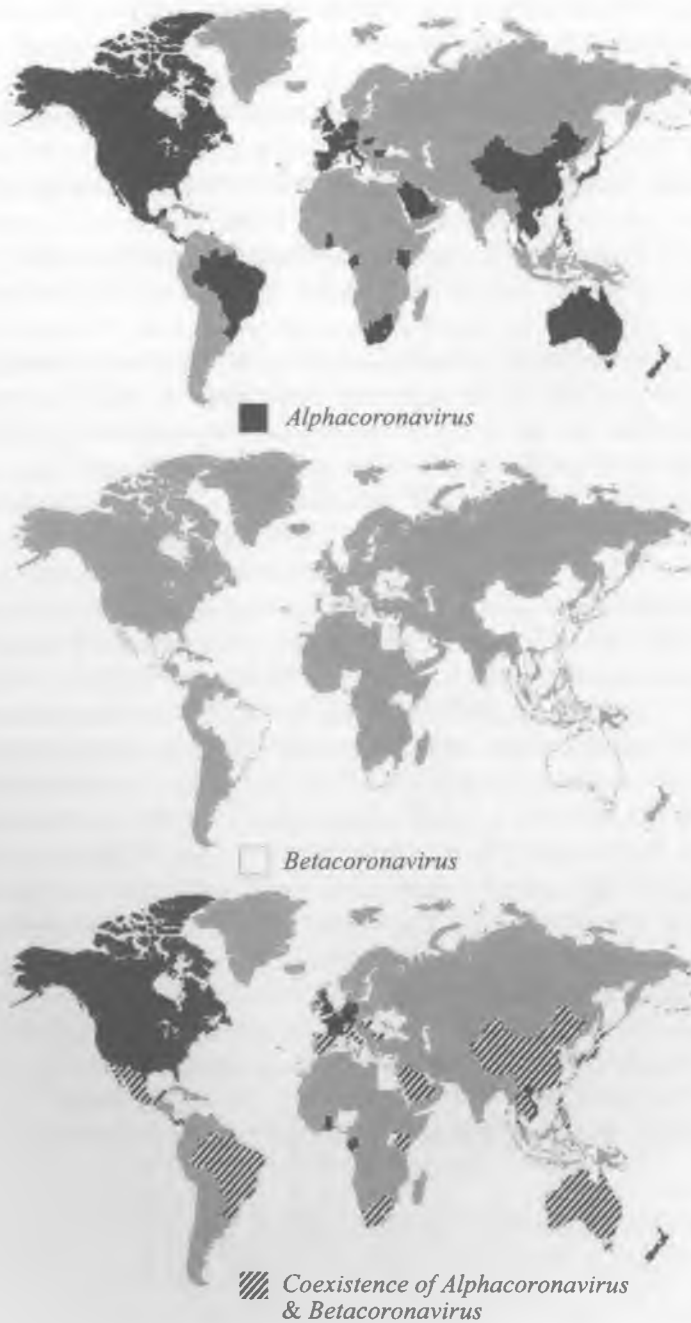


Рисунок 1.3 – Географическое распределение опасных для людей коронавирусов летучих мышей. Бетакоронавирусы территориально менее распространены, чем альфакоронавирусы. По *A. Wong et al. (2019)*

Разнообразие видов и высокая плотность поселений летучих мышей определяют разнообразие клеток и клеточных рецепторов, необходимых для размножения и рекомбинации вирусов, а также отбора их новых вариантов. Уникальные механизмы репликации вирусной РНК, сопровождающиеся высокой частотой вирусной рекомбинации при контроле ошибок (спонтанных мутаций), сделанных во время репликации вирусного генома, привели к большому генетическому разнообразию среди вирусов обоих родов, что, в свою очередь, потребовало их дальнейшего классифицирования на подроды (subgenus).

Опасные для людей инфекции у самих летучих мышей не приобретают острый характер. Причины такой устойчивости не ясны. P. Zhou et al. (2016) считают, что летучие мыши вырабатывают  $\alpha$ -интерферон в количествах, предотвращающих развитие у них вирусной инфекции. Поэтому летучие мыши – удобная экологическая ниша для поддержания в природе не только коронавирусов, но и вирусов других таксонов, например филовирусов (лихорадки Марбург и Эбола) (Kuba K. et al., 2005; Towner J.S. et al., 2009; van den Brand J. et al., 2015; Fan Y. Et al., 2019; Zhao Y. et al., 2020), лиссавирусов (бешенство) и др. (Wang L.F. et al., 2015). Также они могут выполнять резервуарную роль в отношении нескольких вирусов одного семейства или нескольких видов из разных семейств. У летучих мышей рода *Rhinolophus* (подковоносы) обнаружены одновременно коронавирусы HKU2-CoVs (SADS-CoV) и SARSr-CoVs, вызывающие вспышки опасных болезней у свиней и у людей соответственно (Lau S.K. et al., 2010). Установлено совместное сосуществование в резервуарах, образуемых летучими мышами рода *Rousettus* (летучие собаки или ночные крыланы), коронавируса HKU9-CoVs, а также обнаруженного в 2019 г. обладающего широким видовым тропизмом филовируса летучих мышей *Mengla virus (MLAV)*, филогенетически связанного с вирусами – возбудителями лихорадок Эбола и Марбург (Yang X.L. et al., 2019). Такое соседство в одной экологической нише предрасполагает к внутри- и межвидовому генетическому обмену среди вирусов и формированию опасных для людей реассортантов (Wong A.C.P. et al., 2019). Заражение коронавирусами хищников (совы, ласки, ястребы, енотовидные собаки, циветты<sup>2</sup> и др.) происходит в результате поедания инфицированных летучих мышей (Fung S., Liu L.H., 2019). Скрининг более 5 тыс. насекомоядных летучих мышей из Ганы, Украины, Румынии, Германии и Нидерлан-

<sup>2</sup> Из-за развития промышленности в дельте Жемчужной реки в провинции Гуандун на юге Китая разведение циветт в последние годы увеличилось в 50 раз. Их покупают живыми и держат в подсобном помещении ресторанов с традиционной китайской кухней. И, видимо, они еще не раз станут источником новых коронавирусов для местного населения. URL: <https://www.lefigaro.fr/sciences/l-emergence-du-nouveau-coronavirus-un-phenomene-naturel-favorise-par-les-activites-humaines-20200324> (дата обращения: 25.03.2020 г.).

дов показал, что MERS-CoV-подобные вирусы встречаются у 24,9% летучих мышей видов *Nycteris bats* (Щелеморды), обитающих в Африке, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии; и у 14,7% вида *Pipistrelle bats* (Нетопырикарлики), обитающего на Европейском континенте (Annan A. et al., 2013).

Бетакоронавирусы из рода *Merbecovirus*, к которому принадлежит MERS-CoV, обнаружили в фекалиях европейских ежей *Erinaceus europaeus* в Германии (Corman V.M. et al., 2014), Франции (Monchatre-Leroy E. et al., 2017), на Британских островах (Monchatre-Leroy E. et al., 2017), т.е. везде, где искали. Для изучения возможного происхождения MERS-CoV в резервуарах, поддерживающихся среди млекопитающих в Китае, а также для понимания разнообразия хозяев и эволюционного пути видов, относящихся к мербековirusам, S.K. Lau et al. (2019) были взяты образцы от различных млекопитающих-эндемиков. От двух амурских ежей (*Erinaceus amurensis*), эндемичных для российского Дальнего Востока и Северного Китая, им удалось выделить ранее неизвестный бетакоронавирус – Ea-Hed-CoV HKU31. Анализ его генома показал принадлежность вируса к новому виду из рода *Merbecovirus*. Наиболее тесно он связан с коронавирусом европейского ежа Eri-CoV (с 79,6% идентичностью последовательности генома), выделенного от ежей в Германии; и менее – с MERS-CoV (68,4% идентичностью последовательности генома), выделенного от одногорбых верблюдов. Также показана его вовлеченность в естественную рекомбинацию с коронавирусами летучих мышей. S.K. Lau et al. (2019) считают, что ежи в разных географических районах являются естественным резервуаром мербековirusов. И хотя не получено экспериментальных доказательств использования спайк-белка Ea-Bat-CoV HKU31 в качестве рецептора hDPP4, благодаря чему MERS-CoV вызывает тяжелый инфекционный процесс у людей, способность коронавирусов ежей преодолевать межвидовой барьер еще предстоит выяснить, поскольку рецептор, используемый этими вирусами для проникновения в клетки, остается неизвестным.

Предки HCoV-229E и HCoV-NL63 обнаружены среди африканских летучих мышей. Верблюды играли роль промежуточных хозяев для HCoV-229E. Вирусы HCoV-OC43 и HKU1 поддерживаются среди грызунов, для людей опасности они не представляют. В 2017 г. от свиней выделен вирус, вызывающий синдром острой диареи у свиней (SADS). Его природным резервуаром считается подковообразная летучая мышь *Rhinolophus bat*. Доказательств его опасности для людей не получено (Cui Jie et al., 2019).

Значительное число видов млекопитающих, включая домашний скот и домашних животных, восприимчивы к заражению альфакоронавирусами и бетакоронавирусами. Гаммакоронавирусы и дельтакоронавирусы в основном обнаруживают у птиц.

Наиболее изученные патогенные для людей и животных коронавирусы перечислены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Наиболее изученные патогенные для людей и животных коронавирусы\*

Вирус	Род	Патогенность	Симптомы
Human CoV-229E	alpha	Человек	Легкие инфекции верхнего респираторного тракта
Human CoV-NL63	То же	Человек	Легкие инфекции верхнего респираторного тракта
PRCV/ISU-1	“-“	Свиньи	То же
TGEV/PUR46-MAD	“-“	Свинья	Диарея со 100% летальностью среди поросят менее 2-х недельного возраста
PEDV/ZJU-G1-2013	“-“	То же	Тяжело протекающая диарея
SeACoV-CH/GD-01	“-“	“-“	Тяжелая и острая диарея, острая рвота
SADS-CoV	“-“	“-“	Синдром острой диареи у свиней (Swine acute diarrhea syndrome)
Canine CoV/ TU336/F/2008	“-“	Собаки	Респираторный коронавирус собак (Canine respiratory coronavirus). Диарея, легкие клинические признаки
Camel alpha-coronavirus isolate camel/Riyadh	“-“	Верблюды	Бессимптомно
Feline infectious peritonitis virus	“-“	Кошки	Лихорадка, васкулит и серозит с выпотами или без них
Human CoV-HKU1	beta	Человек	Пневмония
Human CoV-OC43	То же	Человек, шимпанзе	Легко протекающие инфекции респираторного тракта, лишь в 3–8% случаев сопровождающиеся поражением нижних отделов респираторного тракта и не связанные со статистически значимой летальностью. Возбудитель респираторного заболевания легкой и средней степени тяжести среди диких шимпанзе в Кот-д’Ивуаре
SARS-CoV	“-“	То же	Тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS; «атипичная пневмония»)
SARS-CoV-2	“-“	Человек, дикие кошачьи, норки	Коронавирусное заболевание 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)

MERS-CoV	--	--	Ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome). Первые случаи зарегистрированы в Саудовской Аравии в 2012 г. Летальность среди заболевших 35 %
Bovine CoV/ENT	--	Крупный рогатый скот	Диарея
Equine CoV/Obihiro12-1	--	Лошади	Лихорадка, анорексия, лейкопения
MHV-A59	--	Мыши	Острая пневмония и тяжелая легочная недостаточность
Beluga Whale CoV/SW1	gamma	Белуги	Легочная патология, острая печеночная недостаточность
IBV	То же	Цыплята	Вирус инфекционного бронхита (Infectious bronchitis virus). Острая пневмония
Bulbul coronavirus HKU11	delta	Короткопалые дрозды	Пневмония
Sparrow coronavirus HKU17	То же	Воробьи	То же
Ea-HedCoV HKU31	beta	Амурские ежи	Бессимптомно. Коронавирус ежа <i>Erinaceus amurensis</i> HKU31 ( <i>Erinaceus amurensis</i> hedgehog coronavirus HKU31) генетически тесно связан с MERS-CoV
CHN-JS-2017	delta	Свиньи	Тяжело протекающая диарея у поросят менее 2-недельного возраста

\* За основу взяты таблицы из работ *Yu Chen et al. (2020)* и *Ghai R.R. et al. (2021)*.

Коронавирусные эпидемии распространены в больших масштабах, чем принято думать. Знание их подлинного масштаба зависит от эпидемической настороженности и массовости проводимых диагностических исследований. *Y. Zhu et al. (2018)* в период с ноября 2014 г. по ноябрь 2016 г. обследовали в 13 больницах КНР 2721 ребенка с признаками респираторной инфекции верхних дыхательных путей и пневмониями. У 42 из них (1,5%) из носоглоточной области они выделили новый рекомбинант известного с 1960-х гг. бетакоронавируса HCoV-OC43.

Коронавирусные эпидемии цикличны. Случаев SARS среди людей не регистрировалось с 2004 г., а число случаев заболевания MERS у людей неуклонно снижалось с 2016 г. по июль 2019 г. (*Donnelly C.A. et al., 2019*).

### Геном коронавирусов

Самый большой вирусный РНК-геном из известных на сегодняшний день. Представляет собой несегментированную одноцепочечную плюс-цепь РНК, варьирующую от 27 до 32 т.п.н.<sup>3</sup> Кодировать 27 белков: *структурные* (33% всего генома), *неструктурные* и *вспомогательные* белки (остальные 67% генома). Вспомогательные белки варьируют между коронавирусами даже в пределах одной клады (рисунок 1.4).

<b>Неструктурные белки:</b>	NSP 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16
<b>Структурные белки:</b>	S-белок, E-белок, M-белок, N-белок,
<b>Вспомогательные белки:</b>	3a, 3b, pb, 7a, 7b, 8b, 9b и orf14

Рисунок 1.4 – Классификация 27 белков SARS-CoV-подобных вирусов (Zehra Z. Et al., 2020)

Геном и субгеномы типичного CoV содержат по меньшей мере 14 открытых рамок считывания. Также присутствуют неопознанные неструктурные открытые рамки считывания. Геномная организация SARS-CoV-2 аналогична другим бетакоронавирусам. В общих чертах геном коронавирусов можно разделить на две части.

*Первая* – открытая рамка считывания *5'-ORF (ORF1a/b)* соответствует примерно 2/3 генома вируса и транслируется в грубом эндоплазматическом ретикулуле клетки-хозяина в полипептиды *pp1a* и *pp1ab*. *Orf1ab* – самый крупный ген SARS-CoV-2, кодирующий полипротеин (PP1ab). Другой ген *orf1a* кодирует полипротеин (PP1a). Две трети вирусной РНК, расположенной в первой ORF (*ORF1ab*), кодируют полипротеин длиной 7096 остатков. Таким образом, и *orf1a*, и *orf1ab* транслируются с образованием полипротеинов PP1a и PP1ab, которые расщепляются протеазами<sup>4</sup>, что дает 16 неструктурных белков (non-structural proteins, Nsp). Nsp не участвуют в формировании вирусной частицы, но ставят под контроль вируса белоксинтезирующий аппарат клетки, начинающий работать на вирусную репликацию. Исследования последовательностей выявили различия между SARS-CoV-2 и SARS-CoV, такие как отсутствие гена

<sup>3</sup> Размер генома SARS-CoV-2, выделенного в КНР от первых больных, находится в пределах 29,8 т.п.н.

<sup>4</sup> Вирусная *химотрипсинподобная протеаза* (chymotrypsin-like protease, 3CLpro) или основная протеаза (main protease, Mpro), кодируемая ORF1a. Эти полипептиды процессируются (расщепляются) одной или двумя *папаин-подобными протеазами* (papain-like protease, PLP).



8а или различия в количестве пар оснований в генах 8b и 3с в SARS-CoV-2. Кроме того, в геноме SARS-CoV-2 распознается около 380 замен по сравнению с ранее известными коронавирусами в системном исследовании, что могло повлиять на функциональность и патогенность этого нового вируса.

*Вторая* – участок генома, прилегающий к 3'-концу. Кодировать четыре основных структурных белка вируса, присутствующих в зрелом вирионе: оболочечный гликопротеиновый спайк (envelope glycoproteins spike, Spike, S, S-белок), т. е. шип; интегральный мембранный белок, или белок оболочки (E); гидрофобный мембранный белок (M); белок нуклеокапсида, который упаковывает РНК-геном вируса (N). Три структурных белка: S, M и E – являются минимально необходимыми для сборки «вирусоподобной частицы» (virus-like particle, VLP). В подгруппе β-коронавирусов подрода Embecovirus обнаружен пятый структурный белок – гемагглютинин-эстераза.

*S-белок* (~200 кДа) – определяет круг хозяев вируса, инициирует инфекционный процесс и играет важную роль в определении иммунного ответа хозяина. Токсичен при парентеральном введении. Представляет собой сильно гликозилированный интегральный гликопротеин класса I<sup>5</sup>, выполняющий функцию слияния вируса с клеткой (class I fusion glycoprotein), аналог гемагглютинина вируса гриппа, белков слияния вируса Эбола и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Собирается в виде гомотримера ~ 500 кДа, выступающего на ~ 18–20 нм из вирусных оболочек (Machhi J. et al., 2020).

S-белок формируется следующим образом. Синтезированные в цитоплазме клетки три полипептидные цепи белка S связываются друг с другом, образуя гомотримерный комплекс<sup>6</sup>. Каждый входящий в него мономерный S-белок состоит из двух субъединиц: подверженной мутационным изменениям S1 (bulb; луковица) – главный антиген на поверхности коронавируса; и высококонсерва-

<sup>5</sup> Для белков слияния класса I характерно то, что их **домен слияния** (субъединица S2) удерживается спрятанным и неактивным до тех пор, пока вирус не встретит подходящую клетку-хозяин, где он протеолитически активируется с образованием шпильчатой структуры. Домен слияния – похожая на шпильку структура, состоящая из гидрофобных аминокислот. Соприкасаясь с липидной мембраной клетки, она образует пучок из 6 спиралей, стягивающих клеточную и вирусную мембраны вместе, тем самым способствуя слиянию липидной мембраны с вирусом. Это приводит к проникновению вируса в клетку и доставке его нуклеокапсида в цитозоль. Проникновение вируса в клетку может происходить непосредственно через мембрану клетки при эндоцитозе или посредством других процессов, которые еще не полностью изучены. Более детально о классах гликопротеинов вирусов см. в работе J. M. White et al. (2008).

<sup>6</sup> В случае SARS-CoV-2 на вирусе имеется примерно 26 тримеров, один из которых связывается с белком ACE2, инициируя высвобождение вирусного генома посредством слияния (Sanyaolu A. et al., 2021).

тивный S2 (stalk; ножка). Вместе они формируют множество функциональных доменов:

N-концевой домен (NTD) субъединицы S1 – выступает из поверхности белка, прямая точка контакта для связывания антител, претерпевает быстрый антигенный дрейф и накапливает большее количество мутаций и делеций по сравнению с другими участками гликопротеина S<sup>7</sup>;

рецептор-связывающий мотив (receptor binding motif, **RBM**) субъединицы S1, содержащий рецептор-связывающий домен (receptor binding domain, **RBD**). Взаимодействие между RBD субъединицы S1 и рецептором ACE2<sup>8</sup> приводит к проникновению вируса в клетку. RBM – вторая по значимости мишень для связывания мАТ;

белок слияния S2 (fusion peptide, **FP**);

центральная спираль S2 (central helix, **CH**);

связывающий домен S2 (connecting domain, **CD**);

домен гептадного повтора S2 (heptad repeat, **HR1/2**);

трансмембранный домен S2 (transmembrane domain, **TM**);

цитоплазматический хвост S2 (cytoplasmic tail, **CT**).

Каждый мономерный S-белок складывается в трехмерную структуру с тремя разными топологическими доменами (гомотримерный комплекс), то есть головой, ножкой и цитоплазматическим хвостом. **RBD/S1** (~200 аминокислот) белка S претерпевает конформационный переход «вниз-вверх» («down-to-up») во время взаимодействия с мембранно-связанным рецептором входа – ACE2, облегчая распознавание и связывание клеток. Когда RBD S-белка находится в своей закрытой конформации, сайт связывания для ACE2 физически блокируется. Кроме того, RBD вносит существенный вклад в общую механическую стабильность гомотримерного шипа.

<sup>7</sup> NTD подвергается сильному избирательному давлению со стороны гуморального звена иммунного ответа хозяина. Это подтверждается идентификацией делеций в NTD у хозяев с ослабленным иммунитетом с длительными инфекциями и отбором в условиях *in vitro* ускользающих вариантов SARS-CoV-2 S-белка с мутациями в NTD, снижающих эффективность связывания и нейтрализации COVID-19 сыворотками выздоравливающих пациентов или мАТ. NTD – горячая точка для вирусной адаптации (McCallum M. et al., 2021).

<sup>8</sup> Рецептор ACE2 позволяет SARS-подобным вирусам связаться с клеткой и инициировать их проникновение в клетку. Обнаружен на поверхности многих клеток человека, включая клетки полости носа (обонятельный эпителий), легких (мерцательные клетки бронхиального эпителия и пневмоциты), почек (клетки проксимальных канальцев почек), мочевого пузыря (уротелиальные клетки), поджелудочной железы (островки Лангерганса), кишечника (эпителиальные клетки подвздошной кишки и пищевода), мозга (нейроны и глиальные клетки), сердца (миокард), кровеносных сосудов (эндотелий). Более подробно в следующих главах.

Субъединица S2 со своим белком слияния (FP), центральной спиралью (CH), связывающим доменом (CD), доменом гептадного повтора (HR1/2) опосредует интеграцию между вирусной мембраной и мембраной клетки-хозяина.

Другой особенностью S-белка является его существенное N-связанное гликозилирование, охватывающее большую часть площади поверхности белка<sup>9</sup> и показывающее зависимость от конформации динамические изменения. Помимо экранирования, N-гликаны, особенно в положениях N165 и N234, участвуют в модуляции конформации RBD. Среди HCoV субъединица S1 различается по длине и аминокислотной последовательности, в то время как субъединицы S2 обладают относительно высокой гомологией последовательностей (*Yadav R. et al., 2021; Guruprasad L., 2021*).

Аминокислотные последовательности в области, соединяющей субъединицы S1 и S2, вариабельны. Вариация последовательности среди HCoV в этой области обеспечивает гибкость для белков-шипов, чтобы приспособить сайты расщепления для распознавания различными протеазами, что необходимо для клеточного проникновения вириона в клетки-хозяева (*Guruprasad L., 2021*).

Специфическое взаимодействие между S1 и родственным рецептором вызывает конформационное изменение в субъединице S2 (см. выше), приводящее к слиянию между вирусной оболочкой и клеточной мембраной и высвобождению нуклеокапсида в цитоплазму клетки. Специфичность RBD определяет для коронавируса возможный диапазон хозяев и тканевой тропизм; эффективность связывания с рецептором хозяина – контагиозность. Расщепление S1/S2 S-белка коронавируса осуществляется одной или несколькими эндопротеазами клетки-мишени (SARS-CoV-2 и MERS-CoV), либо если расщепление не полное из-за отсутствия сайта для протеазы (например, фурина), то – протеазами в эндосомном компартменте (катепсином L) в среде с низким pH (SARS-CoV). Это приводит к слиянию вирусной оболочки и эндосомной мембраны и последующей интернализации вирусного генома в цитоплазму клетки. Область прямого контакта ACE2 с RBD субъединицы S1 называется мотивом связывания рецептора (receptor binding motif, RBM).

Шесть аминокислот RBD необходимы SARS-подобному коронавирусу для прикрепления к рецептору ACE2. Согласно множественному выравниванию последовательностей, это Y442, L472, N479, D480, T487 и Y4911 – для SARS-CoV; и L455, F486, Q493, S494, N501 и Y505 – для SARS-CoV-2. Таким

---

<sup>9</sup> Белки, используемые вирусом для входа в клетку, всегда сильно гликозилированы по нескольким причинам: чтобы способствовать сворачиванию белка, обеспечивая его стабильность, и, что наиболее важно, защищать вирус от иммунного распознавания его хозяином (это часто называют «гликановым щитом»). На мономер S-белка приходится 22 потенциальных сайта гликозилирования (*Wang D. et al., 2020*).

образом, SARS-CoV-2 и SARS-CoV различаются по пяти из этих шести остатков (Mohamadian M. et al., 2021). SARS-CoV-2 может прикрепляться с разной avidностью к рецептору ACE2 свиней, хорьков, кошек, летучих мышей и нечеловеческих приматов, но не мышей и крыс (Wan Y. et al., 2020).

Белок S коронавируса расщепляется плазмином, трипсином, катепсинами, эластазой, фурином и членами семейства TMPRSS. Расщепление S-белка опосредует усиление проникновения вируса в эпителиальные клетки бронхов (Kam Y.W. et al., 2009). Фурин преимущественно экспрессируется в клетках дыхательной системы человека альвеолярного типа II (AT2), в то время как плазминоген, калликреин и трипсин экспрессируются как в эпителиальных клетках дыхательных путей, так и в альвеолярных клетках I и II типа. Плазминоген также экспрессируется в эндотелиальных клетках, эластаза – макрофагами (Ji H-L et al., 2020).

При инфицировании клетки коронавирусами экспрессия S-белка на клеточной мембране может вызвать слияние клеток между инфицированными и соседними неинфицированными клетками. Такое образование гигантских многоядерных клеток (синцития) позволяет прямое распространение вируса между клетками без взаимодействия с вирус-нейтрализующими антителами<sup>10</sup> (Qian Z. et al., 2013).

Свободный спайковый белок может проникать в кровь в результате вакцинации или высвобождаться в ходе инфекционного процесса. По мнению A.V.Letarov et al. (2020), переход S-белка в конформацию слияния приводит к отделению субъединиц S1, несущих рецептор-связывающие домены, от связанных с мембраной субъединиц S2. В этом случае растворимые субъединицы S1 связываются с ACE2 и подавляют экспрессию этого белка на клеточной поверхности. Снижение активности ACE2 на фоне постоянной или повышенной активности ACE в легких может приводить к преобладанию эффектов ангиотензина II над эффектами ангиотензина<sup>11</sup>, что будет способствовать тромбозу, воспалению и повреждению легких<sup>12</sup>.

Белок N (43–50 кДа) – многофункциональный белок: выполняет роль шаперона РНК; связывает, уплотняет и упаковывает вирусный геном, образуя фа-

<sup>10</sup> Аналогичным образом в клетку проникает ВИЧ-1. Вот как происходит слияние его шипа, состоящего из гликопротеинов 41 и 120 (gp41 и gp120). Поверхностный гликопротеин шипа gp120, взаимодействуя с корецепторами CD4 и CCR5 или CXCR4 на макрофагах и CD4+ Т-клетках, претерпевает конформационные изменения, активирующие gp41, запускающего слияние мембран хозяина и вируса (Zwick M., 2004).

<sup>11</sup> См. главу 3.

<sup>12</sup> Прямое токсическое и аутоиммунное действие S-белка будут рассмотрены в пунктах «Патогенный прайминг» и «Специфическая токсичность спайкового белка».

зово-разделенные конденсаты с белком М и РНК; участвует в транскрипции вирусной РНК, особенно в прерывистой транскрипции субгеномных мРНК; и в подавлении врожденного иммунного ответа хозяина (Zúñiga S. et al., 2007; Lu S. et al., 2021). Состоит из трех отдельных консервативных областей: N-концевой домен (N-terminal domain, NTD), С-концевой домен (C-terminal domain, CTD) и внутренне неупорядоченные области (intrinsically disordered regions, IDR). Существуют три IDR, а именно: на N-конце, С-конце и между NTD и CTD. Все эти области контактируют с РНК вируса. NTD имеет различные остатки, имеющие решающее значение для его взаимодействия с РНК-геномом коронавируса. CTD известен как домен димеризации, потому что две молекулы N-белка димеризуются при взаимодействии их CTD. NTD и CTD разделены серином и аргинином, IDR также известен как линкерная область (linker region, LKR). Основная функция белка N – защита вирусной РНК путем ее надлежащей упаковки. Он связывается с РНК и генерирует длинный, относительно гибкий и несколько спиральный рибонуклеопротеидный комплекс, также известный как *вирусный капсид* (Surjit M., Lal K., 2008; Azad G., 2021). На этапе снятия оболочки вируса создает вирусоспецифичную камеру, которая постепенно увеличивается в размере по мере размножения вируса, дополнительно задействуя механизмы клетка и ее метаболиты (Dang M. et al., 2021; Edara V-V. et al., 2021).

*Гликопротеин М* (белок мембранной матрицы, ~ 25–30 кДа) – играет центральную роль в сборке вирусной частицы, превращая клеточные мембраны в мастерские, где вирус и факторы хозяина объединяются для создания новых вирусных частиц. Гликопротеин третьего типа. Самый распространенный белок на внешней стороне вирусной мембраны. М-белок адаптирует область мембраны для сборки вируса и захватывает другие структурные белки в месте почкования. Он включает три трансмембранных домена, которые, как полагают, придают вириону его форму. Он имеет небольшой N-концевой гликозилированный эктодомен и гораздо больший С-концевой эндодомен, проникающий на 6–8 нм внутрь вирусной частицы. Белок М существует в виде димера в вирионе и может принимать две различные конформации, что позволяет ему способствовать искривлению мембраны и связываться с нуклеокапсидом (Neuman V. et al., 2011; Machhi J. et al., 2020).

*Мембранный белок Е* (~ 8–12 кДа) – многофункциональный белок. Считается фактором вирулентности коронавируса. Действует как усилитель почкования вируса, связывая геном вируса с внутренней поверхностью мембраны клетки-хозяина. Имеет N-концевой эктодомен и С-концевой эндодомен. Способствует сборке и высвобождению вируса, но также выполняет другие функции, например, образовывать ионные каналы, изменяющие ионный баланс клетки-хозяина до необходимого для продукции и созревания вируса. В вирусной частице присутствует в субстехиометрических количествах. Активность белка Е с функцией ионного канала в условиях *in vivo* способствует утяжеле-

нию патологии легких за счет накопления отека в альвеолах. Вирулентность, связанная с ионной проводимостью белка E, не обладает видоспецифичностью в отношении хозяев вируса, что способствует пересечению вирусом видового барьера без утраты его патогенных свойств. Поэтому SARS-CoV преодолел видовые барьеры от зоонозных резервуаров, таких как летучие мыши, пальмовые циветты и енотовидные собаки, до человека, сохранив способность вызывать болезнь с тяжелым течением (Nieto-Torres J. et al., 2014).

Белок HE – представляет собой гемагглютинин-эстеразу и действует как гемагглютинин, связывая сialовые кислоты на поверхностных гликопротеинах клетки-мишени. Считается, что эти действия усиливают опосредованное S-белком проникновение в клетки и распространение вируса через слизистую оболочку. Присутствует только в подгруппе β-коронавирусов подрода *Embecovirus* (HCoV-OC43 и HCoV-NKU1).

В таблице 1.2 приведены данные по функции 16 неструктурных протеинов, кодируемых участком генома, прилегающим к 5'-концу генома вируса, нумерация белков идет по порядку отщепления белков от полипротеинов Orf1a и Orf1ab. Белок Nsp1 – это первый вирусный белок, отщепленный от полипротеина Orf1a.

Таблица 1.2 – Функции неструктурных протеинов коронавируса\*

Неструктурный протеин	Функция
Nsp1	Гаммакоронавирусы ген nsp1 не содержат. Деградация клеточной мРНК, блокирование интерферонового сигнала. Играет важную роль в инициации трансляции вирусного генома. Участвует в различении вирусного мРНК-подобного генома от основной массы клеточных мРНК. Самый консервативный из всех Nsp
Nsp2	Не имеет известных или прогнозируемых функций
Nsp3	Самый крупный белок, кодируемый геномом CoV. Средняя ММ ~200 кД, состоит из 1922 аминокислот, формирует восемь независимых доменов. Организация доменов различна для разных родов CoV. Nsp3 является ключевым компонентом репликационно-транскрипционного комплекса. Из мембран эндоплазматического ретикулума он формирует двухмембранные везикулы, противодействующие врожденному защитному ответу хозяина, высвобождает Nsp1, Nsp2 и др. PLP (протеаза), расщепление полипептидов, блокирование врожденного иммунного ответа хозяина путем специфичного и избирательного расщепления IRF3, фактора регуляции интерферона 3. Это расщепление может объяснить слабый IFN-ответ типа I, наблюдаемый во время инфекций SARS-CoV-2
Nsp4	Формирование двухмембранных везикул (DMV)

Nsp5	3CLpro, Mpro, расщепление полипептидов, ингибирование интерферона
Nsp6	Антагонист интерферона. Ограничение аутофагосомной экспансии, т. е. доставки вируса внутрь лизосом клетки и его последующей деградациии, образование DMV
Nsp7	Кофактор для Nsp8 и Nsp12
Nsp8	Кофактор для Nsp7 и Nsp12, праймаза (РНК-полимераза, которая создает праймер, необходимый для синтеза РНК)
Nsp9	Димеризация и связывание РНК, модуляции активности молекулярных шаперонов
Nsp10	Каркасный белок (scaffold protein) для Nsp14 и Nsp16. Nsp14 активируется с помощью Nsp10
Nsp11	Неизвестна
Nsp12	Активность праймер-зависимой RdRp (РНК-зависимая РНК полимераз; RNA-dependent RNA polymerase)
Nsp13	РНК-геликаза, 5'-трифосфатаза
Nsp14	Корректирующая экзорибонуклеаза, (N7-MTase), проявляет активность гуанин-N7 метилтрансферазы (созревание и трансляция мРНК). Выполняет функцию проверки РНК. Обе роли важны для вирусной репликации и транскрипции
Nsp15	Эндорибонуклеаза. Уклонение от сенсоров двухцепочечной РНК (дцРНК), в результате клетка не воспринимает РНК-вирус как чужой, тем самым предотвращается ранняя индукция интерферона
Nsp16	2'-О-МТаза (2'-O-methyltransferase); вирусная РНК избегает распознавания рецепторами типа MDA5 (англ. Melanoma Differentiation-Associated protein 5); снижает чувствительность вируса к интерферону

\* По работам *K. Saikatendu et al. (2005); J. Lei et al. (2015); Yu Chen et al. (2020); Yadav R. et al. (2021); V-V. Edara et al. (2021)*.

Известно о девяти *вспомогательных белках* коронавирусов<sup>13</sup>: ORF3a, 3d, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 10 и 14. Они продуцируются по меньшей мере из шести ORF, кодирующих дополнительные гены (ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b и ORF8), расположенные в участке генома, прилегающего к 3'-концу. Точное количество кодирующих их ORF все еще обсуждается и ожидает дальнейшей экспериментальной проверки. Эти белки вместе с NSP играют очень важную роль в репликации и вирулентности вируса.

*ORF3a и ORF3d белки.* Дополнительный фактор 3a кодируется ORF3a, расположенным между генами S и E, и является крупнейшим дополнительным белком SARS-CoV-2, состоящим из 274 аминокислотных остатков. Анализ

<sup>13</sup> Более подробно см. в работе *R. Yadav et al. (2021)*.

гидрофобности и исследования топологии показали, что белок 3а образует димер и его шесть трансмембранных спиралей вместе создают ионный канал в мембране клетки-хозяина, который в большей степени способствует катионам  $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$  по сравнению с ионом  $\text{Na}^{+}$ . ORF3d (один из самых молодых генов коронавируса) кодирует белок 3d, который состоит из полипептидной цепи длиной 154 аминокислотных остатка и, как обнаружено, расположен в нуклеусе и митохондриях.

*ORF6 белок.* Представляет собой мембранно-связанный белок длиной 61 аминокислоту. Экспрессия этого белка была подтверждена в инфицированных вирусом клетках Vero E6, а также в тканях легких и кишечника пациентов. Фактически он помещается в компартменты ER и Гольджи в экспрессирующих клетках и инфицированных вирусом клетках.

*Белки ORF7a и ORF7b.* Синтезируются из бицистронной субгеномной РНК 7 SARS-CoV-2. Протеин ORF7 из 122 аминокислот представляет собой трансмембранный белок типа I, содержащий последовательность сигнального пептида из 15 аминокислот, люминальный домен 81aa, трансмембранный домен 21aa и короткий С-концевой хвост. Белок ORF7b состоит из 44 аминокислот и является интегральным мембранным белком, экспрессируемым в клетках, инфицированных SARS-CoV, где он остается локализованным в компартменте Гольджи. Также было обнаружено, что белок 7b тесно связан с внутриклеточными вирусными частицами. Кроме того, в сыворотке пациентов с SARS обнаружили антитело против 7b, что указывает на его экспрессию у инфицированных пациентов.

*ORF8 белок.* Кодируется одним из самых молодых генов коронавируса, демонстрирует низкую гомологию с SARS-CoV из-за делеции. Этот белок состоит из 121 аминокислотного остатка, а его форма напоминает иммуноглобулин-(Ig)-подобную складку. Было обнаружено, что ORF8 взаимодействует с основным комплексом гистосовместимости-I (MHC-I), тем самым опосредуя их деградацию в культуре клеток, и, следовательно, обеспечивает уклонение от иммунного ответа хозяина. Белок гипервариабелен. Он продолжает меняться в ходе эпидемий, показывая, что он подвержен постоянному давлению отбора, иногда производя два пептида Orf8a и Orf8b.

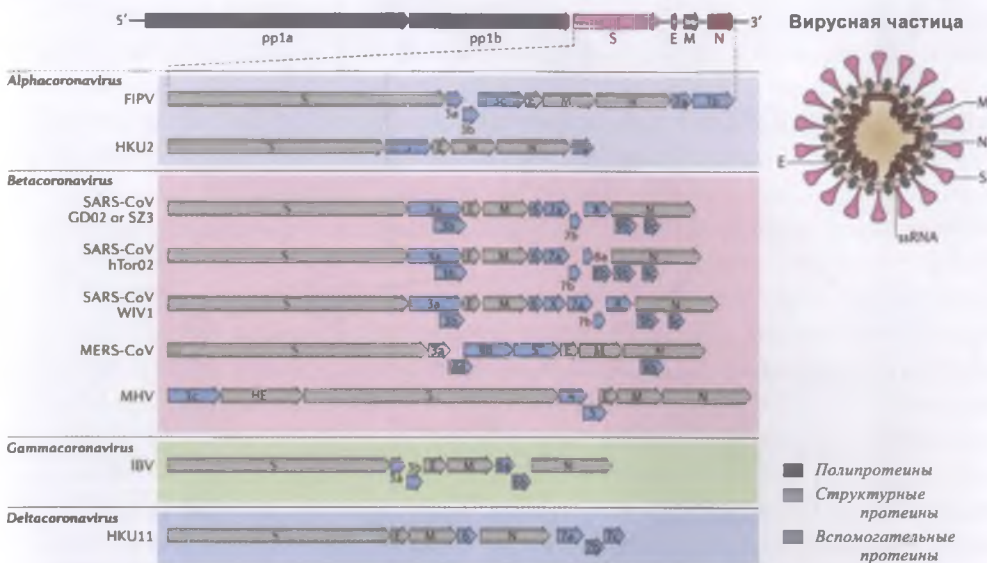
*ORF9b белок.* Состоит из 97 аминокислотных остатков и, вероятно, экспрессируется с помощью сканирования sgRNA гена N. Он имеет тенденцию связываться с адаптерным белком TOM70 и тем самым подавлять опосредованный IFN-I противовирусный ответ.

*ORF10 белок.* Ген, кодирующий белок ORF10, расположен ниже гена N. Хотя соответствующая sgRNA обнаруживается редко, однако белок ORF10 был обнаружен в инфицированных клетках. Функция неизвестна.

*ORF14 белок.* Состоит из 73 аминокислотных остатков, его функция не совсем понятна.



Структурные и вспомогательные гены транслируются из субгеномных РНК (sgRNAs), генерируемых во время транскрипции/репликации генома вируса. Геномы коронавирусов типовых видов различных родов представлены на рисунке 1.5.



**Рисунок 1.5** – Геномы коронавирусов типовых видов различных родов. Типовая структура генома CoV выстроена в направлении 5'-ORF1a-ORF1b-S-E-M-N-3'. Перекрывающиеся открытые рамки считывания ORF1a и ORF1b занимают две трети генома CoV со стороны 5'-конца и кодируют 16 высококонсервативных неструктурных белков (Nsp), необходимых для репликации вирусной РНК в клетке хозяина. Треть генома, расположенная в направлении 3'-конца РНК, кодирует наборы общих для всех CoV структурных белков (шипы, S; оболочка, E; мембрана, M; нуклеокапсид, N) и вспомогательные белки, индивидуальные у разных CoV. По Cui J. et al. (2019)

Цикл репликации коронавируса происходит в несколько этапов: прикрепление и проникновение в клетку, трансляция вирусной РНК-репликазы, транскрипция и репликация генома, трансляция структурных белков, сборка и высвобождение вириона (рисунок 1.6).

После сбрасывания оболочки геномная РНК коронавируса служит транскриптом для трансляции ORF1a. Так как вирусный геном имитирует стандартные клеточные мРНК, он немедленно распознается машиной трансляции клетки-хозяина. Клеткой синтезируется полипротеин pp1a, и благодаря сдвигу рамки считывания трансляция продолжается на ORF1b с образованием более длинного полипротеина pp1ab. При аутопротеолитическом расщеплении pp1a (400 кДа) и pp1ab (800 кДа) образуется 15–16 неструктурных белков (Nsps) с различными функциями. Все вместе они образуют *репликационный комплекс*, уча-

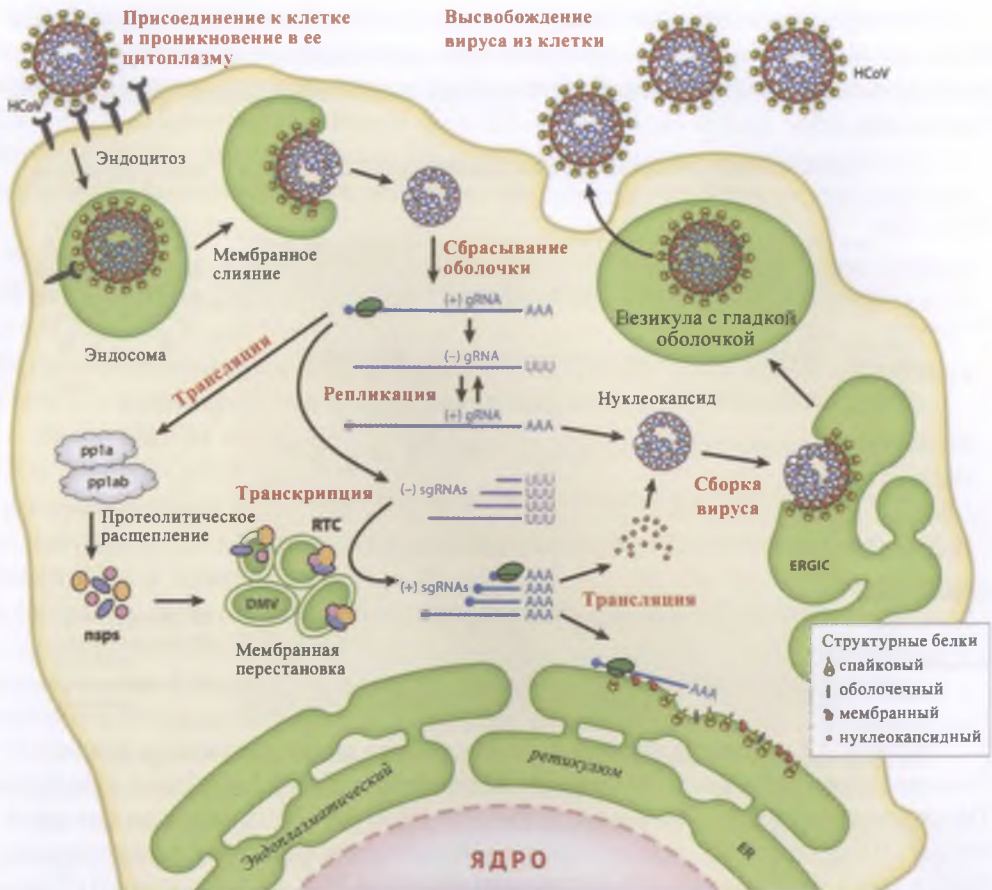


Рисунок 1.6 – Цикл репликации коронавируса человека.

Инфекционный процесс начинается с прикрепления НCoV рецептор-связывающим доменом к родственному рецептору на поверхности клетки-мишени, после чего запускается механизм рецепторного эндоцитоза и вирус поглощается эндосомой, затем происходит «разборка» вируса (слева вверху). Оболочка вируса «сбрасывается», и геномная РНК (gRNA) высвобождается в цитоплазму клетки, где служит матрицей для трансляции РНК репликазой полипротеинов pp1a и pp1ab, которые расщепляются с образованием неструктурных белков (Nsp), индуцирующих образование в клетке двухмембранных везикул (double-membrane vesicles, DMVs), где формируются транскрипционные комплексы вирусной репликации (replication transcription complexes, RTCs). Полноразмерная геномная РНК [(+)gRNA] реплицируется через промежуточные отрицательно-смысловые РНК [(-)gRNA (negative-sense intermediate)], служащие матрицей для синтеза новой субгеномной РНК (sgRNAs) с положительной цепью (в центре рисунка). Эти sgRNAs кодируют вирусные структурные и вспомогательные белки. Сборка вирусных частиц происходит в промежуточном компартменте эндоплазматического ретикулума (ER-Golgi, ERGIC), скрывающего их в своем пространстве от внутриклеточных механизмов, распознающих и уничтожающих чужеродную РНК. Зрелые вирионы высвобождаются из клетки по секреторному пути (в правой верхней части рисунка) (Fung S., Liu L.H., 2019)

ствующий в репликации РНК-генома, процессинга субгеномной РНК и упаковки «зародышевых вирионов» в цитоплазме клетки (см. таблицу 1.2).

Активность *РНК-зависимой РНК-полимеразы* (RdRp) кодируется в *nsp12*, тогда как активность *папаин-подобной протеазы* (PLPro) и основной протеазы (Mpro) кодируется в *nsp3* и *nsp5* соответственно. Белки Nsp3, 4 и 6 также индуцируют перестройку клеточной мембраны с образованием двухмембранных везикул (double-membrane vesicles, DMV), или сферул (spherules), где собирается транскрипционный комплекс репликации коронавируса (replication transcription complexes, RTCs) (Fung S., Liu L.H., 2019; Subissia L. et al., 2014).

Используя РНК вируса в качестве матрицы (шаблона), РНК-репликаза синтезирует полноразмерный отрицательно-смысловой антигеном (negativesense antigenome) коронавируса, который, в свою очередь, служит матрицей для синтеза новой геномной РНК. РНК-репликаза может переключать матрицу во время прерывистой транскрипции генома в специфических сайтах, называемых регулируемыми транскрипцией последовательностями. Большинство sgRNAs коронавируса являются функционально моноцистронными. Трансмембранные структурные белки (S, HE, M и E) и некоторые связанные с мембраной вспомогательные белки транслируются в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Белок N транслируется цитозольными рибосомами. Большинство структурных белков коронавируса подвергается посттрансляционным модификациям, определяющим их функции в жизненном цикле вируса (Fung S., Liu L.H., 2019).

Сборка частиц происходит в промежуточном компартменте ER-Golgi (ERGIC)<sup>14</sup> и управляется белком М. Гомотипическое взаимодействие белка М обеспечивает основу для морфогенеза вирионов, тогда как взаимодействия М-S и М-N облегчают рекрутирование структурных компонентов в место сборки. Белок E способствует сборке частиц, взаимодействуя с белком М и вызывая изгиб мембраны. Наконец, частицы коронавируса, поступающие в ERGIC, транспортируются в везикулах с гладкой стенкой (smooth-walled vesicles) и переправляются по секреторному пути для высвобождения из клетки путем экзоцитоза. По «пути» они одевают липидный бислой из клетки-хозяина и в таком виде отпочковываются от клетки-хозяина (Fung S., Liu L.H., 2019; Schoeman D., Fielding B.C., 2019).

Принципиально важно то, что РНК коронавирусов транслируется и реплицируется только в цитозоле инфицированных клеток, т. е. с использованием аппарата транскрипции вируса, и, таким образом, эволюция коронавирусов всегда происходила в цитозоле перmissive клеток без участия аппарата транскрипции хозяина ядра клетки (кэппинг, сплайсинг и полиаденилирование).

<sup>14</sup> ER-Golgi-промежуточный компартмент (ER-Golgi intermediate compartment, ER-Golgi или ERGIC) – органелла в эукариотических клетках. Обеспечивает транспортировку белков между эндоплазматическим ретикулумом и комплексом Гольджи.

### Пластичность генома коронавируса

Обеспечивается спонтанными мутациями, гомологичной рекомбинацией с другими геномами коронавируса и путем вмешательства в геном коронавируса (искусственная генетическая изменчивость коронавируса).

*Мутации* в геноме вируса возникают случайно в ходе его репликации, т. е. процесса удвоения нуклеиновой кислоты<sup>15</sup>. РНК-вирусы обычно имеют более высокую скорость мутаций, чем ДНК-вирусы. Коронавирусы совершают меньше мутаций, чем большинство РНК-вирусов, потому что они кодируют фермент, исправляющий некоторые ошибки, сделанные во время репликации. Все генетические и биохимические данные подтверждают гипотезу о том, что nsр14-ЕхoN выполняет функцию проверки РНК, т. е. является *корректирующей экзорибонуклеазой* (proofreading exoribonuclease). N-концевой домен экзорибонуклеазы (ЕхoN) играет роль корректора для предотвращения летального мутагенеза, а С-концевой домен действует как (гуанин-N7)-метилтрансфераза (N7-МТаза) для кэппирования мРНК. Обе функции необходимы для того, чтобы размер генома коронавируса не выходил за пределы теоретического предела, налагаемого частотой ошибок вирусных РНК-полимераз. Молекулярная основа этих функций неизвестна (Ma Y. et al., 2015). Однако СоV, лишенные активности ЕхoN (ЕхoN-), были в 300 раз более чувствительны к воздействию мутагенов (Smith E.C. et al., 2013).

Уверенность разработчиков вакцин в корректирующих возможностях nsр14-ЕхoN при проверке РНК в 2020 г. создало им иллюзию возможности создания вакцины на основе одной последовательности S-белка, которая будет генерировать иммунную защиту от всех циркулирующих вариантов SARS-CoV-2. Однако варианты SARS-CoV-2 с мутациями в S-белке появились во всем мире, что создало потенциальные проблемы для вакцинации и терапии специфическими антителами, и этот процесс продолжается (McCormick K. et al., 2021).

В большинстве случаев судьба вновь возникшей мутации определяется естественным отбором. Частота тех, которые дают конкурентное преимущество в отношении репликации вируса, передачи или ухода от иммунитета, будет увеличиваться, а те, которые снижают способность вируса к размножению

<sup>15</sup> Термины «мутация», «вариант» и «штамм» часто используются как синонимы при описании эпидемиологии коронавируса, но это не так. *Мутация* относится к фактическому изменению последовательности: например, мутация D614G представляет собой замену аспарагиновой кислоты (D) на глицин (G) в положении 614 гликопротеина шипа. *Геномы*, различающиеся по последовательности, часто называют *вариантами*. Последний термин несколько менее точен, потому что два варианта могут отличаться одной или несколькими мутациями. Строго говоря, вариант – это штамм, если он имеет явно другой фенотип (например, различие в антигенности, трансмиссивности или вирулентности) (Lauring A.S. et al., 2021).

и передаче, как правило, убираются из популяции циркулирующих вирусов (Lauring A.S. et al., 2021).

Давление естественного отбора на случайно возникающие точечные мутации в геноме коронавирусов ведет к антигенному дрейфу и появлению новых эпидемически значимых штаммов. Антигенный дрейф в доковидный период наблюдали среди коронавирусов OC43, 229E и SARS-CoV-1. Примечательно, что единственное изменение аминокислоты в S-белке SARS-CoV-1 (D480A/G) в его рецептор-связывающем домене (RBD) привело к появлению этого штамма у людей и циветт. Он стал доминирующим вариантом среди вирусов 2003/2004 гг., так как приобрел способность «ускользнуть» от нейтрализующего МАТ 80R, а иммунное давление со стороны 80R в условиях *in vitro* повторяло появление мутации D480 у SARS-CoV-1 (Khailany R.A. et al., 2020)<sup>16</sup>.

Частота мутаций может увеличиваться и уменьшаться из-за случайных событий. Например, «эффект основателя» возникает, когда ограниченное количество отдельных вирусов создает новую популяцию во время передачи. Мутации, присутствующие в геноме этих вирусных предков, будут доминировать в популяции независимо от их влияния на вирусную приспособленность. Такое же взаимодействие естественного отбора и случайных событий формирует эволюцию вируса внутри хозяев, в сообществах и в разных странах (Lauring A.S. et al., 2021).

Наиболее гипервариабельным у коронавирусов является ген белка S, отвечающий за их межвидовую передачу, вирулентность и контагиозность. У разных видов коронавирусов скорость его мутирования различается. Для патогена птиц IBV гипервариабельность гена белка S оценивается в пределах  $0.3\text{--}0.6 \times 10^{-2}$  замен в год/сайт (Cavanagh D. et al., 1998). Для гена белка S коронавируса 229E, вызывающего легко протекающие инфекции респираторного тракта у людей,  $3 \times 10^{-4}$  замен в год/сайт (Pyrce K. et al., 2006). Такие мутации носят случайный характер и обеспечивают преимущество вирусу в экосистемах, если они будут «подхвачены» естественным отбором, что может произойти только при опять же случайном проникновении мутировавшего вируса в нового хозяина. Однако мутации охватывают гораздо больше генов, чем ген белка S, и их последствия трудно просчитать применительно к контагиозности, вирулентности вируса и его способности преодолевать приобретенный и врожденный иммунитет человека.

<sup>16</sup> Нечто подобное произошло и с SARS-CoV-2. Мутация D614G (замена в положении 614 аспарагиновой кислоты на глицин) в рецептор-связывающем домене S-белка позволила вирусу более эффективно связываться рецептором ACE2. Тем самым вирус получил избирательное преимущество при заражении людей и передаче в популяции. В начале марта 2020 г. такие штаммы SARS-CoV-2 преобладали в Европе. В течение следующего месяца они достигли глобального доминирования (Korber et al., 2020; Zhang et al., 2020). Более подробно см. в главе 2.

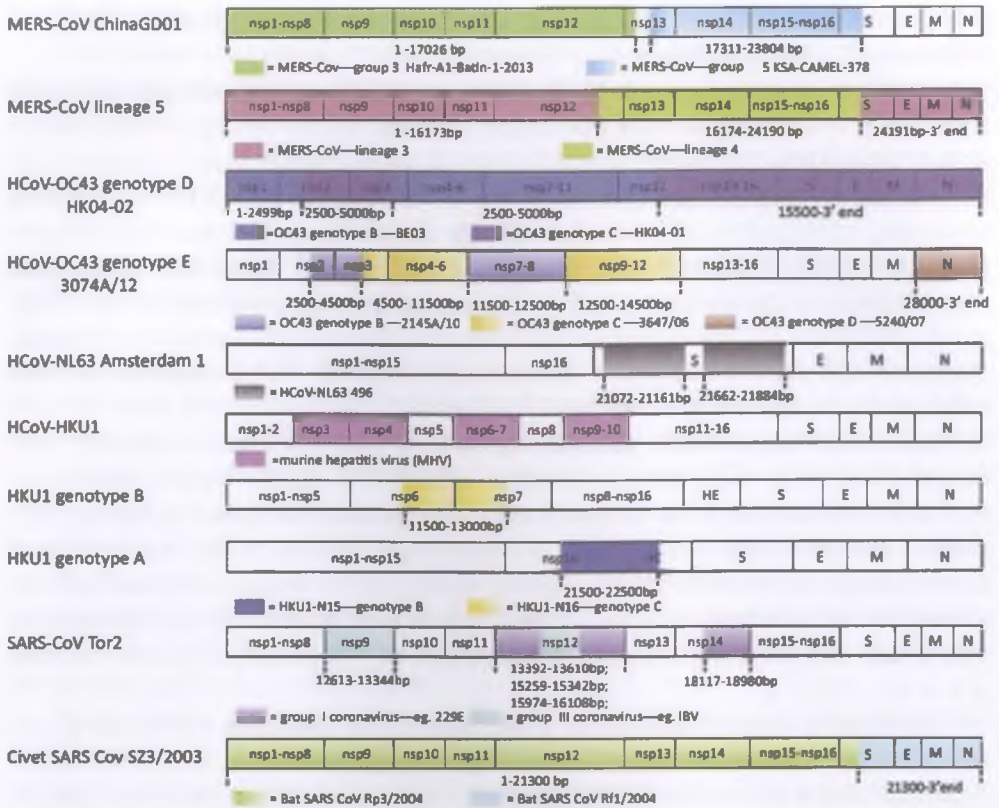


Рисунок 1.7 – Мозаичная структура генома коронавирусов, вызывающих заболевания у людей.

Окрашенные области каждого коронавируса указывают на генетическую рекомбинацию в рекомбинационных сайтах с коронавирусами зоонозного происхождения. Определенные положения нуклеотидов, где произошла рекомбинация, показаны пунктирными линиями. Например, вирус NL63 является рекомбинантом. Рекомбинационные сайты находятся в двух участках гена белка S и заняты вставками из коронавируса Amsterdam 496. Рекомбинационные события характерны для различных генотипов вируса HKU1. Рекомбинационные сайты обнаружены у вирусов генотипов B и C в генах nsp6-nsp7 и nsp16-HE соответственно. Также было показано, что HKU1 способен рекомбинировать в генах nsp3, nsp4, nsp6, nsp7, nsp9 и nsp10 с бетакоронавирусами животных, такими как MHV. SARS-CoV имеет рекомбинантную историю с линиями альфа- и гамма-CoV. В РНК-зависимой РНК-полимеразе (RDRP, ген nsp12) были идентифицированы рекомбинационные сайты и большое количество рекомбинантных областей в следующих участках: нуклеотиды 13392–13610, 15259–15342 и 15974–16108 на основе последовательностей штамма SARS-CoV TOR2. Участки рекомбинации были также определены в генах nsp9, nsp10 (в 12613–13344), nsp14 (18117–18980). Другое исследование, анализирующее геном

*(продолжение подрисуночной подписи)*

штамма SARS-CoV CV7, показало семь предполагаемых мест рекомбинации между SARS-CoV и шестью другими коронавирусами: PEDV, TGEV, BCV, 229E, MHV и IBV. Это наблюдение говорит о том, что SARS-CoV возник через последовательную горизонтальную передачу и генетическую рекомбинацию, усиливая процесс адаптации к своему новому хозяину [(*Su S. et al., 2016*), приведен фрагмент схемы]

**Рекомбинация.** Наибольшую пластичность геному CoV, лежащую в основе проявления внутривидовой изменчивости, межвидового «прыжка хозяина» («host jump») и образования новых видов CoVs, создает *возможность обширной гомологичной рекомбинации с геномами других коронавирусов*, циркулирующих в одних и тех же хозяевах. В основе такой рекомбинации лежит сложный жизненный цикл коронавирусов, осуществляющийся через образование набора субгеномных РНК (см. рисунок 1.6) и возможность переключения матриц разных коронавирусов. Для геномов РНК-вирусов существует обратная корреляция между длиной генома и скоростью рекомбинации, поскольку более длинные геномы кодируют факторы корректуры. При SARS-CoV-2 контроль этого процесса зависит от активности белка Nsp14. Рекомбинация может естественным образом происходить в результате коинфекции разными штаммами одного и того же вируса. По этой причине геном циркулирующих в природных резервуарах коронавирусов всегда является мозаичным, а сами коронавирусы поддерживаются в виде квазивидовых пулов<sup>17</sup>. Также это означает, что одно филогенетическое древо не всегда может адекватно отражать эволюционную историю SARS-CoV-2. Точный механизм генетической рекомбинации у CoVs остается неясным: рекомбинационные сайты («breakpoints» – точечный разрыв при рекомбинации) кажутся расположенными по геному случайным образом, так как у коронавирусов они различны (*Su S. et al., 2016; Edara V-V. et al., 2021*) (рисунок 1.7).

Сарбековирусы, к которым относятся SARS-CoV и SARS-CoV-2, часто подвергаются рекомбинации в природных резервуарах, но SARS-CoV-2 не является рекомбинантом каких-либо сарбековирусов, обнаруженных на сегодняшний день. Его рецептор-связывающий мотив, важный для специфичности связывания человеческого рецептора ACE2, по-видимому, является наследственным признаком, присущим множеству вирусов летучих мышей (*Yurkovetskiy L. et al., 2020*).

Варианты коронавирусов, образующихся в результате случайно происходящих процессов гомологичной рекомбинации и возникновения спонтанных мутаций, не нацелены на межвидовой «прыжок» и закрепляются в новой экологической нише как случайное событие (рисунок 1.8).

<sup>17</sup> SARS-CoV-2 в эпидемическом процессе ведет себя в полном соответствии с этой схемой – как множественно-штаммовая инфекция (см. главу 2 «Характер распространения SARS-CoV-2 в эпидемическом процессе»).

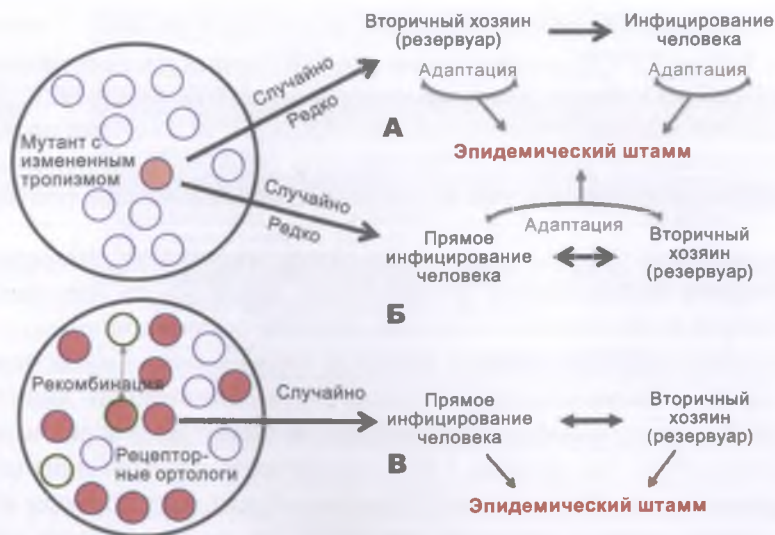


Рисунок 1.8 – Проникновение в человеческие популяции коронавирусов в результате случайных процессов и событий.

Коронавирусы в популяциях летучих мышей циркулируют в виде квазивидовых пулов. (А и Б) Их мутанты, способные проникнуть в популяции других видов (красный круг), представлены редкими вариантами, случайно образовавшимися в результате спонтанных мутаций. Облегчает проникновение в популяции людей заражение вирусом какого-то промежуточного вида (формируется вторичный резервуар), обитающего в непосредственном контакте с людьми, имеющего сходные с человеческими рецепторы-мишени, и последующая адаптация в этом хозяине. Либо передача вируса происходит между летучими мышами и людьми без предварительной адаптации к промежуточному хозяину. Вспышка болезни среди людей происходит в обоих случаях после формирования эпидемического штамма, т.е. после адаптации вируса к новому хозяину. (В) Предполагается, что образование химерных SARS-подобных вирусов происходит тогда, когда в квазивидовых пулах, циркулирующих в сообществах летучих мышей, содержатся вирусы, способные заражать клетки человека (красные кружки), но для своего поддержания в природе не нуждающиеся в человеке. Возникновение эпидемии, вызванной «новыми вирусами», происходит в результате случайной адаптации во вторичных резервуарах или человеческих популяциях их рекомбинантов с вирулентными для летучих мышей вирусами (кружки с зелеными контурами), приобретшими, благодаря мутации в гене, кодирующем субъединицу белка шипа S1, способность узнавать рецепторы-мишени (их ортологи) у человека (Menachery V.D. et al., 2015)

Ускорить внутривидовую изменчивость и при этом достигнуть межвидового «прыжка хозяина» не случайным образом, а в выбранный экспериментатором вид возможно путем вмешательства в геном коронавируса (Menachery V.D. et al., 2015).



### Искусственная генетическая изменчивость коронавирусов

Коронавирусы уже не менее 25 лет являются рутинной генной инженерии, и прогнозировать создание новых «химер» – это все равно что утром предсказать наступление вечера. Их создание стало обычным делом в практике двух сотрудничающих/конкурирующих научных школ: Уханьского института вирусологии (Wuhan Institute of Virology, WIV; China)<sup>18</sup> – руководитель школы Ши Чжэнли (Zhengli-Li Shi, 1964 г.р.); и Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл (University of North Carolina at Chapel Hill, UNC, UNC-Chapel Hill; United States) – руководитель Ральф Стивен Барик (Ralph Steven Baric, 1954 г.р.)<sup>19</sup>. Исследования по изменению генома коронавирусов проводятся с благородными, публично озвучиваемыми целями: определить, что именно отвечает за способность коронавирусов переходить от одного биологического вида животных к другому; могут ли они попасть от животных к людям; могут ли распространяться воздушно-капельным путем между людьми и создать спасительную вакцину на тот случай и т. п. Ниже мы штрихами поясним достигнутый уровень исследований по получению новых коронавирусных химер. Более подробно о манипуляциях с геном коронавирусов можно прочитать в работе российского ученого Юрия Дейгина<sup>20</sup>.

Основной задачей таких исследований в конце 1990-х гг. было выявление молекулярной основы взаимодействия коронавирусов с соответствующими им рецепторами клетки-хозяина. Ее решение облегчило бы понимание патогенеза коронавирусных инфекций, однако этому мешало незнание деталей процесса сборки вирионов. Возможность начать изучение роли отдельных белков в морфогенезе коронавируса предоставила новая технология – сборка коронавирусаподобных частиц (coronavirus-like particles, VLP) из коэкспрессируемых в

<sup>18</sup> Институт был основан в 1956 г. как Уханьская лаборатория микробиологии Академии наук Китая. В январе 2015 г. в институте французским подрядчиком из Лиона построена первая в КНР лаборатория с уровнем защиты BSL-4. Стоимость контракта – 44 млн долл. США. Сотрудники прошли обучение в лаборатории BSL-4 в Галвестоне, штат Техас (The Galveston National Laboratory in Galveston, Texas (US).

<sup>19</sup> Это основные научные школы, существуют и другие. Например, David Axelrod Institute, Wadsworth Center for Laboratories and Research, New York State Department of Health, Albany, New York 12201, 1 and Institute of Virology, Department of Infectious Diseases and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, and Institute of Biomembranes, Utrecht University, 3584 CL Utrecht, The Netherlands.

<sup>20</sup> Deigin Y. Lab-Made? SARS-CoV-2 Genealogy through the Lens of Gain-of-Function Research. <https://yurideigin.medium.com/lab-made-cov2-genealogy-through-the-lens-of-gain-of-function-research-f96dd7413748> (дата обращения: 16.06.2021) – очень содержательное научное «эссе» о получении коронавирусных химер на основе природных штаммов коронавирусов. В этой же работе Юрий Дейгин предлагает подходы к определению признаков вмешательства в геном вирусом.

культуре клеток белков М, Е и S без участия нуклеокапсида вируса. VLP высвобождались из клеток и образовывали гомогенную популяцию, морфологически неотличимую от нормальных вирионов (*Godeke G-J. et al., 1999*).

Белки М и Е могли самостоятельно образовывать VLP. Роль S-белка в сборке вириона и его почковании оставалась непонятной. Белок S, который сам по себе транспортировался к плазматической мембране, удерживался в комплексе Гольджи за счет его ассоциации с белком М. S-мультимеры каким-то образом специфически вписывались в пустоты массивов мономеров М (или М и Е), но они не вносили особого вклада в общую стабильность VLP (*Opstelten D-J.E. et al., 1995*). Стало очевидным, что S-белок, хотя и не требуется для сборки вируса, необходим ему для какой-то иной важной функции, например, для инфицирования клетки (*Kuo L. et al., 2000*).

Чтобы доказать роль S-белка в специфическом узнавании рецепторов на поверхности клеток-мишеней и таким образом показать его участие в иницировании инфекционного процесса, *L. Kuo et al. (2000)* сконструировали мутант вируса гепатита мышей (mouse hepatitis virus, MHV), у которого эктодомен шипового гликопротеина (S) был заменен сильно дивергировавшим эктодоменом S-белка вируса инфекционного перитонита кошек (feline infectious peritonitis virus, FIPV). MHV и FIPV относятся к двум разным группам коронавирусов и каждая из них высокоспецифична для своего соответствующего вида хозяина. S-белки MHV и FIPV (с 1324 и 1452 остатками соответственно) имеют только 26% общей аминокислотной идентичности, их наибольшее расхождение происходит в аминоконцевой половине каждой молекулы. Они распознают разные рецепторы: MHV – членов семейства билиарных гликопротеинов мышей; FIPV – кошачью аминопептидазу N (fAPN).

Полученный жизнеспособный химерный вирус, обозначенный как fMHV, приобрел способность *пересекать видовой барьер* – т.е. инфицировать клетки кошек, и одновременно он потерял способность инфицировать клетки мыши в культуре ткани. Это реципрокное переключение видовой специфичности решительно поддержало идею исследователей о том, что диапазон клеток-хозяев коронавируса определяется в первую очередь на уровне взаимодействий между S-белком и рецептором вируса на клетке хозяина. S-белок коронавируса – основной и, возможно, единственный фактор его видовой специфичности. В то же время авторы отдавали себе отчет в ограниченности использованного ими метода сайт-специфического мутагенеза для исследований экспрессии и функции генов из-за чрезвычайно большого размера генома коронавирусов. На момент публикации их работы не удалось сконструировать полноразмерный клон кДНК какого-либо коронавируса, пригодный для производства (транскрипции) инфекционной РНК (*Kuo L. et al., 2000*).

Получить полноразмерную инфекционную кДНК гигантского (для вирусов) генома размером около 30 т.п.н. да еще в сочетании с участками неста-

бильности – очень сложная задача для молекулярных биологов. В начале нулевых годов ее решила группа Ральфа Барика, используя вирусы трансмиссивного гастроэнтерита (ransmissible gastroenteritis virus, TGEV) и гепатита мышей (штамм MHV-A59), тогда наиболее изученных среди коронавирусов (Yount B. et al., 2000; 2002).

Они собрали полноразмерные кДНК обоих вирусов, используя новый подход, заключающийся в получении на плаزمиде отдельных субклонов кДНК, охватывающих весь геном вируса. Каждый клон был сконструирован с уникальными фланкирующими соединяющими соединениями, определяющими их сборку только с соседними субклонами кДНК, что позволило сшить их вместе в условиях *in vitro* и получить интактную конструкцию кДНК, полностью соответствующую исходной плюс-цепи РНК коронавируса. В ходе лигирования кДНК субклонов фланкирующие соединения убирались, и признаков сборки новой полноразмерной кДНК не оставалось. Транскрипты, полученные из полноразмерной кДНК коронавируса, с помощью электропорации вводили в пермиссивные клеточные линии, и в них начиналась сборка полноценных, обладающих инфекционностью, вирусных частиц (Yount B. et al., 2000; 2002). Общая схема сборки клонов кДНК TGEV в полноразмерную кДНК инфекционного РНК-вируса показана на рисунке 1.9.

Полный геном SARS-CoV Urbani был собран этим же способом в виде шести смежных субклонов. Через уникальные сайты рестрикционной эндонуклеазы BglII их соединяли в полноразмерную кДНК вируса, лигировали и в условиях *in vitro* использовали в качестве матрицы для транскрипции РНК с помощью РНК-полимеразы. Полученные РНК-транскрипты оказались инфекционными, т. е. группа Барика полностью воспроизвела природный штамм SARS-CoV по его нуклеотидной последовательности (Yount B. et al., 2003).

До синтетической коронавирусовологии оставался один шаг – надо было уже не воспроизводить природные вирусы, а создавать их с новыми свойствами<sup>21</sup>. Однако необходимо было понять масштабы изменения S-белка и в какую сторону их менять для расширения специфичности коронавируса в органах и тканях традиционного хозяина и расширения диапазона его новых хозяев. Такие опыты велись с MHV. Диапазон хозяев и специфичность вируса пытались расширить путем его переключения с высокоспецифического рецептора (отдельные билиарные гликопротеины мышей) на неспецифический – гепаринсульфат (линейный полисахарид, обнаруженный во всех тканях животных). Что из этого получилось, из статьи неясно. Но времена изменились. Смертоносная эпидемия SARS сместила интересы исследователей с вариаций S-белка MHV и FIPV к S-белку, обеспечивающему специфичность более опасных коронавирусов. Ключевой проблемой стал механизм, по кото-

<sup>21</sup> Это пока еще не «с нуля»!

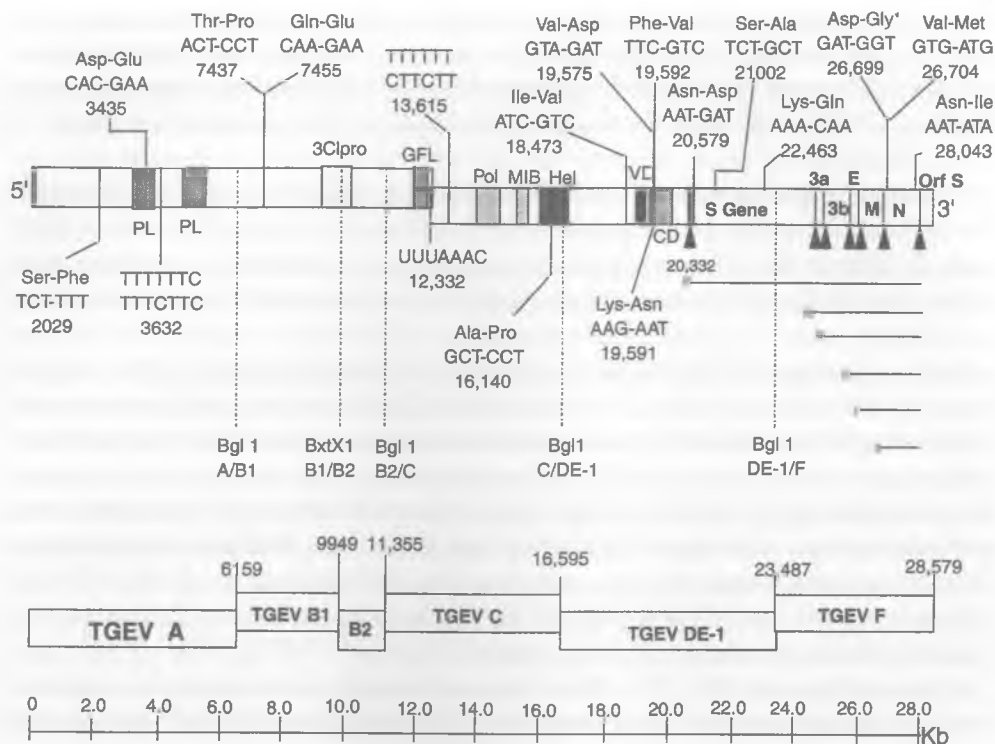


Рисунок 1.9 – Общая схема сборки шести клонов кДНК (TGEV A–TGEV F) TGEV в полноразмерную инфекционную кДНК.

Вирус, полученный из бляшек, эффективно реплицировался и проявлял сходную морфологию бляшек в перmissive клеточных линиях. Цифровые обозначения соответствуют положению нуклеотидов в геноме вируса. Сокращения: BglI и BstX1 – рестрикционные энеонуклеазы, формировавшие «липкие концы», по которым шло соединение клонов кДНК; PL – папаин-подобная протеаза; GFL – домен, подобный фактору роста; Pol – полимеразный мотив; MIB – металл-связывающий мотив (metal-binding motif); Hel – мотив геликазы; VD – варибельный домен; CD – консервативный домен; ↑ – межгенные начала (intergenic starts). Подробности в статье *B. Yount et al. (2000)*

рому они могут приобрести способность сменить «хозяина», т. е. передаваться от животного к человеку, и затем распространяться от человека к человеку (*de Haan C. et al., 2005*)<sup>22</sup>.

<sup>22</sup> Юрий Дейгин обратил внимание на то, что имя Ши Чжэнли появилось впервые в этой статье. Видимо, в 2005 г. она стажировалась под руководством Питера Ротгера в Утрехте (Faculty of Veterinary Medicine and Institute of Biomembranes, Utrecht University, The Netherlands). Этот институт был указан в качестве её аффилиации.

Исследователи *Follis K.E. et al. (2006)* из University of Montana (Missoula, USA) обратили внимание на отсутствие у S-белка SARS-CoV сайта расщепления фурином и фуриноподобными клеточными протеазами, что приводило к его неполному расщеплению при взаимодействии с рецептором, а следовательно, к неиспользованию всего патогенного потенциала вируса. Эта находка противоречила существовавшим тогда представлениям об особой роли протеолитического созревания в структуре и функции других гликопротеинов I класса, входящих в оболочки вирусов. Расщепление S-белка клеточными протеазами требуется для обеспечения потенциала слияния гликопротеинов оболочки ретровирусов, ортомиксовирусов, парамиксовирусов, филовирусов, аренавирусов и многих коронавирусов (MHV, коронавирусы птиц, CoV OC43), так как исходно они синтезируются как неактивные предшественники. Протеолитическое расщепление им необходимо для созревания и полной функциональной активности. После последующей активации созревшего гликопротеина оболочки класса I за счет связывания с рецептором и/или низкого эндосомального pH эти комплексы претерпевают глубокую структурную реорганизацию с образованием в конечном итоге высокостабильных структур типа шпилек, способствующих эффективному слиянию вирусной и клеточной мембран (*Eckert D.M., Kim P.S., 2001*).

С помощью алгоритма MAXHOM, использованного для выравнивания последовательностей предполагаемой области соединения S1–S2 S-гликопротеина коронавирусов, *K. E. Follis et al. (2006)* обнаружили остатки фуринового сайта в гликопротеинах SARS-CoV, CoV 229E и NL63, исчезнувших в результате спонтанных делеций. О некогда существовавшем сайте, чувствительном к протеазе, сигнализировал единственный аргинин (R) в положении 667 S-гликопротеина SARS-CoV. Введение синтетической последовательности распознавания фурина SLLR в R667, т.е. в предполагаемую область соединения S1–S2, сделало возможным эффективное расщепление S-гликопротеина с образованием дискретных субъединиц S1 и S2 и заметно увеличило способность комплекса шипов опосредовать слияние клеток, т.е. формировать синтиций.

Отсутствие фуринового сайта у SARS-CoV, и без него приводящего к летальному исходу почти каждого десятого заболевшего атипичной пневмонией, вызвало интерес у японских исследователей. *Watanabe R. et al. (2008)* из National Institute of Infectious Diseases (Tokyo, Japan) ввели фурин-подобную последовательность расщепления в S-белок в аминокислотах с 798 по 801 и обнаружили, что S-белок теперь расщеплялся при экспрессии на клеточной поверхности и индуцировал слияние клеток без обработки трипсином. Кроме того, ими было обнаружено, что псевдотипированный вирус, несущий расщепленный S-белок, заражает клетки в присутствии лизосомотропного агента, а также ингибитора протеазы, оба из которых обычно блокируют проникновение SARS-CoV в клетку через эндосомы. Результаты *Watanabe R. et al. (2008)*

показали, что вставка фуринового сайта в S-белок SARS-CoV позволяет вирусу проникать в клетку непосредственно с ее поверхности.

Обнаружение SARS-подобных CoV (SL-CoV), идентичных по геномной организации с SARS-CoV, но отличающихся по связыванию с ACE2, поставило перед исследователями вопрос о том, насколько непреодолим для таких вирусов межвидовой барьер между людьми и летучими мышами. Иными словами, могут ли SARS-подобные CoV животных в результате случайной рекомбинации с геномами других коронавирусов приобрести способность вызывать инфекционный процесс у людей.

Первую попытку ответить на этот вопрос предприняла группа Ши Чжэнли. Для этого на основе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) ими была сконструирована псевдовиральная система с клеточными линиями, экспрессирующими молекулы ACE2 человека, циветты или подковообразной летучей мыши. Псевдовirusы включали полноразмерный S-белок SL-CoV и SARS-CoV и серию S-химер, включающих вставки различных последовательностей S-белка SARS-CoV в основную цепь S-белка SL-CoV. Они показали, что S-белок SL-CoV не может использовать ACE2 разных видов для входа в клетки. S-белок SARS-CoV также не может связывать молекулу ACE2 подковообразной летучей мыши *Rhinolophus pearsonii*. Однако, когда RBD S-белка SL-CoV был заменен на RBD S-белка из SARS-CoV, гибридный S-белок приобретал способность использовать человеческий ACE2 для входа в клетку (хотя и с разной эффективностью для разных конструкций), что означало структурное и функциональное сходство S-белка SL-CoV с S-белком SARS-CoV. Эти результаты предполагают, что хотя SL-CoV, обнаруженные у летучих мышей на момент проведения исследования, вряд ли заразят людей, еще предстоит выяснить, способны ли они использовать другие поверхностные молекулы определенных типов клеток человека. Также возможно, что эти вирусы могут стать инфекционными для человека, если они претерпевают вариацию N-концевой последовательности, например, путем рекомбинации с другими CoV, что, в свою очередь, может привести к продуктивному взаимодействию с ACE2 или другими поверхностными белками на клетках человека (Ren W. et al., 2008).

Группа Ральфа Баррика, в отличие от группы Ши Чжэнли, в исследованиях, посвященных взаимодействию «вирус-рецептор», не использовала псевдотипированные вирусы. Они считали эту систему безопасной, но слишком искусственной. Полученные на ее основе результаты трудно экстраполировать на реальный инфекционный процесс, так как она в принципе не может обеспечить правильную структурную экспрессию гликопротеина S на вирионах. Поэтому, используя методы синтетической биологии и систему обратной генетики (рассмотрены выше на примере конструирования TGEV и MHV), они получили серию изогенных штаммов, соответствующих штаммам, обнаруженным у пальмовых циветт и енотовидных собак, а также изолятов, охватывающих раннюю,

среднюю и позднюю фазы эпидемии SARS-CoV. Синтезированные ими в условиях *in vitro* рекомбинантные вирусы эффективно реплицировались в культуре клеток и демонстрировали различную чувствительность к нейтрализации антителами. Человеческие, но не зоонозные варианты вирусов эффективно реплицировались в культурах эпителиаля *дыхательных путей человека*, подтверждая более ранние гипотезы о том, что зоонозные изоляты менее патогенны для человека, но могут развиваться в высокопатогенные штаммы. Все искусственные вирусы в перmissive линиях клеток размножались эффективно. Тяжелое поражение легких, проявляющееся диффузным альвеолярным повреждением, образованием гиалиновой мембраны, альвеолитом и смертью, было отмечено у 12-месячных мышей, зараженных интраназально штаммом пальмовой циветты HC/SZ/61/03, или вариантом SARS-CoV GZ02, выделенного во время ранней фазы эпидемии. Родственные линии штаммов SARS-CoV средней и поздней стадии эпидемии или выделенные от енотовидных собак поражений легких не вызывали (Rockx B. et al., 2007).

Этой же группой был синтезирован SARS-подобный CoV размером 29,7 т.п.н. (Bat-SCoV), вероятный, как они тогда считали, предшественник эпидемического SARS-CoV. К началу их исследования были идентифицированы четыре Bat-SCoV (HKU3-1, HKU3-2, HKU3-3 и RP3), но ни один из них не был выделен в культуре. Инфекционность этих вирусов была гипотетической, поскольку последовательности их геномной РНК были получены путем ОТ-ПЦР секвенирования образцов генетического материала вирусов из фекалий или ректальных мазков летучих мышей. Для синтеза последовательности ранее не существовавшего вируса группой Ральфа Барика использовано *консенсусное проектирование*. Исследователи по четырем последовательностям Bat-SCoV, взятым из базы GenBank (номер доступа FJ211859), спроектировали консенсусную последовательность коронавируса и «разбили» ее на фрагменты кДНК с точками соединения, точно согласованными с существующей системой обратной генетики SARS-CoV. У вируса была произведена замена домена связывания рецептора Bat-SCoV Spike (RBD) на SARS-CoV RBD (Bat-SRBD). Были использованы определенные и функциональные 5'-UTR SARS-CoV и регуляторные последовательности транскрипции, поскольку 5'-UTR Bat-SCoV оказались неполными. Синтезированные фрагменты геномной кДНК вставили в плазмидные векторы и собрали в полноразмерную кДНК. Ее транскрибировали в условиях *in vitro* с получением РНК коронавируса, получившего обозначение Bat-SRBD. Он приобрел способность инфицировать культуру клеток мышей (Becker M.M. et al., 2008).

Видимо, пришло время для объединения усилий обеих групп. В их совместной работе, имеющей, по утверждению авторов, цель «предсказать и подготовиться к будущим возникающим вирусам», методом обратной генетики был создан новый вирус – SHC014-MA15, способный к репликации в дыхатель-

ных путях человека и животных. Для этого в нуклеотидную последовательность субъединицы S1, циркулирующего среди летучих мышей коронавируса SHC014 – ближайшего «родственника» SARS-CoV, и не проявившего себя в качестве патогена для людей из-за различия по 14 аминокислотным остаткам в участке шипа, связывающегося с ACE2 человека, были внесены точечные изменения<sup>23</sup>. Исследователи заменили нуклеотидную последовательность гена, кодирующего субъединицу S1 у SHC014, на аналогичную от SARS-CoV. Остальные гены, т.е. те, которые определяют формирование транскрипционного комплекса вирусной репликации и сборку его частиц в клетке, изменениям не подвергались<sup>24</sup>. Новый химерный SARS-подобный коронавирус получил обозначение SHC014-MA15. Подобно SARS для инфицирования клеток легочного эпителия человека, циветты и летучей мыши, он может использовать ACE2 в качестве рецептора-мишени или его ортологи и реплицироваться в них до высоких титров, сравнимых с таковыми у природного штамма SARS-CoV Urbani, оставаясь по остальным генам прежним SHC014. Эксперименты в условиях *in vivo* продемонстрировали репликацию химерного вируса в легких модельных мышей с выраженным патологическим процессом (рисунок 1.10)<sup>25</sup>.

Но на общей способности субъединиц S1 узнавать ACE2-рецептор человека сходство обоих вирусов закончилось<sup>26</sup>, проявился собственный патогенный

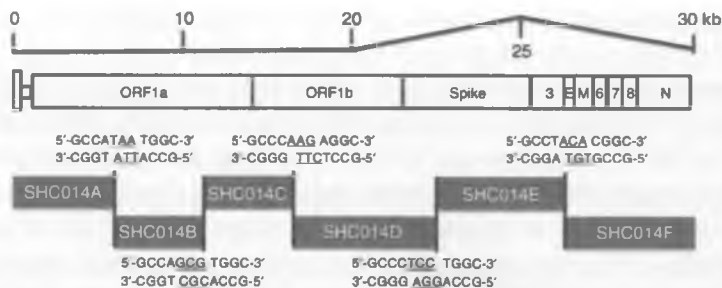
<sup>23</sup> См. в работе *T. Sheahan et al. (2008)*.

<sup>24</sup> Работы проводились в условиях уровня биобезопасности BSL3. Применяется для работы с микроорганизмами, которые могут вызвать потенциально смертельные заболевания при вдыхании аэрозоля. Более подробно об уровнях биобезопасности см. [https://en.wikipedia.org/wiki/Biosafety\\_level#Biosafety\\_level\\_3](https://en.wikipedia.org/wiki/Biosafety_level#Biosafety_level_3) (дата обращения: 04.03.2020).

<sup>25</sup> Работа в конце 2015 г. вызвала дебаты по поводу безопасности описанных экспериментов. Саймон Уэйн-Хобсон (Simon Wain-Hobson), вирусолог из Института Пастера в Париже (Pasteur Institute in Paris), ответил, что исследователи создали новый вирус, который «замечательно хорошо растет» в клетках человека. «Если вирус вырвется, никто не сможет предсказать траекторию». См. <https://www.nature.com/news/engineered-bat-virus-stirs-debate-over-risky-research-1.18787> (дата обращения: 01.03.2020). Еще менее надежно можно «предсказать траекторию», если не проводить такие эксперименты. Однако участие китайского вирусологического центра в Ухани в этих исследованиях породило в США конспирологическую теорию, что SARS-CoV-2 создан китайскими учеными и распространился по миру, «вырвавшись» из лаборатории в Ухани. Первый англоязычный твит, в котором изложена эта «теория», был опубликован в американских социальных сетях 20.01.2020 г. См. <https://www.washingtonpost.com/outlook/2020/04/02/yes-russia-spreads-coronavirus-lies-they-were-made-america/> (дата обращения: 02.04.2020).

<sup>26</sup> Более подробно о структуре, функции и эволюции белка S можно прочитать в работе *F. Li (2016)*.





**Рисунок 1.10** – Химерный вирус SHC014-MA15, способный к репликации в дыхательных путях человека и животных, имеющих рецептор ACE2 или его ортологи. Геномные последовательности и аминокислотные последовательности доменов S1 субъединицы шипа, репрезентативных CoV, были загружены из Genbank или Pathosystems Resource Integration Center (PATRIC). Вирусный геном синтезирован в виде шести смежных сегментов кДНК (обозначенных как SHC014A, SHC014B, SHC014C, SHC014D, SHC014E и SHC014F), фланкированных уникальными рестриктазными сайтами BglII, которые обеспечили направленную сборку полноразмерной кДНК. Новая химера оказалась более вирулентной даже в человеческих клетках, чем исходный вирус – SHC014 (Menachery V.D. et al., 2015)

потенциал вируса SHC014, о котором до этих экспериментов не подозревали, например способность преодолевать искусственно созданный иммунитет. Исследователи попытались в условиях *in vitro* определить нейтрализующую эффективность в отношении SHC014-MA15 моноклональных антител (мАТ) широкого защитного спектра (109.8, SHC014-MA15, 230.15 и 227.14)<sup>27</sup>, показавших хороший нейтрализующий эффект против SARS-CoV. Влияние этих антител на репликацию SHC014-MA15 оказалось незначительным, тогда как репликация SARS-CoV Urbani ими подавлялась при относительно низких концентрациях. Только использование высокой концентрации (10 мкг/мл) мАТ 109.8 позволило в условиях *in vitro* достичь 50% нейтрализации SHC014-MA15 (Menachery V.D. et al., 2015).

Чтобы оценить эффективность существующих вакцин в отношении SHC014-MA15, исследователи вакцинировали мышей (Balb/cAnNHsD) кандидатной двойной инактивированной цельной SARS-CoV (DIV)-вакциной. Предыдущая работа показала, что вакцина DIV может защитить мышей от заражения гомологичным вирусом (Bolles M. et al., 2011). Однако вакцинация от SARS-CoV не только не защищала животных от заражения SHC014-MA15, но и утяжеляла течение вызванного им инфекционного процесса<sup>28</sup>. Сыворотка крови, полу-

<sup>27</sup> По уменьшению количества бляшек на клетках Vero E6 после совместного инкубирования мАТ и вируса.

<sup>28</sup> Почему это происходит, рассмотрим в параграфе «Особенности ответа иммунной системы на коронавирусную инфекцию».

ченная от мышей, вакцинированных DIV, не смогла нейтрализовать SHC014-MA15 в условиях *in vitro* (Menachery V.D. et al., 2015).

Попытка изготовить ослабленную живую вакцину на основе HC014-MA15 также оказалась неудачной. Ее использование давало незначительную перекрестную защиту от заражения SARS-CoV, что подтверждало наличие общих консервативных эпитопов, но возникли проблемы с безопасностью вакцинации. В тех дозах, которые обеспечивали некоторый защитный эффект от заражения SARS-CoV, вакцина сама вызывала патологический процесс у экспериментальных животных (Menachery V.D. et al., 2015). В целом эксперименты по получению из заражающего только летучих мышей коронавируса его генетически измененного варианта, представляющего опасность для людей, дали много эпидемиологической науке. Они позволили понять существующий в природе механизм межвидового «прыжка» коронавирусов от летучих мышей к людям. Пришлось избавиться и от иллюзии, что распространение в человеческих популяциях новых видов коронавирусов, образующихся в результате рекомбинаций, может быть сдержано вакцинами, созданными в отношении уже циркулирующих в природе<sup>29</sup>.

Поиски подходов к конструированию синтетических CoV все чаще выводят исследователей на вирусные химеры, не контролируемые вакцинацией. С таким явлением столкнулись исследователи Icahn School of Medicine at Mount Sinai (New York, NY), создавшие на основе адаптированного к мышам SARS-CoV Urbani и S-белка вируса китайских подковоносцев WIV1-CoV химерный вирус WIV1-MA15, у которого S-белок SARS-CoV был заменен на аналогичный из WIV1-CoV. Оказалось, что вакцинация двумя разными инактивированными вакцинами на основе SARS-CoV не смогла обеспечить защиту иммунизированных мышей от WIV1-MA15 (Menachery V. et al., 2016).

<sup>29</sup> Интересен и состав исследовательских организаций: *Departments of Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC (CIIA); Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill (NC); National Center for Toxicological Research, Food and Drug Administration, Jefferson (AR); Department of Cell Biology and Physiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill (NC); Marsico Lung Institute/Cystic Fibrosis Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill (NC); Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Switzerland Institute of Microbiology, ETH Zurich (Zurich); Department of Cancer Immunology and AIDS, Dana-Farber Cancer Institute (USA); Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston (MA); Key Laboratory of Special Pathogens and Biosafety, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences (KHP)*. Клетки Vero E6, использованные для конструирования химерного вируса SHC014-CoV, получены из USAMRIID (U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick (MD)). В конце списка авторов – *Zhengli-Li Shi* и *Ralph S Baric* – основатели китайской и американской школ по созданию коронавирусных химер.

Германские исследователи *T.T.N. Thao et al. (2020)* предложили платформу для сборки крупных геномов вирусов, альтернативную платформе Ральфа Барика. Их платформа использует для создания синтетических РНК-вирусов дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. Субгеномные фрагменты вирусов были ими созданы с использованием вирусных изолятов, клонированной вирусной ДНК, клинических образцов, или синтетической ДНК, а затем эти фрагменты были повторно собраны в один геном в *S. cerevisiae* с использованием технологии рекомбинационного клонирования, ассоциированного с трансформацией (transformation-associated recombination cloning, TAR), позволяющей сохранить полученный рекомбинант в качестве искусственной хромосомы в дрожжах (*Kouprina N. et al., 2008*). Затем с помощью РНК-полимеразы Т7 получали инфекционную РНК репликационно-способного вируса. Первоначально эта технология отработывалась на МНВ А59 (рисунок 1.11).

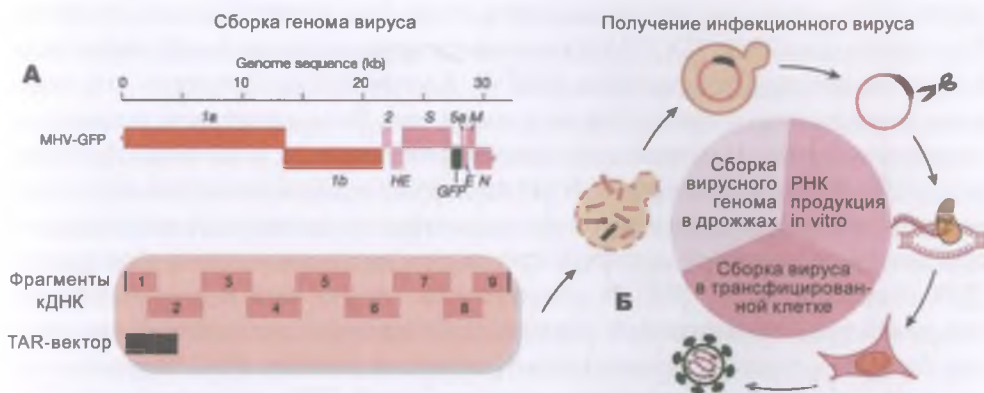


Рисунок 1.11 – Схема создания синтетического инфекционного коронавируса с помощью технологии TAR.

**А.** Вирусную РНК получали из клеток 17С1-1 мыши, инфицированной МНВ-ГФР, и использовали для амплификации с помощью ОТ-ПЦР перекрывающихся фрагментов ДНК, охватывающих геном МНВ-ГФР от 2024 до 29672 нуклеотида. Фрагменты ДНК, содержащие 5' и 3'-концы, были клонированы на вирус осповакцины, амплифицированы с помощью ПЦР. **Б.** Все фрагменты ДНК были одновременно трансформированы в *S. cerevisiae* (штамм VL6-48N). Трансформированные фрагменты кДНК собирали путем гомологичной рекомбинации в дрожжах для создания искусственной хромосомы (yeast artificial chromosome, YAC), которая содержит полную последовательность вирусной кДНК. Производство инфекционной кэпированной вирусной РНК в условиях *in vitro* начинается с выделения YAC с последующей линейризацией плазмиды, чтобы обеспечить матрицу кДНК для транскрипции на основе РНК-полимеразы Т7. Получение инфекционного вируса инициируется электропорацией клеток ВНК-МНВ-Н, после чего производство и амплификация вируса осуществляются путем культивирования вируса в перmissive линиях клеток. Подробное описание технологии см. у *T.T.N. Thao et al. (2020)*

Для оценки возможности применения платформы синтетической геномики к другим коронавирусам исследователи воссоздали MERS-CoV из восьми перекрывающихся фрагментов кДНК. В результате были получены рекомбинантные (r) MERS-CoV и rMERS-CoV-GFP. Этим экспериментом они показали, что платформа синтетической геномики подходит для генетической модификации генома коронавируса. Синтетический rMERS-CoV-GFP уникален тем, что содержал вставку гена зеленого флюоресцирующего протеина (green fluorescent protein, GFP), состоящего из 238 аминокислот и ММ 27 кД. Клоны синтетических вирусов были пассированы 15–17 раз, и секвенирование показало, что полученные геномы могут стабильно сохраняться в процессе пассажей.

Далее они клонировали несколько других коронавирусов: HCoV-229E2, HCoV-NKU1 (GenBank: NC\_006577), MERS-CoV-Riyadh-1734-2015 (GenBank: MN481979) и вирусов других семейств, таких как вирус ZIKA из семейства Flaviviridae (GenBank: KX377337) и респираторно-синцитиальный вирус человека из семейства Pneumoviridae (hRSV). Клонирование этих вирусных геномов с помощью технологии TAR во всех случаях было успешным, независимо от источника вируса, матрицы нуклеиновой кислоты или количества фрагментов кДНК. Клонирование hRSV-B осуществлено вообще без какой-либо предварительной информации о генотипе вируса непосредственно из клинического образца (носоглоточный аспират) из четырех перекрывающихся фрагментов ДНК (GenBank: MT107528). В совокупности эти результаты демонстрируют, что платформа синтетической геномики обеспечивает технический прогресс для быстрого создания молекулярных клонов различных РНК-вирусов с использованием вирусных изолятов, клонированной ДНК, синтетической ДНК или клинических образцов в качестве исходного материала.

Начавшиеся вспышки COVID-19 привлекли внимание исследователей к SARS-CoV-2. Для реконструкции вируса были использованы последовательности его генома, опубликованные 10–11 января 2020 г. Вирус собрали из 12 перекрывающихся фрагментов кДНК. Работа шла быстро. Инфицирующий перmissive линии клеток (т. е. инфекционный) вариант вируса получен 12 февраля, а пандемия объявлена 11 марта 2020 г. Параллельно они синтезировали клон SARS-CoV-2, экспрессирующий GFP. Ген GFP был вставлен в рамку ORF7a, заменив нуклеотиды 40–282. Используя платформу TAR, исследователи смогли спроектировать и создать реплицирующиеся в перmissive линиях клеток клоны SARS-CoV-2 всего через неделю после получения синтетических фрагментов ДНК. Разработанная технология TAR позволяет в реальном времени создавать во время вспышки и функционально характеризовать любые варианты РНК-вирусов.

В последние годы в эксперименты по созданию коронавирусных химер стали вовлекаться коронавирусы сельскохозяйственных животных. Например,

введением фуринового сайта в S-белок вируса бронхита кур, вызывающего у молодняка поражение органов дыхания, репродуктивных органов и нефро-зонефритный синдром, была переключена его тропность с клеток легочного эпителия на клетки ЦНС. Клиника болезни изменилась – вместо нефрита или трахеита он вызывал тяжелый энцефалит, о котором ранее при вирусном бронхите кур никогда не сообщалось (*Cheng J. et al., 2019*). А есть еще корона-вирус крупного рогатого скота (BCoV) – вызывает респираторную инфекцию и диарею у крупного рогатого скота; вирус трансмиссивного гастроэнтерита (TGEV) и вирус эпидемической диареи свиней (PEDV) – вызывают диарею у свиней; вирус гемагглютинирующего энцефаломиелита (PHEV) – вызывает у свиней рвоту и истощение. Простор для безответственных экспериментов в мировом животноводстве огромен.

Опыт противодействия пандемии COVID-19, накопленный за 2020 г. и за первую половину 2021 г., показал, что проводимые в течение двух предыдущих десятилетий эксперименты по конструированию коронавирусных «хи-мер», хоть и прикрывались благородными идеями предотвращения появления из зооозного резервуара коронавирусов, поражающих людей, или создания некой вакцины и т. п., по сути ничего не дали для улучшения нашей готовности к коронавирусным пандемиям. SARS-CoV-2 появился неизвестно откуда. Вакцины и антикоронавирусные препараты с началом пандемии создавались больше путем панической импровизации, чем на основе научных заделов, накопленных ранее.

Нельзя не заметить и то, что эксперименты с коронавирусными шипами и другими *структурными белками* вируса к началу текущего десятилетия уже достигли предела в своем развитии, они стали повторяться<sup>30</sup>. И тому есть серьезные причины. У каждого типа вирусной архитектуры существуют свои структурные ограничения и предел вариации формы, размера или конфигурации вирусной частицы, которые могут быть реализованы с помощью определенного набора структурных белков и их модификаций. Когда этот допуск превышен, результат конструирования вирусной частицы становится неопределенным, процесс ее сборки начинает делать ошибки, и тут уже вирусу не до «межвидового прыжка» при любых шипах. К тому же все «химеры» создавались по известному шаблону, т. е. по нуклеотидным последовательностям реально существующих вирусов и их отдельных генов, пусть даже принадлежащих разным видам. Их просто меняли местами и подгоняли аминокислотные последовательности шипа под более плотный контакт с рецептором клетки-мишени, увеличивали процессивность шиповидного белка (т. е. добавляли сайт для расщепления фурином или другой протеазой). Следующим, но, видимо, промежуточным, этапом перехода к полностью синтетическим коронавирусам, ког-

<sup>30</sup> См. работы *V. Menachery et al. (2015)* и *V. Menachery et al. (2016)*.

да «шаблоны» и «консенсусное проектирование» для конструирования химер уже не потребуются, а вирус будет конструироваться компьютером с «нуля» под конкретные задачи, мы обнаружим *этап поднастройки неструктурных белков*, участвующих в проникновении вируса в эндосомы клетки (например, повышением стабильности белка, участвующего в проникновении вируса в эндосомы клетки путем замены неполярных аминокислот полярными), усилению репликации вируса в конкретных клетках (например, путем транскрипционного таргетинга, т.е. замены промоторных областей генов вируса на тканеспецифичные), проникновению в другие среды организма и др.

### Взаимодействие с геномом человека

Геном человека на 42% состоит из эндогенных ретровирусов и ретроэлементов, кодирующих обратную транскриптазу<sup>31</sup> (*Ostertag E.M., Kazazian H., 2001*). Их активность в геноме человека нам незаметна из-за того, что она протекает в другом временном масштабе, чем время, ощущаемое человеком<sup>32</sup>. Ее следствием являются как патология, которую мы обычно не считаем инфекционной (рак молочной железы, гемофилия А и В типов, мышечная дистрофия, болезнь Хантингтона и др.), так и утяжеление течения инфекционных процессов, вызванных заражением другими патогенами. Возбудители, вызвавшие инфекционный процесс, сами могут инициировать активность эндогенных ретроэлементов, превращая инфекционный процесс в многокомпонентный. Например, в клеточных линиях, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/33 или вирусом герпеса первого типа, удавалось достичь aberrантной экспрессии эндогенных ретровирусов семейства W (*Nellaker C. et al., 2006*).

Аналогичное явление установлено при тяжелом инфекционном процессе, вызванном SARS-CoV-2<sup>33</sup>. Химерные ДНК-транскрипты РНК SARS-CoV-2 обнаружены интегрированными с геномом клеток тканей легких, сердца, мозга, желудка, изолированных от пациентов с COVID-19. Источником обратной транскриптазы и запуска процесса ретроинтеграции послужили ретроэлементы

<sup>31</sup> Они увеличивают количество своих копий в геноме человека через образование РНК-транскрипта с последующим транскрибированием обратно в ДНК-транскрипт и интеграцией с хромосомой хозяина. Такое возможно благодаря ферменту – обратной транскриптазе, обладающей свойством транскрибировать ДНК в РНК, синтезировать двуцепочечную цепь ДНК на матрице РНК и интегрировать ее в геном человека.

<sup>32</sup> «Молодым» считается эндогенный ретровирус, внедрившийся в геном человека не более миллиона лет назад. Большинство таких вирусов перешли в геном человека от предшествующих видов гоминоидов (*Belshaw R. et al., 2007*).

<sup>33</sup> Интеграции транскриптов генома вируса в геном хозяина, скорее всего, характерно для всех коронавирусов. Для SARS-CoV-2 оно описано первым из-за того, что в данное время этот коронавирус изучается наиболее интенсивно.

ты типа LINE-1. Эндогенная экспрессия LINE-1 человека была индуцирована инфекцией SARS-CoV-2 и цитокинами, выброшенными клетками врожденной иммунной системы в ответ на инфекцию. Образовавшиеся транскрипты состояли из вирусных последовательностей, слитых с клеточной ДНК. Максимальное количество транскриптов обнаружено в клетках жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученного от пациентов с тяжелой формой COVID-19 (69,24%). Их почти не было в лейкоцитомоноцитарном слое крови пациента (англ. blood buffy coat cells) (Zhang L. et al., 2020, 2021).

Большинство картированных химерных ДНК включали последовательности нуклеокапсида (N) SARS-CoV-2. Эта находка согласуется с данными о том, что нуклеокапсидная РНК – наиболее распространенная субгеномная РНК SARS-CoV-2 и, таким образом, наиболее вероятно, что она является первой мишенью для обратной транскрипции и интеграции в геном человека. Установлено, что очищенная РНК SARS-CoV-2 из инфицированных клеток может быть подвергнута обратной транскрипции в условиях *in vitro* лизатами клеток, экспрессирующих обратную транскриптазу LINE-1 или ВИЧ-1. Однако непосредственное влияние интегрированной в геном человека химерной ДНК на течение болезни еще предстоит установить. Авторы статьи считают, что такая особенность инфекции SARS-CoV-2 объясняет, почему пациенты могут продолжать производить вирусную РНК после выздоровления. Поэтому использование ПЦР-тестов для оценки влияния лечения на репликацию вируса и вирусную нагрузку может не отражать эффективность лечения для подавления репликации вируса, поскольку ПЦР может обнаруживать вирусные транскрипты из вирусных последовательностей, стабильно интегрированных в геном, а не репликацию инфекционного вируса. Также они считают, что ретроинтеграция вирусных РНК может вызывать патологический иммунный ответ у пациентов, такой как «цитокиновый шторм» или аутоиммунные реакции. Однако они исключили возможность получения инфекционного вируса из интегрированных субгеномных последовательностей SARS-CoV-2 (Zhang L. et al., 2020, 2021).

Исследования взаимодействия SARS-CoV-2 с геном человека находятся на начальной стадии – установление факта интеграции транскриптов генома вируса и механизма интеграции. Несомненно, что они будут продолжены. Опасность также представляют мутации, вызываемые интеграцией транскриптов SARS-CoV-2 в геном человека, и возможность активизации в ходе инфекционного процесса других ретроэлементов, например эндогенных ретровирусов и ретротранспозонов, способных нарушать или, наоборот, усиливать экспрессию генов вблизи сайта интеграции, вызывать экспрессию белков, обладающих суперантигенной активностью, слияние клеток по типу синцития, воспалительные и аутоиммунные процессы. Также осталось неизвестной продолжительность существования транскриптов SARS-CoV-2 в геноме перенесшего инфекцию человека и возможность их наследования следующими поколениями.

### Молекулярная патология тяжелых коронавирусных инфекций (MERS, SARS и COVID-19)

Инфекционный процесс у человека начинается с *прямого связывания* HCoV с родственным клеточным рецептором на поверхности клетки-мишени. Рецепторы хозяина представляют собой либо углеводы, которые функционируют как «рецепторы прикрепления», либо мембранные белки, функционирующие как «рецепторы входа», таким образом опосредуя белок-углеводные и белок-белковые взаимодействия, соответственно. Сайты связывания вирусных белков представляют собой сильно заряженные участки гликопротеина клеточной мембраны из-за высоких концентраций сиаловой кислоты, N-ацетилглюкозамина или гепарансульфата. Коронавирусы обычно связываются с гликопротеинами с высоким содержанием сиаловой кислоты (*Guruprasad L., 2020*)<sup>34</sup>.

Некоторые HCoV используют мембранные протеолитические ферменты клеточной поверхности в качестве рецепторов, такие как дипептидилпептидаза 4 (DPP4) для MERS-CoV, аминопептидаза N (APN) для HCoV-229E, ACE2 для HCoV-NL63, SARS-CoV, NL 63, SHC014-MA15 и SARS-CoV-2. 9-О-ацетилированную сиаловую кислоту в качестве рецептора используют HCoV-OC43 и HCoV-HKU1. Поскольку спайковый белок SARS-CoV-2 более заряжен, чем спайковый белок SARS, было высказано предположение, что он может связываться с большим количеством рецепторов (*Hassanzadeh K. et al., 2020*) (таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Коронавирусы, опасные для людей; их клеточные рецепторы; способность инфицировать другие клетки\*

Вирус	Рецептор	Год обнаружения / дивергенции	Инфицируемые клетки	Инфекционный процесс
OC43	9-О-ацетилированная сиаловая кислота	Дивергировал от BCoV в 1890 г.	Клетки реснитчатого эпителия дыхательного пути, макрофаги в культуре, нейроны	Инфекция верхних дыхательных путей, инфекция желудочно-кишечного тракта, пневмония
229E	Аминопептидаза N	Расхождение с NL63 в XI в.	Нереснитчатый эпителий дыхательных путей, моноциты человека, нейроны	То же

<sup>34</sup> Подробно о структурных особенностях белков-спайков HCoV и распознавании этими вирусами рецепторов клеток разных биологических видов можно прочитать в работе *L. Guruprasad (2021)*.



NL63	ACE2	Расхождение между 1200 и 1500 гг. Открыт в 2004 г.	Клетки реснитчатого эпителия дыхательного пути	Инфекция верхних и нижних дыхательных путей, связанная с крупом у детей
HKU1	9-О-ацетилированная сиаловая кислота	Открыт в 2005 г.	То же	Инфекция верхних дыхательных путей и пневмония, кишечные симптомы
SARS	ACE2	Появился в 2002 г.	Эпителиальные клетки, реснитчатые клетки, пневмоциты второго типа	Инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, диффузное повреждение альвеол (diffuse alveolar damage, DAD) и респираторный дистресс-синдром (respiratory distress syndrome, ARDS)
MERS	DPP4	Появился в 2012 г.	Эпителиальные клетки дыхательных путей, эпителиальные клетки почек, дендритные клетки	Инфекция нижних дыхательных путей, пневмония, почечная недостаточность
SARS-CoV-2**	ACE2, CD147, TMPRSS2	Обнаружен в конце 2019 г.	Клетки легочного эпителия, клетки Vero E6 и Сасо-II	Инфекция нижних дыхательных путей, пневмония

\* L. E. Gralinski, R.S. Baric (2015); \*\* R. Lu, X. Zhao, J. Li et al. (2020)

Для формирования цепочки зоонозной передачи HCoV от источника (например, среди летучих мышей) к людям необходимо, чтобы рецепторы-мишени у них и у промежуточных хозяев были общими. Клиника болезни зависит от локализации этих рецепторов. Проведенный W. Widagdo et al. (2017) анализ последовательностей DPP4 летучих мышей и исследования инфекции *in vitro* с линиями клеток летучих мышей позволил предположить, что несколько видов летучих мышей чувствительны к заражению MERS- и MERS-like-CoVs благодаря DPP4, имеющемуся и у людей (рисунок 1.12).

Этот рецептор по-разному распределяется в дыхательных путях человека и других восприимчивых домашних животных, включая одногорбых верблюдов. Экспрессия гена DPP4 в носовом эпителии верблюда, ламы и свиньи позволяет развиваться инфекции верхних дыхательных путей у животных при интраназальной инокуляции MERS-CoVs, делая их источником инфекции для людей.

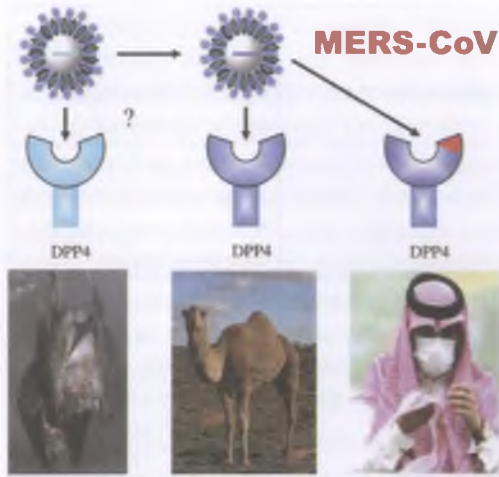


Рисунок 1.12 – Цепочка зоонозной передачи MERS-CoV от источника среди летучих мышей к людям.

Облегчается наличием у летучих мышей, верблюдов и людей сходного рецептора (DPP4), используемого вирусом для проникновения в клетки (*van den Brand J. et al., 2015*)



Рисунок 1.13 – Различное распределение экспрессии DPP4 в слизистой оболочке дыхательных путей и кишечном эпителии летучих мышей, одногорбого верблюда и человека.

У нетопырей и кожанов DPP4 ограниченно обнаруживается в дыхательных путях и в основном экспрессируется в кишечном эпителии. У гамбийских и египетских фруктовых летучих мышей DPP4 обнаружен как в дыхательных путях, так и в кишечном эпителии. У одногорбого верблюда экспрессия DPP4 выражена в верхних дыхательных путях и эпителии тонкой кишки, что делает его распространителем MERS-CoVs воздушно-капельным путем, а также через воду и пищу, загрязненные фекалиями. У человека DPP4 преимущественно экспрессируется в нижних дыхательных путях и эпителии тонкой кишки. Его роль в распространении возбудителя инфекции чаще сводится к фекально-оральной передаче (*Widagdo W. et al., 2017*)

У человека DPP4 экспрессируется исключительно в эпителии нижних дыхательных путей, что приводит к тяжелой острой пневмонии в нижних отделах легких, являющейся основным клиническим исходом инфицирования MERS-CoV, но значение заболевших людей для эпидемического распространения вируса не было однозначно установлено (рисунок 1.13).

Клиническое течение COVID-19 аналогично тому, которое наблюдали во время вспышки SARS в 2002–2003 гг. Более широкое проникновение SARS-CoV-2 в человеческое общество связано с его распространением через бессимптомных или пресимптомных носителей, которые служат основными очагами распространения болезни (*Gandhi M. et al., 2020*).

Заражение человека SARS-CoV-2 в основном приводит к поражению нижних дыхательных путей, вызывая респираторные симптомы от легкой до умеренной степени примерно у 85% пациентов с COVID-19, включая лихорадку, головную боль, усталость, миалгию, сухой кашель и понос. Еще у 15% пациентов наблюдаются умеренно тяжелые формы болезни, проявляющиеся в виде пневмонии с атипичными признаками при рентгенологических исследованиях легких, такими как двусторонние многодолевые уплотнения и помутнения («матовое стекло»). У 5–30% пациентов с COVID-19 вирус вызывает тяжелый респираторный дистресс-синдромом, требующий проведения интенсивных мероприятий по поддержанию жизни, таких как интубация и искусственная вентиляция легких<sup>35</sup>. Риск летального исхода непропорционально выше среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при этом летальность среди таких пациентов близка к 80% (*Guan W.J. et al., 2020; Richardson S. et al., 2020; Baud D. et al., 2020; Huang C. et al., 2020*).

Дети относительно не подвержены заражению SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, вероятно (!), из-за низкого уровня экспрессии рецепторов ACE2 в обонятельной слизистой оболочке (*Patel A.B., Verma A., 2020*). Восприимчивость к SARS-CoV-2 увеличивается с возрастом; дети младше 10 лет примерно вдвое менее восприимчивы к этому вирусу, чем взрослые (*Meyerowitz E. et al., 2020*).

Легочная недостаточность при тяжелых коронавирусных инфекциях развивается как минимум по трем механизмам: через непосредственное *воздействие вируса на дыхательные пути*, приводящее к тяжелой пневмонии, полиорганному коллапсу, включая сердечную недостаточность, гепаторенальный синдром, коагулопатию и тромботическое состояние; *острое повреждение легких (ALI) на фоне антител к S-белку*, вызвавшего инфекцию вируса; и *нейрогенно*, в результате вирусной инвазии в мозг и поражения дыхательного центра.

<sup>35</sup> World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports. Situation report – 192 (2020). Available online at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200730-covid-19-sitrep-192.pdf?sfvrsn=5e52901f\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200730-covid-19-sitrep-192.pdf?sfvrsn=5e52901f_4) (accessed July 30, 2020) (дата обращения: 04.06.2021).

### Возникновение острой дыхательной недостаточности из-за прямого воздействия вируса на дыхательные пути

SARS-CoV и SARS-CoV-2 используют в качестве рецептора проникновения в клетку трансмембранную экзопептидазу ACE2, широко распространенную в тканях человека (рисунок 1.14).

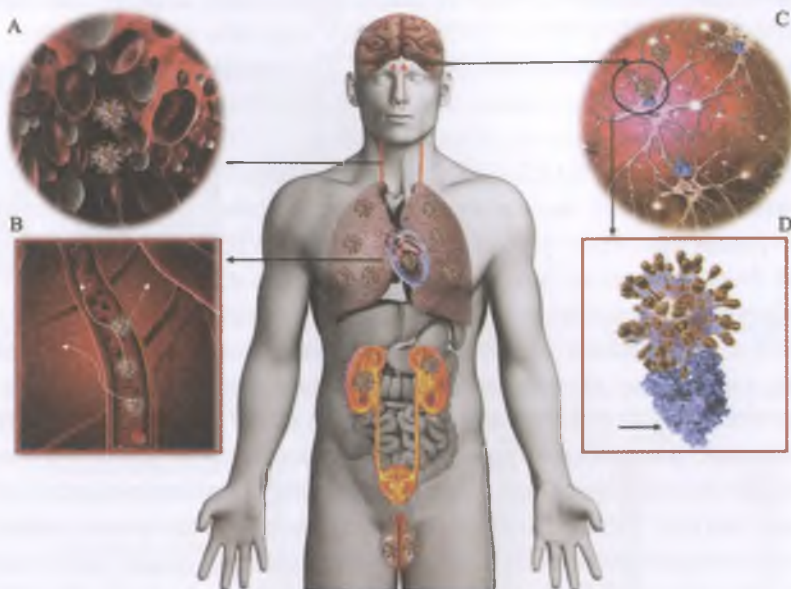


Рисунок 1.14 – Распределение рецепторов ACE2 в тканях человека.

Виремия на начальной стадии инфекции (А), проникновение вируса в кровоток (В). В ЦНС вирусы попадают через рецепторные клетки, расположенные в обонятельном эпителии слизистой оболочки полости носа (С). Вирусы связываются с рецепторами ACE2 (D, обозначены синим цветом) через S-белок (D). Показаны легкие, сердце, почки, кишечник, мозг и яички, которые наиболее интенсивно экспрессируют рецепторы ACE2 и являются мишенями SARS-CoV и SARS-CoV-2 (Baig A. M. et al., 2020)

Дыхательные пути являются основным местом заражения тяжелыми коронавирусными инфекциями. Для запуска инфекционного процесса ключевую роль играет то, что ACE2 локализован в носовых ходах человека, мерцательных клетках бронхиального эпителия и в небольшой популяции хорошо дифференцированных альвеолярных клеток (пневмоцитов) типа II (AT2). S-белок MERS-CoV демонстрирует очень небольшую гомологию с гомологией SARS-CoV в домене RBD (PHK-связывающий домен, RNA-Binding Domain) из-за различий в мишенях связывания их S-белков (для MERS-CoV – белок DPP4). Штаммы SARS-CoV, выделенные от разных хозяев, различаются по сродству к связыванию с ACE2 человека и, следовательно, по их инфекционности для

него. Эпидемические штаммы обычно обладают высоким сродством к человеческому ACE2, и, следовательно, они обладают потенциалом для эффективной передачи между людьми (*Kuba K. et al., 2014; Zhao Y. et al., 2020*).

Для тех SARS-CoVs, для которых не установлена способность использовать ACE2 в качестве рецептора для проникновения в клетку, не установлена и патогенность для человека (*Fan Y. et al., 2019*). Так же, как и SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 вызывает острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome, ARDS) и острую легочную недостаточность (acute respiratory failure, ARF), являющиеся основной причиной смерти пациентов (*Chen N. et al., 2020*).

Непосредственное воздействие вируса на дыхательные пути происходит через альвеолы легких, где осуществляется газообмен. Стенки альвеолы формируются пневмоцитами типа I и типа II и альвеолярными макрофагами. *Пневмоциты типа I (AT1)* покрывают 95% площади альвеолярной поверхности и обеспечивают газообмен с кровью в капиллярах легкого. *Пневмоциты типа II (AT2)* – предшественники пневмоцитов типа I, секретируют в альвеолярное пространство легочный сурфактант (pulmonary surfactant) – смесь липидов, фосфолипидов и белков, выстилающая легочные альвеолы изнутри (то есть находящиеся на границе «воздух–жидкость»). Фосфолипидный компонент сурфактанта – дипальмитоилфосфатидилхолин (dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC), снижает поверхностное натяжение, а белковый компонент – белок сурфактанта А (surfactant protein A, SP-A), белок сурфактанта В (surfactant protein B, SP-B) и белок сурфактанта С (surfactant protein C, SP-C), регулируют гомеостаз и метаболизм сурфактантов и способствуют поддержанию иммунологического гомеостаза в легких, ослабляя как инфекцию, так и воспаление. За счет снижения поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, легочный сурфактант препятствует слипанию стенок альвеол при дыхании (*Gralinski L.E. et al., 2015; Kanduca D., Shoenfeldb Y., 2020*).

SARS-CoV и SARS-CoV-2, инфицировав пневмоциты I и II типов, вызывают десквамацию (отслоение) пневмоцитов в альвеолах, способствуя альвеолярной дисфункции, отеку и кровотечению, нарушающих газообмен в альвеолах и приводящих к дыхательной недостаточности. Одновременно происходит снижение уровня сурфактанта в тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, ее поверхностное натяжение увеличивается. Соответственно, способность легких расширяться и сжиматься во время нормального акта дыхания снижается. Этот процесс может привести к коллапсу легких во время выдоха. По мере заполнения альвеол жидкостью нарастает дыхательная недостаточность. Смертельный исход наступает при нарушении целостности альвеолярной мембраны, что приводит к накоплению жидких экссудатов в альвеолярных пространствах, механическая вентиляция легких оказывается бесполезной (*Gralinski L.E. et al., 2015*).

В легких в результате прямого инфицирования происходит почти полное разрушение ACE2-положительного эндотелия и пневмоцитов второго типа (*Gralinski L.E. et al., 2015*).

Вирусная нагрузка в дыхательных путях при COVID-19 достигает пика на 5–6 сутки после появления симптомов ( $10^4$ – $10^7$  копий/мл). Пациенты старше 65 лет обычно имеют более высокую вирусную нагрузку, сохраняющуюся до 14 суток, и у них может развиваться тяжелое острое повреждение легких, требующее госпитализации в отделение интенсивной терапии, с неблагоприятным исходом. Напротив, у большинства молодых пациентов вирусная нагрузка намного ниже, которая не определяется в течение 1 недели после начала заболевания (*Ji H-L et al., 2020*).

Воспалительные процессы в легких усугубляет индукция SARS-CoVs интенсивного цитокинового ответа. Провоспалительные цитокины и хемокины,



**Рисунок 1.15** – Острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) при тяжелых коронавирусных инфекциях.

**А.** Пневмоциты типа I и типа II образуют альвеолярные стенки, в альвеолярном пространстве присутствуют альвеолярные макрофаги и легочные поверхностно-активные вещества (сурфактанты). Развитие инфекции в нижних отделах легких приводит к скоплению жидкости в бронхиолах, что разрушает защитные поверхностно-активные покрытия, обычно выделяемые пневмоцитами II типа. Это приводит к нестабильности альвеол и отслоению эндотелиальных клеток. Кроме того, ARDS вызывает гиперактивный иммунный ответ, локализацию нейтрофилов и увеличение высвобождения цитокинов, что приводит к накоплению активных форм кислорода, клеточного детрита и протеаз. Отек возникает в результате накопления белка в интерстициальном пространстве и сужения сосудов за счет активации тромбоцитов, что еще больше снижает способность обмена кислородом.

**Б.** В острой фазе инфекции SARS-CoV пневмоциты типа I и типа II инфицируются и выделяют воспалительные цитокины, тогда как уровни сурфактанта снижаются.

**В.** Во время поздней стадии инфекционного процесса на фоне снижения титров вируса нарастает повреждение паренхимы легких, развивается отек легких и в альвеолах формируются гиалиновые мембраны, нарастает дыхательная недостаточность (*Gralinski L.E. et al., 2015*)

в том числе IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и CCL2, привлекают воспалительные клетки к месту инфекции. Нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки, наряду с цитокинами, вызывают повреждение тканей легких, включая повышение проницаемости сосудов, стимулирование легочного фиброза, и способствуют инфекционности вируса, продуцируя эластазу, усиливающую протеолитическое расщепление S-белка, что облегчает проникновение вируса в клетки с рецепторами ACE2.

Тяжелые поражения паренхимы легких, в том числе инфильтраты, кровоизлияния, альвеолярный отек и образование гиалиновой мембраны, типичные для экссудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения, появляются на 4–7 сутки после заражения, когда вирусные нагрузки в паренхиме легких быстро падают (рисунок 1.15) (*Gralinski L.E. et al., 2015*).

Однако совсем вирус из легких не исчезает. Электронно-микроскопические исследования тканей легких больных, умерших во время пандемии COVID-19, позволили обнаружить характерную для частиц SARS-CoV-2 субструктуру в эндотелиальных клетках и в пневмоцитах II типа (рисунок 1.16).

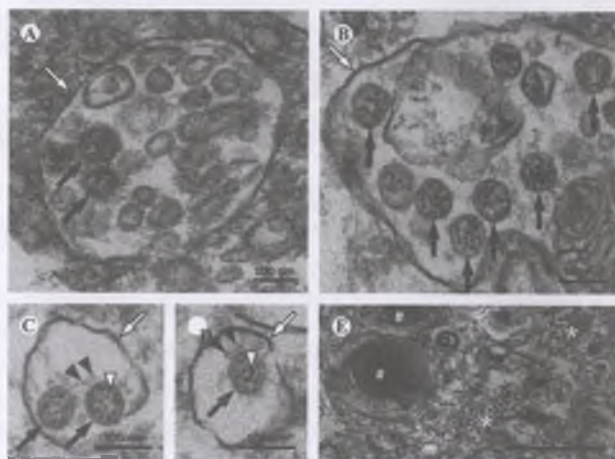


Рисунок 1.16 – Ультраструктурная морфология SARS-CoV-2 в образце легкого пациента, умершего от COVID-19.

**А.** Эндотелиальная клетка. **В** и **Е** – Пневмоцит II типа. На снимках черные стрелки указывают на хорошо сохранившийся коронавирус. **А–D** – Частицы коронавируса обычно расположены внутри мембранных компартментов (белые стрелки). **С–D** – Гетерогенная, электронно-плотная, частично зернистая внутренняя часть клетки с рибонуклеопротеином (белые стрелки). **С–D** – Оболочки коронавируса хорошо разделены, а некоторые частицы имеют тонкие выступы на поверхности (например, шипы; черные стрелки). **Е** – В пневмоците II типа пластинчатые тела обозначены символом #, а компартменты с многочисленными частицами коронавируса обозначены символом \*.

ОТ-ПЦР этого образца легкого выявила высокую нагрузку по РНК SARS-CoV-2. Исследование проведено через 30 ч после смерти пациента (*Dittmayer C. et al., 2020*)

В альвеолярных капиллярах формируются тромбы из-за активации комплемента. Гипоксия, индуцированная во время повреждения эндотелиальных клеток, дополнительно усугубляет состояние гиперкоагуляции за счет фактора, индуцируемого гипоксией, понижающей регуляции протеина S и активности других протромботических путей (Magro C. et al., 2020).

Профиброзные гены (pro-fibrotic genes) человека, включая *Tgfb1*, *Ctgf* и *Pdgfa*, а также и многочисленные транскрипты коллагена отвечают повышен-

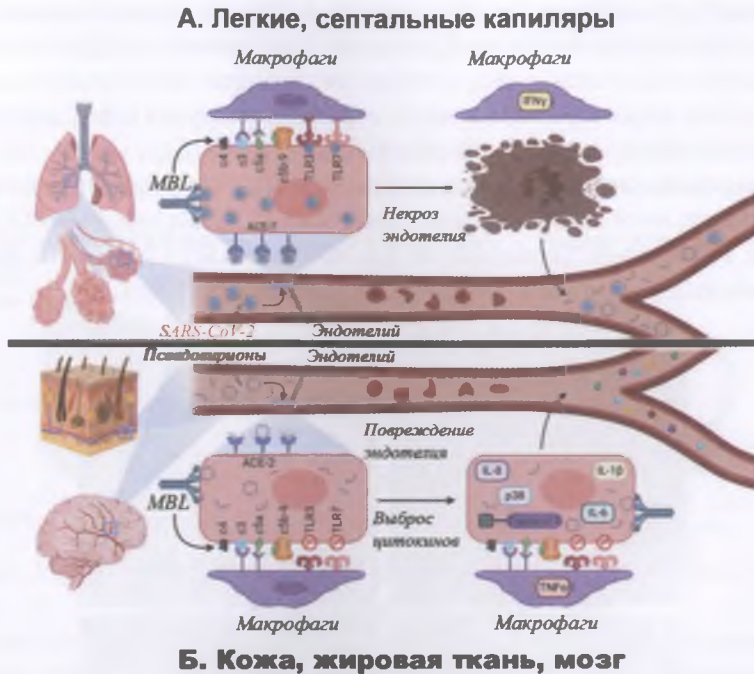


Рисунок 1.17 – Различные механизмы тяжелого течения атипичной пневмонии и COVID-19 из-за прямого воздействия коронавирусов на дыхательные пути.

А. При развитии инфекционного процесса в легких. Инфекционный вирус в большом количестве копий обнаруживают только в капиллярах/макрофагах альвеолярных перегородок. Б. При развитии системного сосудистого поражения, как следствия пневмонии, сопровождающегося либо тромбами в крупных сосудах, либо повреждением/некрозом эндотелиальных клеток, дупликацией базальной мембраны (basement membrane duplication), периваскулярным отеком и микротромбами в микрососудах; последние наиболее заметны в коже, головном мозге и печени. Псевдовироионы накапливаются там, где они эндоцитируются эндотелием с ACE2 (кожа, головной мозг и печень). Ответ хозяина проявляется активацией комплемента как для инфекционного вируса, так и для псевдовироионов. Однако стимуляция выработки цитокинов, включая IL6, IL8, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и p38, а также экспрессия каспазы-3 экспериментально показана только для псевдовироионов. По С. Magro et al. (2021)



ной экспрессией на вторжение вируса и накоплением экссудата, кровоизлияний и фибрина в альвеолярном пространстве. Активация каскада коагуляции приводит к накоплению сгустков фибрина в альвеолах – *характерная особенность инфекции SARS-CoV*. Они ограничивают обмен кислорода в альвеолах и ставят под угрозу выживание пациента. Экспрессия генов коллагена также увеличивается после заражения SARS-CoV. Накопление коллагена, фибрина и фибриновых сгустков в альвеолах способствует развитию фиброзного легкого, одновременно стимулируя инфицированного хозяина активировать фибринолитические пути. Нарушение регуляции этих коагуляционных/антикоагулянтных каскадов приводит к ухудшению состояния больного и к его смерти (*Fehrenbach H., 2001; Chambers R.C. & Scotton C.J., 2012; Gralinski L.E. et al., 2015*).

Гибель внутрилегочных SARS-CoV и SARS-CoV-2 высвобождает *псевдовирсоны* (агломераты белков шипа, оболочки и мембраны), диссоциированные от вирусной РНК. Циркулирующие псевдовирсоны, как и сам вирус, способны прикрепляться к эндотелию сосудов с рецептором ACE2 через спайковый белок. Экспериментально подтверждено, что микрососудистые русла с наибольшим количеством рецепторов ACE2 в эндотелии включают, помимо легких, более глубокие сосуды кожи/жировую клетчатку, мозг, тестикулы и печень. Эндотелированный спайковый гликопротеин, даже в отсутствие вирусной РНК, способен вызывать гибель клеток, опосредованную каспазой-3, активацию комплемента, которая может привести к состоянию гиперкоагуляции и увеличению количества цитокинов/белков, связанных с тяжелой формой COVID-19, включая TNF $\alpha$ , IL6, IL8, IL1 $\beta$  и p38 (рисунки 1.17).

### **Острое повреждение легких на фоне антител к S-белку вируса, вызвавшего инфекцию**

Хотя многое известно о терминальной фазе пневмоний, вызванных опасными коронавирусами, мало что известно о механизмах острого развития пневмонии. В экспериментах на макаках, опубликованных *Liu L. et al. (2019)* за год до объявления пандемии COVID-19, показано, что антиспайковый IgG, появившийся у макак после вакцинации или пассивной иммунизации (т.е. до заражения), вызывает острое повреждение легких на ранних стадиях инфекции, вызванной SARS-CoV-1, несмотря на заметное снижение титров вируса. При этом ответ макрофагов искажается в сторону рекрутирования и накопления *провоспалительных моноцитов/макрофагов*. Присутствие S-IgG до вирусного клиренса также способствует продукции воспалительных хемокинов – моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP1) и интерлейкина-8 (IL-8). У пациентов, умерших от атипичной пневмонии, обнаружены аналогичные провоспалительные процессы в легких. Их сыворотки усиливали индуцированную SARS-CoV продукцию трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF-beta), MCP1 и IL-8 из человеческих моноцитов (*Liu L. et al., 2019*).

В начале пандемии COVID-19 этот феномен напомнил о себе несоответствием количества серьезных случаев течения болезни и смертей между районами в провинции Хубэй, где начались вспышки этой болезни, другими провинциями Китая и остальным миром. Исследователи пришли к тому, что люди, переносящие болезнь в тяжелой форме, ранее могли быть примированы одним или несколькими предшествующими контактами с коронавирусами близких к SARS-CoV-2 видов. Заболевание у них прошло бессимптомно или было ошибочно принято за ОРЗ, но в крови сохранились S-IgG и/или соответствующие В-клетки памяти. Наличие S-IgG перед заражением SARS-CoV-2 приводили к тяжелому течению COVID-19 из-за развития ADE (*Tetro J.A., 2020*). Более подробно этот иммунологический феномен рассмотрим ниже.

### Нейробиология опасных коронавирусных инфекций

Помимо пневмонии и острого респираторного расстройства, COVID-19 проявляется множеством симптомов, относящихся к поражению ЦНС, включая потерю вкуса и запаха, головные боли, подергивания мышц, судороги, спутанность сознания, нарушение зрения, нейропатические боли, головокружение, нарушение сознания, тошнота и рвота, гемиплегия, атаксия, инсульт и кровоизлияние в мозг (*Rhea E.M. et al., 2021*).

То, что коронавирусы способны проникать в мозг человека и животных, известно уже несколько десятилетий. В тканях мозга человека обнаружены коронавирусы HCoV-OC43 и HCoV-229E, считающиеся возбудителями легких ОРЗ (*Arbour N. et al., 2000*). Вирусы животных, такие как MHV, бычий CoV, и адаптированные к мыши штаммы HCoV-OC43 легко заражают ЦНС мышей, вызывая нейрональные инфекции (*Akashi H. et al., 1981; Jacomy H. et al., 2001; Butler N. et al., 2006*). Уже во время вспышки SARS в 2002–2003 гг. у пациентов был выявлен ряд психических расстройств, включающих тревогу, депрессию, суицидальные мысли и галлюцинации (*Cheng S.K. et al., 2004; Lee D.T.S. et al., 2004*).

В большом когортном исследовании пациентов с COVID-19 (3740 человек разных рас и возрастов) острая энцефалопатия была наиболее частым клинически зафиксированным неврологическим признаком и/или синдромом (1845 пациентов, т.е. 49% от общего их количества). Следующими наиболее частыми неврологическими признаками и/или синдромами были кома и инсульт. Частота комы составила 17% во всей когорте COVID-19, частота инсульта – 3%. Наименее частыми неврологическими признаками или синдромами были менингит и/или энцефалит – 0,1% во всей когорте COVID-19; объединенная оценка 0,5% и миелопатия – 0,2% во всей когорте COVID-19. Наличие любого неврологического симптома или клинически зафиксированного признака или синдрома было связано более высоким риском госпитальной смерти. При острой энцефалопатии риск госпитальной смерти в 5 раз оказался выше после поправки на известные факторы риска, включая возраст (*Sherry H.-Y. et al., 2021*).

У пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, но без признаков респираторных симптомов обнаружено, что такие люди проявляли тревогу, возбуждение, параноидальное поведение, дезорганизованное мышление, слуховые галлюцинации (*Ferrando S.J. et al., 2020*) и могли находиться в состоянии делирия (*Rogers J.P. et al., 2020*).

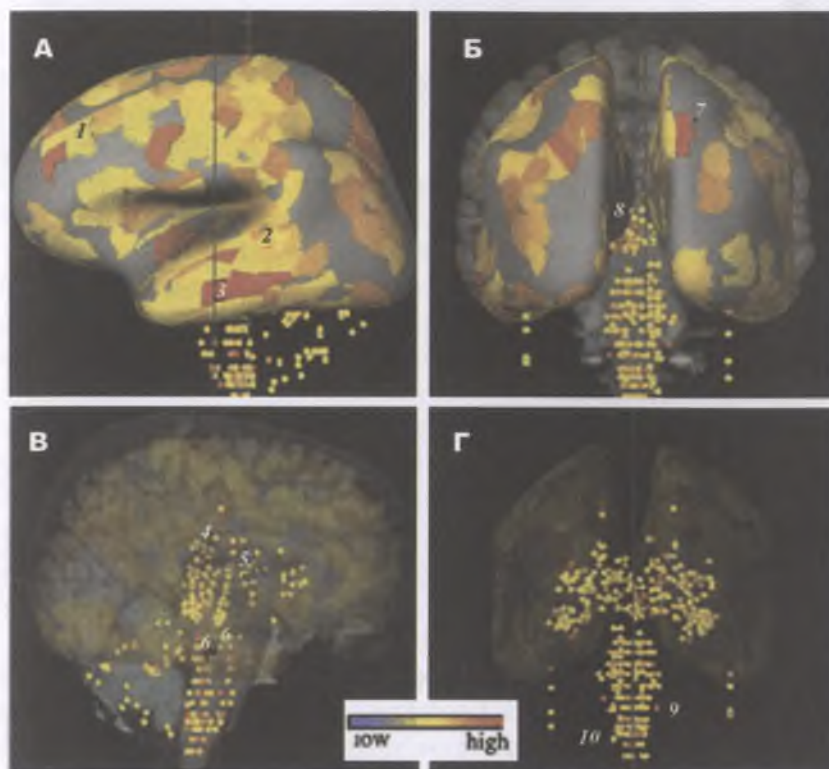


Рисунок 1.18 – Экспрессия ACE2 – мишени для SARS-CoV и SARS-CoV-2 в мозге взрослого человека.

Распределение мРНК ACE2 широко распространено по всему мозгу с заметной сильной экспрессией в некоторых из указанных областей. 1 – Двигательная зона коры головного мозга. 2 – Слуховая зона коры головного мозга. 3 – Височная извилина. 4 – Гиппокамп. 5 – Хвостатое тело. 6 – Гипоталамус. 7 – Соматосенсорная кора головного мозга. 8 – Боковой желудочек. 9 – Спинной мозг. 10 – Стволовая часть мозга. Области возможной инфекции при COVID-19 включают кору головного мозга, полосатое тело, гипоталамус, продолговатый мозг и ядра ствола мозга, важные для слуха и равновесия. А. Сагиттальная плоскость, левое полушарие. Б. Фронтальная и каудальная плоскости (Coronal plane, caudal). В и Г. Подкорковая и стволовая экспрессия ACE2 в сагиттальной и фронтальной плоскостях соответственно. По *N. Kabbani, J. Olds (2020)*

Нейротропность SARS-CoV и SARS-CoV-2 обусловлена наличием рецепторов ACE2 в нейронах и глиальных клетках мозга. На рисунке 1.18 изображены области заметной экспрессии мРНК ACE2 в участках мозга взрослого человека, таких как кора, полосатое тело, гипоталамус и ствол мозга. Эти области являются предполагаемыми участками первичного заражения SARS-CoV и SARS-CoV-2 в головном мозге человека.

Инвазия коронавирусов в ЦНС происходит по двум механизмам. *Нейрогенно* – через рецепторные клетки, расположенные в обонятельном эпителии слизистой оболочки полости носа, прикрепляясь к моторным белкам вдоль сенсорных и обонятельных нервов головного мозга, что сопровождается изменением обоняния, или гипосмией. Далее по механизмам ретроградного аксонального и транснейронного транспорта вирусы распространяются от обонятельных нервов к переднему мозгу и, достигнув ствола мозга, вызывают нарушение дыхания вплоть до его полной остановки у пациентов, выживших от пневмонии (*Román G.C. et al., 2020; Baig A.M., 2020*). Второй механизм – *гематогенный*. Он осуществляется в трех вариантах: трансцеллюлярная миграция – вирус заражает эндотелиальные клетки ГЭБ в сосудистом сплетении желудочков мозга; параклеточная миграция – вторжение вируса в плотные соединения, образованные эндотелиальными клетками ГЭБ; Троянского коня – для проникновения в ЦНС вирус использует воспалительные клетки. Нарушения ГЭБ более вероятны в тяжелых случаях инфекции и связаны с сильными иммунологическими реакциями, такими как патологии цитокинового шторма (*Hocke A.C. et al., 2013; Desforges M. et al., 2019; Achar A., Ghosh H., 2020*). SARS-CoV-2 используют один или комбинацию этих механизмов, что требует дальнейшего изучения (рисунок 1.19).

Из-за проникновения в ЦНС и периферическую нервную систему тяжелое поражение легких и васкулярная патология с предсказуемым развитием в отделении интенсивной терапии тромбозов, почечной, сердечной или печеночной недостаточности, – только один из вариантов течения болезни. Еще в начале пандемии COVID-19 врачи обратили внимание на пациентов с «тихой гипоксемией» («*stille hypoksemi*»), т. е. с незначительными изменениями в легких (по данным КТ), без угрожающих симптомов со стороны органов дыхания, но с продолжающимся COVID-19 и внезапно ухудшающимся течением болезни, быстро приводящим пациента к смерти. В таких случаях врачей поражало то, как легко можно было не заметить, что человек тяжело болен, как он переходит из клинически благополучного состояния в состояние декомпенсации в течение нескольких часов. Основная причина такого течения COVID-19 – проникновение вируса в мозг по механизмам ретроградного аксонального и транснейронного транспорта и поражение дыхательного центра ствола головного мозга (*Ottestad W. et al., 2020*).

О гематогенном проникновении SARS-CoV-2 в лобную долю мозга сообщили *A. Paniz-Mondolfi et al. (2020)*. Пациент поступил со спутанным сознани-

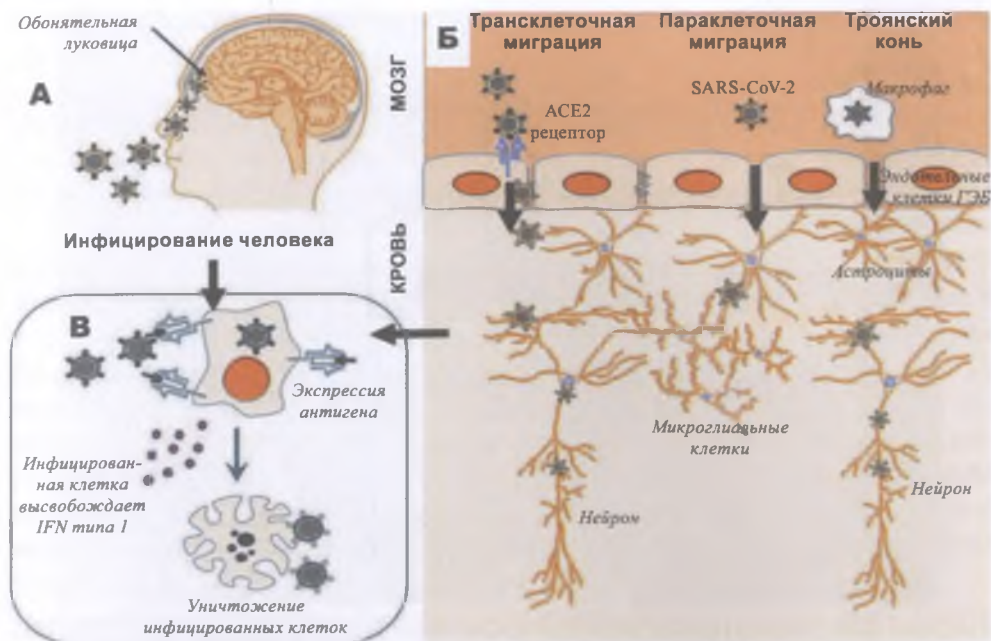
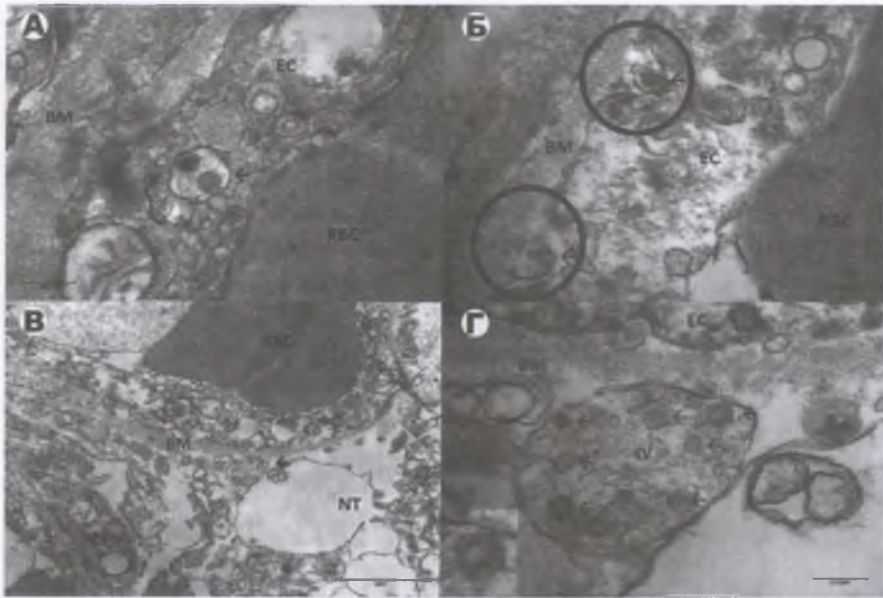


Рисунок 1.19 – Возможные пути проникновения SARS-CoV и SARS-CoV-2 в ЦНС и предварительная активация иммунной системы.

(А) После вдыхания SARS-CoV-2 в носовую полость вирус может попасть в ЦНС путем ретроградного транспорта аксонов по сенсорным и обонятельным нервам через решетчатую пластинку. По этому пути SARS-CoV-2 будет обходить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). (Б) После инфекции дыхательных путей SARS-CoV-2 может распространяться по системе кровообращения. Достигнув ГЭБ, SARS-CoV-2 может вторгаться в эндотелиальные клетки хозяина за счет взаимодействия с ACE2 на их поверхности (транскеллюлярная миграция), изменяя белки плотных контактов, образованных эндотелиальными клетками ГЭБ (параклеточная миграция), или фагоцитировав иммунные клетки (стратегией Троянского коня). (В) Инфицированные SARS-CoV-2 клетки выделяют IFN типа I, который предупреждает соседние и иммунные клетки о присутствии патогена. В норме инфицированные клетки уничтожаются иммунными клетками хозяина, чтобы предотвратить дальнейшую репликацию и распространение SARS-CoV-2 (Achar A., Ghosh H., 2020)

ем без инфильтратов в легких и погиб на 11-е сутки госпитализации на фоне клинической декомпенсации и нарушений в психике. Диагноз COVID-19 поставлен на основании положительного ОТ-ПЦР мазка из носоглотки. Представлены прямые доказательства гематогенной диссеминации SARS-CoV-2 в тканях мозга человека и активного почкования вируса через эндотелиальные клетки и эндотелиальные клетки капилляров головного мозга гематоэнцефалического барьера у лиц, больных COVID-19 (рисунок 1.20).



**Рисунок 1.20** – Присутствие SARS-CoV-2 в лобной доле мозга. Просвечивающая электронная микроскопия срезов, полученных при патологоанатомическом исследовании.

**А.** Эндотелиальные клетки капилляров головного мозга. Стрелкой показаны вирусные частицы в цитоплазматических вакуолях. **Б.** Пузырьки, содержащие вирусные частицы, входящих/выходящих из стенки эндотелиальных клеток (кружки). Показаны стрелкой. **В.** Цитоплазматическая вакуоль, заполненная вирусными частицами на различных стадиях образования (стрелка), рядом с базальной мембраной внутри нервной клетки (лобная доля). **Г.** Внутрицитоплазматический пузырек в ткани нерва с вирусоподобными частицами. RBC – красные кровяные тельца, BM – базальная мембрана, EC – эндотелиальные клетки, NT – нервная ткань, IV – внутрицитоплазматические везикулы. Масштабирующие маркеры показаны внизу слева/справа от каждого рисунка (*Paniz-Mondolfi A. et al., 2020*)

*A. M. Baig et al. (2020)* привели объяснение инсультов у больных COVID-19. Они считают, что замедленное движение крови при микроциркуляции – один из факторов, способствующих взаимодействию S-белка коронавируса с ACE2, экспрессируемых в эндотелии капилляров головного мозга, и развитию эндотелиита. Последующее отпочкование вирусных частиц из эндотелия капилляров и повреждение эндотелиальной выстилки может способствовать доступу вируса к тканям мозга. Попав в среду нейронных тканей, его взаимодействие с рецепторами ACE2, экспрессируемыми в нейронах, инициирует цикл вирусного почкования, сопровождающийся повреждением нейронов без значительного воспаления, что уже было показано ранее в опытах по интраназальной инокуляции мышей SARS-CoV (*Netland J. et al., 2008*). Но до предполагаемого

го повреждения нейронов могут произойти эндотелиальные разрывы в церебральных капиллярах, сопровождающиеся кровотечением в мозговую ткань и субарахноидальное пространство; сформироваться артериальные и венозные тромбозы; развиться острая геморрагическая некротическая энцефалопатия. Эти осложнения способны привести к фатальным последствиям для пациентов с SARS и COVID-19 (Baig A.M. et al., 2020; Reichard R.R. et al., 2020).

Тяжелые коронавирусные инфекции приводят и к долгосрочным психоневрологическим и когнитивным последствиям, что уже наблюдалось у лиц, переживших SARS и MERS. Через несколько месяцев после постановки диагноза у них обнаружены депрессия, тревога и посттравматический дистресс-синдром (Rogers J.P. et al., 2020). Отдаленные неврологические проявления COVID-19 средней/тяжелой степени, включающие летаргию, делирий, спутанность сознания, раздражительность и трудности с концентрацией внимания, сохраняются в течение месяцев после перенесенной болезни и являются следствием микроэнцефалита, вызванного циркулирующими в сосудистом русле псевдовирioнами и цитокинами, и иммуноопосредованными реакциями на вирус (Nuovo G.J. et al., 2021; Román G. et al., 2021).

Ослабление функции ГЭБ у пожилых людей делает их более восприимчивыми к нейроинвазии при заболевании COVID-19 и может привести к ускоренному старению нескольких различных типов клеток ЦНС. Отсюда возникает отдельная проблема – отдаленные неврологические последствия выживших после COVID-19 пожилых людей. До пандемии COVID-19 количество пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона быстро росло из-за демографического старения населения и отсутствия терапии, позволяющей справляться с этими болезнями. Когда COVID-19 уйдет в прошлое, система здравоохранения многих стран столкнется с увеличением числа пациентов с этими и связанными с ними сопутствующими неврологическими проблемами (Hascup E.R., Kevin N., 2020).

*Поражение периферической нервной системы.* Одним из таких осложнений, зарегистрированных в ходе острой фазы болезни и при переходе пациента в постковидное состояние, стал острый поперечный миелит (acute transverse myelitis, АТМ). В большинстве случаев (68 %) латентный период составлял от 10 суток до 6 недель, что может указывать на постинфекционные неврологические осложнения, опосредованные реакцией хозяина на вирус. В 32 % случаев АТМ развился в период от 15 часов до 5 суток, что свидетельствовало о прямом нейротропном эффекте SARS-CoV-2. Сообщалось о других редких расстройствах периферической нервной системы нейроиммунной природы. К ним относятся: острый диссеминированный энцефаломиелит (disseminated encephalomyelitis, АДЕМ), оптический нейромиелит (neuromyelitis optica, NMO) и острая моторная аксональная нейропатия (acute motor axonal neuropathy, АМАН). В основе этих патологий лежат аутоиммунные процессы. Более подробно см. в работе G. Román et al. (2021).

### Васкулярная патология при коронавирусных инфекциях

Гипоксическая дыхательная недостаточность, вызванная вирусной пневмонией и ОРДС, являются основной причиной летальных исходов больных MERS, SARS и COVID-19. Но накопленные в ходе наблюдений над больными с этими инфекциями клинические данные показывают, что дыхательной недостаточности не существует без сердечнососудистой патологии и нарушений гемостаза, значительно увеличивающих риск смертельного исхода, и эти процессы связаны между собой.

*Сердечнососудистая патология.* Возможны не менее четырех механизмов повреждения миокарда и коронарных сосудов, связанных с MERS, SARS и COVID-19: 1) прямое воздействие вируса на кардиомиоциты с развитием миокардита или стрессовой кардиомиопатии; 2) косвенный эффект несбалансированных ответов Т-хелперов первого и второго типов, определяющих интенсивное высвобождение цитокинов («цитокиновый шторм»), что может вызвать или способствовать сердечной дисфункции, приводящей к апоптозу и некрозу кардиомиоцитов, увеличению проницаемости сосудистой стенки и отеку; 3) ишемия миокарда и инфаркт миокарда 2 типа, вызванные гипоксией из-за повреждения легких (*Biscetti F. et al., 2020*) (рисунок 1.21); 4) прямое воздействие S-белка на коронарные сосуды<sup>36</sup>.

Миокардит, связанный с инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов без сердечнососудистых заболеваний в анамнезе развивается примерно через две недели после начала инфекционного процесса и клинически характеризуется легкой болью или дискомфортом в груди и сердцебиением с преходящими отклонениями на электрокардиограмме, такими как атриовентрикулярная блокада и тахикардия, а также нарушения функции левого желудочка (*Guzik T.J. et al., 2020*).

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) – важный признак коронавирусной инфекции. У 60,7% таких пациентов выявлены повреждения при коронарной ангиографии, что свидетельствует об инфаркте миокарда 2 типа (*Stefanini G.G. et al., 2020*).

Нарушение сердечного ритма – следствие гипоксии, вызванной пневмонией SARS-CoV-2 (*Long B. et al., 2020*). Кроме того, медикаментозная терапия, такая как хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и азитромицин, используемая при SARS-CoV-2, способна усугубить аритмию. Хлорохин и гидроксихлорохин, воздействуя на внутриклеточный pH, могут вызвать развитие атриовентрикулярной блокады и увеличить риск брадикардии (*Dixon D.L. et al., 2020*).

*Нарушения гемостаза.* Тромбоэмболия – часто встречаемое серьезное осложнение у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией, особенно у тя-

<sup>36</sup> Подробнее будет рассмотрено в параграфе «*Специфическая токсичность спайкового белка*».



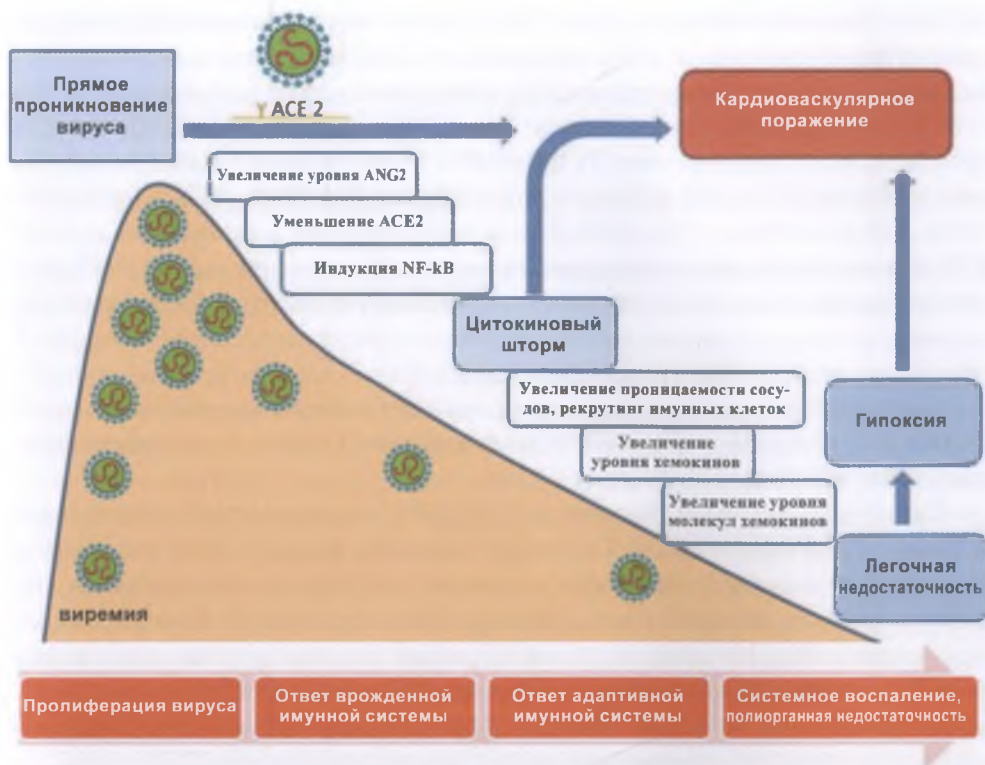


Рисунок 1.21 – Поражение сердечно-сосудистой системы SARS-CoV-2 на различных стадиях болезни.

Подавление вирусом активности ACE2 повышает уровень ангиотензина II (Ang II) в крови, обладающего сосудосуживающей активностью и увеличивающего синтез альдостерона. Это совпадает с ранней фазой инфекции, характеризующейся репликацией вируса в ткани легких и активацией врожденного иммунитета. Ang II также индуцирует NF-kB. Нарушение нормальной регуляции NF-kB вызывает воспаление, аутоиммунные процессы, а также стимулирует развитие вирусных инфекций. По мере прогрессирования воспалительного процесса в легких репликация вируса снижается из-за активации адаптивного иммунитета. Эта фаза совпадает с ухудшением состояния дыхательной системы, приводящим к острому респираторному заболеванию. У некоторых пациентов развивается системное воспаление, которое приводит к полиорганной травме (*Biscetti F. et al., 2020*)

желобольных, находящихся в отделении интенсивной терапии (*Giannis D. et al., 2020; Wichmann D., 2020; Thomas W. et al., 2020*). Патофизиология тромбозных событий, связанных такими инфекциями, сложна и многофакторна, включает взаимодействие между клеточными и плазменными элементами системы гемостаза и компонентами врожденного иммунного ответа на возбудитель инфекции (*Althaus K. et al., 2021*).

В опубликованных в декабре 2020 г. результатах метаанализа случаев венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, она обнаружена у 24 % пациентов (95 % ИП, 5–66 %); тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 19 % (95 % ИП, 6–47 %); тромбоэмболия глубоких вен (ТГВ) – у 7 % (95 % ИП, 0–69 %). Соответствующие значения в палатах общего профиля были: 9 % (95 % ИП, 0–94 %); 4 % (95 % ИП, 0–100 %) и 7 % (95 % ИП, 1–49 %). Так как клиническая картина ТЭЛА может совпадать с клинической картиной пневмонии при COVID-19 и препятствовать распознаванию симптомов ТЭЛА у пациентов, жалующихся на одышку, то текущие оценки данной патологии могут оказаться заниженными (Porfidia A. et al., 2020).

Статистика по тромбозам мелких артерий мной не обнаружена, однако есть весьма показательная история болезни пациента с COVID-19, дающая понимание этой проблемы.

Пациент 75 лет мужского пола с COVID-19, с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе был переведен в отделение интенсивной терапии на четвертый день госпитализации на неинвазивную вентиляцию легких из-за респираторного дистресса. Лечение: инъекции ремдесивира, дексаметазона, антибиотики, терапевтические дозы низкомолекулярного гепарина (low-molecular-weight heparin, LMWH) и поддерживающая терапия. На 14-е сутки пациент обратился с жалобами на боли в правой нижней конечности с изменением цвета тыла стопы (рисунок 1.22).



Рисунок 1.22 – Развитие тромбоза ветвей передней большеберцовой артерии при COVID-19 (Kumar A. et al., 2020)

Ему была выполнена доплерография, показавшая, что микротромбы правой нижней конечности закупоривают ветви передней большеберцовой артерии (branches of the anterior tibial artery). Пациенту назначили нефракционированный гепарин, аспирин и тикагрелор (антиагрегант). Однако цвет дистальной части стопы вместе с пальцами со временем стал красновато-черным. На 20-е сутки госпитализации пациенту выполнена тромбэктомия правой нижней конечности методом DSA (digital subtraction angiography) с баллонной ангиопластикой. Однако операция не помогла, наступила полная ишемия дистального отдела стопы с потерей чувствительности. Пациент был отключен от

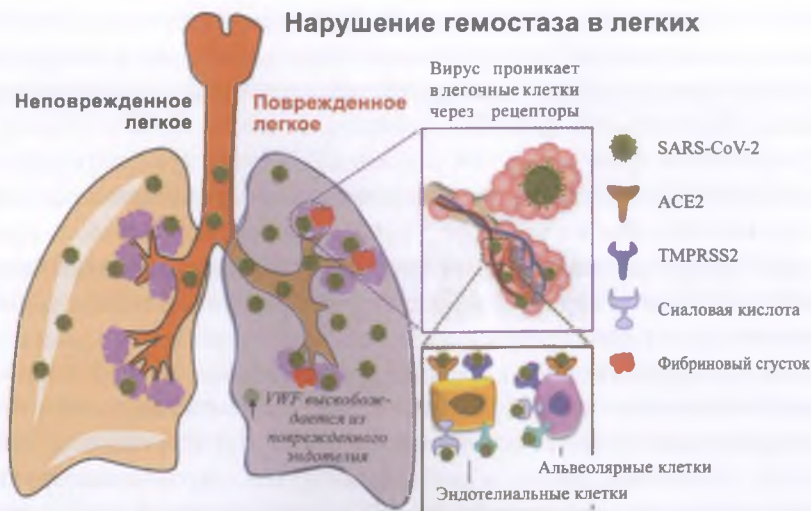
аппарата ИВЛ через 15 суток и выписан с планом на ампутацию после того, как появится четкая демаркационная линия. Ампутация мертвых некротизированных тканей ниже лодыжки была произведена через один месяц после выписки пациента (*Kumar A. et al., 2020*).

Для развития тромбоза у человека должны произойти серьезные патофизиологические события, так как в ходе эволюции способность организма формировать тромбы в сосудистом русле развивалась как часть врожденной иммунной системы, направленной на изоляцию вторгшихся организмов. Например, тромбоциты играют множество ролей во врожденном иммунитете посредством таких разнообразных действий, как связывание с патогенами и их удаление непосредственно из кровотока, секретирование серотонина для привлечения иммунных клеток к участкам инфекции и активация нейтрофилов для образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET) (*Mitchell W.B., 2020*). Тромбин – ключевой фактор в связывании путей свертывания крови с врожденной иммунной системой. Здоровый эндотелий сосудов активно поддерживает текучесть крови, подавляя ее свертывание и активацию тромбоцитов; контролирует гемостаз сосудов, регулируя мгновенный баланс между вазодилатацией и сужением сосудов, антитромбозом и протромбозом, противовоспалительным и провоспалительным, антиоксидантным и проокислительным; а также ингибированием и стимулированием роста гладкомышечных клеток сосудов (*Maruhashi T., Higashi Y., 2021*).

Защитная функция этих систем при поражении эндотелия сосудов обращается в свою противоположность – *локализованный тромботический феномен*. Тромбоциты и эндотелий объединяются, чтобы инициировать тромбоз. К настоящему времени предложено четыре объяснения (сценария) того, каким образом SARS-CoV-2 и другие опасные коронавирусы вызывают эндотелиальную дисфункцию и тромбозы: 1) прямое поражение эндотелия вирусом; 2) косвенное поражение эндотелия местными и системными воспалительными реакциями на вирусную инфекцию; 3) гиперкоагуляция крови через структурные изменения  $\beta$ - и  $\gamma$ -полипептидных цепей фибриногена, комплемента 3 и протромбина; 4) вызванные S1-субъединицей S-белка, циркулирующего в крови большого или вакцинированного<sup>37</sup>.

В первом (основном) сценарии SARS-CoV-2 через рецепторы (ACE2 и др.) напрямую заражает эндотелий, нарушая его антитромбогенные и барьерные свойства. Активация эндотелия, вторичная по отношению к воспалению, способствует локальному высвобождению большого количества фактора фон Виллебранда (VWF), вызывающего локальную агрегацию тромбоцитов и образование микротромбов и, соответственно, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (рисунок 1.23).

<sup>37</sup> См. параграф «Специфическая токсичность спайкового белка».



*Рисунок 1.23* – Упрощенная схема нарушения гемостаза в легких при тяжелой коронавирусной инфекции на примере COVID-19.

В неповрежденном легком (нетяжелая форма COVID-19) вирусная инфекция вызывает интенсивную воспалительную реакцию. Это воспаление может вызвать активацию коагуляции, которая является попыткой бороться с вирусной инвазией и блокировать ее. В поврежденном легком (тяжелая форма COVID-19) неослабевающая воспалительная реакция вызывает эндотелиальную дисфункцию. Из участков поврежденного эндотелия высвобождается фактор фон Виллебранда, активирующий тромбоциты, формирующие микротромбы в очагах воспаления, в результате развивается микротромбоз легких. При формировании обширного микротромбоза обнаруживаются высокие уровни D-димера. VWF – фактор фон Виллебранда (*Thachil J., Srivastava A., 2020*)

Ключевым этапом в иницировании и поддержании тромбовоспаления в кровеносных сосудах<sup>38</sup> является увеличение экспрессии тканевого тромбопластина (фактор свёртывания крови III, тканевой фактор, ТФ) в активированных моноцитах и эндотелиальных клетках (*Merad M., Martin J.C., 2020; Alon R. et al., 2021*). Моноциты крови активируются циркулирующими воспалительными цитокинами – молекулярными паттернами поврежденного вирусами эндотелия. Это приводит к повышенной экспрессии клетками эндотелия тканевого тромбопластина.

<sup>38</sup> Для понимания этого процесса в клиническом течении COVID-19 полезно ознакомиться с точкой зрения академика РАН А. Д. Макацария «Внутрисосудистое свертывание крови при COVID-19 определяет весь ход болезни». См. <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/vnutrisosudistoe-svertyvanie-krovi-pri-covid-19-opredelyaet-ves-khod-bolezni/> (дата обращения: 03.06.2021).

Кроме того, из активированных моноцитов высвобождаются микровезикулы, богатые тканевым тромбопластином. На эндотелиальных клетках увеличивается экспрессии тканевого тромбопластина. Поврежденные и/или активированные эндотелиальные клетки усиливают экспрессию молекул адгезии и хемоаттрактантов моноцитов, способствуя мобилизации моноцитов в поврежденные сосуды. В результате активируется путь коагуляции, приводящий к образованию тромбина, отложению фибрина и свертыванию крови (рисунок 1.24).



Рисунок 1.24 – Тромбовоспаление и дисфункция эндотелия при COVID-19.

Системное воспаление и прямая инфекция эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 могут вызывать тромбовоспаление, что приводит к тромбоэмболическим явлениям у пациентов с COVID-19. Сокращения: PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры; DAMPs – молекулярные структуры, связанные с повреждениями; ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2; NO – оксид азота; PGI2 – простагландин I2; vWF – фактор фон Виллебранда; ТФ – тканевой фактор; ICAM1 – молекула межклеточной адгезии-1; NET – внеклеточные ловушки нейтрофилов (Maruhashi T., Higashi Y., 2021)

*Альтернативная гипотеза* основана на появившихся данных, что эндотелиальные клетки сосудов не экспрессируют рецептор ACE2, устойчивы к инфекции SARS-CoV-2, и предполагает косвенный механизм повреждения эндотелия, опосредованный местной и системной воспалительными реакциями на вирусную инфекцию. Ее суть в следующем. ACE2-положительные альвеолярные эпителиальные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, вызывают воспалительную реакцию, которая в условиях дефектной передачи сигналов противовирусного интерферона не может подавить инфекцию, что приводит к перепроизводству цитокинов и хемокинов, активации комплемента и рекрутингу лейкоцитов, которые выделяют радикальные формы кислорода (ROS) и нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET). Эндотелиальные клетки, кос-

венно поврежденные цитокинами и другими продуктами воспаления, теряют свои антитромбогенные свойства и высвобождают факторы, которые способствуют коагуляции и агрегации тромбоцитов. Гиперактивация тромбоцитов и связанная с ней системная коагулопатия, вызванная воспалительной реакцией на инфекцию, способствуют образованию тромбов. Те же механизмы повреждения эндотелия, опосредованного воспалением, могут создавать перmissive протромбогенную среду в периферических органах, содержащих ACE2-положительные неэндотелиальные клетки (Kaur S. et al., 2020; Basta G., 2021).

*Развитие антифосфолипидного синдрома.* Он обнаружен Y. Zuo et al., (2020) по крайней мере у половины пациентов, госпитализированных с COVID-19 в тяжелом состоянии. Синдром проявлялся восьмью типами аутоантител, нацеленных на фосфолипиды и фосфолипид-связывающие белки (англ. autoantibodies targeting phospholipids and phospholipid-binding proteins, aPL): антикардиолипиновые IgG, IgM и IgA; анти- $\beta$ 2 гликопротеин I IgG, IgM и IgA и антифосфатидилсерин/протромбин (aPS/PT) IgG и IgM. Высокие титры антител против aPL сопровождалась гиперактивностью нейтрофилов, включая высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NET), более высоким количеством тромбоцитов, более тяжелым течением легочного поражения и значительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Ключевая особенность антифосфолипидного синдрома при COVID-19 – это его способствование *тромбозу в сосудистых руслах любого размера*, включая как артериальные, так и венозные. Местная иммуностимуляция, вызванная SARS-CoV-2, приводит к взаимодействию местных воспалительных процессов с циркулирующими aPL, и, таким образом, тромбовоспалительное поражение легких у пациентов с COVID-19 значительно утяжеляется. Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия – ключевой фактор в смертности пациентов при COVID-19 (Becker R.C., 2020).

Одного механизма тромбообразования не существует. На разных этапах инфекционного процесса возможно как сочетание описанных выше механизмов, так и вовлечение в этот процесс еще не известных. Их изучение идет стремительно. Знание патогенеза тромбообразования при тяжелом течении коронавирусных инфекций дает новые возможности для патогенетической терапии.

### **Иммунные и аутоиммунные ответы, развивающиеся в ходе коронавирусной инфекции**

Складываются из ответов иммунной системы на вирус и аутоиммунных поражений, вызванных антигенным сходством отдельных белков человека и вируса, т. е. патогенного прайминга (pathogenic priming). Знание особенностей таких ответов на коронавирусы диктуется необходимостью разработки вакцин, способных контролировать распространение SARS-CoV-2, но пока обходятся без этих формальностей.

### Иммунный ответ на коронавирусы

Если следовать представлениям о специфическом профилактическом действии вакцин, приводимым в учебниках, по которым учатся будущие врачи, то особых проблем с созданием вакцин против SARS-CoV-2 нет – достаточно лишь получить антитела к одному из белков вируса (рисунок 1.25).



Рисунок 1.25– Типовые представления о конструировании вакцин, на-вязываемые применительно к коронавирусам.

Вакцина вводит (или синтезирует) антигенный белок коронавируса, его поглощают антигенпрезентирующие клетки хозяина, которые на своей поверхности представляют фрагменты антигена, активирующие хелперные Т(Th)-клетки (т.е. клетки-помощники). Затем Th-клетки запускают активацию В-клеток и цитотоксических Т(Tc)-клеток. В-клетки вырабатывают антитела, которые специфически связывают вирус, и тем самым предотвращают заражение других клеток, в то время как Тс-клетки распознают и убивают клетки, инфицированные вирусом. Сформировавшиеся Т- и В-клетки памяти отслеживают вирус в течение длительного времени и в случае реинфекции узнают патоген специфическим образом, процесс активации иммунной системы повторяется. Типы вакцин (на рисунке): [1] – На основе вируса (ослабленного, инактивированного), [2] – На основе вирусного вектора, [3] – ДНК-вакцина, [4] – На основе антигенных белков вируса (их субъединиц) (Haidere M. et al., 2021)

Однако опыт разработки вакцин против возбудителей коронавирусных инфекций животных оказался неудачным. Ген, кодирующий спайковый белок коронавируса, вызывающего инфекционный перитонит кошек (feline infectious peritonitis, FIP), был вставлен в геном вируса осповакцины. Индуцированные вакциной спайк-белковые антитела нейтрализовали вирус в условиях *in vitro*. Когда этой вакциной иммунизировали котят, у животных были получены низкие титры нейтрализующих антител. После заражения вирусом инфекционного перитонита кошек вакцинированные животные погибли раньше, чем контрольная группа, вакцинированная вирусом осповакцины дикого типа (синдром ранней смерти) (Vennema H. et al., 1990). Аналогичные результаты

получили *S. Klepfer et al. (1995)*. Не удалось создать вакцины против гастроэнтерита свиней (transmissible gastroenteritis, TGEV), птичьего инфекционного бронхита CoV (avian infectious bronchitis CoV, IBV) (*Saif L.J., 2004*).

Кандидаты на вакцины против MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 основаны на использовании в качестве антигена все того же белка S (его отдельных субъединиц и доменов, например рецептор-связывающего домена и др.), провалившегося при создании вакцин против коронавирусов животных. Что не удивительно. Только этот белок проявляет выраженный антигенный эффект и способен вызывать кроме гуморального ответа еще и Т-клеточный (*Muthumani K. et al., 2015*).

Исследования в данном направлении также выполнялись с использованием в качестве антигенов белков N-белка, оболочки (E) и неструктурного белка 16 (Nsp16), но без особого успеха (*Yong C.Y. et al., 2019*). Поэтому выбор антигенов у разработчиков коронавирусных вакцин не велик и не прост и в основном ограничен одним S-белком (*Deming D. et al., 2007*).

С 2004 г. было сообщено о многих перспективных CoV-вакцинах-кандидатах<sup>39</sup>, но на 2019 г. только три потенциальных кандидата на вакцины против MERS-CoV прошли I стадию клинических исследований<sup>40</sup> (*Yong C.Y. et al., 2019*).

Потенциальные CoV-вакцины можно классифицировать, разделив их на два типа.

Вакцины, созданные на основе *технологий генной терапии*. Они предполагают введение в организм человека не антигена, а гена, который синтезирует антиген непосредственно в участке введения. В последующем его узнает иммунная система и формирует гуморальные и клеточные ответы (вакцины с мРНК – от BionTech и Moderna; вакцины на основе аденовирусных векторов – от AstraZeneca и Johnson & Johnson).

<sup>39</sup> Например, в 2003 г. *W. C. Gao et al.* создали три вектора на платформе Ad5 (аденовирус пятого серотипа), экспрессировавшие оптимизированные по кодонам структурные антигены штамма SARS-CoV Urbani, включая фрагмент S1 S-белка, мембранный белок и нуклеокапсидный белок, т.е. практически все антигены, которые способны вызывать антительный ответ. Вакцины показали хорошие сероконверсию и протективный эффект на 6 обезьянах (*Gao W.C. et al., 2003*). Таких оптимистичных работ было опубликовано много, но к 2020 г. ни одной вакцины – ни против SARS-CoV, ни против MERS-CoV – зарегистрировано не было (*Moore J.P. et al., 2020*).

<sup>40</sup> Клинические исследования I фазы для проверки профиля безопасности вакцины против MERS-CoV осуществлялись на людях-добровольцах в Научно-исследовательском институте армии США им. Уолтера Рида (Walter Reed Army Institute of Research, United States). См. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02670187?term=GLS-5300> (accessed February 25, 2019).



*Традиционные вакцины*, к которым относятся субъединичные вакцины, вакцины на основе инактивированного цельного вируса или ослабленного штамма вируса. В настоящее время наибольшие надежды исследователи возлагают на вакцины, созданные с использованием технологий генной терапии.

Между мРНК и аденовирусными (векторными) вакцинами существуют серьезные отличия, заключающиеся в следующем.

*мРНК-вакцины* содержат молекулы мРНК, кодирующие S-белок SARS-CoV-2. Они инъекционно доставляются липидными наночастицами в мышечные клетки. Клетки, захватившие эти наночастицы, высвобождают мРНК в цитозоль, где с нее в грубом эндоплазматическом ретикулуме (ER) транслируется S-белок. В ER и аппарате Гольджи S-белки посттрансляционно модифицируются и транспортируются к поверхности внешней мембраны клетки, где их распознает иммунная система (Kowarz E. et al., 2021).

*Аденовирусные вакцины* используют жизненный цикл аденовируса (Ad5, Ad26 и Ad шимпанзе – не имеет значения). Он включает инфицирование клеток, снятие оболочки вируса в цитозоле, проникновение аденовирусной ДНК в ядро клетки, как следствие, транскрипцию гена с помощью аппарата транскрипции хозяина. Таким образом, ген SARS-CoV-2 S-белка транскрибируется внутри ядра и впоследствии экспортируется в виде мРНК из ядра. Попадая в цитозоль, мРНК транслируется в S-белок (Kowarz E. et al., 2021).

В основе прошлых провалов в создании антикоронавирусных вакцин лежит упрощенное понимание ответов иммунной системы на коронавирусы. Начинается оно с непонимания роли антител в иммунном ответе на коронавирусы. Поэтому мы рассмотрим роль *специфических антител* в этом процессе, закрепившихся в массовом сознании врачей и пациентов как синоним защитного действия всех вакцин и при любых перенесенных инфекциях.

Все антитела обладают двумя функциональными доменами. У врачей на слуху тот, который придает *антигенную специфичность* антителу. Он известен как *антиген-связывающий фрагмент* (antigen-binding fragment, Fab). Благодаря ему распространено мнение об исключительно защитной функции антител, так как «связал», подразумевается – «уничтожил» (как это показано на рисунке 1.24). И другой фрагмент, управляющий функцией антитела, названный *кристаллизующимся фрагментом* (crystallizable fragment, Fc). Его значением в иммунном ответе часто пренебрегают, сводя лишь к взаимодействию с его рецептором на поверхности макрофагов (Fc-рецептор, FcR), что должно способствовать фагоцитозу возбудителя, связанного Fab-фрагментом<sup>41</sup>. Но и это слишком большое упрощение.

Каждое антитело имеет два Fab-домена и один Fc-домен, образуя молекулу Y-образной или T-образной формы. Антитело может существовать как

<sup>41</sup> Например, см. монографию Н. В. Медуницына (2010).

мономер (IgD, IgG, IgE) или образовывать мультимеры (IgM и IgA). Домены Fab участвуют в *адаптивном гуморальном ответе* на чужеродные антигены. Домен Fc объединяет адаптивный иммунный ответ с *врожденной иммунной системой*. И хотя считается имеющим консервативную аминокислотную последовательность, его функция может быть изменена посредством посттрансляционной модификации во время иммунного ответа. Варианты Fc-домена включают пять изоформ (IgM, IgD, IgG, IgA и IgE), каждый из которых имеет уникальные структурные особенности, влияющие на функцию антител (*Lenette L.L. et al., 2018*).

Специфические эффекторные функции врожденной иммунной системы, запускаемые антителами (прямая нейтрализация патогена или токсина, нейтрализация факторов микробной вирулентности, активация комплемента, активация опсонофагоцитоза нейтрофилов, антителозависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимое усиление инфекции, апоптоз клеток и др.), определяются рецепторами, с которыми связывается Fc-домен антитела, и специфическими клетками системы врожденного иммунитета, на поверхности которых эти FcR экспрессируются. Они включают в себя классические FcR и неклассические лектиновые рецепторы С-типа (nonclassical C-type lectin receptors, CLR), по-разному экспрессирующиеся в различных субпопуляциях и тканях клеток врожденной иммунной системы (*Lenette L.L. et al., 2018*)<sup>42</sup>.

Коронавирусы используют два подхода к инфицированию клеток. На начальном этапе инфекции – путем *прямого связывания с рецепторами* на поверхности клеток-мишеней через pH-зависимый эндосомально/лизосомный путь<sup>43</sup>. По мере нарастания количества антител, специфичных к отдельным эпитопам S-белка, запускается процесс *непрямого поглощения вируса* фагоцитирующими клетками через взаимодействие Fc-фрагмента специфического антитела, захватившего вирус, с низкоафинным иммуноглобулиновым FcγII-рецептором (CD32) на поверхности таких клеток (моноциты/макрофаги, гранулоциты, В-клетки, эозинофилы). Зараженные фагоцитирующие клетки врожденной иммунной системы провоцируют развитие цитокинового шторма (*Ricke D.O., 2021*).

*Антителозависимое усиление инфекции.* Усиление инфекционного процесса, при котором ранее существовавшие или возникшие в ходе инфекционного процесса перекрестно-реактивные антитела связываются с клетками иммунной системы и усиливают проникновение патогена в эту клетку, его

<sup>42</sup> Тут очень все непросто. Более подробно об эффекторных функциях антител см. в работе *L. L. Lenette et al. (2018)*. Здесь мы рассматриваем только те, что относятся антителозависимому усилению инфекции.

<sup>43</sup> Более подробно в параграфе «*Молекулярная патология коронавирусных инфекций*».

репликацию и воспалительную реакцию хозяина на инфекцию, тем самым усугубляя тяжесть течения болезни, известно с начала 1960-х гг. и называется феноменом *антителозависимого усиления инфекции* (англ. antibody-dependent enhancement, ADE)<sup>44</sup>.

ADE развивается в две стадии (*Taylor A. et al., 2015; Smatti M.K. et al., 2018*): *внешнее* ADE (extrinsic ADE, eADE) – вирусспецифическое антитело, образовавшее комплекс с вирусом и посредством взаимодействия его Fc-фрагмента с рецептором Fc (FcR) и/или с рецепторами комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток, усиливает распространение вируса по фагоцитирующим клеткам;

*внутреннее (внутриклеточное)* ADE (intrinsic ADE, iADE) – комплексы «вирус–специфическое антитело», взаимодействующие с фагоцитирующей клеткой через Fc-рецепторы и рецепторы комплемента, запускают сигнальные механизмы, блокирующие ее противовирусную защиту, и тем самым способствуют внутриклеточному размножению вируса. По своей сути iADE – это механизм, с помощью которого изменяются врожденные и адаптивные внутриклеточные противовирусные ответы, что приводит к увеличению продукции вируса и, как следствие, высокой вирусной нагрузке. Более благоприятная среда для выживания вируса достигается за счет подавления экспрессии основных противовирусных генов. В частности, было обнаружено, что ADE уменьшают противовирусные ответы на уровне транскрипции и трансляции основных противовирусных факторов, усиливает экспрессию генов-хозяев, которые могут способствовать выживанию вирусов, что приводит к неконтролируемой репликации вируса (*Thomas S. et al., 2006; Flipse J. et al., 2013; Smatti M.K. et al., 2018*).

---

<sup>44</sup> В 2020 г. опубликована работа, показывающая, что ADE может проявляться при вакцинации любыми вакцинами против SARS-CoV-2, протестированными как на моделях *in vitro*, так и на моделях *in vivo* (*Eroshenko N. et al., 2020*). В связи с этим вызывает недоумение заявление к. б. н. Виктора Александровича Мануйлова на вебинаре «Определение *in vitro* параметров устойчивости и протективности иммунитета к SARS-CoV-2», проведенного 08.06.2021 г. основным разработчиком вакцины «Спутник V» – «Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» (Москва). На вопрос про ADE он ответил, что со второй половины XX в. публикации на эту тему прекратились. Установлено, что для ковида ADE не существует ([https://www.eecmedical.ru/event/Opreделение\\_in\\_vitro\\_parametrov\\_ustojchivosti\\_i\\_protektivnosti\\_immuniteta\\_k\\_SARS\\_CoV\\_2](https://www.eecmedical.ru/event/Opreделение_in_vitro_parametrov_ustojchivosti_i_protektivnosti_immuniteta_k_SARS_CoV_2)). Вот так, не существует и все! А ведь Мануйлов – старший научный сотрудник Лаборатории трансляционной биомедицины этого Центра, ему положено по должности читать современную научную литературу. Поясняю специально для него, со второй половины XX в. публикации по данной проблеме только начались, так как феномен ADE был обнаружен в начале 1960-х гг., см. *R. A. Hawkes (1964)*.

На рисунке 1.26 показаны механизмы внешнего ADE.



Рисунок 1.26 – Механизмы развития внешнего ADE при вирусных инфекциях.

(А) *Связанное с FcγR антителозависимое усиление инфекции:* (1) Комплексы вирус-антитело проникают в клетки врожденной иммунной системы после связывания Fc-области антител с FcγR на их поверхности (фагоцитирующие клетки: макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, моноциты и др.). (2) Подавление ответа иммунной системы за счет снижения продукции Th1-цитокинов (IL2, TNF-α и IFN-γ), увеличения Th2-цитокинов (IL-10, IL-6, PGE-2 и INF-α) и ингибирования сигнального пути STAT (signal transducer and activator of transcription), приводящего к снижению уровней факторов регуляции интерферонов (Interferon regulatory factor, IRF) и последующее снижение антивирусной индуцибельной оксидазы азота (Nitric oxide synthase 2, inducible; iNOS). (3) Повышенная репликация вируса в результате подавления противовирусного ответа.

(Б) *Комплемент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции:* (1) Образование комплексов вирус-антитело. (2) Этот комплекс активирует путь комплемента путем связывания с C1q. После активации белки C2a и C4b привлекаются для производства конвертазы C3, которая, в свою очередь, гидролизует C3 с образованием C3b. (3) C3b связывается с вирусом и рецептором комплемента (CR) на клетках, несущих CR. (4) Лизис клеток и усиление инфекционного процесса (Smatti M.K. et al., 2018)

В западных источниках принято считать, что феномен ADE впервые описан R. A. Hawkes (1964), обнаружившим повышение продукции различных флавивирусов (японский энцефалит, энцефалит долины Мюррей и др.) в клетках куриного эмбриона, впервые экспонированных к вирусам, находящимся в среде с низким содержанием специфических антител. Он привел экспериментальные

доказательства связи увеличения «выхода» вируса с образованием комплекса «вирус-антитело» (*Hawkes R.A., Lafferty K.J., 1967*)<sup>45</sup>.

Проявления ADE при коронавирусных инфекциях и в ходе доклинического исследования вакцин давно и хорошо изучены<sup>46</sup>. В 2004 г. было установлено, что SARS-CoV может напрямую инфицировать и размножаться в иммунных клетках человека, несмотря на отсутствие на поверхности этих клеток рецептора ACE2 (*Li L. et al., 2004*). Причем репликационно-компетентный SARS-CoV инфицирует определенные иммунные клетки только в присутствии иммунной сыворотки против S-белка, а не в ее отсутствие, т. е. вирус в присутствии специфических антител инфицирует клетки иммунной системы, к которым изначально не обладал тропностью. Инфицирование не зависит ни от эндосомного кислого pH, ни от активности цистеиновых протеаз (*Jaume M. et al., 2011*)<sup>47</sup>. Так была обнаружена роль феномена ADE в патогенезе SARS.

Еще через три года была очерчена граница феномена: ADE стимулируется антителами только против S-белка SARS-CoV, а не нуклеопротеидов вируса. В том же исследовании показано, что реакция ADE зависела от титров антител, поскольку сыворотки с высокой концентрацией антител нейтрализовали ви-

<sup>45</sup> Несомненно, что с этим феноменом сталкивались и раньше, но не могли объяснить и/или опубликовать сделанное наблюдение, так как оно противоречило общепризнанным и авторитетным представлениям об иммунитете. Первое клиническое описание проявления ADE при использовании иммунобиологического препарата оставил Д.К. Заболотный (1866–1929), наблюдавший в 1899 г. в Вэньчане (Монголия) появление пустулезной формы чумы у больного с бубонной чумой на пятые сутки после введения противочумной сыворотки. Он объяснил это явление примерно так, как его объясняют сегодня, – антитела к возбудителю чумы распространили его по фагоцитирующим клеткам и усилили инфекционный процесс (*Заболотный Д.К., 1899*). Можно предположить, что из-за низкого качества противочумной сыворотки и ненадлежащих условий ее хранения во время экспедиции к очагам чумы антитела утратили нейтрализующее действие, но сохранили способность взаимодействовать с FcR. В настоящее время описание ADE не включено ни в одно руководство или учебник для врачей на русском языке. В то же время в США исследования роли ADE в коронавирусных инфекциях ведутся при поддержке заместителя министра обороны США по исследованиям и разработкам в соответствии с контрактом ВВС США № FA8702-15-D-0001 (*см. Ricke D.O., 2021*).

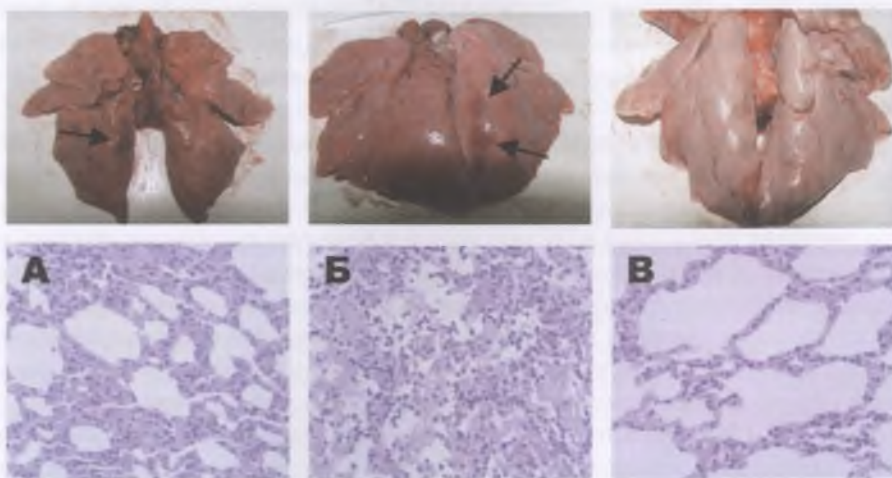
<sup>46</sup> Могу порекомендовать следующие работы: *N. Yahi et al. (2021); A. M. Arvin et al. (2020); S. Bournazos et al. (2020); L. F. Garcia (2020); K. Karthik et al. (2020); W. S. Lee et al. (2020); H. Irich et al. (2020); J. P. Peronl et al. (2020); S. Su et al. (2020); J. A. Tetto (2020); F. W. Walter, B. Walz (2020); Y. Wan et al. (2020); M. K. Smatti et al. (2018)*.

<sup>47</sup> Авторы пришли к выводу, что ADE может иметь значение для понимания тропизма и патогенеза вируса и позволит выявить потенциальные ловушки, связанные с иммунизацией населения против этого коронавируса. Но похоже за прошедшие с момента опубликования статьи 10 лет их никто так и не услышал.

рус, в то время как разбавленные сыворотки значительно усиливали инфекцию и вызывали апоптоз клеток (*Wang S.F. et al., 2014*).

В патогенезе MERS звено ADE обнаружено в 2017 г. В опытах на новозеландских белых кроликах установлено, что уже существующие антитела к MERS-CoV способствуют усилению болезни. Более того, пассивный перенос сыворотки от инфицированных кроликов к наивным кроликам привел к усилению болезни (*Houser et al., 2017*).

Также было установлено, что полноразмерный S-белок коронавируса содержит много иммунодоминантных сайтов, способных индуцировать как нейтрализующие, так и ненейтрализующие антитела, в том числе и участвующие в развитии ADE. Например, антитела к доминирующему эпитопу S<sub>597-603</sub>, расположенному близко к карбоксиконцу RBD S1-субъединицы S-белка SARS-CoV, заметно усиливали инфицирование SARS-CoV клеток Vero E6 и инфекционный процесс у макак-резусов, используя механизм ADE (рисунок 1.27).



*Рисунок 1.27* – Патоморфологическое (вверху) и патогистологическое (внизу) проявление ADE в легких обезьян, двукратно вакцинированных инактивированной вакциной SARS-CoV (окрашивание гематоксилин эозином, 200×) после ингаляционного заражения. Животных умерщвляли через 6 суток после заражения вирусом.

**А.** Инфицированная невакцинированная макака: легочный интерстиций расширен, видна инфильтрация макрофагов с гиперплазией альвеолярного эпителия. **Б.** Вакцинированная макака: легочный интерстиций расширен, деформирован и инфильтрирован большим количеством макрофагов и лимфоцитов, виден фибрин и богатый белками отек в альвеолярной полости. **В.** Макака, получившая защитные мАТ. Легочный интерстиций слегка расширен, без видимых отклонений. Стрелки указывают поражения легких (*Wang Q. et al., 2016*)

Но индуцированные расположенным рядом эпитопом S<sub>604-625</sub> антитела способны нейтрализовать вирус, однако он распознается в тандеме с S<sub>597-603</sub>. Таким образом, у людей, инфицированных SARS-CoV, формируется пул антител, как усиливающих инфекцию, так и нейтрализующих ее, и эти антитела могут противодействовать функциям друг друга и вызывать трудно прогнозируемые осложнения, зависящие от других факторов (*Wang Q. et al., 2016*).

Факторы врожденного иммунитета, фагоцитирующие клетки (макрофаги, моноциты, дендритные клетки и др.), по мере образования специфических антител к S-белку CoV (S-IgG), начинают играть все большую роль в патогенезе и прогрессировании болезни. По данным *L. Zhang et al. (2006)*, у умерших от атипичной пневмонии пациентов по сравнению с выздоровевшими пациентами после появления клинических симптомов S-IgG-ответ развивался значительно быстрее. Выздоровевшим пациентам потребовалось в среднем 20 суток, чтобы достичь пика активности S-IgG, по сравнению только с 14,7 сутками для умерших пациентов. Более того, титр S-IgG оказался значительно выше у умерших пациентов по сравнению с таковым у выздоровевших пациентов в течение того же периода времени.

Реакция ADE стимулируется антителами против белков-шипов SARS-CoV, но не нуклеопротеидов. Она зависит от титров антител, поскольку сыворотки с высокой концентрацией антител нейтрализовали вирус, в то время как разбавленные сыворотки (моделирование снижения титров антител к S-белку у вакцинированных) значительно усиливали инфекцию и вызывали больший апоптоз (*Wang S.F. et al., 2014*).

До 2019 г. защитный эффект против легочной иммунопатологии, опосредованный вакциной на основе полноразмерного S-белка, не был описан на моделях приматов, инфицированных SARS-CoV. Хотя несколько вакцин-кандидатов защищали макаков от вирусной репликации в легких, легочная иммунопатология в этих исследованиях не оценивалась (*Chen Z. et al., 2005; Zhou J. et al., 2005; Qin E. et al., 2006*). Напротив, было показано, что специфическая иммунная память на SARS-CoV, вызванная предшествующей инфекцией, усиливала воспаление легких после гомологичного заражения у африканских зеленых мартышек (*Clay C. et al., 2012*).

Аналогичным образом усиление заболевания после вакцинации было описано в исследованиях атипичной кори и геморрагической лихорадки Денге, а также некоторых респираторных болезней, включая респираторно-синцитиальный вирус (respiratory syncytial virus, RSV) и пандемический грипп (*Monsalvo A.C. et al., 2011; Openshaw P.J., Tregoning J.S., 2005*). В исследовании вакцины против RSV, проведенном в 1966 и 1967 гг., 80% вакцинированных RSV нуждались в госпитализации, тогда как только 5% RSV-инфицированных детей в контрольной группе (невакцинированной) требовали госпитализации, хотя лежащие в основе механизмы тогда были не совсем понятными (*Kim H.W.*

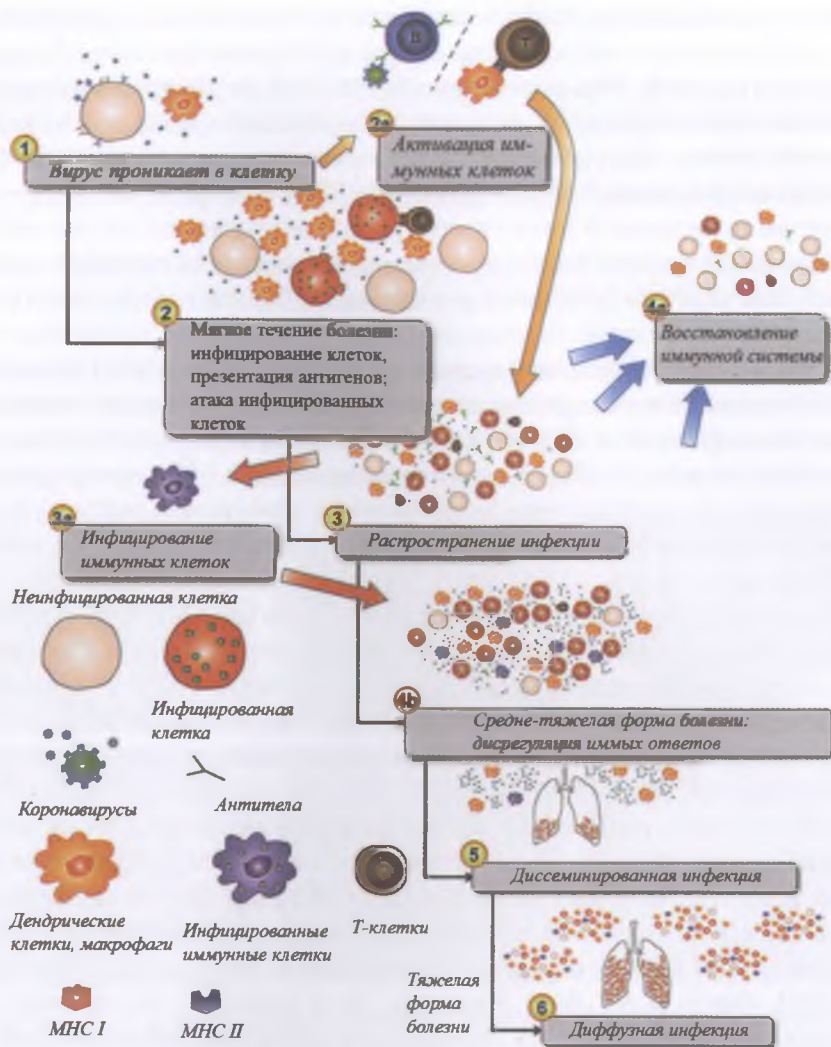


Рисунок 1.28 – Модель прогрессирования коронавиральной инфекции.

С нормальным иммунным ответом во время фазы начальных легких симптомов (см. 1–3). Антигенпредставляющие клетки мигрируют в лимфатические узлы, чтобы активировать Т-клетки (2а). Ворота для прогрессирования от умеренной к среднетяжелой форме болезни – инфекция фагоцитирующих иммунных клеток (т.е. клеток врожденной иммунной системы) (3а), приводящая к нарушению регуляции иммунного ответа (4b). В легких хемокины привлекают дополнительные дендритные клетки и незрелые макрофаги, которые впоследствии инфицируются в каскаде инфекции с положительной обратной связью (4b). Зараженные фагоцитирующие клетки распространяются по телу, заражая другие органы (5 и 6). Уровни хемокинов и цитокинов в легких из инфицированных клеток могут вызвать цитокиновый шторм (6) (no Ricke D.O., 2021)



*et al.*, 1969)<sup>48</sup>. Патологическая модель умеренных и тяжелых проявлений SARS и COVID-19, соответствующая накопленным данным о роли антитело-зависимой инфекции макрофагов в качестве ключевого этапа в прогрессировании заболевания от легких до умеренных и тяжелых симптомов, приведена на рисунке 1.28<sup>49</sup>.

*M.K. Smatti et al.* (2018) считают, что феномен ADE при различных вирусных инфекциях должен быть областью интенсивных исследований и учитываться при разработке новых вакцин. Но даже при выборе подходящего антигена и адьюванта ADE остается проблемой, когда нейтрализующие антитела вырабатываются в субнейтрализующих количествах. Еще большей проблемой ADE становится при смене циркулирующего штамма в популяциях людей, вакцинированных к ранее циркулировавшему (*Yahi N. et al.*, 2021). Следовательно, необходимо перед введением вакцины знать все риски как ее защитной эффективности, так и возможности с помощью вакцинации усилить инфекционный и эпидемический процессы (рисунок 1.29).

В ходе инфекционного процесса образуются различные типы антител, представляющие собой смесь: нейтрализующих вирус антител; антител, усиливающих инфекционный процесс; ненейтрализующих антител; антител, проявляющих перекрестную специфичность к тканям организма человека; антител к интерферонам I типа; антител, нацеленных на фосфолипиды и фосфолипид-связывающие белки. Поэтому при разработке вакцин делать ставку только на образование антител, которые можно обнаружить у реконвалесцента, весьма рискованно. При массовой вакцинации ее побочные эффекты окажутся весьма существенными. Любая вакцина, не способная продуцировать антитела широкого протективного действия, может привести к побочным эффектам, делая вакцинированных лиц более восприимчивыми к инфекции, либо вызвать серьезные поствакцинальные осложнения.

*Феномен антигенного импринтинга (АИ)*. Концепция АИ была выдвинута в начале 1950-х гг.<sup>50</sup>, чтобы объяснить, как гуморальные реакции иммун-

<sup>48</sup> О том, что причиной неудачи создания RSV-вакцин стал феномен ADE, узнали только через 20 лет (*Krilov L.R. et al.*, 1989).

<sup>49</sup> Данная работа выполнена по контракту с BBC США № FA8702-15-D-0001 и принята в печать 03 февраля 2021 г. Лауреат Нобелевской премии в области медицины и физиологии 2008 г. Люк Монтанье в мае 2021 г. заявил о серьезной опасности феномена ADE для людей, вакцинированных ковидными вакцинами. Видео его выступления можно посмотреть здесь: [https://vk.com/video176889029\\_456240119](https://vk.com/video176889029_456240119) (дата обращения 29.05.2021).

<sup>50</sup> В западной научной литературе популярен термин «феномен первичного антигенного греха» («phenomenon of original antigenic sin», OAS). Для его образования Thomas Francis, Jr. (1900–1969) использовал библейское выражение «original sin», означающее «первородный (прародительский, первичный) грех» Адама, от-



Рисунок 1.29 – Общая стратегия разработки эффективной вакцины, преодолевающей ADE.

Для ее осуществления необходимо: 1. Идентифицировать эпитоп, индуцирующий выработку функциональных защитных антител: эффективная вакцина должна быть разработана с использованием консервативных и функциональных эпитопов, обычно существующих в конформации до слияния поверхностных гликопротеинов с клеткой; 2. Необходимо выбрать адъювант, который может направить иммунную систему к сбалансированному ответу Th1/Th2; 3. Провести тщательную и точную оценку эффективности и безопасности вакцины в различных дозах в доклинических и клинических исследованиях. Установить антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и антителозависимое клеточно-опосредованное ингибирование вируса (ADCVI) (*Smatti M.K. et al., 2018*)

ной памяти, генерируемые против одного набора антигенов (первичного), могут влиять на природу ответов антител, вызываемых при вторичном заражении возбудителями инфекций или вакцинациями, содержащими похожий, но не идентичный набор антигенов. В настоящее время, когда в ходе эпидемии COVID-19 периодически происходит смена циркулирующих штаммов SARS-

разившийся на всех его потомках (*Francis T., 1953*). Из-за произвольных и часто несерьезных толкований термина, связанных с его библейским происхождением, в данной работе он не используется. В советской научной литературе 1960-х гг. для описания данного феномена использовался термин «анамнестический ответ» («anamnestic response»), см., например, работу *И. С. Горбуновой (1966)*. В поздней работе *J. Ma et al. (2011)* используется более релевантный термин – «антигенный импринтинг» («antigenic imprinting»), т. е. «антигенный отпечаток».

CoV-2, незначительно различающихся по антигенному составу, эти различия обеспечивают им преимущества в иммунных популяциях. Поэтому проблему АИ не менее опасно замалчивать, чем и проблему ADE, патогенного прайминга и др. Предшествующие COVID-19 взаимодействия иммунной системы человека с антигенами сезонных коронавирусов человека (hCoV), включающих бетакоронавирусы (HCoV-OC43 и HCoV-NKU1) и альфакоронавирусы (HCoV-NL63 и HCoV-NKU1), оставляет в его иммунной памяти свой отпечаток, т. е. ее взаимодействие с SARS-CoV-2 можно рассматривать как вторичное.

АИ возникает тогда, когда В-клетки памяти продуцируют антитела к антигенам, не тем, с которым в настоящее время взаимодействует иммунная система, а к тем, которые она запомнила во время предшествующих инфекций<sup>51</sup>. В таком сценарии реакция иммунной памяти может быть не только неэффективной, но и значительно ослабить ответ вновь активированных В-клеток, которые могли эффективно отреагировать на новые антигены, отсутствующие в исходном событии прайминга. *E. L. Brown (2021)* рассмотрел три гипотетических сценария, которые могут разыграться после заражения SARS-CoV-2 в контексте предшествующего контакта с родственным hCoV (рисунок 1.30).

Для того чтобы АИ проявлялся протективным эффектом для заболевшего или вакцинированного, воздействие антигенов должно быть одинаковым или сходным при первичном и вторичном воздействии и позже (*Zhang A. et al., 2019*).

Сценарий В представляет собой наихудший вариант в контексте иммунитета против инфекции SARS-CoV-2 по двум причинам: (i) антитела, продуцируемые В-клетками памяти, реактивными к антигену SARS-CoV-2 (зеленый), не являются защитными, и (ii) сила ответа памяти, стимулированного зеленым антигеном, может препятствовать выработке потенциально нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 (красным и желтым антигенам). Кроме того, пока присутствуют В-клетки памяти зеленого антигена, развитие протективного иммунитета будет невозможно.

*E. M. Anderson et al. (2021)* подтвердили этот сценарий, продемонстрировав, что перекрестно-реактивные, но не нейтрализующие антитела SARS-CoV-2 присутствовали примерно у 20% людей, инфицированных hCoV до начала вспышки SARS-CoV-2 (16,2% имели антитела к SARS-CoV-2-N и 4,2% к белку SARS-CoV-2-S). Проявлени АИ у пациентов с COVID-19 показано в работе *T. Aydilillo et al. (2021)*. Присутствие не нейтрализующих, но перекрестно-реактивных антител к антигенам SARS-CoV-2 в пробах предпандемической сыворотки является напоминанием о том, что обнаружение антитела не означает защиту от инфекции (*Brown E.L., 2021*).

---

<sup>51</sup> Как недавно сообщалось, у людей, подвергшихся воздействию родственных коронавирусов человека, а затем инфицированных SARS-CoV-2 (*Anderson E.M. et al., 2021; Kissler S.M. et al., 2020*).

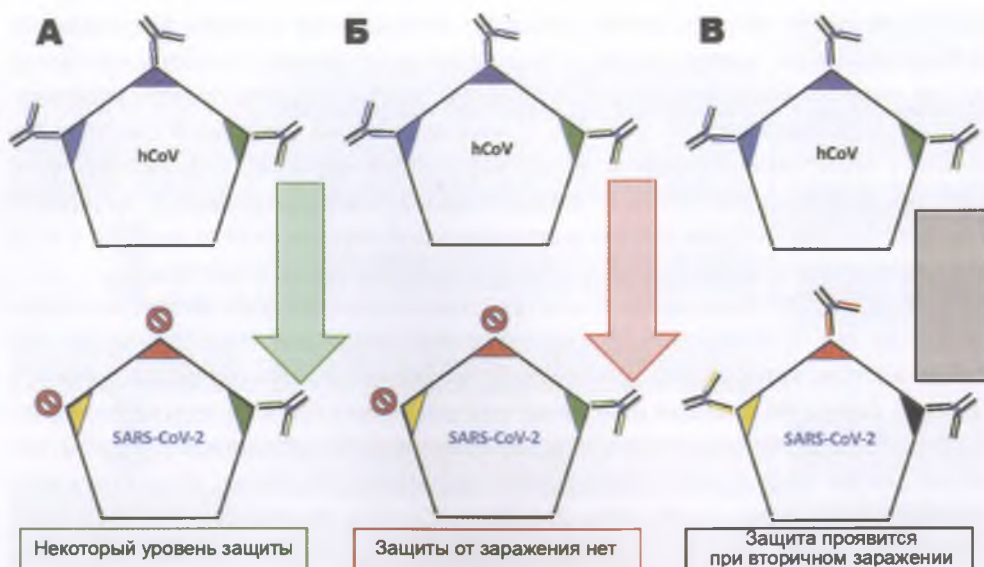


Рисунок 1.30 – Влияние антигенного импринтинга на эффективность иммунного ответа.

А. Первичное воздействие hCoV на иммунную систему человека (родственные вирусы, такие как HCoV-OC43, HCoV-NKU1, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1) приучают иммунную систему к антигенам этих вирусов (обозначены условными цветами: синий, пурпурный и зеленый). Это приводит к появлению долгоживущих В-клеток памяти со специфичностью к этим антигенам, соответственно. Повторное воздействие hCoV вызывает устойчивый ответ антител на каждый из этих антигенов. Но вот иммунная система контактирует с SARS-CoV-2, экспрессирующим тот же антиген, что и hCoV (обозначен зеленым цветом), два новых антигена, обозначены желтым и красным цветами. Ответ памяти на зеленые В-клетки будет предотвращать или значительно подавлять способность наивных В-клеток синтезировать антитела со специфичностью к желтому и красному антигенам. В этом случае анти-зеленое антитело является защитным. Таким образом, в то время как АИ предотвращал/уменьшал выработку антител со специфичностью к желтому и красному антигенам, реакция памяти на зеленый антиген обеспечивает некоторый уровень защиты от инфекции SARS-CoV-2. Б. Этот сценарий идентичен сценарию, описанному для панели А, за исключением того, что анти-зеленый ответ, вызванный против hCoV, не нейтрализует SARS-CoV-2. В этом примере реакция памяти на антигены зеленого цвета не является защитной, одновременно подавляя/препятствуя способности устанавливать новый ответ на желтый и красный антигены, которые потенциально могут обеспечить защиту. В. Этот сценарий описывает два отдельных воздействия. Поскольку антигены не являются общими между hCoV и SARS-CoV-2, реакция против SARS-CoV-2 будет первичным воздействием, на которое не повлияет положительно или отрицательно предыдущее воздействие hCoV. Иммунитет будет формироваться, но проявится при вторичном заражении, если инфекция будет вызвана аналогичным штаммом, т. е. с желтым, красным и черным антигеном (*Brown E.L., 2021*)

### Патогенный прайминг

Проблема перекрестной реактивности в течении COVID-19 уже с самого начала пандемии обозначила себя клиническими проявлениями системного характера с полиорганными прогрессирующими расстройствами за пределами дыхательных путей, которые нельзя объяснить исключительно связыванием S-белка SARS-CoV-2 с клеточными мембранами тканей, содержащими ACE2 (например, сильный воспалительный ответ в ткани печени у вакцинированных хорьков) (Lyons-Weiler J., 2020).

Доказательство перекрестной реактивности при COVID-19 требует установления двух ключевых критериев. Во-первых, вирусный патоген должен демонстрировать гомологию последовательности с белками тканей человека, а во-вторых, должна быть потеря иммунной толерантности (Benvenega S., Guarneri F., 2016). Проблемы перекрестной реактивности антигенов с потерей иммунной толерантности, проявляющаяся патологией при вакцинации, не нова. Во время вспышки гриппа конца 1970-х гг. в США установили, что вакцинация против гриппа повышает риск развития синдрома Гийена-Барре в четыре–восемь раз из-за перекрестной реактивности антигенов вакцины и человека (Smatti M.K. et al., 2019). Антигены используемой в 2009 г. для вакцинации 31 млн человек в Европе сплит-вакцины Pandemrix H1N1 (с добавлением AS03)<sup>52</sup>, как оказалось, имели перекрестную гомологию с белками гипоталамуса, что привело к избирательному разрушению тканей гипоталамуса у отдельных вакцинированных и к трехкратному увеличению частоты возникновения нарколепсии по сравнению с невакцинированными людьми. Пептид-мимик был идентифицирован на поверхности участка нуклеопротеина А вируса гриппа. Он имел общие белковые последовательности с фрагментом первого внеклеточного домена рецептора гипокретина 2. Антитела из вакцин-ассоциированных сывороток пациентов, страдающих нарколепсией, перекрестно реагировали как с нуклеопротеином гриппа, так и с рецептором гипокретина 2 (Han F. et al., 2011; Ahmed S.S. et al., 2015).

A. Razim A. et al. (2018) при разработке вакцины против *Clostridium difficile* пришли к выводу, что, прежде чем рассматривать белок в качестве вакцинного антигена, следует уделить особое внимание удалению из него последовательностей тканевых перекрестно-реактивных эпитопов, чтобы избежать возможные побочные эффекты в будущем. Перекрестная реактивная связь между вирусными инфекциями и вакцинацией также обнаружена в следующих случаях: с белками гепатита В и миелина человека, ведущими к рассеянному склерозу; вирусом папилломы человека и ядерными белками, ведущими к системной красной волчанке; вирусом Коксаки и белками островковых клеток Лангерганса, ведущими к диабету 1 типа и др. (Vojdani A. et al., 2021).

<sup>52</sup> AS03 – это адъювант, в состав которого входит токоферол (витамин Е), сквален и консервант на основе ртути – тиомерсал.

В апреле 2020 г. была опубликована статья *J. Lyons-Weiler (2020)* о возможности образования аутореактивных антител после взаимодействия иммунной системы пациента со спайковым белком и другими антигенными эпитопами SARS-CoV-2. В условиях *in silico* он сравнил эпитопы антигенного белка SARS-CoV-2, отмеченные в базе данных SVMTriP (<http://sysbio.unl.edu/SVMTriP/>), и провел поиск в базе данных p-BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) на предмет гомологии между этими эпитопами и эндогенными белками человека. Из 37 проанализированных белков SARS-CoV-2 29 имели антигенные области. Все, кроме одного, из этих 29 имели гомологию с человеческими белками (предполагаемыми аутоантигенами) и были предсказаны как аутореактивные. Наибольшее количество гомологий было связано с S-белком и белком Nsp3. Функциональный анализ эндогенных белков человека, гомологичных вирусным белкам, показал связь более 1/3 из них с адаптивной иммунной системой и ЦНС. *J. Lyons-Weiler (2020)* предположил, что предшествующее заражение вирусом или предшествующая вакцинация могут инициировать выработку антител, нацеленных на эти эндогенные белки, и способствовать развитию более тяжелого заболевания человека, особенно в пожилом возрасте. Он же предложил название этому иммунологическому феномену – *патогенный прайминг (pathogenic priming)*.

Другая группа исследователей в статье, посвященной широкому спектру аутоиммунных заболеваний, обнаруженных в связи с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2, привела таблицу гептапептидов в протеоме человека<sup>53</sup>, перекрывающихся с S-белком SARS-CoV-2 (таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Сходство гептапептидов S-белка SARS-CoV-2 и белков человека\*

Гептапептид	Белок человека
DKVFRSS	Zinc finger protein 528 (белок цинкового пальца 528)
LVKQLSS	E3 SUMO-protein ligase PIAS1 (E3 SUMO-протеин лигаза PIAS1)
VTLADAG	Non-receptor tyrosine-protein kinase TNK1 (нерецепторная протеинкиназа TNK1)
RRARSVAS	Amiloride-sensitive sodium channel subunit alpha (субъединица альфа-амилорид-чувствительного натриевого канала)
SPRRARS	Hermansky-Pudlak syndrome 1 protein (белок 1 синдрома Германско-Пудлака)

<sup>53</sup> Антигенных свойств семи аминокислотных остатков более чем достаточно для такого сравнения, так как пептид, образованный пятью аминокислотными остатками, уже является иммуногенной молекулярной детерминантой, индуцирующей высокоспецифичные антитела и способной определять специфическое взаимодействие антиген-антитело (*Kanduc D., 2012*).

KVEAEVQ	Elastin microfibril interfacier 3, EMILIN-3 (интерфейсный белок микрофибриллы эластина 3)
TRFQTL	Disheveled-associated activator of morphogenesis 2 (ассоциированный с неправильной ориентацией активатор морфогенеза 2)
VYSTGSN	Neural cell adhesion molecule L1-like protein (молекула нейрональной адгезии L1-подобного белка)
GLTVLPP	FH1/FH2 domain-containing protein 3 (белок 3, содержащий домен FH1/FH2)
SLLIVNN	ATP-binding cassette sub-family A member 10 (АТФ-связывающая кассета, член подсемейства белка А 10)
DEDDSEPV	Unconventional myosin-XVI (нетрадиционный миозин-XVI)
NASVVNI	Thyroid adenoma-associated protein (белок, ассоциированный с аденомой щитовидной железы)
LIRAAEI	Unconventional myosin-XVIIIa (необычный миозин-XVIIIa)
TGRLQSL	Neuron navigator 3 (Нейрон-навигатор 3)
DEVQRQA	Histone-lysine N-methyltransferase 2C (гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2C)
SSSGWTA	Transmembrane protein KIAA1109 (трансмембранный белок KIAA1109)
SSTASAL	40S ribosomal protein S13 (40S рибосомный белок S13)
KLNDLCF	Interleukin-7 (интерлейкин 7)
FLPFFSN	OTU domain-containing protein 6A (OTU-домен, содержащий белок 6A)
EIDRLNE	Protein (белок SET)
IGAGICA	Hepatitis A virus cellular receptor 2 (клеточный рецептор 2 вируса гепатита А)
EIDRLNE	Protein SETSIP (белок SETSIP)
LDKYFKN	Follistatin-related protein 1 (фоллистатин-родственный белок 1)
VSGTNGT	Lysosome-associated membrane glycoprotein 1 (связанный с лизосомами мембранный гликопротеин 1)
FKNLREF	Isovaleryl-CoA dehydrogenase, mitochondrial (митохондриальная изовалерил-КоА дегидрогеназа)
LPPLD	Maestro heat-like repeat-containing protein family member 9 (маэстро теплоподобный повтор семейства белков 9)

\* По *M. Ehrenfeld et al. (2020)*.

Список белков, представленный в таблице, ассоциируется практически со всеми патологическими проявлениями при COVID-19 (Ehrenfeld M. et al., 2020). Поэтому авторы работы считают, что степень молекулярной мимикрии между SARS-CoV-2 и протеомом человека должна быть тщательно проанализирована в качестве обязательного шага перед применением вакцины любого антигенного состава.

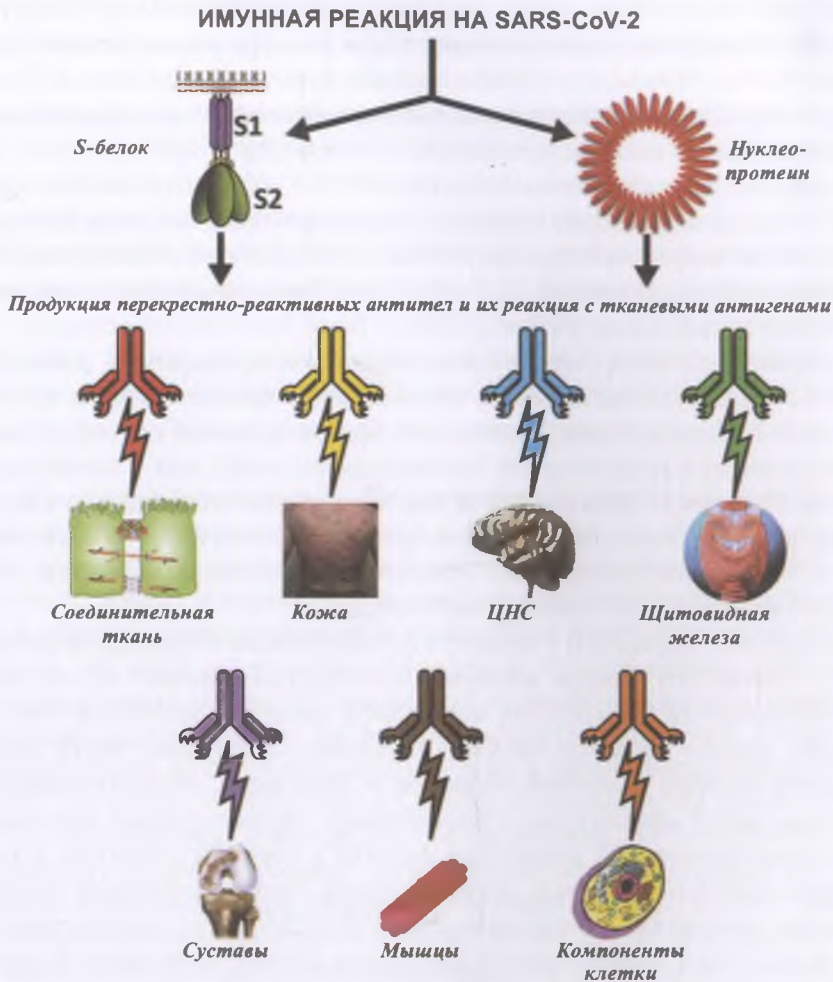
Эксперименты с МАТ мыши и кролика против спайкового белка SARS позволили обнаружить не только высокий уровень связывания со спайковым белком SARS-CoV-2, но и с широким спектром эндогенных белков, таких как трансглутаминаза 3 (transglutaminase 3, tTG3), трансглутаминаза 2 (transglutaminase 2, tTG2), ENA, основным белком миелина (myelin basic protein, MBP), митохондриями, ядерным антигеном (nuclear antigen, NA),  $\alpha$ -миозином, тиройд-пероксидазой (thyroid peroxidase, TPO), коллагеном, клаудином 5+6 (claudin 5+6) и кальций-связывающим белком глиальных клеток – S100B (Vojdani A., Kharrazian D., 2020).

Это весьма важное наблюдение. Антитела к шипу с высокой аффинностью связывания с tTG ассоциируются с глютеновой болезнью; к TPO – с тиреоидитом Хашимото; к основному белку миелина – с рассеянным склерозом. В отличие от аутоиммунного процесса, связанного с праймингом патогенов, аутоиммунным болезням обычно требуются годы, чтобы проявиться симптоматически (Seneff S., Nigh G., 2021).

A. Vojdani et al. (2021), используя метод ELISA, обнаружили, что человеческая сыворотка от здорового субъекта и сыворотка неиммунизированных кроликов не реагировали с белком-спайком, нуклеопротеином, белком оболочки, мембранным белком и с 55 различными тканевыми белками и пептидами человека. В опытах с использованием человеческих МАТ против S-белка SARS-CoV-2 они установили, что МАТ к этому белку SARS-CoV-2 прореагировали с 28 из 55 протестированных антигенов человека. Эти 28 антигенов представляли собой разнообразный набор групп тканей, который включал белки кишечника и барьерные белки, клетки желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, нервной системы, сердца, суставов, кожи, митохондрии и ткани печени, а также антигены, используемые для скрининга аутоиммунных болезней. Человеческое МАТ к нуклеопротеину показало реактивность от слабой до очень высокой с 24 из 55 протестированных антигенов. Это были 24 из тех же 28 антигенов, с которыми реагировало антитело к спайковому белку, и, хотя были некоторые вариации, в целом реакции антитела нуклеопротеина были сравнимы с реакциями спайкового белка. Антитело к нуклеопротеину имело самые сильные реакции с митохондриальным антигеном M2 и инсулином-R и сильную реакцию с интегральными белками – окклюдинам и зонулином, определяющих плотные контакты между клетками. Перекрестная реактивность SARS-CoV-2 также была идентифицирована с белками-мишенями как для по-



перечно-полосатых, так и для гладких мышц, включая актин и альфа-миозин. Актин является основным компонентом мышц, который способствует сократительным свойствам ткани. Альфа-миозин – специфический белок сокращения сердечной мышцы (рисунок 1.31).



*Рисунок 1.31 – Возможная взаимосвязь между белками SARS-CoV-2 и белками-мишенями человека и их роль в системном воспалительном ответе на COVID-19.*

Наблюдаются небольшие отличия в аутоиммунных реакциях на S-белок, нуклеопротеин и мембранный белок вируса. МАТ к белку шипа SARS-CoV-2 реагировало с экстрагируемым ядерным антигеном (extractable nuclear antigen, ENA), ядерным антигеном (nuclear antigen, NA) и гистонем. МАТ к нуклеопротеину реагировало с NA, гистонем и коллагеном, а МАТ к мембранному белку реагировало с гистонем и коллагеном (Vojdani A. et al., 2021)

Большинство идентифицированных белков-мишеней человека имеют низкую общую гомологию с S-белком SARS-CoV-2, но высокую локальную гомологию по коротким сегментам их эпитопов (*Lyons-Weiler J., 2020*).

Фактически из-за общности пептидов «патоген-хозяин» потенциальные последствия вакцинации могут состоять из специфических аутоиммунных реакций, поражающих аутоантигены, в том числе и альвеолярный сурфактантный белок. Об этом, в частности, указано в работе *D. Kanduc & Y. Shoenfeld (2020)*, обнаруживших общность антигенных свойств 25 пентапептидов сурфактантного белка альвеол человека и S-белка SARS-CoV-2.

У мышей, вакцинированных против MERS-CoV, при заражении вирусом MERS наблюдались мононуклеарные инфильтраты легких во всех группах, но увеличение инфильтратов, содержащих эозинофилы и эозинофилы, стимулирующие выброс цитокинов IL-5 и IL-13, наблюдались только у вакцинированных животных (*Lyons-Weiler J., 2020*).

Большое количество аналогичных примеров приведено в работе *S. Seneff & G. Nigh (2021)*. Они считают, что обширная гомология спайкового белка SARS-CoV-2 с множеством эндогенных белков человека *спровоцирует иммунную систему к развитию как аутовоспалительных, так и аутоиммунных болезней*. Они могут проявляться остро и в течение относительно короткого периода времени, например, при Синдроме мультисистемного воспаления у детей и подростков (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) или через несколько лет (рассеянный склероз).

*S. Seneff & G. Nigh (2021)* считают, что нейтрофилы и макрофаги неповрежденного слизистого барьера человека сами быстро очищают его от вирусов без необходимости в выработке каких-либо антител адаптивной иммунной системой. Однако введение вакцины позволяет спайковому белку обходить иммунную систему слизистой оболочки, и даже люди, не контактировавшие с вирусом, могут столкнуться с хроническим аутоиммунным заболеванием в результате чрезмерной выработки антител в ответ на антигены вакцины, в которой изначально не было необходимости. Только пептидные последовательности, однозначно принадлежащие SARS-CoV-2, без молекулярной мимикрии под белки человека могут составлять основу безопасных и специфических протоколов вакцинации.

Непредвиденные последствия вакцинации не новы и не являются чем то неожиданными. Они неожиданны только в том случае, если те, кто их разрабатывает, не включают уже имеющиеся знания в свой план доклинических и клинических исследований.

### Специфическая токсичность спайкового белка

Обычно такие свойства не учитывают, когда S-белок включают в состав традиционных вакцин или включают кодирующий его ген в вакцины, созданные на основе технологий генной терапии (мРНК и векторные). Роль самого спайкового белка в инфекционном процессе лукаво сводят только к инициации проникновения коронавируса в клетки-мишени через специфическое связывание с рецептором в плазматической мембране, а его самого рассматривают только как индуктора спасительных нейтрализующих антител<sup>54</sup>. Однако постепенно накапливается информация о поствакцинальных осложнениях, имеющих отношение к токсичному действию самого этого белка, используемого как антигенный компонент вакцины.

В серии статей *Suzuki Y.J. et al. (2020, 2021)* приведены доказательства в пользу того, что S-белок самостоятельно (т.е. без инфекционного процесса) может вызывать сигнальный ответ в *сосудистой сети* с патологическими последствиями. Эти исследователи отметили, что SARS-CoV-2 вызывает значительные морфологические изменения легочной сосудистой сети, утяжеляя течение COVID-19. Патологоанатомический анализ легких пациентов, умерших

<sup>54</sup> Что, конечно, удивительно! Вот выдержка из канадского интернет-СМИ «The Defender». Исследователи вакцины COVID ранее предполагали, что мРНК COVID-вакцины будут вести себя как традиционные вакцины. Спайк-белок вакцины, ответственный за инфекцию и ее наиболее серьезные симптомы, будет оставаться в основном в месте инъекции в мышце плеча или в локальных лимфатических узлах. Но новое исследование, проведенное группой ученых, противоречит этой теории, заявил в начале 2021 г. канадский исследователь вакцины против рака. «Мы сделали большую ошибку. Мы не осознавали этого до сих пор», — сказал Байрам Брайдл (Byram Bridle), вирусный иммунолог и доцент Университета Гвельфа, Онтарио (University of Guelph, Ontario, Canada). «Мы думали, что спайковый белок был отличным антигеном-мишенью, мы никогда не знали, что сам спайковый белок был токсином и патогенным белком. Таким образом, вакцинируя людей, мы непреднамеренно вводим им токсин». Интересно, что именно Брайдлу в 2020 г. канадское правительство предоставило грант в размере 230 тыс. долларов на разработку вакцины против COVID, а он не поинтересовался ни о других свойствах спайкового белка коронавирусов, делающих создание такой вакцины очень проблематичным, например из-за ADE, ни о токсических свойствах аналогичного белка других вирусов, например gp120 ВИЧ (*Bansal A.K. et al., 2000; Rychert J. et al., 2010*). И уже в ходе коллективных исследований он обнаружил, что «спайковый белок сам по себе почти полностью ответственен за повреждение сердечно-сосудистой системы, если он попадает в кровоток». См. *Redshaw M. We Made a Big Mistake' – COVID Vaccine Spike Protein Travels From Injection Site, Can Cause Organ Damage // The Defender. 03.06.2021. <https://childrenshealthdefense.org/defender/covid-vaccine-spike-protein-travels-from-injection-site-organ-damage/>* (дата обращения: 20.06.2021).

от COVID-19, выявил гистологические особенности, показывающие утолщение сосудистой стенки в основном из-за гипертрофии средней оболочки, выполняющей функцию каркаса сосудистой стенки и достигающей 80% общей ее толщины<sup>55</sup>. Увеличенные гладкомышечные клетки становятся округлыми, с набухшими ядрами и цитоплазматическими вакуолями. Воздействие субъединицы S1 спайкового белка на культивируемые клетки гладких мышц легочной артерии человека оказалось достаточным, чтобы способствовать передаче клеточных сигналов без участия остальных компонентов вируса. Они показали, что субъединица S1 спайкового белка без инфекционного процесса подавляет ACE2, что повышает уровень ангиотензина II и вызывает состояние, напоминающее легочную артериальную гипертензию, тяжелое заболевание легких с очень высокой летальностью. Их модель патологического процесса, вызванного спайковым белком SARS-CoV-1, показана на рисунке 1.32.

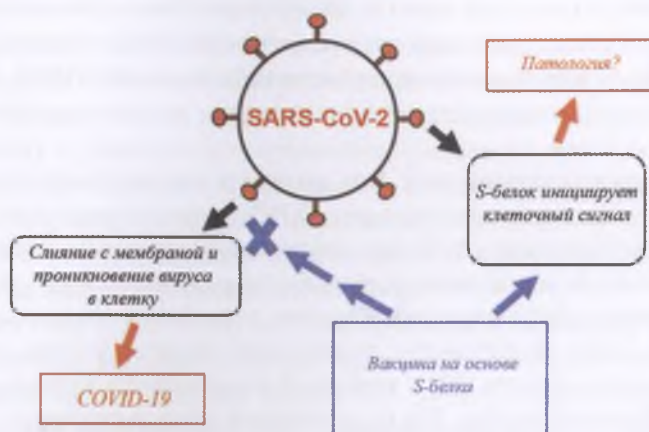


Рисунок 1.32 – Модель патологического процесса, вызываемого спайковым белком коронавируса (*Suzuki Y.J., Gychka S.G., 2021*)

Также *Y.J. Suzuki et al. (2021)* экспериментально продемонстрировали, что S1 спайкового белка SARS-CoV-2 в низкой концентрации (130 пМ) активировал сигнальный путь MEK/ERK/MAPK, способствуя росту клеток. Они предположили, что эти эффекты не будут ограничиваться сосудистой сетью легких. Сигнальный каскад, запускаемый в *сосудистой сети сердца*, может вызвать поражение коронарных артерий, а активация ангиотензина II в тканях мозга привести к инсульту и к системной гипертензии<sup>56</sup>. Они выдвину-

<sup>55</sup> Подробно о функции слоев сосудистой стенки см. в работе *Ю. В. Белова с соавт. (2014)*.

<sup>56</sup> Такие случаи уже зарегистрированы после прививки вакцинами AstraZeneca и Johnson & Johnson. См. <https://tass.ru/obschestvo/11478135> (дата обращения: 06.06.2021).

ли гипотезу, что эта способность S-белка вызывать легочную артериальную гипертензию предрасполагает пациентов, выздоравливающих от COVID-19, к более позднему развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Аналогичный эффект может произойти и в ответ на вакцины, экспрессирующие ген, кодирующий S-белок (например, с мРНК), и предупредили о возможных долгосрочных последствиях для лиц, привитых против COVID-19 вакциной на основе S-белка (*Suzuki Y.J., Gychka S.G., 2021*).

*G. Nuova et al. (2021)* в опытах на мышах дикого типа получили во многом сходные результаты с теми, что описала группа *Y.J. Suzuki et al. (2021)*. Инъекция полноразмерной спайковой субъединицы S1 в хвостовую вену мышцей, но не субъединицы S2 или укороченной субъединицы S1, вызывала у них микрососудистую энцефалопатию, схожую с заболеванием мозга человека при COVID-19. Гораздо более мягкие патологические эффекты усеченной субъединицы S1 предполагают, что N-концевой регион играет важную роль в спайк-индуцированном S1 повреждении ЦНС. В целом представленные ими данные показывают, что полноразмерная субъединица S1 шипового белка SARS-CoV-2 сама по себе, без инфекционного вируса, способна вызывать системное повреждение микроэндотелиальных клеток у мышей с аналогичным паттерном активации комплемента и увеличивать экспрессию цитокинов, сопутствующие им тромбозы и состояние гиперкоагуляции. Картина поражения у мышей во многом соответствует внелегочным проявлениям тяжелого COVID-19 у человека. Таким образом, профилактика поражения ЦНС, столь распространенного при тяжелой форме COVID-19, может потребовать нейтрализации/удаления циркулирующих псевдовирионов, а использованная ими мышьяная модель определения токсичности субъединицы S1 может быть применена для оценки безопасности вакцин в отношении любых потенциально неблагоприятных неврологических последствий.

*E. M. Rhea et al. (2021)* обнаружили, что S1, помеченный радиоактивным йодом (I-S1), при введении в левую яремную вену мыши легко преодолевает гематоэнцефалический барьер посредством адсорбционного трансцитоза, проникает в паренхиматозную ткань мозга и связывается с гликокаликсом его капилляров. I-S1 также проникал в легкие, селезенку, почки и печень. Вводимый интраназально I-S1 попадал в мозг, но на уровне примерно в десять раз ниже, чем после внутривенного введения.

*T. P. Buzhdygana et al. (2020)* показали, что из-за повсеместной экспрессии ACE2 в эндотелиальных клетках капилляров головного мозга S1-субъединица S-белка шипа проявляет самостоятельную (т. е. без участия вируса) активность в ЦНС. Экспрессия ACE2 повышается в сосудистой сети мозга в связи с деменцией и гипертензией, которые являются факторами риска для неблагоприятных

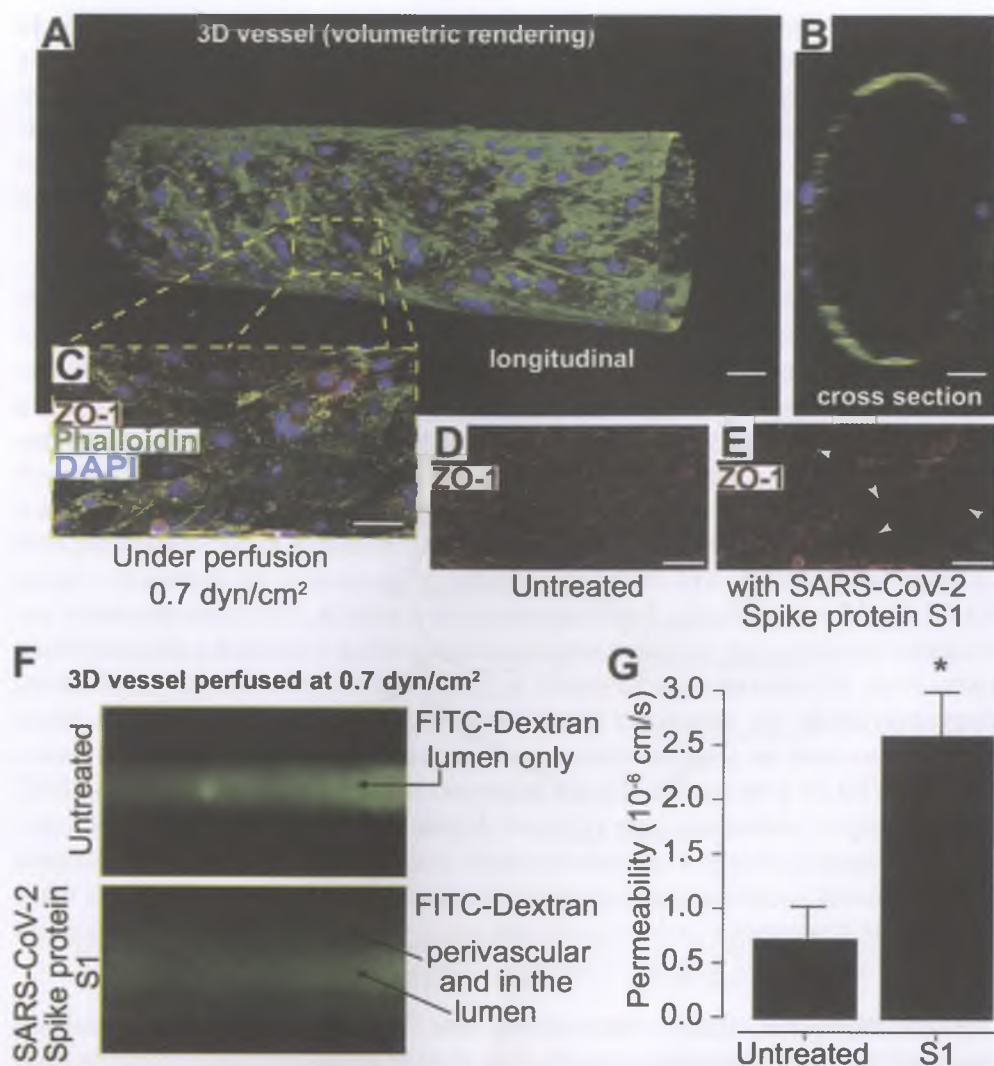


Рисунок 1.33 – Субъединица S1 SARS-CoV-2 изменяет статус барьера в трехмерной тканевой микрофлюидной модели ГЭБ человека. Конфокальная микроскопия и объемная визуализация использовались для визуализации сосудов тканевой инженерии.

**A.** Показывает продольный вид эндотелиализированной пустоты после перфузии, которая сформировала прогнозируемую геометрию сосуда, аналогичную той, что обнаружена в головном мозге. **B.** Представляет собой перспективное поперечное сечение, указывающее на один слой эндотелиальных клеток. **C.** Репрезентативное объединенное изображение сконструированных конструкций сосудов, фиксированных и иммуноокрашенных на белок плотных контактов ZO-1 вместе с фаллоидином для мечения актина и ядерного красителя DAPI. **D.** Показывает типичный

исходов COVID-19. В исследовании ГЭБ *in vitro* S1-субъединица S-белка шипа способствовала потере целостности ГЭБ. Предполагается, что свободный S-белок запускает провоспалительную реакцию в эндотелиальных клетках головного мозга, чем можно объяснить неврологические последствия COVID-19 у человека (рисунок 1.33).

*M. Grobbelaar et al. (2021)* были получены данные, объясняющие один из механизмов микротромбообразования у больных с COVID-19 и вакцинированных. Ими показано, каким образом спайковый белок может мешать кровотоку, образуя нерастворимые амилоидные сгустки (т.е. он обладает *прионным действием*). В присутствии S-белка структура фибрина менялась, формировались аномально плотные и амилоидные массы в цельной крови (рисунок 1.34).

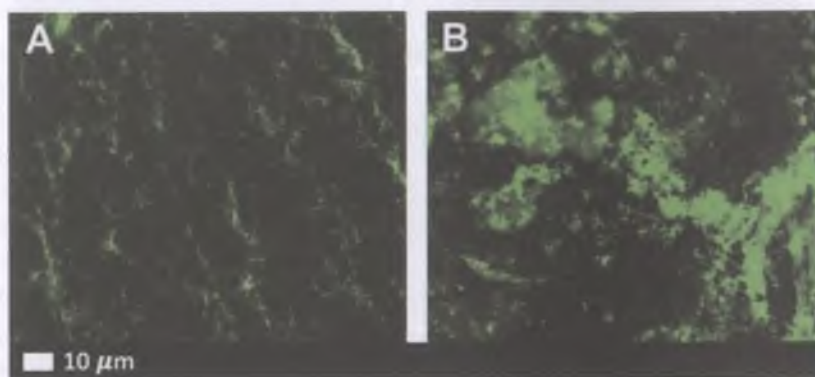


Рисунок 1.34 – Типичные флуоресцентные микрофотографии очищенного флуоресцентного фибриногена (Alexa Fluor™ 488) с фибрином без добавления S1-субъединицы (A) и после воздействия S1-субъединицы в количестве 1 нг/мл (B). На фотографии B хорошо виден плотный амилоидный сгусток. По *M. Grobbelaar et al. (2021)*

(продолжение подрисуночной подписи)

мембранный паттерн ZO-1, ожидаемый в зрелых барьерах, формирующих эндотелиальные клетки головного мозга. Е. После перфузии в течение 2 ч субъединицы S1 SARS-CoV-2 (10 нМ). Конструкции также фиксировали и иммунометили на ZO-1. Стрелки указывают на области, в которых клеточный паттерн ZO-1 прерывистый, пунктированный или отсутствует, что указывает на области нарушения барьера. Масштабная линейка = 20 мкм. F. Интенсивность флуоресценции после десяти минут перфузии FITC-декстраном 4 кДа, что указывает на нарушение барьерной функции в сосудах, перфузированных через 2 ч спайк-белком S1 по сравнению с необработанными контролями. G. Количественные измерения коэффициентов проницаемости сосудов, подвергшихся воздействию субъединицы SARS-CoV-2 S1, по сравнению с необработанными контролями (*Buzhdygana T.P. et al., 2020*)

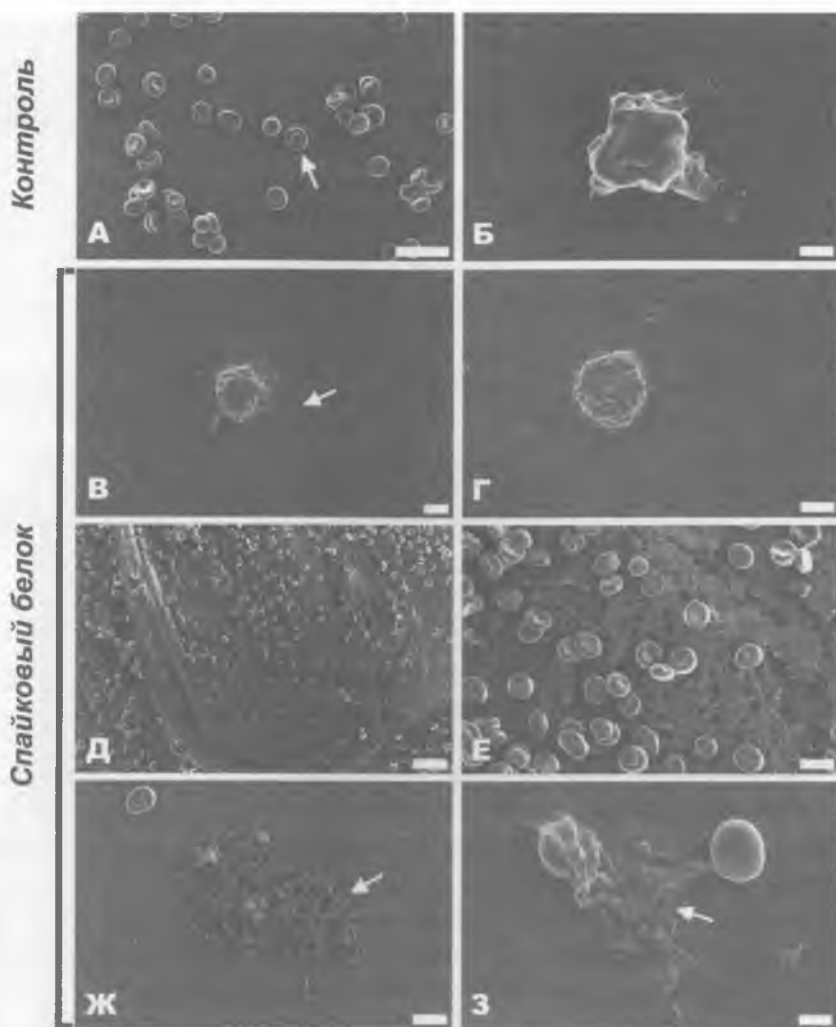


Рисунок 1.35 – Прямое воздействие S1-субъединицы спайкового белка SARS-CoV-2 на клетки крови (Б–З).

Контроль: А и Б – мазок эритроцитов и лейкоцитов, не подвергшихся воздействию S1-субъединицы, стрелка указывает на нормальную ультраструктуру эритроцита (характерные дискообразные формы с гладкими, регулярными поверхностями мембран). В и Г – тромбоциты после воздействия S1-субъединицы (стрелка) (конечная концентрация 1 нг/мл). Увеличение гиперактивации тромбоцитов, разрастание мембраны. Д и Е – спонтанно формирующаяся в присутствии S1-субъединицы фибриновая сеть. Ж и З – аномальные отложения амилоидной природы (стрелки). Сканирующая электронная микроскопия. Маркеры: шкала: А: 10 мкм; В: 1 мкм; Б и Г: 500 нм; Д: 20 мкм; Е и Ж: 5 мкм; З: 2 мкм. По *M. Grobbelaar et al. (2021)*



Используя сканирующую электронную и флуоресцентную микроскопию, а также масс-спектрометрию, они продемонстрировали способность S1-субъединицы спайкового белка SARS-CoV-2 непосредственно вызывать деформацию эритроцитов, тромбоцитов и гиперкоагуляцию крови (рисунок 1.35).

Масс-спектрометрия прояснила детали этого процесса: S1 вызывает структурные изменения  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей фибриногена, комплемента 3 и протромбина. В присутствии S1 эти белки были в значительной степени устойчивы к трипсинизации, что приводит к существенному нарушению фибринолиза и, соответственно, к постоянному микротромбообразованию у пациентов.

*N. Evans (2021)* на культуре первичных бронхиальных эпителиальных клетках человека показал способность S-белка SARS-CoV-2 не только изменять базовую экспрессию белков клетки, но то, что эти изменения остаются после первичного воздействия, что говорит о возможности долгосрочных эффектов у бессимптомных пациентов.

Несколько исследований показали, что S-белок коронавируса получает доступ к клеткам в семенниках через рецептор ACE2 и это определяет его способность нарушать мужскую репродуктивную функцию (*Navarra A. et al., 2020; Wang Z., Xu X., 2020*).

Байрам Брайдл не преувеличивал, когда опасался, что S-белок может попасть в кровоток в результате экспрессии его гена, вводимого в мышцу в составе векторной вакцины. Механизм и динамику такого события показали *A. F. Ogata et al. (2021)*, опубликовавшие 20 июня работу, в которой показано, что в сыворотке крови 11 из 13 пациентов, привитых вакциной mRNA-1273 (ModernaTX, Inc)<sup>57</sup>, уже в первые сутки после вакцинации был обнаружен S1-белок SARS-CoV-2, что предполагает немедленную трансляцию его мРНК после введения вакцины. Максимум концентрации S1-белка достигала на 5 сутки после первой вакцинации (68 pg/mL  $\pm$  21 pg/mL). Средний пик – 62 pg/mL  $\pm$  13 pg/mL. Белок переставал выявляться на 14-е сутки. После второй вакцинации через 28 суток S1-белок не был обнаружен в течение всего срока наблюдения – 56 суток. Его исчезновение коррелировало с повышенной продукцией IgG и IgA.

Разумеется, на последствия проникновения S-белка в кровоток обратили внимание и клиницисты. В мае 2021 г. появились сообщения, что американские Центры по контролю за заболеваниями (CDC) расследуют случаи миокардита после вакцинации от коронавируса нового типа. 25.06.2021 г. FDA объявила о внесении изменений в информационные бюллетени для пациентов и поставщиков вакцин Moderna и Pfizer-BioNTech COVID-19 (РНК-вакцины) в отношении предполагаемого повышенного риска миокардита (воспаления сердечной мышцы) и перикардита (воспаления тканей, окружающих сердце)

<sup>57</sup> Вакцина mRNA-1273 кодирует S-белок SARS-CoV-2 с трансмембранным якорем и сайтом расщепления этого белка S1–S2 (*Ogata A.F. et al., 2021*).

после вакцинации. Для каждой вакцины в Информационный бюллетень для медицинских работников, применяющих вакцину (поставщиков вакцин), были внесены предупреждения о миокардите и перикардите, а в Информационный бюллетень для реципиентов и лиц, осуществляющих уход, была внесена информация о миокардите и перикардите. Это обновление следует за обширным обзором информации и обсуждением на заседании Консультативного комитета CDC по практике иммунизации. Данные, представленные на этой встрече, подтвердили решение FDA пересмотреть информационные бюллетени и послужили дополнительной информацией для конкретных изменений. В предупреждении в Информационных бюллетенях для медицинских работников, применяющих вакцины, отмечается, что сообщения о побочных эффектах предполагают повышенный риск миокардита и перикардита, особенно после второй дозы и с появлением симптомов в течение нескольких дней после вакцинации. По информации правительственной базы данных на 11 июня 2021 г., на 300 млн прививок приходится более 1,2 тыс. случаев миокардита или перикардита. Чаще всего воспалительные заболевания наблюдаются у молодых мужчин. Кроме того, в Информационных бюллетенях для реципиентов и лиц, ухаживающих за этими пациентами, отмечается, что реципиенты вакцины должны немедленно обращаться за медицинской помощью, если у них после вакцинации возникает боль в груди, одышка или ощущение учащенного сердцебиения, трепетания или стучания сердца<sup>58</sup>.

Более тщательно к изучению поствакцинальных осложнений подошли в американской армии. В Министерстве обороны США был разработан протокол для ретроспективного выявления таких случаев «Неблагоприятные события после иммунизации: определение случаев и ретроспективный анализ результатов» («Adverse Events Following Immunization: Case Definitions and Outcomes Retrospective Review»), утвержденный Национальным военно-медицинским центром им. Уолтера Рида (Walter Reed National Military Medical Center, Вашингтон). Работа по этому протоколу не подлежала формальным процедурам получения согласия со стороны военнослужащих. Исследователи этого Центра *J. Montgomery et al. (2021)* обнаружили 23 пациентов мужского пола, поступивших в клинику с острым началом выраженной боли в груди, начавшейся в течение 4 суток после вакцинации мРНК-вакциной против COVID-19. Все военнослужащие ранее были здоровы и имели хорошую физическую форму. Семерых вакцинировали вакциной BNT162b2-мРНК (PfizerBioNTech), 16 военнослужащих получили вакцину мРНК-1273 (Moderna). В общей сложности у 20 пациентов симптомы проявились после второй дозы из двухдозовой се-

---

<sup>58</sup> См. Coronavirus (COVID-19) Update: June 25, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021> (дата обращения 26.06.2021).

рии, разделенной соответствующим образом. У всех пациентов был значительно повышен уровень сердечного тропонина (от 10 до 400 раз выше верхних пределов их соответствующих референсных диапазонов). Отклонения от нормы на ЭКГ были зарегистрированы у 19 пациентов (83%). Они проявились подъемом сегмента ST, инверсией зубца T и неспецифическими изменениями ST. Эхокардиография у 4 пациентов (17%) показала снижение фракции выброса левого желудочка (от 40% до 50%). Никаких структурных аномалий на эхокардиограммах не отмечено. В общей сложности 16 пациентов прошли визуализацию коронарных артерий (11 – катетеризацию сердца и 5 – коронарную компьютерную томографическую ангиографию). Среди 8 пациентов, которым выполняли магнитно-резонансную томографию сердца (cardiac magnetic resonance imaging, cMRI) в острой фазе заболевания, все имели результаты, соответствующие клиническому диагнозу миокардита. Дополнительное исследование не выявило другой этиологии миокардита, включая острый COVID-19 и другие инфекции, ишемическое повреждение или лежащие в основе выявленной патологии аутоиммунные состояния. Все пациенты получали кратковременную поддерживающую терапию и выздоровели в течение недели. По мнению исследователей, до вакцинации ковидными вакцинами миокардиты фиксировались только среди вакцинированных против натуральной оспы. Истинная частота таких осложнений им осталась неизвестной.

### Синдром индуцированной вакциной мимикрии COVID-19

Синдром – частное проявление специфической токсичности циркулирующего в кровеносном русле спайкового белка, синтезированного в ядре клетки в результате вакцинации векторными вакцинами. Термин предложили *E. Kowarz et al.* (2021), представившие экспериментальные данные, показывающие, что нехарактерная для коронавируса транскрипция в ядре клетки открытых рамок считывания S-белка дикого типа приводит к неправильному сплайсингу, в результате клетка синтезирует усеченные на C-конце варианты растворимого S-белка. Они обладают основной частью домена S1 (R319–F551), потому способны, попав в кровеносное русло, связывать ACE2 эндотелиальных клеток и вызывать серьезные тромбозоболические эффекты. К ним относятся *тромбозы церебральных венозных синусов (cerebral venous sinus thromboses, CVST)*, проявляющиеся через 4–14 суток после первой вакцинации. Помимо CVST также наблюдался *тромбоз внутренних вен (splanchnic vein thrombosis, SVT)*.

Когда иммунная система начинает вырабатывать антитела против S-белка, эндотелиальные клетки, связавшие его растворимые варианты, взаимодействуют со специфическими к S-белку антителами, что приводит в этих участках к сильным воспалительным реакциям по типу зависимой от антител клеточно-опосредованной цитотоксичности либо цитотоксичности, зависимой от комплемента. Поражение церебральных венозных синусов исследователи объяс-

няют неоднаправленным потоком крови (в зависимости от положения тела или во время сна), так как у синусов отсутствуют обычные венозные клапаны. Таким образом, время пребывания растворимого S-белка в венозном синусе увеличивается, и возможность связываться с эндотелиальными клетками, экспрессирующими ACE2, повышается, соответственно, создаются условия для образования тромбов (Kowarz E. et al., 2021).

### **Возможная связь с прионными болезнями и нейродегенерацией**

Прионные болезни представляют собой совокупность нейродегенеративных заболеваний. Они вызываются неправильной укладкой белков нейрональных клеток, способствующих обширному повреждению нейронов. Самой известной прионной болезнью является губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (Mad-cow disease). Для многих нейродегенеративных болезней, включая болезни Альцгеймера, Аркинсона и боковой амиотрофический склероз, предполагается прионная этиология (Weickenmeier J. et al., 2019).

Установлен характерный мотив, связанный с предрасположенностью к неправильному сворачиванию в токсичные олигомеры, названный мотивом глициновой застежки-молнии (glycine zipper motif). Он характеризуется структурой из двух остатков глицина, разделенных тремя промежуточными аминокислотами, представленными как GxxxG. Прион, связанный с энцефалопатией крупного рогатого скота, имеет последовательность из десяти GxxxG подряд. В более общем плане мотив GxxxG является общей чертой трансмембранных белков, а глициновые остатки участвуют в сшивании  $\alpha$ -спиралей в белке (Mueller B.K. et al., 2014). Аминокислота глицин в составе трансмембранных мотивов глициновой застежки-молнии в белке-предшественнике амилоида- $\beta$  (APP) играет центральную роль в неправильной укладке амилоида- $\beta$ , связанной с болезнью Альцгеймера. APP содержит четыре мотива GxxxG (Decock M. et al., 2016).

G. Tetz и V. Tetz (2020) в условиях *in silico* обнаружили присутствие прионоподобных доменов (prion-like domains, PrDs) в шиповом белке всех членов  $\beta$ -CoV<sub>S</sub><sup>59</sup>. По их ранним данным, PrD чаще встречаются в оболочке ДНК-вирусов, чем в оболочке РНК-вирусов; в вирусах с оболочкой чаще, чем в вирусах без оболочки. Частично это можно объяснить большим размером генома и большим количеством белков у ДНК-вирусов. Прионы являются регуляторами сборки вирионов и играют важную роль во взаимодействиях «вирус-хозяйская клетка». Присутствие PrDs в белках сборки вируса необходимо для инфицирования клетки и эффективной сборки капсида (Tetz G., Tetz V., 2018).

По сравнению с другими  $\beta$ -CoV<sub>S</sub>, у SARS-CoV-2 наблюдались разительные отличия в распределении прионоподобных доменов в спайковом белке. SARS-

<sup>59</sup> На этом сайте можно проверить белковые последовательности на «прионность» <http://plaac.wi.mit.edu/> (дата обращения: 27.05.2021).

CoV-2 оказался *единственным коронавирусом с PrDs, обнаруженным в рецептор-связывающем домене области S1-белка шипа*. Присутствие и уникальное распределение PrDs в доменах, связывающих рецептор SARS-CoV-2 белка шипа, особенно интересно, поскольку хотя S-белки SARS-CoV-2 и SARS-CoV имеют один и тот же рецептор клетки-хозяина ACE2, но SARS-CoV-2 демонстрирует родство к ACE2 в 10–20 раз выше. *G. Tetz и V. Tetz (2020)* также идентифицировали PrDs в спирали  $\alpha 1$  рецептора ACE2, которые взаимодействуют с вирусным рецептор-связывающим доменом SARS-CoV-2. Взятые вместе, их результаты показывают, что идентифицированные PrD в рецептор-связывающем домене SARS-CoV-2 (RBD) и области ACE2, взаимодействующей с RBD, играют важную функциональную роль в вирусной адгезии, проникновении вируса в клетку и в последующей сборке его инфекционных частиц.

### **Устойчивость коронавирусов в окружающей среде и в аэрозольном состоянии**

Для разных HCoV устойчивость на объектах окружающей среды и в аэрозоле изучены с разной детализацией. Модельным видом для коронавирусов человека считается HCoV-229E (*Kampf G. et al., 2020*). Стабильность MERS-CoV в окружающей среде изучали путем помещения капли, содержащей вирус, на пластмассовые и металлические поверхности. Затем их помещали в соответствующие условия. Параллельно проводился сравнительный эксперимент в аналогичных условиях с вирусом гриппа A/Mexico/4108/2009 (H1N1). Выживаемость вирусов определяли при  $t = 20^{\circ}\text{C}$  и 40% относительной влажности,  $t = 30^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности 30%,  $t = 30^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности 80%. MERS-CoV показал значительно большую устойчивость в окружающей среде, чем вирус гриппа. В условиях низкой температуры/низкой влажности MERS-CoV сохранял инфекционность через 48 ч. Тогда как вирус гриппа A/Mexico/4108/2009 (H1N1) погибал через 4 ч. MERS-CoV также показал высокую *стабильность в аэрозоле* при  $t = 20^{\circ}\text{C}$  и 40% относительной влажности (аэрозольный генератор AeroMP, производитель Viaera Technologies, США; дисперсность частиц не указана). Быстрое снижение жизнеспособности вируса наблюдалось при  $t = 20^{\circ}\text{C}$  и 70% относительной влажности, что было сопоставимо с таковым у вируса гриппа A/Mexico/4108/2009 (H1N1) (*van Doremalen N. et al., 2013*).

Аналогичные результаты получены и в отношении SARS-CoV. Вирус на гладких поверхностях сохранял свою жизнеспособность в течение более 5 суток при  $t = 22\text{--}25^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности 40–50%, т.е. в типичных кондиционированных помещениях. Однако жизнеспособность вируса быстро терялась при более высоких температурах и относительной влажности (например,  $t = 38^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности  $>95\%$ ). Стабильность SARS-CoV при низкой температуре и низкой влажности окружающей среды может спо-

способствовать его эпидемической передаче в субтропической зоне (например, в Гонконге) весной и в кондиционированных средах. Это обстоятельство объясняет, почему в некоторых азиатских странах в тропической зоне (таких как Малайзия, Индонезия или Таиланд) с высокой температурой и высокой относительной влажностью окружающей среды не было крупных вспышек MERS-CoV (*Chan K.H. et al., 2011*).

Во время эпидемии SARS в Гонконге установлено, что аэрозолированные капельки кала стали причиной 420 случаев заражения SARS-CoV (*McKinney K.R. et al., 2006*). Коронавирусы могут длительно сохраняться в продуктах питания и в сточных водах. *L. Mullis et al. (2012)* экспериментально показали, что в обычных условиях хранения в домашнем холодильнике салат сохраняет жизнеспособный бычий коронавирус не менее 14 суток. Исследование выживаемости в окружающей среде вирусов трансмиссивного гастроэнтерита (transmissible gastroenteritis, TGEV) и гепатита мыши (MHV) позволило установить, что они оставались инфекционными в воде и сточных водах при  $t = 27^{\circ}\text{C}$  в течение нескольких недель, а при  $t = 4^{\circ}\text{C}$  – в течение года (*Casanova L. et al., 2009*). В отчете ВОЗ за 2008 г. SARS-CoV отнесен к вирусам, которые могут передаваться через пищу (viruses in food). Однако за последние 20 лет случаи передачи SARS и MERS через пищу не регистрировались, и по крайней мере в первый год пандемии COVID-19 не сообщалось о передаче SARS-CoV-2 алиментарным путем (*Carraturo F. et al., 2020*).

В целом считается, что хотя коронавирусы стабильны при низких температурах, традиционные методы термообработки (например, при  $t = 70^{\circ}\text{C}$ ) могут предотвратить их распространение через пищевые продукты, если, конечно, загрязнение коронавирусами происходит не в конце цепи обработки пищевых продуктов<sup>60</sup>. Кроме того, SARS-CoV и MERS-CoV чрезвычайно восприимчивы к моющим и дезинфицирующим средствам, и нет доказательств более высокой устойчивости к таким средствам у SARS-CoV-2 (*Carraturo F. et al., 2020*).

\* \* \*

Таксономия и происхождение коронавирусов и их геном хорошо изучены. Однако пластичность генома, наличие многочисленных хозяев коронавирусов в дикой природе, огромное и трудно поддающееся изучению разнообразие видов сулит еще много сюрпризов для людей. Особенно если не заниматься тщательным изучением их резервуаров или замыкаться только на летучих мышах. При оценке происхождения каждой новой вспышки коронавирусной инфекции надо понимать, что у природы уже два десятилетия есть конкурент – человек,

<sup>60</sup> FAO/WHO. Viruses in food: scientific advice to support risk management activities: Meeting Report. 2008.

освоивший методы синтетической биологии, но плохо понимающий последствия своих действий. Не зная ситуации в природных резервуарах, мы сегодня столкнулись с тем, что не понимаем происхождение SARS-CoV-2.

Молекулярная патология тяжелых коронавирусных инфекций (MERS, SARS и COVID-19) имеет много различных механизмов, в которых играют свои роли системы адаптивного и приобретенного иммунитета. Характерная для таких инфекций острая дыхательная недостаточность, возникающая из-за прямого воздействия вируса на дыхательные пути, дополняется острым повреждением легких на фоне уже имеющихся антител к S-белку вируса, вызвавшего инфекцию. Обычно на это звено патогенеза болезни в России не обращается внимание по «идеологическим» причинам, ведь антитела должны только защищать. Также не обращается внимание на иммунные и аутоиммунные ответы, развивающиеся в ходе коронавирусной инфекции, сводя их к простой схеме: появились антитела, значит, человек защищен от повторного заражения на какое-то время. Уже в ходе пандемии COVID-19 получены данные о том, что ситуация с антителами к коронавирусу не повторяет учебник для студентов. Иммунный ответ на коронавирусы сопровождается ADE, антигенным импринтингом, патогенным праймингом, синдромом индуцированной вакциной мимикрии COVID-19. Используемый для создания антиковидных вакцин S-белок SARS-CoV-2 обладает доказанной специфической токсичностью, уже проявившей себя разнообразной патологией в ходе антиковидной вакцинации. Кроме того, показаны прионные свойства этого белка и возможная связь с прионными болезнями и нейродегенерацией, что неизбежно даст о себе знать в ближайшие годы (см. *Buzhdygana T.P. et al., 2020; Suzuki Y.J., Gychka S.G., 2021; Nuova G. et al., 2021; Rhea E.M. et al., 2021; Grobbelaar M. et al., 2021; Evans N., 2021; Ogata A.F. et al., 2021* и др.).



## 2. Эпидемиология SARS-CoV-2

*Общие сведения о SARS-CoV-2 (112). Номенклатура родословной SARS-CoV-2 (115). Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 первой волны пандемии (120). Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 второй волны пандемии (123). Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 третьей волны пандемии (132). Пропуски в хронологии появления SARS-CoV-2 (135). Поиски природного резервуара SARS-CoV-2 (139). Формирование новых вариантов SARS-CoV-2 в иммунодефицитных популяциях и очагах (145)*

Продолжающаяся пандемия COVID-19 – настоящий эксперимент молекулярной эволюции в реальном времени. Он раскрывает поведение вируса с того времени, когда он проник в неимунную популяцию людей. Этот «эксперимент» охватывает почти всю планету с населением в 7,8 миллиардов человек, которое также демонстрирует огромный экологический и генетический полиморфизм.

### Общие сведения о SARS-CoV-2<sup>1</sup>

Молекулярное моделирование рецептор-связывающих доменов SARS-CoV-2 позволило ученым отнести его к SARS-подобным вирусам летучих мышей, использующим в качестве рецептора для связывания с клетками-мишенями экзопептидазу ACE2 (Lu R. et al., 2020). В отличие от них, бета-коронавирусы из рода *Merbecovirus*, к которому принадлежит MERS-CoV, вызвавший вспышку атипичной пневмонии на Ближнем Востоке в 2012 г., используют мембранные протеолитические ферменты клеточной поверхности в качестве рецепторов, такие как дипептидилпептидаза 4 (DPP4) (van den Brand J., Smits S.L., 2015). Морфологически SARS-CoV-2 – типичный коронавирус с отростками длиной 9–12 нм, образующие вокруг вирусной частицы «корону» (рисунок 2.1). Его одноцепочечный РНК-геном содержит 29 891 нуклеотидных последовательностей, кодирующих 9860 аминокислот<sup>2</sup>.

Общие сведения о SARS-CoV-2 и предполагаемых природных резервуарах, из которых, как предполагали полтора года назад, он проникает в популяции людей, патогенезе и клинике вызываемой болезни приведены на рисунке 2.3. Структура генома вируса представлена на рисунке 2.2.

---

<sup>1</sup> Метаданные всех геномов SARS-CoV-2 представлены в базе данных Global Initiative on Sharing All Data Influenza (GISAID) (<https://www.gisaid.org/CoV2020/>; дата обращения 01.05.2021) (описание базы см. у Shu Y., McCauley J., 2017).

<sup>2</sup> URL: <https://amp.ibtimes.sg/chinas-cdc-releases-first-image-new-coronavirus-shares-genetic-info-japan-thailand-38238>; дата обращения: 16.02.2020.



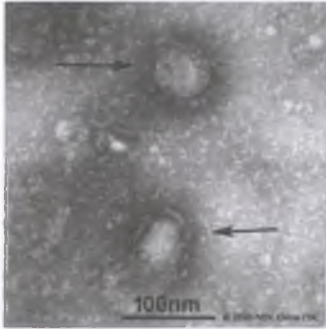


Рисунок 2.1 – Первое электронно-микроскопическое изображение коронавируса SARS-CoV-2, полученное учеными Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний (Chinese Center for Disease Control and Prevention, CCDC).

Он имеет круглую или эллиптическую и часто плеоморфную форму. Отчетливо видны шиповидные отростки длиной 9–12 нм, образующие вокруг вирусной частицы «корону». Диаметр вирусной частицы – приблизительно 60–140 нм

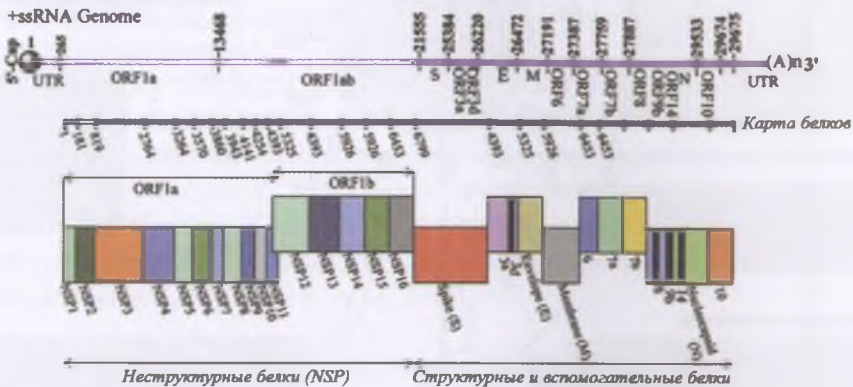
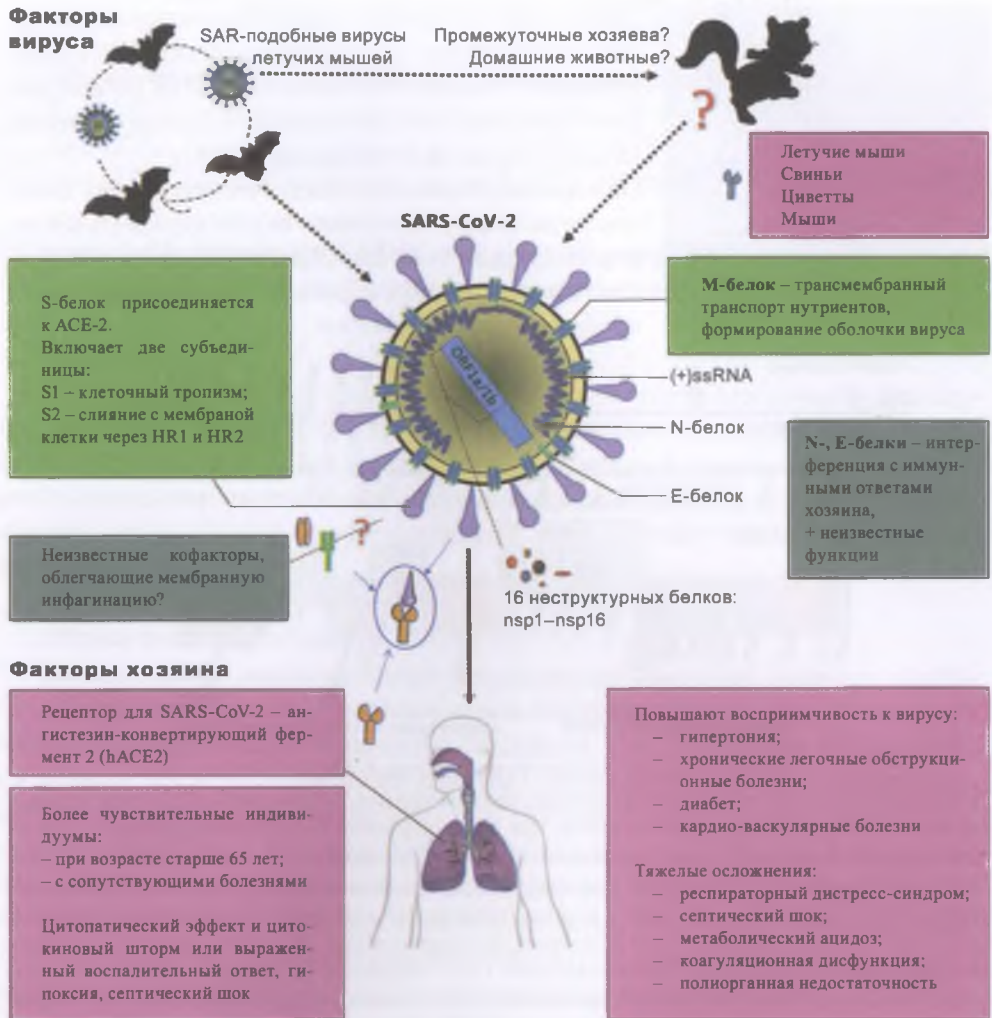


Рисунок 2.2. – Структура генома SARS-CoV-2.

Последовательное расположение различных неструктурных, структурных и дополнительных генов, как и у остальных коронавирусов. Две трети вирусной РНК, расположенной в основном в первой открытой рамке считывания (ORF 1a/b), кодирует 16 неструктурных белков (NSP). Остальная часть генома вируса кодирует четыре основных структурных белка: гомо-тримерный гликопротеин оболочки вируса (обычно его называют S-белком, или спайком, spike, S) – шиповидный отросток оболочки, предназначенный для взаимодействия с транс-мембранными рецепторами клеток-мишеней (1273 аминокислот); белок малой оболочки (small envelope, E) – группа относительно небольших высококонсервативных белков (75 аминокислот), помогающих клетке в сборке и высвобождении вирионов, играет важную роль в морфогенезе и сборке вируса, действуя как виropорины, которые собираются в мембрану хозяина, образуя белково-липидные поры, участвующие в переносе ионов; белки матрикса (matrix, M) – структурные белки с общей архитектурой (222 аминокислоты), функционируют совместно с белками E, N и S и играют важную роль в упаковке РНК; белки нуклеокапсида (nucleocapsid, N) – играют важную роль в упаковке вирусной РНК в рибонуклеокапсид через свой РНК-связывающий домен, опосредуют сборку вируса, взаимодействуя с вирусным геномом и М-белком; несколько вспомогательных белков. Неструктурные белки участвуют в репликации вируса; структурные и вспомогательные белки определяют морфогенез и иммунный ответ хозяина. S-гликопротеин (S glycoprotein) SARS-CoV-2 связывается с родственным рецептором на поверхности клетки-мишени – ACE2, что является критической стадией для запуска инфекционного процесса. RBD (receptor-binding domain) – рецептор-связывающий домен (область шипа, физически контактирующая с ACE2, 197 аминокислот), наиболее изменчивая часть SARS-CoV-2. Гидрофобные области, способствующие слиянию субъединицы S2 с клеточной мембраной: HR1 – гептапептидный повтор 1; HR2 – гептапептидный повтор 2



**Рисунок 2.3.** – Общие сведения о SARS-CoV-2, установленных природных резервуарах, патогенезе и клинике вызываемой болезни. Летучие мыши считаются (за неимением других данных) основным резервуаром многих видов коронавирусов, включая SAR-подобные (SARS-CoV).

Верхняя панель: SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус с несегментированной одноцепочечной плюс-цепью РНК, благодаря чему вирус реплицируется в цитоплазме (а не в ядре клетки, как вирус гриппа с минус-цепью РНК), образовав органеллу репликации, чтобы скрыть свой вирусный репликационный аппарат от врожденных цитозольных сенсоров клетки. Факторы хозяина (нижняя панель) также могут влиять на восприимчивость к SARS-CoV-2 и прогрессирование болезни. Пожилые люди и люди с хроническими болезнями более подвержены инфицированию SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 (Malik Y.A., 2020)

### Номенклатура родословной SARS-CoV-2<sup>3</sup>

Одна из важных проблем вирусологии состоит в том, как создать систему номенклатуры ниже уровня вида, которая была бы полезной, информативной и широко применяемой всеми, кому нужно называть варианты. Категории вирусов ниже видового уровня обычно основываются на иммуногенных характеристиках (например, серотипах, как у вируса Денге) или отчетливых и стабильных генетических различиях (например, генотипы вируса гепатита С или подтипы вируса гриппа А). Общих правил нет, а дополнительные уровни, которые обычно представляют интерес для эпидемиологии, так как характеристика различий между новыми вариантами и линиями возбудителя инфекционной болезни необходима для эпиднадзора, трудно согласовывать между самими эпидемиологами<sup>4</sup>.

На начальных этапах распространения нового вируса, когда не бывает достаточно времени для наблюдения явных генетических и других различий, которые можно использовать по крайней мере для выделения основных подразделений внутри вида, появляются номенклатуры, трудно совместимые уже через год. В случае SARS-CoV-2 в течение первого года пандемии появились и сосуществуют по настоящее время до трех разных систем именования (*Rambaut A. et al., 2020; Alm E. et al., 2020*).

Филогенетический анализ последовательностей, накопленных базой данных GISAID, выделяет несколько кластеров связанных геномов, сгруппированных на основе общих мутаций и называемых *кладами*, или *линиями*. Во время появления вируса SARS-CoV-2 в Ухане преобладала монофилетическая клада О. По мере распространения вируса по континентам он, благодаря естественному отбору, начал накапливать мутации, позволяющие адаптироваться к изменяющимся условиям среды. В январе и начале февраля 2020 г. клада О разделилась на клады (линии) 19А и 19В, где цифра означает год появления. Эти клады также известны, как L и S – они положены в основу филогении SARS-CoV-2 (*Tang X. et al., 2020*).

В идеале было бы желательно иметь «правило эквивалентности», которое «переводило бы» название клады/линии в номенклатурной системе в соответствующее имя в любом другом, но это пока невозможно (таблица 2.1).

<sup>3</sup> SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. CDC. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html) (дата обращения: 01.07.2021).

<sup>4</sup> *Peacock S.* Here's what we know about the new variant of coronavirus // *Guardian*. 2020. 22 Dec. <https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/dec/22/new-variant-coronavirus-genomic-sars-cov-2-pandemic> (дата обращения 07.05.2021).

Таблица 2.1 – Различные номенклатуры активных клад SARS-CoV-2\*

Номенклатура	Существенная особенность
<p>Номенклатура GISAID Clade (Глобальная инициатива по обмену всеми данными о гриппе, GISAID) (<a href="https://www.gisaid.org">https://www.gisaid.org</a>)</p>	<p>Первоначальный штамм, секвенированный из Ухани, называется штаммом O. Все последующие клады названы на основе конкретных аминокислотных мутаций. Например, самые ранние расходящиеся клады, названные L и S, были основаны на аминокислоте, наблюдаемой в 84-м положении в гене ORF8. Кладу с мутацией D614G в S-белке называют <i>кладой G</i>. Субклады также называют на основе других характерных аминокислотных мутаций, таких как GH, GR. Эта схема проста, но не последовательна и плохо соответствует эволюционным характеристикам этого вируса. Частые параллельные и обратные мутации, влияющие на реконструкцию эволюционных взаимоотношений, тем самым вносят несоответствия в отнесение клонов к вирусным изолятам. Если родословная определяется исключительно несколькими мутациями, то повторяющиеся мутации делают возможным появление одной и той же комбинации в другой линии, или обратная мутация может привести к тому, что член линии потеряет одну из определяющих мутаций. Последовательности SARS-CoV-2, депонированные в GISAID, легко анализируются на различных платформах, среди которых NextStrain</p>
<p>Новая номенклатура NextStrain (<a href="http://www.nextstrain.org">www.nextstrain.org</a>)</p>	<p>Номенклатура, используемая в сборках NextStrain, основана на предполагаемых филогенетических отношениях, в конечном итоге зависящих от накопления мутаций. Эволюционно стабильные линии получают имя, основанное на году возникновения и последующей заглавной букве (например, 19A соответствует первой линии с 2019 г., а 20B – второй линии с 2020 г.). Клады определяются сигнатурными мутациями. Новые основные клады называются, когда частота клады превышает 20% в репрезентативной глобальной выборке, и эта кладка отличается по крайней мере в двух положениях от своей родительской кладки. В настоящее время в системе используются названия кладов 19A, 19B, 20A, 20B и 20C. Клады/штаммы, имеющие непосредственное значение, названы в честь родительского кластера, например 20B/501Y.V1 или 20A.EU1. Некоторые конкретные подсерии идентифицируются с дополнительной информацией (например, 20E/EU1, 20I/501Y.V1), но без систематических правил</p>

<p>Инструмент номенклатуры по филогенетическому назначению именованных глобальных линий вспышек (PANGO) (<a href="https://github.com/hCoV-2019/pangolin">https://github.com/hCoV-2019/pangolin</a>).</p> <p>Различные имена, которые может получить конкретный геном, указаны в сборках Nextstrain (<a href="https://nextstrain.org/ncov">https://nextstrain.org/ncov</a>)</p>	<p>Метод номенклатуры для категорий внутривирусных видов, основанный на эволюционных взаимосвязях и эпидемической значимости. Предложенная специально в контексте быстрых геномных данных, доступных для SARS-CoV-2. Эта иерархическая, динамическая номенклатура описывает клон как группу последовательностей, наблюдаемых в географически отличном регионе, с доказательствами продолжающейся передачи в этом регионе. Все клоны начинаются с буквы «А» или «В», восходя к исходным двум штаммам SARS-CoV-2, полученным из Ухани и секвенированным. К буквам добавляются дополнительные числа на основе нескольких источников информации, включая филогенетическую информацию, а также различные метаданные, связанные с этой последовательностью. Например, шесть линий, происходящих от линии А (обозначенные А.1–А.6), и две дочерние линии А.1 (А.1.1 и А.3). Более тонкий масштаб этой системы номенклатуры может помочь разделить расследования вспышек, а по мере увеличения количества международных поездок будет способствовать отслеживанию завоза вирусов по всему миру. Например, более трансмиссивному штамму, впервые идентифицированному в Великобритании, дается конкретное название линии В.1.1.7, тогда как тот, который впервые идентифицирован в Южной Африке, называется В.1.351. Процедура может продолжаться максимум для трех подуровней (например, А.1.1.1), после чего новым потомкам дается буква (в английской алфавитной последовательности от С), поэтому А.1.1.1.1 станет С.1. и А.1.1.1.2 станет С.2. Отдельное событие – рекомбинация. Если она ведет к дальнейшей передаче, то создаст новую вирусную линию с отличным общим предком. Поскольку у этой новой линии нет единой родословной, им будет присвоен следующий доступный алфавитный префикс</p>
--	---

\* По *S. Srivastava et al., 2021; González-Candelas F. et al., 2021.*

Самые ранние вирусы линии А, такие как Wuhan/WH04/2020 (EPI\_ISL\_406801), отобраны 5 января 2020 г. Из вирусов, отнесенных к линии В, самый «ранний» – Wuhan-Hu-1 (прототипный штамм, номер доступа в GenBank MN908947)<sup>5</sup>. Он отобран 26 декабря 2019 г. Вирусы обеих линий А и В все еще

<sup>5</sup> Эти данные не означают, что Wuhan/WH04/2020 и Wuhan-Hu-1 появились в Китае. Они обнаружены в Китае, место их происхождения пока не установлено. После появления линии В.1.1.7 эти самые ранние штаммы стали называть штаммами

циркулируют по всему миру (таблица 2.2) и много раз меняли название в научных источниках (таблица 2.3).

Таблица 2.2 – Номенклатура ранних основных линий SARS-CoV-2\*

Линия	Количество исследованных геномов	Временной интервал выборки	Комментарий
А	223	Янв-05, Апр-27	Обнаружение пандемии в Ухани (КНР)
А.1	1116	Фев-20, Март-25	Первая вспышка в штате Вашингтон, США
А.2	295	Фев-26, Апр-27	Преобладающая в мире клада. Возникла в результате накопления, т.е. мутаций: D614G (A23403G) в S, F106F (C3037T) в NSP3 и C241T в 5'-UTR. Доминирует в Европе, Африке, Азии и Океании, но менее распространена в Северной и Южной Америке. Субклады А2а с их набором сосуществующих мутаций быстро распространились в Европе, Индии и США из страны их происхождения – Китая, и за короткое время стали доминирующими кладами в этих регионах. Мутация клады А.2 D614G/S сильно коррелирует с высокой инфекционностью вируса и низкой чувствительностью к S-нейтрализующим антителам
А.3	191	Янв-28, Апр-21	Линия из США. Сигнатурная мутация L37F (G11083T) в NSP6 обнаружена в основном в Сингапуре, Брунее, Таиланде, Индонезии и некоторых частях Ближнего Востока, включая Ирак, Иран и Кыргызстан
А.5	118	Фев-23, Апр-26	Европейская линия
В	1713	Дек-24, Май-03	Начало этой линии находится в Китае, распространена по всему миру. Но больше циркулирует в США и меньше – в странах Африки и Европы

«дикого типа (wild-type)», т.е. фоновыми штаммами вируса, не содержащими серьезных для эпидемиологии вируса мутаций. Что понятно, так как новые мутации отсчитываются от их генома. См. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants // National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2021. Jan. 28. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html> (дата обращения 07.05.2021).

В.1	7438	Янв-24, Май-10	Вызвала крупную вспышку в Италии, множество вспышек в Европе, из Европы распространилась в остальной мир
В.1.1	6286	Фев-15, Май-09	Основная европейская линия. Проникла в остальной мир из Европы. Линия В.1.1.7 (мутация N501Y в S-белке) появилась в юго-восточной Англии в иммунодефицитном хозяине, накопила значительное количество мутаций до того, как была обнаружена. Обладает более высоким сродством к человеческому ACE2, другой вариант, также с мутацией N501Y, быстро распространяется в Южной Африке
В.2	917	Фев-13, Май-04	Вместе с В.1 вызвала крупную вспышку в Италии
В.3	752	Фев-23, Апр-23	Британская линия
В.4	258	Янв-18, Апр-14	Вероятно, первая обнаруженная вспышка в Иране

\* По A. Rambaut et al. (2020), R. Sarkar et al. (2021) и A. S. Luring et al. (2021).

Таблица 2.3 – Соответствия разных именовании клад SARS-CoV-2\*

Линии по A. Rambaut et al. (2020)	Примечания к A. Rambaut et al. (2020)	Клады Nextstrain	Клады GISAID	Значимые штаммы или мутации
A.1–A.6		19B	S	
В.3–В.7, В.9, В.10, В.13–В.16		19A	L	
			O	
В.2			V	
В.1	В.1.5–В.1.72	20A	G	Линия В.1, по A. Rambaut et al. включает в себя штаммы с мутацией D614G
	В.1.9, В.1.13, В.1.22, В.1.26, В.1.37		GH	
	В.1.3–В.1.66	20C		Включает штамм 501.V2
	В.1.1	20B	GR	Включает штамм 202012/01, штаммы В.1.1.207 и В.1.1.284
	В.1.177	20A.(EU1)	GV	

\* По *E. Alm et al., 2020; A. Rambaut et al. (2020);*  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Variants\\_of\\_SARS-CoV-2#CITEREFAlm\\_et\\_al](https://en.wikipedia.org/wiki/Variants_of_SARS-CoV-2#CITEREFAlm_et_al) (дата обращения: 01.07.2021); <https://covariants.org/variants> (дата обращения: 10.07.2021).

Чтобы помочь в публичном обсуждении вариантов, ВОЗ предложила использовать метки, состоящие из греческого алфавита, то есть Alpha, Beta, Gamma, в качестве практического способа обсуждения вариантов ненаучной аудиторией.

### **Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 первой волны пандемии**

Мутации в геноме SARS-CoV-2 накапливаются в ходе его циркуляции в человеческих сообществах, большинство из них носят нейтральный характер. Генетический анализ 86 полных или почти полных геномов SARS-CoV-2, проведенный в начале февраля 2020 г., выявил сорок две миссенс-мутации в основных неструктурных и структурных белках, за исключением белка оболочки. Двадцать девять миссенс-мутаций были обнаружены в полипротеине ORF1ab, восемь – в гликопротеине поверхности шипа, одна – в матричном протеине и четыре – в протеине нуклеокапсида. Три мутации (D354, Y364 и F367) обнаружены в домене, связывающем гликопротеиновый рецептор на поверхности шипа, играющего важную роль в связывании с рецепторами клетки-хозяина и определяющего тропизм хозяина (*Phan T., 2020*). К маю 2020 г. с помощью картирования с высоким разрешением транскриптома и эпитранскриптома SARS-CoV-2 обнаружен по крайней мере 41 потенциальный сайт модификации РНК с мотивом AAGAA (*Kim D. et al., 2020*). Исследование 95 полных последовательностей генома, вирусов, выделенных в период с декабря 2019 г. по 5 апреля 2020 г., позволило установить 116 мутаций в их геноме. Три наиболее распространенных мутации: 8782C>T в гене ORF1ab, 28144T>C в гене ORF8 и 29095C>T в гене N, обнаружены в консервативных белках. Однако оценить их влияние на скорость распространение вируса и тяжесть инфекционного процесса тогда не удалось (*Khailany R.A. et al., 2020*).

Наиболее распространенными кладами того периода были L, O, V и S. В целом скорость эволюции нуклеотидов S-области в первые 9 месяцев пандемии была одинаковой для каждой клады (*Pereson M.J. et al., 2021*). Но ситуация постепенно менялась, случайные мутации, играющие адаптивную роль, подхватывались естественным отбором. В конце февраля 2020 г. в Италии был обнаружен SARS-CoV-2 с мутацией D614G, т.е. с заменой 614-й аминокислоты D (аспарагиновая кислота) на G (глицин) в RBD S-белка. Глицин, являясь менее объемной и незаряженной аминокислотой, в отличие от положительно заряженной аспарагиновой кислоты, способствовал большей гибкости шарнирной области в S-белке, что позволило ему более эффективно связываться рецептором. В экспериментах на хомяках обнаружено, что D614G



дает более высокие инфекционные титры в смывах из носа и трахеи, но не из легких. Это подтверждало клинические данные, показывающие, что мутация увеличивает вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях (Plante J.A. et al., 2021). Тем самым вирус получил на несколько месяцев избирательное преимущество при заражении людей и передаче в популяции (Korber B. et al., 2020; Yurkovetskiy L., et al., 2020).

Мутант быстро распространился в Европу и остальной мир. И здесь возникло противоречие между уже принятой версией происхождения вируса в Китае и реальной эпидемиологией SARS-CoV-2 в Европе. Распространение его варианта с мутацией D614G началось за пределами Азии (Grubaugh et al., 2020a). В начале марта 2020 г. такие штаммы SARS-CoV-2 преобладали в Европе. В течение следующего месяца они достигли глобального доминирования сначала в Северной и Южной Америке, а затем уже и в остальном мире (Zhang et al., 2020; Lauring A.S. et al., 2021) (рисунок 2.4).

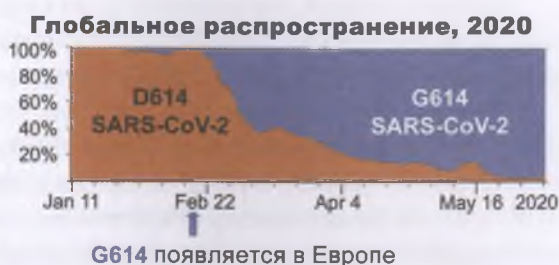


Рисунок 2.4 – Глобальное распространение мутанта G614 (клада 20A по Nextstrain) после увеличения тропности SARS-CoV-2 к рецептору ACE2.

Мутант обладал повышенной инфекционностью и вызывал инфекционный процесс с более высокой вирусной нагрузкой у молодых людей, чем штамм с D614. По B. Korber et al. (2020)



Клады с мутацией D614G в S-белке, как предполагается, обладают более высокой эффективностью передачи, но не связаны с более тяжелым патогенезом. Клады SARS-CoV-2 с мутацией D614G отбирались в разных географических регионах неоднократно. Обычно D614G сопровождается тремя дополнительными мутациями: мутацией C-to-T в позиции 241 5'UTR, молчащей мутацией C-to-T в позиции 3037 и мутацией C-to-T в позиции 14408, которая приводит к замене аминокислот в РНК-зависимой РНК-полимеразе (RdRp: P323L). Эти мутации определили клладу G (в системе номенклатуры GISAID), ставшей доминирующей во всем мире к концу марта 2020 г., – «первый шаг» SARS-CoV-2 в новом хозяине. От кллады G пошла кллада GR, потом GH, достиг-

шая глобального пика в 30% в мае 2020 г. (Korber B. et al., 2020; Yurkovetskiy L. et al., 2020; Goyal M. et al., 2021). К концу лета 2020 г. их роль в пандемическом процессе начала снижаться (Pereson M.J. et al., 2021).

Анализ связи мутаций SARS-CoV-2 с тяжестью болезни, выполненный A. Nagy et al. (2021) на основе 149 тыс. последовательностей вирусной нуклеиновой кислоты, накопленных за период с 30.12.2019 г. по 14.09.2020 г., показал, что с легким течением болезни ассоциированы всего пять мутаций: L84S в белке ORF8, L37F в белке NSP6, G196V в белке ORF3a, F308Y в белке NSP4 и мутация S197L в нуклеокапсидном фосфопротеине.

С тяжелым течением болезни и госпитализацией связаны 15 мутаций, происходящих в семи генах: L54F, D614G и V1176F в S-гликопротеине; A97V и P323L в РНК-зависимой РНК-полимеразе; Q57H и G251V в белке ORF3a; P13L, S194L, R203K, G204R и I292T в нуклеопротеокапсиде; I33T в белке ORF6; мутации S1197R и T1198K в белке NSP3.

Мутации вируса, приводящие к летальному исходу, – L71F в белке NSP7 и S253P в гене ORF3A. Они были связаны с 53 и 11 тяжелыми исходами после выявления у 60 (L71F) и 11 (NSP7) пациентов соответственно.

Общая распространенность мутаций, приводящих к легкому исходу ( $n = 1851$ ), была меньше, чем распространенность мутаций, приводящих к худшему исходу ( $n = 11725$ ), но в то же время доля пациентов с легким исходом во всей когорте была меньше. Значительная часть мутаций ( $n = 7875$ ) не имела достоверной корреляции с каким-либо клиническим результатом.

Наблюдения первой волны эпидемии показали следующее:

– ройный характер движения SARS-CoV-2 и расходящуюся эволюцию штаммов вируса в ходе пандемического процесса с временным преобладанием доминирующего штамма (см. рисунок 1.8). В зависимости от изменения селективного давления на всю роевую популяцию может происходить «смена лидера», т. е. возможность появления новых – более опасных – пандемических клад SARS-CoV-2 из недоминирующих в данный момент времени. Что и произошло осенью 2020 г.<sup>6</sup>;

– новые адаптивные клады могут возникнуть в любой момент пандемии. Однако получение выгоды от преимущества зависит от окружающей среды, включая внешние факторы и геномный контекст восприимчивой популяции, а также от случая, потому что размер популяции (то есть генетический дрейф) по-прежнему важен для популяций среднего размера. Та же самая мутация D614G, которая стала доминирующей в первую волну пандемии COVID-19,

<sup>6</sup> По Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants // National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2021. Jan. 28. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html> (дата обращения 07.05.2021).

была обнаружена в других линиях до того, как она дала начало очень «успешной» кладе 20A (*González-Candelas F. et al., 2021*);

– во время первой и частично второй пандемической волны, т.е. до разветвления программ массовой вакцинации и применения плазмы реконвалесцентов, популяционный отбор вариантов SARS-CoV-2 не управлялся антителами хозяина, потому что не существовало достаточного количества индивидуумов со специфическими к вирусу антителами, чтобы систематически продвигать вирус в направлении отбора вакцинорезистентных штаммов. Селективные преимущества получали клады с одной или несколькими мутациями в S-белке, которые увеличивали трансмиссивность вируса за счет приобретения мутаций типа D614G, придающих S-белку повышенную тропность к рецептору ACE2 (*Lauring A.S. et al., 2021*).

Начиналась вторая волна пандемии с уже более опасными и многочисленными участниками.

### **Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 второй волны пандемии**

Характеризуется увеличением количества клад вируса с более высокой трансмиссивностью<sup>7</sup>.

*Линия B.1.1.7* (классификация по PANGO; также известна как VOC-202012/01 или 20B/501Y.V1; по классификации ВОЗ – Альфа) – появилась в *Великобритании* в сентябре 2020 г. от иммунодефицитного пациента, инфицированного SARS-CoV-2<sup>8</sup>. Она подвела черту подкладами «дикого типа» и вызвала серьезное беспокойство у ученых неожиданно большим количеством генетических изменений непонятного происхождения и будущей ролью в пандемическом процессе (*Rambaut A. et al., 2020a*). B.1.1.7 представляет собой филогенетический кластер, быстро распространившийся сначала по юго-восточной Англии, затем в других европейских странах, России и США. Большое количество накопленных мутаций говорит о том, что, прежде чем его обнаружили, он «пережил» период интенсивной полиморфизации, возможной у хронически инфицированного иммунодефицитного хозяина (*McCormick K.D. et al., 2021*). На 28.12.2020 г. на эту кладу приходилось примерно 28% случаев заражения SARS-CoV-2 в Великобритании, и популяционно-генетические модели показали, что он распространяется на 56% быстрее, чем другие линии, создает повышенный риск смерти у заболевших по сравнению с другими ва-

<sup>7</sup> Для описания линий в основном использовались материалы Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants // National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2021. Jan. 28. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html> (дата обращений 07.05.2021).

<sup>8</sup> Далее ее происхождение будет рассмотрено более подробно.

риантами. Поэтому V.1.1.7 отнесли к «вызывающему озабоченность варианту вируса» (variant of concern, VOC)<sup>9</sup>.

Два самых ранних генома, принадлежащих к линии V.1.1.7, были отображены 20.09.2020 г. в Кенте и 21.08.2021 г. в Большом Лондоне. Инфекции, вызванные V.1.1.7, продолжали выявляться в Великобритании до начала декабря 2020 г. (рисунок 2.5).

Линия V.1.1.7 несет 23 мутации, что больше, чем у любого другого британского штамма того периода. Из них 8 мутаций относятся к гликопротеину шипа:

– мутация в RBD в положении 501, где аминокислота аспарагин (N) заменена тирозином (Y), увеличивает степень связывания белка с рецептором на поверхности клеток человека;

– делеция 69/70 – в рамке считывания N-концевого домена (NTD) белка шипа, в ходе пандемии возникала спонтанно много раз и, вероятно, приводит к конформационным изменениям в шиповом белке. Примером обладателя такой делеции может служить неродственная линия V.1.375, обнаруженная во многих регионах Соединенных Штатов, и линия V.1.258, обнаруженная в Египте;

– P681H – рядом с сайтом расщепления фурином S1/S2. Эта мутация также возникала спонтанно несколько раз.

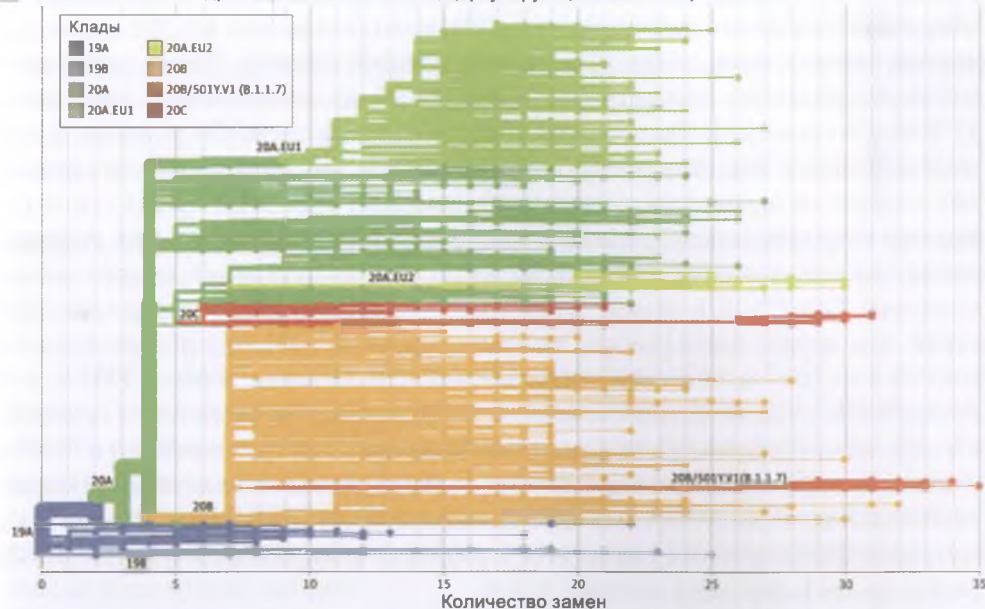
Считается, что клада V.1.1.7 более способна к передаче между людьми, чем штаммы ранее циркулирующих клад. Это ее свойство в значительной степени способствовало резкому увеличению числа случаев заражения в Великобритании и в европейских странах. У инфицированных штаммами клады была менее выражена потеря вкуса и запаха, тогда как кашель, боль в горле, миалгия и усталость отмечались чаще (хотя абсолютные различия невелики). Другое исследование, проведенное в Дании, показало, что люди, инфицированные V.1.1.7, имеют повышенный риск госпитализации с скорректированным отношением шансов 1,64 и значительно более высоким риском смерти (Jewell B.L., 2021).

*Линия V.1.351*, или 20H/501Y.V2, также известен как *беташтамм* (классификация ВОЗ) коронавируса SARS-CoV-2. Появилась в октябре 2020 г. в Южной Африке, в округе Бухта Нельсона Манделы Восточно-Капской провинции

---

<sup>9</sup> «Вызывающий озабоченность» («variant of concern», VOC) – термин означает, что теперь официальные лица могут принять более жесткие меры по сдерживанию эпидемии, вызванной каким-то вариантом патогена, например SARS-CoV-2 V.1.617.2. В том числе заказывать тесты «от двери к двери» и усиливать отслеживание контактов. Всем жителям, проживающим в районах, где этот вариант распространяется, будет предложено пройти тест, даже если у них нет симптомов, и ограничено их перемещение.

А Филогенетическое дерево линий SARS-CoV-2, циркулирующих в Великобритании



Б Частота встречаемости циркулирующих линий SARS-CoV-2

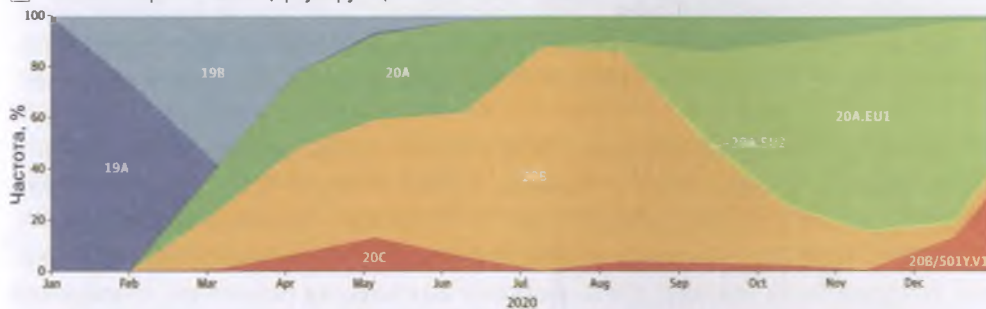


Рисунок 2.5 – Распространение и взаимосвязь линии B.1.1.7.

А. Филогенетическое дерево, показывающее взаимосвязь линии B.1.1.7 (20B/501Y.V1, оранжевая ветвь) с другими циркулирующими линиями (по Nextstrain). Длинные ветви этой линии отражают тот факт, что она накопила значительное количество мутаций до того, как была обнаружена сентябре 2020 г. Большинство ветвей глобального филогенетического дерева SARS-CoV-2 показывают не более нескольких мутаций, и мутации накапливаются с относительно постоянной скоростью с течением времени. Высокая частота встречаемости варианта вируса отражает его конкурентное преимущество из-за более высокой внутренней репликационной способности, создающей повышенную вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях, тем самым повышая его трансмиссивность. Б. Частота циркуляции линий передачи во времени. Линии выделены цветом, как на древе, а линия B.1.1.7 (20B/501Y.V1) показана оранжевым цветом. По *A. S. Lauring et al. (2020)*

ЮАР, о чём сообщило министерство здравоохранения ЮАР 18.12.2020 г. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что В.1.351 вытеснил другие линии в нескольких провинциях Южной Африки. Имеет некоторые мутации, делающие ее сходной с линией В.1.1.7, но эволюционная связь между ними не доказана. Распространенность этого штамма была выше среди молодых людей без каких-либо сопутствующих заболеваний, и, по сравнению с другими штаммами, в таких случаях SARS-CoV-2 чаще приводит к тяжелому течению болезни. Министерство здравоохранения Южной Африки также указало, что этот штамм может быть движущей силой *второй волны пандемии* COVID-19 в стране из-за того, что штамм распространяется быстрее, чем другие более ранние штаммы вируса. В.1.351 распространился во многих странах за пределами Южной Африки. В конце января 2021 г. его обнаружили в США. Штамм содержит несколько мутаций, которые позволяют ему легче прикрепляться к клеткам человека из-за трех мутаций в RBD в спайковом гликопротеине вируса: N501Y – аминокислота аспарагин (N) заменена на аминокислоту тирозин (Y) в позиции 501, K417N и E484K. Две из этих мутаций (E484K и N501Y) находятся в рецептор-связывающем мотиве (RBM) рецептор-связывающего домена (RBD).

Мутация N501Y также была обнаружена в штамме 202012/01 (линия В.1.1.7), широко распространившимся в Великобритании. Две другие мутации, обнаруженные в 501.V2 – E484K и K417N, в британском штамме отсутствуют. Кроме того, 501.V2 не имеет мутации 69–70del, обнаруженной в другом штамме.

*Линия В.1.526* (классификация ВОЗ – Йота) – впервые обнаружена в США (Нью-Йорк) в ноябре 2020 г. Замены белка S-белка: L5F, (D80G\*), T95I, (Y144\*), (F157S\*), D253G, (L452R\*), (S477N\*), E484K, D614G, A701V, (T859N\*), (D950H\*), (Q957R\*). Вариант со специфическими генетическими маркерами, которые были связаны с изменениями связывания рецептора, сниженной нейтрализацией антителами, созданными против предыдущей инфекции или вакцинации, сниженной эффективностью лечения, потенциальным диагностическим воздействием или прогнозируемым увеличением трансмиссивности или тяжести заболевания.

*Линия P.1* – появилась в Бразилии в конце лета 2020 г. Произошла от В.1.1.28, линии, появившейся в Бразилии в феврале-марте 2020 г. Несет ряд мутаций в белке шипа. Некоторые из них совпадают с В.1.1.7 и В.1.351. Случайно была выявлена во время планового тестирования в аэропорту Ханэда (Токио, Япония) у четырех пассажиров из Бразилии. Эта линия имеет 17 уникальных мутаций, в том числе три в RBD (K417T, E484K и N501Y). Имеются данные, позволяющие предположить, что некоторые мутации в линии P.1 могут влиять на ее трансмиссивность и антигенный профиль, что может повли-

ять на способность антител, полученных в результате предыдущей инфекции или вакцинации, распознавать и нейтрализовать вирус. Недавнее исследование сообщило о группе случаев в Манаусе, крупнейшем городе в регионе Амазонки, в котором вариант P.1 был идентифицирован в 42 % образцов, секвенированных с конца декабря. По оценкам, по состоянию на октябрь 2020 г. в этом регионе около 75 % населения были инфицированы SARS-CoV-2. С середины декабря в регионе наблюдается рост числа случаев заболевания. Появление этого варианта вызывает опасения по поводу потенциального увеличения трансмиссивности или склонности людей к повторному инфицированию SARS-CoV-2.

*Линия B.1.258* – появилась во второй половине 2020 г. в Египте, а позже в Европе. Характеризуется дополнительной мутацией (N439K) в RBD белка S. Хотя эта мутация увеличивает аффинность связывания ACE2, B.1.258, по-видимому, не распространяется быстрее, чем другие линии. Однако недавно сообщалось, что N439K придает устойчивость к нескольким нейтрализующим моноклональным антителам и снижает вирусную чувствительность к плазме выздоравливающих.

*Линия B.1.1.207* – две такие линии выявлены в *Нигерии*. Имеют одну несинонимичную мутацию в спайковом белке (P681H), общую с линией B.1.1.7, но не разделяют ни одну из других 22 уникальных мутаций линии B.1.1.7. Остаток P681H находится рядом с сайтом расщепления фурином S1/S2, сайтом с высокой вариабельностью у коронавирусов. В настоящее время неизвестно, когда впервые появился этот вариант, и нет доказательств того, что этот вариант оказывает какое-либо влияние на тяжесть заболевания или способствует увеличению передачи SARS-CoV-2 в Нигерии.

*Индийские клады*. В Индии первый случай COVID-19 был зарегистрирован 30 января 2020 г. в Керале<sup>10</sup> у пациента, приехавшего из Ухани. Индия занимает второе место по количеству официально зарегистрированных случаев заражения коронавирусом (первое место у США)<sup>11</sup>. Комплексный анализ полногеномных последовательностей 837 индийских штаммов SARS-CoV-2 выявил наличие 33 различных мутаций, 18 из которых были уникальными для Индии. Новые мутации наблюдались в гликопротеине S (6/33), NSP3

<sup>10</sup> *Керала* – штат, расположенный на Малабарском берегу на юго-западе Индии. Самая привлекательная для туристов часть Индии. Плотность населения составляет 859,11 чел./км<sup>2</sup>, что является одним из самых высоких показателей плотности населения в стране.

<sup>11</sup> Данные с сайта Университета им. Дж. Хопкинса (США): <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения 07.05.2021).

(5/33), RdRp/NSP12 (4/33), NSP2 (2/33) и N (1/33). Было обнаружено, что несинонимичные мутации в 3,07 раза более распространены, чем синонимичные мутации. Доминируют в Индии клады A2a (71,34%), за ними следуют A3 (23,29%) и B (5,36%). Клада A2a хотя и содержит большинство характерных мутаций субклада, таких как D614G, Q57H и RG203KR, но в ней отсутствуют T265I и T125M, которые присутствуют в европейских кладах, имея при этом некоторые отдельные локальные мутации, такие как S194L в N, D294D в S, S716I и A994D в NSP3, а также некоторые другие. Среди различных географических регионов наблюдается неоднородное распределение. Клада A2a значительно преобладала в Восточной Индии, Западной Индии и Центральной Индии, тогда как клады A2a и A3 были почти одинаковыми по распространенности в Южной и Северной Индии. Это исследование подчеркивает расходящуюся эволюцию штаммов SARS-CoV-2 и совместную циркуляцию нескольких клад в Индии. Клада B (5,36%), наименее часто встречающаяся в Индии, зарегистрирована в основном в Восточной и Западной Индии (Sarkar R. et al., 2021).

Линия B.1.617 (классификация ВОЗ – Дельта) – характерными мутациями являются L452R, P681R и E484Q. Содержит несколько вложенных линий (включая B.1.617.1, B.1.617.2 и B.1.617.3), различающихся между собой по характерным мутациям<sup>12</sup>. В основном это мутации в N-концевом домене (NTD) и рецептор-связывающем домене (RBD) S-белка<sup>13</sup>. Вложенные линии были обнаружены в Индии в сентябре–октябре 2020 г., а их распространённость совпала с резким ростом заболеваемости в стране. Из-за беспокойств учёных по поводу двух мутаций L452R и E484Q вариант B.1.617 стали называть «двойным мутантом», однако подобное название вводит в заблуждение, поскольку мутаций на самом деле больше. Мутация E484Q присутствует у линий B.1.617.1 и B.1.617.3, но отсутствует у B.1.617.2. Она меняет характер эпидемического процесса. Лабораторные исследования показали, что мутация E484Q снижает способность антител, появившихся в результате естественной инфекции, нейтрализовать вирус. Мутация L452R присутствует и у другого варианта, представляющего интерес, – B.1.427/B.1.429, ассоциированного с повышенной трансмиссивностью (о нем ниже).

<sup>12</sup> COVID-19 Weekly Epidemiological Update. См. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021> (дата обращения: 07.07.2021).

<sup>13</sup> Мутации B.1.617.2: S:T19R; S:L452R; S:T478K; S:P681R; S:D950N; RF3a:S26L; M:I82T; ORF7a:V82A; ORF7a:T120I; N:D63G; N:R203M; N:D377Y ([https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.617.2.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html); дата обращения: 09.07.2021). Первая нуклеотидная последовательность генома этого варианта вируса была опубликована в международной базе GISAID 07.10.2020 г.



Линия *B.1.618* – еще известная как «тройной мутант», предположительно произошла от *B.1.617* и имеет мутацию *V382L* в дополнение к *E484Q* и *L452R*.

В эту волну было обнаружено, что многие мутации возникают одновременно в разных регионах мира<sup>14</sup>, что может быть результатом конвергентной эволюции, которая подразумевает эпистатические взаимодействия между определенными мутациями. Выявление таких мутаций, вероятно, укажет на функциональные особенности вируса, которые должны позволить предвидеть его дальнейшую эволюцию и, возможно, склонность к уменьшению его вирулентности (*Edara V.-V. et al., 2021*).

Приоритет второй волны пандемии и в начале третьей волны был отдан отслеживанию следующих мутаций (*see: Sanyaolu A. et al., 2021; McCallum M. et al., 2021; Kemp S. et al., 2021; Maher M.C. et al., 2021*):

*ΔN69/ΔV70* – делеция в *S1* N-концевого домена белка-шипа, повышение инфекционности примерно в два раза, чем у SARS-CoV-2 «дикого штамма».

*S13I* и *W152C* – совместно способствуют уклонению вируса от нейтрализации мАТ, специфическими к *RBD* и *NTD*.

*R346K* и *V367F* – увеличение экспрессии *S*-белка и ускользание от иммунной системы.

*K417N* – способствует более высокой эффективности передачи вируса. Мутация не новая, она возникла независимо в нескольких вирусных линиях. Впервые была замечена в штамме, обнаруженном в Катаре в марте 2020 г.

*N439K* – снижает чувствительность к нейтрализующим антителам, способствует повышению инфекционности вируса.

*L452R* – способствует более высокой эффективности передачи вируса (предполагается). Приобретение замены *L452R* несколькими линиями на разных континентах, включая линии *B.1.617.1* и *B.1.617.2*, появившиеся в Индии, говорит о положительном отборе, который может быть результатом селективного давления *RBD*-специфически нейтрализующих антител.

*Y453F* – снижает чувствительность к нейтрализующим антителам.

*T478K* – увеличивает экспрессию *S*-белка в условиях *in vitro* и усиливает связывание вируса с *ACE2*. Пока имеет локальный характер, распространяется в Техасе, Мексике, Вашингтоне, Калифорнии и Орегоне.

*E484Q* – снижает чувствительность к нейтрализующим антителам.

---

<sup>14</sup> Сервис «CoVariants» – предоставляет обзор представляющих интерес вариантов и мутаций SARS-CoV-2. Здесь вы можете узнать, какие мутации определяют вариант, какое влияние они могут иметь (со ссылками на документы и ресурсы), где находятся варианты, и увидеть варианты в сборках Nextstrain (<https://covariants.org/>; дата обращения 10.07.2021).

E484K – снижает чувствительность к нейтрализующим антителам, специфичным к RBD. Имеется у B.1.351, P.1, B.1.526 и совсем недавно возникла в кладе B.1.1.7. Дала начало линии B.1.525/B.1.526, которая распространяется в США, возможно, потому что эта версия более способна уклоняться от нейтрализующих антител.

S494P – сообщает повышенную аффинность связывания с ACE2, снижает нейтрализующую способность некоторых сывороток выздоравливающих в 3–5 раз. Снижает потенциал нейтрализации терапевтических антител: Лу-СоV555 (бамланивимаб), СТ-P59 и в меньшей степени REGN10933 (касириви-маб).

N501Y – быстро распространяется как часть клад B.1.1.7 и 501.V2 с более высоким сродством к рецептору ACE2 у людей. Это свидетельствует о естественном отборе, приводящем к высокой трансмиссивности вируса в популяции. Более новый вариант, обозначенный как линия B.1.1.248, имеет несколько мутаций в S-белке, включая N501Y и E484K. Этот изолят имеет сходство с изолятом из Великобритании и Южной Африки. Вариант изолята E484K, принадлежащего к B.1.1.248, о котором было сообщено в первую неделю 2021 г. в Бразилии, также известный как 501.V3 или P.1, не идентичен новому изоляту, идентифицированному в Японии.

D614G – способствует более высокой эффективности передачи вируса между людьми.

P681R – «фуриновая вставка»<sup>15</sup>, добавляет основную аминокислоту в положение рядом с сайтом расщепления фурина, усиливает активность слияния вируса с рецептором. Гипотетизирована как повышающая трансмиссивность вируса, т. е. в результате накопления этой мутации и E484Q в популяционном SARS-CoV-2 происходит объединение двух опасных свойств вируса – его способность к передаче между людьми и к преодолению популяционного иммунитета, созданного вакцинацией или ранее перенесенной инфекцией.

<sup>15</sup> Мутация P681R находится в районе общей для всех вариантов SARS-CoV-2 так называемой «фуриновой вставки». Эта небольшой фрагмент S-белка, в котором перед проникновением в клетку может проходить его разрезание (*Peacock T.P. et al., 2021*). Сторонники лабораторного происхождения SARS-CoV-2 рассматривают эту вставку как один из аргументов в пользу того, что вирус был искусственно «улучшен» исследователями, которые пытались сделать его более заразным для клеток человека. Аргументация строилась на том, что этой фуриновой вставки нет у ближайших родственников SARS-CoV-2, а она при этом облегчает разрезание S-белка и влияет на заразность (подобный участок, впрочем, встречается у других коронавирусов). См. *Deigin Y. Lab-Made? SARS-CoV-2 Genealogy through the Lens of Gain-of-Function Research*. <https://yurideigin.medium.com/lab-made-cov2-genealogy-through-the-lens-of-gain-of-function-research-f96dd7413748> (дата обращения: 16.06.2021).

Встречается у B.1.617.1, B.1.617.2 и B.1.617.3 и у некоторых других вариантов вируса.

Возможно, что мутации, снижающие связывание нейтрализующих антител, такие как E484K, могут сопровождаться компенсаторными мутациями, восстанавливающими инфекционность вируса, такими как N501Y. По-видимому, существует конвергентная ассоциация мутаций, таких как тройная мутация RBD (K417N, E484K и N501Y), которые произошли в двух различных линиях (B.1.351 и P.1). Более того, E484K также была недавно обнаружена вместе с N501Y в линии B.1.1.7. Удваивающая инфекционность Δ69–70 в S1 подразумевает, что делеция могла потребоваться для компенсации мутации D796H, которая снижает чувствительность нейтрализации антител за счет приспособленности вируса. Роль компенсаторных мутаций также подтверждается появляющейся линией B.1.525, которая имеет как E484K (снижение чувствительности к антителам), так и Δ69–70 (компенсаторное увеличение инфекционности) (McCormick K.D. et al., 2021). Основные мутации SARS-CoV-2, влияющие на течение и исход инфекционного процесса, приведены на рисунке 2.6.

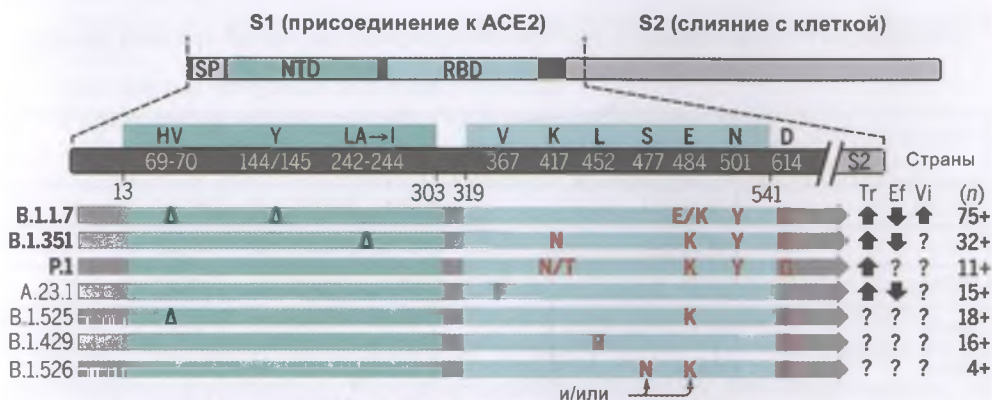


Рисунок 2.6 – Основные на март 2021 г. мутации SARS-CoV-2, влияющие на течение и исход инфекционного процесса.

На март 2021 г. B.1.1.7, B.1.351 и P.1 являлись основными циркулирующими вариантами SARS-CoV-2, но появляются и другие. Субъединица спайка S1 содержит аминоконцевой домен (NTD) и рецептор-связывающий домен (RBD), которые опосредуют распознавание рецептора хозяина и содержат эпитопы для связывания антител. Делеции и замены в S1 могут влиять на трансмиссивность (Tr), эффективность вакцины (Ef) и вирулентность (Vi). SP, сигнальный пептид (McCormick K.D. et al., 2021)

Во время второй волны эпидемии мы наблюдали эволюционную радиацию вида SARS-CoV-2, когда возрастание его таксономического разнообразия происходило вследствие адаптивных изменений к ранее недоступному

хозяину в его обширных, разнообразных и не имеющих иммунитета популяциях. Неодинаковое давление естественного отбора в этих популяциях привело к закреплению мутаций в S-белке, дающих преимущества в *трансмиссивности* вируса. В то же время накопление в популяциях переболевших COVID-19 людей с кратковременным и неустойчивым иммунитетом к вирусу, разрозненные попытки ограничить его распространение путем создания искусственного популяционного иммунитета, длительное течение COVID-19 у иммунодефицитных людей запустили процесс отбора линий вируса, резистентных к специфическим антителам.

### Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 третьей волны пандемии

Третья волна пандемии COVID-19 началась в первой половине 2021 г. с распространения вариантов SARS-CoV-2, появившихся во вторую волну, но недоминировавших тогда. Знаковыми для нее стали иммунитет-преодолевающие линии Delta (B.1.617.2.) и Epsilon (B.1.427/B.1.429), при том что в циркуляции остались линии второй волны. Наблюдаемые в эту волну линии SARS-CoV-2 приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Родословная и обозначение вариантов линий третьей волны пандемии (по состоянию на 14.06.2021 г.)\*

Номенклатура ВОЗ на 14.06.2021	Линия	Обозначение	Статус
Alpha	B.1.1.7	VOC-20DEC-01	VOC
Beta	B.1.351	VOC-20DEC-02	VOC
Gamma	P.1	VOC-21JAN-02	VOC
Delta	B.1.617.2, AY.1 и AY.2	VOC-21APR-02	VOC
Zeta	P.2	VUI-21JAN-01	VUI
Eta	B.1.525	VUI-21FEB-03	VUI
	B.1.1.318	VUI-21FEB-04	VUI
Theta	P.3	VUI-21MAR-02	VUI
Kappa	B.1.617.1	VUI-21APR-01	VUI
	B.1.617.3	VUI-21APR-03	VUI
	AV.1	VUI-21MAY-01	VUI
	C.36.3	VUI-21MAY-02	VUI
	B.1.1.7 с E484K	VOC-21FEB-02	Monitoring
Epsilon	B.1.427/B.1.429		Monitoring
	B.1.1.7 с S494P		Monitoring
	A.27		Monitorin

Iota	B.1.526		Monitoring
	B.1.1.7 с Q677H		Monitoring
	B.1.620		Monitoring
	B.1.214.2		Monitorin
	B.1.1.1 с L452Q и F490S		Monitoring
	R.1		Monitoring
	B.1.1.28 с N501T и E484Q		Monitoring
	B.1.621		Monitorin
	B.1 с 214insQAS		Monitoring
	AT.1		Monitoring
	Линия А с R346K, T478R и E484K		Monitorin
Lambda	C.37		Monitoring

\* SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England  
Technical briefing 16. 18 June 2021.

Overview of Variants/Mutations (<https://covariants.org/variants> (дата обращения 10.07.2021)).

Временно исчезнувшие варианты удалены.

Определен как вариант интереса ВОЗ 14 июня 2021 г.

VOC (variants of concern) – вызывающие озабоченность варианты;

VUI (variants under investigation) – варианты, находящиеся в стадии исследования;

Monitoring – варианты, за которыми ведется наблюдение.

*Линию Дельта (B.1.617.2.)* обнаружили в Индии во время второй волны – осенью прошлого года (см. выше). Где она появилась в действительности неизвестно. Но теперь это и не важно. К концу марта 2021 г. эта линия стала доминировать в Индии – 70,4% образцов, собранных в течение недели, закончившейся 25 марта; по сравнению с 16,1% всего тремя неделями ранее<sup>16</sup>.

На начало мая 2021 г. темпы распространения SARS-CoV-2 в Индии побили все прошлые рекорды. К 30 апреля этот показатель превысил 365 тыс. человек<sup>17</sup> и продолжал расти до 10 мая (391,2 тыс. человек), затем ежедневная

<sup>16</sup> Liand Sh., Agarwal V. What We Know About India's Covid-19 Variant B.1.617. New versions of the coronavirus took hold after the country relaxed its pandemic control measures // The Wall Street Journal. 03.05.2021. <https://www.wsj.com/articles/what-we-know-about-indias-double-mutant-covid-19-variant-11619193481> (дата обращения 07.05.2021).

<sup>17</sup> О ковидной катастрофе в Индии см. статью *Дюльневой М.* в «Forbes» от 05.05.2021: <https://www.forbes.ru/obshchestvo/428487-beskonechnyy-konveyer-smerti-pochemu-vlasti-indii-ne-spravlyayutsya-s-novoy> (дата обращения 07.05.2021).

заболеваемость COVID-19 резко пошла на убыль<sup>18</sup>. Однако какую роль сыграла в этой вспышке линия Дельта, нужно еще уточнить. В Индии в прошлом году ситуация с заболеваемостью COVID-19 была относительно стабильной, вернее, так казалось индийским властям. Меры эпидконтроля над населением были ослаблены. В России на начало июля 2021 г., по информации руководителя Роспотребнадзора, главного государственного санитарного врача А. Ю. Поповой, эта линия вируса пока не получила распространения, выявлена только одна пациентка, у которой болезнь протекала в легкой форме<sup>19</sup>.

При исследовании чувствительности В.1.617.2 к моноклональным антителам и антителам, присутствующим в сыворотке выздоравливающих от COVID-19 людей или реципиентов вакцины, по сравнению с другими вирусными линиями, было установлено, что В.1.617.2 устойчив к нейтрализации некоторыми мАТ против NTD и против RBD, включая бамланивимаб<sup>20</sup>. У мАТ нарушалось связывание со спайком В.1.617.2. Сыворотки выздоравливающих пациентов, собранные через 12 мес. после появления симптомов, и сыворотки реципиентов вакцины Pfizer Comirnaty были в 3–6 раз менее эффективны против В.1.617.2 по сравнению с В.1.1.7. Сыворотка людей, получивших одну

---

<sup>18</sup> См. <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/india> (дата обращения 10.07.2021).

<sup>19</sup> См. «В России не распространились варианты COVID “дельта плюс” и “эпсилон”» // «Интерфакс». 09.07.2021. <https://www.interfax.ru/russia/777213> (дата обращения: 10.07.2021). А как тогда понимать заявление А. Раковой, заместителя мэра Москвы в правительстве Москвы по вопросам социального развития: «Сейчас в Москве доминирует новый индийский штамм, который называется “дельта”. Он, по сути, вытеснил все предыдущие штаммы»? См. «Штамм “дельта” в Москве вытеснил остальные варианты COVID-19» // RT. 02.07.2021 г. <https://russian.rt.com/russia/news/880836-delta-variant-moskva-koronavirus> (дата обращения: 10.07.2021). Тем более, что 9 дней назад об отсутствии штамма Дельта в России заявили в «Векторе». См.: «Варианта коронавируса “дельта плюс” в России нет» // РИА «Новости». 23.06.2021 г. <https://ria.ru/20210623/shtamm-1738233990.html> (дата обращения: 10.07.2021). Как видим, к информации из СМИ следует относиться критически и перепроверять ее из других источников.

<sup>20</sup> *Бамланивимаб* (bamlanivimab, LY-CoV555, LY3819253) – нейтрализующее моноклональное антитело, нацеленное на рецептор-связывающий домен белкового шипа на поверхности вируса SARS-CoV-2. Препарат получил экстренное разрешение в США на лечение COVID-19 осенью 2020 г. Однако американский регулятор вскоре отозвал решение по просьбе компании-производителя (Eli Lilly). См. *Воронина Е.* Минздрав выдал разрешение на обращение в период пандемии отозванного в США препарата // «Фармацевтический вестник», 19.05.2021. <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Minzdrav-vydal-razreshenie-na-obrashenie-v-period-pandemii-otozvannogo-v-SShA-preparata.html> (дата обращений 10.07.2021).

дозу AstraZeneca Vaxzevria, практически не ингибировала B.1.617.2. Таким образом, распространение B.1.617.2 связано с ускользанием от антител, нацеленных на эпитопы не-RBD и RBD Spike (*Planas D. et al., 2021*).

*Линия Epsilon* – о такой линии SARS-CoV-2 B.1.427/B.1.429 впервые было сообщено в начале 2021 г. в Калифорнии, а по состоянию на май 2021 г. она была обнаружена еще в 34 странах. Две линии B.1.427 и B.1.429 (принадлежащие кладе 20C согласно обозначению Nextstrain) имеют одни и те же мутации S (S13I и W152C в NTD и L452R в RBD), но несут разные мутации в других генах SARS-CoV-2. Анализ молекулярных часов показывает, что предок обеих линий появился в мае 2020 г., расходясь, давая начало линиям B.1.427 и B.1.429 в июне-июле 2020 г. (*Deng X. et al., 2021*).

Мутации B.1.427/B.1.429 снижают чувствительность RBD- и NTD- к специфическим антителам, так как у этого варианта вируса до остатка 27 N-конец NTD не упорядочен. Также не упорядочены его  $\beta$ -шпилька (между остатками 137–158) и суперсайтовая петля (между остатками 243–264). Эти структурные изменения объясняют невозможность нейтрализации вируса при взаимодействии NTD-специфичными мАТ. Остаток R452 S-белка направлен от ACE2 и не контактирует с ним, что позволяет предположить, что эта замена не повлияет на аффинность взаимодействия с рецептором. RBD B.1.427/B.1.429 и RBD дикого типа (на основе изолята Ухань-1) связывались с ACE2 с сопоставимой аффинностью. Тогда как RBD B.1.1.7 имел заметно повышенное сродство к ACE2. В совокупности эти результаты демонстрируют, что мутации S13I и W152C, обнаруженные в варианте B.1.427/B.1.429, совместно ответственны за ускользание вируса от NTD-специфичных мАТ (*McCallum M. et al., 2021*).

Наблюдения за эпидемиологией третьей волны пандемии COVID-19 показали, что вводимые в глобальном масштабе меры сдерживания передачи SARS-CoV-2 оказались неадекватными реальным механизмам пандемии. Доминирующее положение постепенно занимают штаммы SARS-CoV-2, способные преодолевать популяционный иммунитет, накопленный во время предыдущих волн пандемии и вакцинаций населения. По мнению *M. C. Maher et al. (2021)*, на третью и, возможно, четвертую волны пандемии *драйверными мутациями* будут мутации, определяющие устойчивость к терапевтическим антителам и иммунным ответам хозяина.

### **Пропуски в хронологии появления SARS-CoV-2**

Китай в 2002–2003 гг. накопил трагический опыт борьбы с SARS в южно-китайской провинции Гуандун, вызванными коронавирусом SARS-CoV, таксономически близким к SARS-CoV-2. В стране систематически отслеживались возбудители коронавирусных инфекций в их природных резервуарах среди диких животных (летучие мыши, ежи, циветты, панголины, змеи, черепахи и др.) (*Lau S.K. et al., 2010; Woo P.C. et al., 2012; Ge X.-Y. et al., 2016; Lau S.K. et al., 2019;*

Liu Z. et al., 2020). Многолетняя эпидемическая настороженность в отношении возбудителей таких инфекций позволила китайским исследователям в течение двух месяцев от первых тяжелых случаев пневмонии обнаружить появление нового – уже седьмого – патогена людей из этого таксона. Поэтому считается, что эпидемия COVID-19 началась в ноябре 2019 г. в китайском городе Ухань, т. е. там, где в конце декабря 2019 г. она приобрела массовый характер<sup>21</sup>.

Приведенные в главе 1 данные показывают, что коронавирусные инфекции среди людей не появляются внезапно и из ниоткуда. Обычно их вспышкам предшествует период распространения HCoV среди летучих мышей и животных других промежуточных резервуаров, пропущенных эпидемиологами из-за отсутствия необходимых знаний и эпидемической настороженности. За пять лет до вспышки ближневосточного респираторного синдрома в 2012 г. в Гонконге от летучих мышей были выделены бетакоронавирусы Tu-BatCoV HKU4-1 (летучая мышь *Tylonycteris pachypus*) и Pi-BatCoV HKU5-1 (летучая мышь *Pipistrellus abramus*), имеющие тесную генетическую связь с MERS-CoV. Однако вспышка атипичной пневмонии, погубившая сотни людей на Ближнем Востоке, была воспринята как неожиданная (Woo P.C. et al., 2012). За год до появления SARS-CoV-2 в расположенной поблизости провинции Чжоушань (Восточный Китай) были обнаружены почти идентичные ему (88% идентичность) SARS-подобные вирусы летучих мышей bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21 (Lu R. et al., 2020).

При целенаправленном изучении природных резервуаров исследователи обнаруживают не только известные, но и неклассифицированные виды коронавирусов. Ge X.-Y. et al. (2016) в 2012–2013 гг. исследовали коронавирусы у летучих мышей, обитающих в заброшенной шахте в округе Мудзян китайской провинции Юньнань. Все шесть видов летучих мышей (*Rhinolophus sinicus*, *Rhinolophus affinis*, *Hipposideros pomona*, *Miniopterus schreibersii*, *Miniopterus fuliginosus* и *Miniopterus fuscus*), обнаруженные в шахте, были инфицированы охарактеризованными видами альфакоронавирусов и двумя ранее неизвестными видами бетакоронавирусов, оказавшихся SARS-подобными.

Генетический материал SARS-CoV-2 обнаружен в образцах сточных вод испанского города Барселоны, отобранных в марте 2019 г.<sup>22</sup> (Chavarria-Miró G. et al., 2020). Это обстоятельство противоречит первоначальным оценкам, относящим появление этого вируса в Южной Европе на конец января 2020 г.

<sup>21</sup> Более подробно об обнаружении SARS-CoV-2 можно прочитать в работах китайских ученых, открывших вирус (Wu F. et al., 2020; Zhou P. et al., 2020). Эти ученые дали ему первоначальные названия WH-Human 1 и 2019-nCoV соответственно.

<sup>22</sup> См. Detectan el SARS-CoV-2 en aguas residuales recogidas en Barcelona el 12 marzo de 2019. URL: [https://www.ub.edu/web/ub/es/menu\\_eines/noticies/2020/06/042.html](https://www.ub.edu/web/ub/es/menu_eines/noticies/2020/06/042.html) (дата обращения: 10.08.2020).



(van Dorp L. et al., 2020)<sup>23</sup>. В Италии та же ситуация, генетический материал SARS-CoV-2 в сточных водах Милана (Ломбардия) и Турина (Пьемонт)<sup>24</sup> обнаружен в образцах, отобранных в декабре 2019 г.<sup>25</sup> Первые два случая COVID-19 у китайских туристов в Италии установлены 31.01.2020 г. в Риме<sup>26</sup>, и они сразу были помещены в изолятор Национального института инфекционных заболеваний им. Ладзаро Спалланцани<sup>27</sup>. Первый случай заражения человека SARS-CoV-2 возник 20 февраля в Кодоньо, Ломбардия (юго-восточнее Милана, 58 км по автодорогам), когда у молодого мужчины, страдающего интерстициальной пневмонией, был диагностирован SARS-CoV-2. С китайскими туристами он не мог иметь контактов. Сам факт обнаружения РНК SARS-CoV-2 в сточных водах Барселоны, Милана и Турина не говорит о том, что вирус появился на момент отбора проб, а не был там еще раньше. То, что вирус циркулировал незамеченным в Ломбардии в течение времени, трудно поддающегося точному определению, подтверждает выявление семи линий SARS-CoV-2, из них по крайней мере две возникли в этом регионе (Alteri C. et al., 2021).

Аналогичная ситуация наблюдалась в КНР и США. Генетический анализ 86 полных или почти полных геномов SARS-CoV-2, проведенный в КНР в начале февраля 2020 г., выявил 42 миссенс-мутации в структурных и неструктур-

---

<sup>23</sup> См. Nieves J.N. Un científico británico afirma que el coronavirus no vino de China, sino que «ha estado aquí siempre» // ABC ciencia. 2020. 07.07. URL: [https://www.abc.es/ciencia/abci-cientifico-britanico-afirma-coronavirus-no-vino-china-sino-estado-aqui-siempre-202007062051\\_noticia.html?ref=https:%2F%2Finosmi.ru%2Fsoci al%2F20200710%2F247734996.html](https://www.abc.es/ciencia/abci-cientifico-britanico-afirma-coronavirus-no-vino-china-sino-estado-aqui-siempre-202007062051_noticia.html?ref=https:%2F%2Finosmi.ru%2Fsoci al%2F20200710%2F247734996.html) (дата обращения: 10.08.2020).

<sup>24</sup> Ломбардия – северо-западный регион Италии, в котором проживает 1/6 часть всего населения Италии. Милан – столица Ломбардии. Турин – столица Пьемонта, области на северо-западе Италии, граничащей с Ломбардией.

<sup>25</sup> Kelland K. Italy sewage study suggests COVID-19 was there in December 2019. Reuters. Health News. June 19, 2020. URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-italy-sewage/italy-sewage-study-suggests-covid-19-was-there-in-december-2019-idUSKBN23Q1J9> (дата обращения: 10.08.2020).

<sup>26</sup> Coronavirus, primi due casi in Italia «Sono due cinesi in vacanza a Roma» Sono arrivati a Milano il 23 gennaio. URL: [https://www.corriere.it/cronache/20\\_gennaio\\_30/coronavirus-italia-corona-9d6dc436-4343-11ea-bdc8-faf1f56f19b7.shtml](https://www.corriere.it/cronache/20_gennaio_30/coronavirus-italia-corona-9d6dc436-4343-11ea-bdc8-faf1f56f19b7.shtml) (дата обращения: 10.08.2020).

<sup>27</sup> Пожилая пара китайских туристов из провинции Хубэй прибыли в Италию через Милан 23 января. Из Милана они сразу поехали в Парму (город в северном итальянском регионе Эмилия-Романья, административный центр одноименной провинции), где взяли напрокат машину и самостоятельно прибыли в Рим (<https://gia.ru/20200131/1564122398.html>; дата обращения: 03.04.2021). Т.е. время появления симптомов болезни укладывается в инкубационный период COVID-19, если заражение произошло уже после их приезда в Италию.

ных белках (*Phan T., 2020*), т.е. вирус в КНР циркулировал настолько давно, что успел полиморфизоваться даже в высококонсервативных участках генома.

Вспышка тяжело протекающей коронавирусной пневмонии имела место летом 2019 г. и в США, что подтверждает выступление главы американского Центра по предупреждению и контролю заболеваний Роберта Редфилда (*Robert R. Redfield, 1951 г.р.*) в Палате представителей Конгресса США. Редфилд сообщил конгрессменам об обнаружении при посмертном обследовании коронавируса у нескольких умерших американцев, которым ранее диагностировали грипп, однако видовая принадлежность вируса не была тогда установлена<sup>28</sup>. В 2021 г. в США были получены более точные данные, свидетельствующие, что вспышки COVID-19 действительно имели место в США в 2019 г. почти в одно и то же время, что и в КНР. *S. V. Basavaraju et al. (2021)* с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) проверили на наличие антител к субъединице S1 S-белка SARS-CoV-2 7389 стандартных донорских образцов крови, собранных Американским красным крестом с 13 по 17 декабря 2019 г. у жителей 9 штатов (Калифорния, Коннектикут, Айова, Массачусетс, Мичиган, Орегон, Род-Айленд, Вашингтон и Висконсин). Антитела к S1 SARS-CoV-2 были обнаружены в 106 образцах, из них в 84 образцах антитела обладали нейтрализующей активностью. Эти данные свидетельствуют о том, что отдельные случаи инфицирования людей SARS-CoV-2 могли возникнуть в западной части США раньше, чем предполагалось до того, как 19.01.2020 г. его обнаружили у жителей Сиэтла, штат Вашингтон (*van Dorp L. et al., 2020*). Но они не были обнаружены в основных центрах более поздней активности SARS-CoV-2 – в Нью-Йорке и Сиэтле<sup>29</sup>.

В России со вспышками «сезонного гриппа» совпали вспышки тяжелой легочной инфекции в Уральском регионе и на юге России в ноябре 2019 г.<sup>30</sup>,

<sup>28</sup> Ситуация была очень серьезной, если Редфилда «вызвали на ковер» в Конгресс. Редфилд не углублялся в детали, что понятно, тогда SARS-CoV-2 еще не был идентифицирован. В глобальной сети сохранилась видеозапись выступления Редфилда перед конгрессменами: URL: <https://twitter.com/zlj517/status/1238111898828066823?fbclid=IwAR1-J9ndyOxnzYer-RfnnLLqZbNUdzjD9qKLhdJcxMwBf9k3CmNzszCN8A> (дата обращения: 20.03.2020).

<sup>29</sup> *O'Reilly E.* Some Americans were infected with COVID in December 2019. June 15, 2021. <https://www.axios.com/coronavirus-americans-december-cases-nih-73d09389-59b6-495f-876c-1623c90e32c1.html> (дата обращения: 01.06.2021).

<sup>30</sup> «Первый канал» российского телевидения в ноябре 2019 г. сообщил о вспышках тяжелой пневмонии сразу во Владимирской, Самарской и Оренбургской областях, в Ростове-на-Дону, Ульяновске и Красноярске, из-за которых были закрыты школы на карантин. В представленном сюжете по крайней мере один пациент подключен к аппарату экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). URL: [https://www.1tv.ru/news/2019-11-19/375932-vspyshka\\_pnevmonii\\_zafiksirovana\\_v\\_orenburgskoy\\_oblasti](https://www.1tv.ru/news/2019-11-19/375932-vspyshka_pnevmonii_zafiksirovana_v_orenburgskoy_oblasti) (дата обращения: 12.08.2020).

когда о SARS-CoV-2 еще не было известно и, соответственно, не существовало тест-систем, позволяющих его обнаружить.

Таким образом, ретроспективный анализ образцов сточной воды, выполненный в Италии и Испании, данные генетического анализа SARS-CoV-2, а также собранные косвенные данные о вспышках атипичной пневмонии в США и России показали, что ноябрьская вспышка COVID-19 в Ухани была только одной из многих в 2019 г. SARS-CoV-2 распространялся среди европейского населения единичными случаями и локальными вспышками COVID-19, но принимался врачами за грипп или тяжелую «внебольничную пневмонию». Пропуски в хронологии пандемии COVID-19 при широком географическом распространении вспышек болезни на момент ее обнаружения – это сигнал о наличии многочисленных неизвестных природных очагов возбудителей коронавирусной инфекции. В Италии, особенно в ее северной части и в Сардинии, несколько лет назад были обнаружены инфицированные коронавирусами летучие мыши *Rhinolophus ferrumequinum*, *Plecotus auritus* и *Tadarida teniotis*. Филогенетический анализ показал их сходство с SARS-подобными коронавирусами (*Lecis R. et al., 2019*), т.е. в этих регионах существуют экосистемы, вмещающие SARS-подобные вирусы. Не случайно в марте–апреле 2020 г. именно там пандемия COVID-19 достигла катастрофических размеров<sup>31</sup>. В центральной Италии и на юге страны эпидемии практически не было (*Blangiardo M. et al., 2020*). Не случайно и то, что распространение варианта SARS-CoV-2 с мутацией D614G началось в феврале 2020 г. с Италии (*Grubaugh et al., 2020a*).

### Поиски природного резервуара SARS-CoV-2

Первые исследования генома SARS-CoV-2 не показали чего-то необычного, за исключением отсутствия у него «родственников»<sup>32</sup>. Но их, как тогда считали, можно быстро найти среди коронавирусов летучих мышей. Первые 10 последовательностей генома SARS-CoV-2, полученные от 9 пациентов, оказались идентичными (99–98%). При сравнении с геномами других коронавирусов наибольшее сходство с SARS-CoV-2 обнаружено у SARS-подобных вирусов летучих мышей bat-SL-CoV-ZC45 и bat-SL-CoV-ZXC21 (88 % идентичность), выделенных в 2018 г. в провинции Чжоушань (восточный Китай). При сравнении с геномами SARS-CoV и MERS-CoV геномное сходство оказалось меньшим (~79 и 50 % соответственно) (*Lu R. et al., 2020*).

<sup>31</sup> См. карту. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19\\_pandemic\\_in\\_Italy](https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Italy) (дата обращения: 01.09.2020).

<sup>32</sup> Тогда на это обстоятельство внимания никто не обратил, считали, что скоро найдут животное-резервуар, и по аналогии с SARS-CoV предполагали, что это будут летучие мыши.

При обследовании в 2012–2013 гг. заброшенной шахты в округе Мудзян китайской провинции Юньнань на юге Китая отловлены подковообразные летучие мыши (*Rhinolophus sinicus*), инфицированные двумя ранее не известными видами бетакоронавирусов, оказавшихся SARS-подобными. Они получили обозначение RaTG13 и BtCoV/4991. Позже было установлено, что это один и тот же вирус, сейчас он известен как RaTG13. При удалении фекалий летучих мышей шесть рабочих этой шахты заболели тяжелой пневмонией, трое из них умерли (Ge X.-Y. et al., 2016; Latham J.A., 2020). Обнаружено более близкое сходство между шипами SARS-CoV-2 и RaTG13 и в механизме связывания с человеческим рецептором ACE2, что наблюдали у bat-SL-CoV-ZC45 и bat-SL-CoV-ZXC21. В настоящее время RaTG13 наиболее близок (из известных) по нуклеотидным последовательностям всего генома к SARS-CoV-2 – общая идентичность последовательности генома 96,2% (Shang J. et al., 2020; Zhou P. et al., 2020).

Однако эволюция RaTG13 в SARS-CoV-2 маловероятна, поскольку его геном примерно на 1,2 тыс. нуклеотидов (т. е. 3,8%) отличается от генома SARS-CoV-2, а шип RaTG13 не имеет сайта для расщепления фурином. Последняя особенность RaTG13 сдвигает его положение на эволюционном древе в сторону SARS-CoV, а не SARS-CoV-2. И хотя J. Latham (2020) настаивает на том, что RaTG13 «доведен» в китайской лаборатории до SARS-CoV-2 и вызвал эпидемию, случайно попав за ее пределы в ноябре 2019 г.<sup>33</sup>, с этой версией не согласуется обнаружение нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в пробах воды,

---

<sup>33</sup> В западной эпидемиологии широко распространено представление, что эпидемии начинаются с «нулевого пациента». Оно основывается на популярном в позднем средневековье учении о контагии, изложенном в 1546 г. Джироламо Фракасторо (1483–1553) в книге «О контагии, контагиозных болезнях и лечении». Фракасторо считал, что единственная причина чумы – «специфический яд (контагий), который выходит вроде испарины из тела больных, распространяется в воздухе только на самых малых расстояниях; но взамен того прилипает ко всем вещам и предметам; что некоторые из них могут сохранять в себе чумной яд до тридцати и больше лет и, следовательно, такие вещи и предметы могут быть переносимы на безграничные пространства и послужить к заражению целых городов». Открытые в XIX в. и в начале XX в. патогенные бактерии и вирусы прекрасно «состыковывались» с учением о контагии. Психологически они воспринимались учеными как тот же контагий, но теперь стало ясно, что это живой организм («contagium vivum»), а не «яд», и что его можно получать в большом количестве и изучать в лабораторных условиях. По этой причине учение о природной очаговости возбудителей инфекционных болезней, развиваемое в России, а потом и в СССР Д. К. Заболотным (1866–1929), Е. Н. Павловским (1884–1965) и другими русскими учеными, на Западе долгое время не воспринималось серьезно, «contagium vivum» объяснял все или почти все в эпидемиологии. В настоящее время он удобен продавцам вакцин – новый «contagium vivum», новая «вакцина».

отобранных в Испании в марте 2019 г. Кроме того, *J. Latham (2020)* не привел убедительного объяснения того, каким образом RaTG13, чтобы «превратиться» в SARS-CoV-2, «приобрел» идеальный сайт для расщепления фурином, необходимый для эффективной передачи вируса через контакты между людьми<sup>34</sup>.

Вторым по сходству с SARS-CoV-2 *H. Zhou et al. (2021)* считают RpYN06, обнаруженный ими в 2020 г. у летучей мыши *Rhinolophus pusillus*. RpYN06 продемонстрировал 94,5% идентичность последовательности с SARS-CoV-2 по всему геному в целом, но обладал более дивергентным геном S-белка. По отдельным генам RpYN06 имел также высокую нуклеотидную идентичность с SARS-CoV-2: в ORF1ab (94,5%), RdRp (PHK-зависимая PHK-полимераза; 98,36%), ORF7a (96,72%), ORF8 (97,54%), N (97,70%) и ORF10 (100%). Однако RpYN06 проявлял только 76,33% нуклеотидной идентичности с геном S-белка SARS-CoV-2 и 60,91% – в RBD. Следовательно, помимо гена шипа, RpYN06 обладает геномной основой, которая, возможно, является наиболее близкой к SARS-CoV-2 из идентифицированных на сегодняшний день и может использоваться для разнообразных генетических экспериментов.

*H. Zhou et al. (2021)* также описали мета-транскриптомное исследование 411 образцов фекалий летучих мышей, собранных в небольшом географическом регионе (~1100 га) в провинции Юньнань в 2020 г. Они идентифицировали 24 полноразмерных генома коронавируса, включая четыре новых, связанных с SARS-CoV-2, и три вируса, связанных с SARS-CoV, попутно еще 17 ранее не известных альфакоронавирусов, однако исходной линии, от которой произошел SARS-CoV-2, они не нашли. Поиски предкового вида SARS-CoV-2 явно зашли в тупик.

Для установления географии первичных природных очагов опасных для людей коронавирусов нужно понять, в каких организмах может находиться их первичный резервуар, т. е. тот, без которого существование SARS-CoV-2 и дру-

<sup>34</sup> Подробно критика искусственного происхождения SARS-CoV-2 представлена в работе *K. G. Andersen et al. (2020)*. Однако далеко не все ученые в России и на Западе с ним согласны. См. обзоры таких точек зрения в следующих публикациях: SARS-CoV-2 искусственно создан в поисках вакцины от СПИД и случайно выпущен из лаборатории в Ухане // «Эксперт-Урал», 2020, 25 мая. <https://expert.ru/ural/2020/22/sars-cov-2-iskusstvenno-sozdan-v-poiskah-vaktsinyi-ot-spid-i-sluchajno-vyipuschen-iz-laboratorii-v-uhane/>; *Панина Е.* Так где же возник COVID-19? // «News Front», 03.05.2021. <https://news-front.info/2021/05/03/tak-gde-zhe-voznik-covid-19/>; *Урманцева А.* Стало штаммом: создан полностью искусственный SARS-CoV-2 // «Известия», 2020, 18 мая. <https://iz.ru/1012089/anna-urmantceva/stalo-shtammom-sozdan-polnostiu-iskusstvennyi-sars-cov-2> (дата обращения для всех: 08.05.2021); *Deigin Y.* Lab-Made? SARS-CoV-2 Genealogy through the Lens of Gain-of-Function Research. <https://yurideigin.medium.com/lab-made-cov2-genealogy-through-the-lens-of-gain-of-function-research-f96dd7413748> (дата обращения: 16.06.2021).

гих коронавирусов в природе невозможно, и откуда они проникают в популяции диких животных.

Постепенно накапливается информация, позволяющая поставить под сомнение способность SARS-CoV-2 длительно поддерживаться среди позвоночных животных. Результаты нового исследования коронавирусной инфекции у панголинов также предполагают, что они не являются естественным резервуаром коронавирусов (*Lee J. et al., 2020*). Кроме того, было обнаружено, что SARS-CoV-2 не реплицируется в клетках почек или легких летучих мышей (*Rhinolophus sinicus*) (*Chu H. et al., 2020*), что означает отсутствие у SARS-CoV-2 адаптации к летучим мышам.

Общая энергия связывания (*англ. overall binding energy*) с SARS-CoV-2 для человеческого ACE2 имеет большую величину (ккал/моль), чем у ACE2 с вирусами других протестированных видов. Это открытие особенно удивительно, поскольку обычно ожидается, что вирус будет иметь самое высокое сродство к рецептору в своем исходном виде-хозяине, например, как предполагали на начальном этапе пандемии – летучей мыши; и меньшую аффинность связывания с рецептором любого нового хозяина, например у человека. Однако оказалось наоборот (*Piplani S. et al., 2020*). Если считать такую энергию связывания результатом «преадаптации» SARS-CoV-2 к человеку, как считают авторы процитированной работы, то надо найти ответ на вопрос, где и когда эта адаптация произошла.

SARS-CoV-2 не имеет «ближайших родственников» среди известных коронавирусов. В отличие от него, ACE, ACE2 и их аналоги – относительно неспецифические металл-зависимые пептидазы, наоборот, широко распространены в природе. Ген *ACE* у человека расположен на хромосоме 17, фермент состоит из двух гомологичных и независимых каталитических доменов, образовавшихся в результате дупликации 700 млн лет назад (поздний протерозой) древнего гена<sup>35</sup> пептидазы у общего предка *Arthropoda* (членистоногих), *Cnidaria* (стрекающих) и *Chordata* (хордовых). Два каталитических домена ACE вносят вклад в широкое разнообразие субстратов ACE и, соответственно, в физиологическое воздействие и эволюционную устойчивость фермента<sup>36</sup>. У млекопитающих ACE отвечает по крайней мере за 90% превращения ангиотензина I в ангиотензин II в крови, почках, сердце, легких и головном мозге и является центральным компонентом системы ренин-ангиотензин-аль-

---

<sup>35</sup> С помощью удвоения генов появляется новая информация в геноме вида и меняется его эволюционная траектория. Удвоение генов сыграло ключевую роль в развитии позвоночных на Земле (*Putnam N. et al., 2008*).

<sup>36</sup> И ACE, и ACE2 действуют как цинковые металлопептидазы, но обладают различной субстратной специфичностью, определяя их различные и уравновешивающие роли в работе ренин-ангиотензиновой системы.

достерон, регулирующей артериальное давление (*Ng K.K.F., Vane J.R., 1967*). Однако поддержание сердечно-сосудистой функции не является критическим эволюционным признаком для самих ACE и его аналогов. Дублированные белки, связанные с ACE, биохимически охарактеризованы у насекомых (дрозофилы, домашние мухи, моль и комары), беспозвоночных (устрицы, мидии и раки), простейших (*Leishmania*) и бактерий (*Bernstein K.E. et al., 2013*).

Ген-гомолог ACE (с 40% идентичностью аминокислот), кодирующий ACE2, идентифицирован в 2000 г. на половой X-хромосоме (Xp22) человека. Его геномная последовательность имеет много общего со структурой гена ACE. Из 18 экзонов первые 17 сходны по размеру с экзонами человеческого ACE. Имеет большое подобие с ACEг и AnCE – цинковыми металлопептидазами, экспрессирующимися в куколках дрозофил. Неожиданно оказалось, что ACE2 действует специфически, как карбоксипептидаза, а не как пептидилдипептидаза (ACE), поскольку он способен отщеплять исключительно С-концевые остатки как от ангиотензина I, так и от ангиотензина II (*Sarah R. et al., 2020*). То есть ACE, ACE2 и подобные ферменты (ACEг и AnCE) возникли задолго до того, как артериальное давление стало физиологически значимым у первых позвоночных. Такая хронология означает:

1) летучие мыши стали источником высокопатогенных для человека SARS-подобных коронавирусов не из-за их биологических особенностей (например, наличия у эндотелия капилляров легких летучих мышей рецептора ACE2 с высоким сродством к S1-белку SARS-CoV-2 или повышенной выработки интерферонов), а случайно, из-за нахождения источника заражения в экосистемах обитания их отдельных сообществ, и они не единственные позвоночные животные, которые могут стать вторичным резервуаром коронавирусов;

2) коронавирусы в процессе конвергентной эволюции в их природных экосистемах за 700 млн лет накопили множество молекулярных решений, необходимых для связывания с ACE2 (с большей или с меньшей энергией) в разных организмах, и прошли вместе с ними «преадаптации», которые случайно оказались оптимальными для связывания SARS-CoV и SARS-CoV-2 с человеческим ACE2, и пока не известно, какие еще вирусы поддерживаются в природных резервуарах, которые способны связываться с человеческими ACE, ACE2, их аналогами или ортологами, но они могут дать о себе знать вспышками среди людей при разрушении включающих их экосистем.

Обнаружение нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в сточных водах населенных пунктов не всегда можно связать с развитием вспышки COVID-19 среди их жителей. На наличие такой связи эпидемиологи обратили внимание только в разгар пандемии. Но первые положительные тесты получены с пробами, отобранными в Испании и Италии тогда, когда о COVID-19 еще не слышали. Следовательно, могут быть и другие причины нахождения нуклеи-

новой кислоты SARS-CoV-2 в сточных водах, одна из которых – древние симбиотические отношения коронавирусов с почвенными и водными простейшими и беспозвоночными.

Protozoa – эволюционные предшественники макрофагов и других фагоцитирующих клеток позвоночных организмов, включая человека (*Cooper E.L., 2002*). Благодаря сходству поверхностных рецепторов макрофаги и простейшие реагируют с хемокинами и цитокинами сходным образом, воспринимая их как аттрактанты. Ответные реакции амёб на фактор некроза опухолей, отдельные интерлейкины и циклооксигеназу 2 аналогичны таковым у нейтрофилов и макрофагов позвоночных организмов (*Blazquez S. et al., 2006*). Резервуарная роль простейших хорошо изучена для возбудителей туляремии, легионеллеза, сибирской язвы, лихорадки Ку, чумы (*Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V., 2017; Cateau E. et al., 2014*) и отдельных вирусов. Например, исследования *A. Mattana et al., (2006)* показали, что вирус Коксаки b3 (*Coxsackie virus b3*) способен выживать и сохранять инфекционность внутри трофозоитов амёбы *Acanthamoeba castellanii* в течение 6 мес. *Acanthamoeba* spp. выполняют резервуарную роль и в отношении аденовирусов 2 типа. Их обнаруживают в 14,4% культур амёб, выделенных из окружающей среды (*Lorenzo-Morales J. et al., 2007*). Свободноживущие амёбы (англ. free-living amoebae, FLA) в качестве природного резервуара и переносчика аденовирусов человека рассмотрены в работе *P. Scheid и R. Schwarzenberger (2012)*, норовирусов – в работе *T.-Y. Hsueh & K. E. Gibson (2015)*. Для гигантских ДНК-вирусов «*Acanthamoeba polyphaga Mimivirus*»<sup>37</sup>, обитающих в *Acanthamoeba*, еще 16 лет назад установлена способность вызывать тяжелые пневмонии у людей (*Raoult D. et al., 2006*). Простейшие – резервуар патогенов в системах водоснабжения больниц. Простейшие обеспечивают им защиту от неблагоприятных условий и средство распространения, а также позволяет им подготовиться к последующему выживанию в макрофагах человека (*Folkins M.A. et al., 2020*).

В задачу данной работы не входит рассмотрение взаимоотношений простейших с вирусами, литература по этой проблеме огромна. По аналогии с другими патогенами, экология которых хорошо изучена, можно в качестве рабочей гипотезы принять, что именно простейшие являются первичным резервуаром SARS-CoV-2 и других коронавирусов. Тогда станет более понятно направление дальнейшего поиска источников инфицирования отдельных видов диких животных, от которых вирус проникает в популяции людей, а не загонять исследования «в тупик» после того, как выяснится, что эти жи-

<sup>37</sup> См. *Морозов А.* Последняя ниша для смертельных вирусов // «Независимая газета», 2015, № 221 (6552), 14 октября. URL: [http://www.ng.ru/science/2015-10-14/9\\_nisha.html](http://www.ng.ru/science/2015-10-14/9_nisha.html) (дата обращения: 10.09.2020).



водные «не являются естественным резервуаром коронавирусов»<sup>38</sup>. Разрушение экосистем, вмещающих первичные резервуары коронавирусов, через их проникновение в фагоцитирующие клетки позвоночных животных привело к формированию многочисленных вторичных полигостальных очагов и к закреплению коронавирусов в новых экологических нишах. Один из них, SARS-CoV-2, инфицируя ACE2 на поверхности пневмоцитов и эндотелия капилляров человека, получил возможность пандемического распространения. В сточных водах, т. е. в среде, насыщенной органикой, условия для размножения простейших более оптимальны, чем в реках, и, соответственно, более благоприятны для размножения вирусов в клетках простейших. В свою очередь это привело к попаданию в водную среду нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в количествах, доступных для определения имеющимися методами анализа.

### **Формирование новых вариантов SARS-CoV-2 в иммунодефицитных популяциях и очагах**

Еще несколько десятилетий назад иммунодефицитность населения не играла сколько-нибудь серьезной роли в возникновении и распространении возбудителей новых инфекций и их опасных штаммов. Ситуация стала меняться после появления эффективных методов лечения ранее неизлечимых соматических и онкологических болезней, распространения ВИЧ/СПИДа, увеличения средней продолжительности жизни людей и др. факторов, снижающих популяционный иммунитет населения. В организме иммунодефицитных больных в отсутствие селективного давления иммунной системы создаются условия для размножения мутантов, в результате появляются отдельные штаммы, имеющие сочетание редких мутаций. А поскольку иммунодефицитность – это не состояние, а процесс, то в таких организмах волны мутационных изменений будут повторяться многократно, каждый раз в различных условиях. Эти условия будут определяться, с одной стороны, реакцией иммунной системы организма; с другой – применяемыми средствами лечения, способствующими отбору более «удачных» вариантов для конкретных условий среды. Градиент иммунодефицитности в эпидемических цепочках создает условия для последовательного пассирования вирулентных и конта-

<sup>38</sup> Неконструктивно отрицать как «умозрительную идею» возможность поддержания и распространения коронавирусов простейшими организмами только на основании того, что «в литературе это не описано». Целесообразно самим смоделировать эти процессы в лабораторных условиях по аналогии с экспериментами с реовирусом человека, опубликованными *M. Folkins et al. (2020)*, а не ожидать, когда такие эксперименты проведут и опишут в США, как это получилось с возбудителем чумы (см. *Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V., 2017; Markman D.W. et al., 2018*). О том, какие фундаментальные открытия обещает данное направление в эпидемиологии, можно узнать из работы *G. Yoshikawa et al. (2019)*.

гиозных микроорганизмов<sup>39</sup>. Применительно к частному случаю – инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с иммунодефицитом/подавленным иммунитетом, длительно находящимися в стационарах, будут работать такие факторы, как многократное повторяющееся лечение противовирусными препаратами (ремдесивир) и специфическими антителами, причем последние в концентрациях, не встречающихся при типично протекающей инфекции.

На то, что среди хронических больных происходит формирование новых штаммов SARS-CoV-2, в июне 2020 г. первым обратил внимание *Ravindra Gupta*, вирусолог из Кембриджского университета, узнав о больном раком, который месяц назад поступил в местную больницу с COVID-19 и все еще распространял вирус. Пациент проходил лечение от рецидива лимфомы, и ему давали ритуксимаб<sup>40</sup>, препарат, разрушающий В-клетки, вырабатывающие антитела. Из-за иммуносупрессивной терапии ему было трудно избавиться от инфекции SARS-CoV-2. *R. Gupta*, изучающий механизмы возникновения устойчивости к лекарствам от ВИЧ, заинтересовался этим случаем и помог лечить пациента, но тот умер в августе того же года, через 101 сутки после постановки диагноза COVID-19, несмотря на то что ему давали противовирусный препарат ремдесивир<sup>41</sup> и провели два цикла терапии плазмой выздоровевших пациентов, содержащей антитела против вируса. *R. Gupta* изучил последовательности генома коронавируса, заразившего пациента, и обнаружил, что заражающий штамм SARS-CoV-2, отнесенный к линии 20B и несущий вариант шипа с мутацией D614G, приобрел еще несколько мутаций, помогавших вирусу ускользнуть от специфических антител<sup>42</sup>.

Хронология событий, приведших к накоплению мутаций, была следующей. После двух курсов ремдесивира в течение первых 57 суток пребывания больного в стационаре в общей структуре вирусной популяции не было качественных изменений. Такие изменения в вирусной популяции произошли после терапии плазмой выздоравливающих пациентов. Появился доминирующий вирусный штамм, содержащий замену D796H в субъединице S2 и делецию (ΔH69/ΔV70) в S1 N-концевом домене белка-шипа. По мере того как кон-

<sup>39</sup> Более подробно эта тема рассмотрена в моих монографиях «Микроорганизмы, токсины и эпидемии» (2000) и «Эволюционная патология» (2009).

<sup>40</sup> *Ритуксимаб* – противоопухолевое средство из группы моноклональных антител.

<sup>41</sup> *Ремдесивир (Remdesivir)* – новый противовирусный препарат в классе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Разработан компанией Gilead Sciences для лечения вируса гепатита С. Используется для лечения COVID-19.

<sup>42</sup> *Kupferschmidt K. U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic // Science. Dec. 23, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/uk-variant-puts-spotlight-immunocompromised-patients-role-covid-19-pandemic> (дата обращения: 10.06.2021).*

центрация сывороточных антител в крови пациента снижалась, также снижалась частота обнаружения вирусов с генотипом ускользания от антител. В условиях *in vitro* двойной мутант с шипами, несущий  $\Delta$ H69/ $\Delta$ V70 и D796H, обладал умеренно сниженной чувствительностью к плазме выздоравливающих, сохраняя при этом уровни инфекционности, аналогичные вирусу дикого типа. Мутант только с делецией шипа  $\Delta$ H69/ $\Delta$ V70 имел в два раза более высокий уровень инфекционности, чем SARS-CoV-2 дикого типа, что, возможно, компенсировало понижающую инфекционность вируса мутацией D796H. Эти данные демонстрируют сильный отбор SARS-CoV-2 во время терапии плазмой выздоравливающих, приводящий к появлению вариантов вируса с пониженной чувствительностью к нейтрализующим антителам у лиц с ослабленным иммунитетом (*Kemp S. et al., 2021*).

Не менее впечатляющие результаты дал анализ генома SARS-CoV-2, выделенного посмертно от мужчины 45 лет, страдавшего тяжелым антифосфолипидным синдромом, осложненным диффузным альвеолярным кровоизлиянием и получавшего длительное время антикоагулянтную терапию, глюкокортикоиды, циклофосфамид, ритуксимаб и экулизумабом<sup>43</sup>. Инфекционный вирус обнаруживали в образцах из носоглотки на 75 и 143 сутки болезни, пациент умер в стационаре на 154 сутки после поступления, во время третьего рецидива COVID-19 от шока и дыхательной недостаточности. Он получал коктейль антител SARS-CoV-2 против S-белка SARS-CoV-2 (Регенерон)<sup>44</sup>, ремдесивир и противогрибковые препараты. Исследования тканей показали самые высокие уровни РНК SARS-CoV-2 в легких и селезенке, вирусная нагрузка достигала пика 8,9 log<sub>10</sub> копий/мл. Филогенетический анализ подтвердил стойкую инфекцию и ускоренную эволюцию SARS-CoV-2. Аминокислотные изменения произошли преимущественно в гене шипа и в рецептор-связывающем домене, которые составляют 13% и 2% вирусного генома соответственно, но содержали 57% и 38% наблюдаемых изменений соответственно (*Choi B. et al., 2020*).

<sup>43</sup> *Экулизумаб* – рекомбинантное гуманизированное mAb, взаимодействующее с IgG2/4k, которое связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплементопосредованного лизиса клеток. Относится к группе иммунодепрессантов.

<sup>44</sup> *Регенерон* – это комбинация двух mAb, созданная фирмой Regeneron. Направленная против ключевого S-белка SARS-CoV-2. Одно антитело происходит от человека, выздоровевшего от инфекции SARS-CoV-2; другое получено от трансгенной мыши, сконструированной для воспроизведения иммунной системы человека, которую иммунизировали спайковым белком. Этим препаратом лечили президента США Дональда Трампа, когда он заболел COVID-19. См. *Cohen J. Update: Here's what is known about Trump's COVID-19 treatment // Science. 2020. Oct. 5, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/10/heres-what-known-about-president-donald-trumps-covid-19-treatment> (дата обращения 21.10.2020).*

В связи с этими находками предпринимались попытки проследить появление В.1.1.7, вызвавшей ужесточение мер контроля над коронавирусом сначала в Великобритании, затем в других странах Европы. Вирус привлек внимание ученых, поскольку был обнаружен во время вспышки болезни в графстве Кент в Англии, развивавшейся быстрее, чем обычно. Анализ его генома показал, что он накопил множество мутаций, приведших к 17 изменениям в аминокислотах белков вируса, восемь из которых – в критически важном спайковом белке<sup>45</sup>. Мутаций оказалось слишком много, чтобы накопиться при нормальных эволюционных обстоятельствах. Среди них как минимум три особо тревожных. Одна из них – 69–70del, делеция, которую *R. Gupta* обнаружил у иммунитет-преодолевающего вируса, выделенного от пациента в Кембридже (*Kemp S. et al., 2021*). Обычно SARS-CoV-2 приобретает только одну-две мутации в месяц. И вариант В.1.1.7 вернулся к этому темпу образования мутаций, когда начал распространяться за пределами графства Кент, что позволило предположить, что он уже прошел длительный этап эволюции у хронически инфицированного пациента, который затем передал вирус другим пациентам на поздней стадии своего заражения<sup>46</sup>.

Внутрибольничная эволюция SARS-CoV-2 была обнаружена по крайней мере еще у трех человек с затяжной инфекцией из-за нарушения иммунитета в результате терапии гематологических злокачественных новообразований, или аутоиммунитета (*Avanzato V. et al., 2020; Hensley M.K. et al., 2021; Baang Ji. et al., 2021*)<sup>47</sup>. У них была активная инфекция SARS-CoV-2 в среднем 115 суток, прежде чем инфекция исчезла или пациенты скончались от COVID-19. Каждый пациент прошел по крайней мере один курс лечения плазмой выздоравливающих (внутривенное переливание плазмы крови от донора, выздоровевшего от COVID-19) и/или терапию моноклональными антителами. Некоторые из иммунодефицитных пациентов выделяли высокие титры SARS-CoV-2 во время выписки из больницы или перед смертью, что указывает на возможность передачи инфекции по цепочке. Варианты SARS-CoV-2 от двух из этих пациентов имели до пятикратного снижения чувствительности к нейтрализации плазмой выздоравливающих (*Avanzato V. et al., 2020; Kemp S. et al., 2021*). Делеции аминокислот 69–70 ( $\Delta 69-70$ ),  $\Delta 141-144$  или  $\Delta 242-248$  в S1 наблюдались при четырех из пяти инфекций (*Avanzato V. et al., 2020; Choi B. et al., 2020*); мутации N501T или N501Y наблюдались в двух из пяти (*Choi B.*

---

<sup>45</sup> Более подробно об этом варианте вируса см. выше «Геномная эпидемиология SARS-CoV-2 второй волны пандемии».

<sup>46</sup> *Kupferschmidt K.* Op. cit.

<sup>47</sup> Здесь речь идет не о всех пациентах, ставших источниками мутировавших вирусов, а только о тех, которые были описаны в научных публикациях на начало 2021 г.

*et al.*, 2020; Hensley M.K. *et al.*, 2021); мутации E484K и Q493K в RBD одной инфекции (McCormick K.D. *et al.*, 2021).

K. D. McCormick *et al.* (2021) считают, что эти клинические находки предшествовали обнаружению трех основных циркулирующих вариантов – B.1.1.7, B.1.351 и P.1. Все они содержат по крайней мере восемь одиночных несинонимичных нуклеотидных изменений, включая E484K, N501Y и/или K417N в RBD. У B.1.1.7 и B.1.351 найдены различия в делециях в аминоконцевом домене (NTD) S1. Хотя большинство мутаций в этих вариантах наблюдались в незначительной части последовательностей SARS-CoV-2 в течение первого года пандемии, включая K417N, E484K и N501Y, нет никаких доказательств того, что эти варианты образовались в результате последовательного добавления каждой замены во время передачи в эпидемических цепочках. Вполне вероятно, что B.1.1.7, B.1.351 и P.1 являются результатом селективного давления и адаптации вируса во время длительных индивидуальных инфекций и последующей передачи. Анализ сообщений о пациентах, ставших источником SARS-CoV-2 с необычными мутациями, показали, что их лечили субоптимальными количествами нейтрализующих антител (то есть лечение антителами не нейтрализовало всю популяцию вируса). Уже сообщалось о других вариантах с множественными мутациями в S1, включая линии B.1.526 (обнаруженные в Нью-Йорке) и B.1.429 (которые возникли в Калифорнии), содержащие замену в RBD, отличную от других вариантов, и B.1.525 и A.23.1, которые предположительно возникли в Нигерии и Уганде соответственно. Поэтому независимо от того, сыграет ли терапия антителами свою роль в каждом конкретном случае, вполне вероятно, что одни и те же варианты или варианты, содержащие новые мутации, будут продолжать появляться в разных географических регионах в результате искусственного отбора внутри хозяина и последующей передачи другим (McCormick K.D. *et al.*, 2021).

\* \* \*

Ожидания первой волны пандемии COVID-19, что SARS-CoV-2 может мутировать и стать более вирулентным, контагиозным или неконтролируемым вакцинацией, оказались преждевременными. Генетическое разнообразие SARS-CoV-2 оставалось относительно низким в течение первых ~8 мес. устойчивой передачи вируса от человека к человеку. Однако в конце 2020 г. и в начале 2021 г. ситуация начала меняться. То, что ожидали в первые месяцы эпидемии, стало происходить тогда, когда было сделано многое для ее прекращения: были опробованы локдауны, начаты первые эксперименты с вакцинацией и лечением плазмой реконвалесцентом, введены социальная дистанция, масочный режим, дезинфекция и пр. Но пандемия не прекратилась, а ответила изменением эволюционной траектории SARS-CoV-2 сразу по многим направлениям. Во многом этому спо-

собствовала обширная иммунодефицитная прослойка среди населения. В организме иммунодефицитных больных, при отсутствии селективного давления со стороны иммунной системы создаются условия для размножения мутантов, в результате появляются отдельные штаммы, имеющие сочетание редких мутаций, естественному отбору есть из чего выбирать. Один за другим стали появляться и стремительно захватывать страны и континенты новые варианты вируса: в Великобритании (В.1.1.7), Южной Африке (В.1.351), Бразилии (P.1), Индии (В.1.617). Вторая волна была вызвана линиями SARS-CoV-2 с более высокой эффективностью передачи, третья отличается от нее тем, что доминирующее положение постепенно занимают штаммы SARS-CoV-2, способные преодолевать популяционный иммунитет, накопленный во время предыдущих волн пандемии и вакцинаций населения. Такое явление в биологии называется эволюционной дивергенцией вида. О каком-то стабильно поддерживающемся популяционном иммунитете, позволяющем оборвать цепочки передачи вируса, на данный момент не может идти речи. Будут появляться новые линии SARS-CoV-2 с новым набором мутаций. Тяжесть течения инфекции какое-то время будет увеличиваться из-за снижения титров антител в иммунных популяциях до субнейтрализующих (феномен ADE) и антигенного импринтинга, т.е. когда антигенные эпитопы линий SARS-CoV-2 разойдутся настолько, что иммунная система человека примет «новый» вирус за «старый» и «сработает» на него. Внешним проявлением этих процессов будет рост количества умерших, при снижении количества заболевших COVID-19. Так будет продолжаться, пока вирус не исчерпает себя сам. Новые мутации перестанут обеспечивать ему продвижение в человеческих популяциях, и начнут работать против него (как песок, попавший в подшипник); или пока не угаснут его природные очаги. А вот с ними никакой ясности нет.

Поиски ближайшего «родственника» SARS-CoV-2 среди «родственников» в резервуарах летучих мышей ни к чему не привели. На площади всего ~1100 га в провинции Юньнань были обнаружены еще 24 полноразмерных генома коронавируса летучих мышей, включающие четыре новых, подобных SARS-CoV-2, три – связанных с SARS-CoV и плюс 17 ранее неизвестных альфа-коронавирусов, но происхождение самого SARS-CoV-2 так и осталось невыясненным и явно зашло в тупик. Причина – ограниченное понимание того, что такое «природный резервуар» патогенного для человека микроорганизма. Пока у вирусологов он ограничивается позвоночными животными; огромный мир простейших, эволюционных предшественников фагоцитирующих клеток человека, ими на резервуарную роль патогенных для человека вирусов еще не исследован. Постепенно накапливается понимание того, что мы противостоям не отдельному коронавирусу, а их миру с еще неизвестными, но потенциально опасными составляющими, активно исследующими свое эволюционное пространство. Пока вводимые в глобальном масштабе меры сдерживания передачи SARS-CoV-2 оказались неадекватными реальным механизмам пандемии.

### 3. Причины пандемического распространения SARS-CoV-2

*Устойчивость SARS-CoV-2 в аэрозоле и на поверхностях (151). Влияние взаимодействия «вирус–клетка» на распространение COVID-19 (152). Внутриклеточная продукция SARS-CoV-2 (157). Продукция SARS-CoV-2 в легких человека (159). Пресимптоматическая передача (160). Глобальный пандемический цикл (165)*

Число заболевших и погибших от COVID-19 оказалось ошеломляющим даже при низком уровне летальности заболевших (0,25–5%). Наличие многочисленных вторичных полигостальных очагов способствует распространению SARS-CoV-2, но не объясняет, почему этот вирус распространяется пандемически, тогда как природноочаговые SARS-CoV и MERS-CoV вызывали только отдельные вспышки атипичной пневмонии. Необходимо приблизиться к пониманию, почему такое стало возможным.

#### **Устойчивость SARS-CoV-2 в аэрозоле и на поверхностях**

Еще в самом начале пандемии *N. van Doremalen et al. (2020)* сопоставили стабильность SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 в аэрозолях и на различных поверхностях. В качестве штаммов использовались SARS-CoV-2 nCoV-WA1-2020 (MN985325.1) и SARS-CoV-1 Tor2 (AY274119.3). Аэрозоли (<5 мкм), содержащие SARS-CoV-2  $10^{5,25}$  TCID<sub>50</sub> (median tissue culture infectious dose)/мл или SARS-CoV-1  $10^{7,5-7,00}$  TCID<sub>50</sub>/мл, были генерированы с использованием трехкомпонентного струйного распылителя Коллисона (Collison nebulizer) и подавались в барабан Голдберга (Goldberg drum) для создания аэрозольной среды. Посевной материал привели к значениям порогового цикла от 20 до 22, т.е. аналогичным тем, которые наблюдались в образцах, полученных из верхних и нижних дыхательных путей у людей. SARS-CoV-2 оставался жизнеспособным в аэрозолях на протяжении всего эксперимента (3 ч) со снижением инфекционного титра с  $10^{3,5}$  до  $10^{2,7}$  TCID<sub>50</sub>/л воздуха. Это снижение было аналогично тому, которое наблюдалось с SARS-CoV-1, с  $10^{4,3}$  до  $10^{3,5}$  TCID<sub>50</sub>/мл<sup>1</sup>.

SARS-CoV-2 сохранялся лучше на пластике и нержавеющей стали, чем на меди и картоне, и жизнеспособный вирус был обнаружен в течение 72 ч по-

---

<sup>1</sup> В этих экспериментах можно было определить и среднюю смертельную ингаляционную дозу SARS-CoV-2 (Lct<sub>50</sub> – первые буквы слов Lethal concentration, time – летальная концентрация, время) для мелких животных и приматов. Однако они ее не привели.

сле нанесения на эти поверхности, хотя титр вируса был значительно снижен (с  $10^{3.7}$  до  $10^{0.6}$  TCID<sub>50</sub> на миллилитр среды через 72 ч на пластике и от  $10^{3.7}$  до  $10^{0.6}$  TCID<sub>50</sub>/мл через 48 ч на нержавеющей стали). Кинетика стабильности SARS-CoV-1 была аналогичной (от  $10^{3.4}$  до  $10^{0.7}$  TCID<sub>50</sub>/мл через 72 ч на пластике и от  $10^{3.6}$  до  $10^{0.6}$  TCID<sub>50</sub>/мл через 48 ч на нержавеющей стали). На меди жизнеспособный SARS-CoV-2 не обнаружен через 4 ч, а жизнеспособный SARS-CoV-1 – через 8 ч. На картоне жизнеспособный SARS-CoV-2 не был обнаружен через 24 ч, а жизнеспособный SARS-CoV-1 – через 8 ч. Периоды полураспада SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 были одинаковыми в аэрозолях со средними оценками примерно от 1,1 до 1,2 ч и 95 % вероятными интервалами от 0,64 до 2,64 для SARS-CoV-2; и от 0,78 до 2,43 для SARS-CoV-1.

Наибольшая жизнеспособность обоих вирусов была на нержавеющей стали и пластике; расчетный средний период полураспада SARS-CoV-2 составлял приблизительно 5,6 ч для нержавеющей стали и 6,8 ч для пластика. Предполагаемые различия в периодах полураспада двух вирусов были небольшими. Таким образом, стабильность обоих вирусов и в аэрозоле, и на поверхностях примерно одинакова. Следовательно, различия в их эпидемических характеристиках связаны с другими факторами (*van Doremalen N. et al. 2020*).

### **Влияние взаимодействия «вирус–клетка» на распространение COVID-19**

Инфекционный процесс начинается после распознавания S-белком SARS-CoV-2 мембраносвязанной формы ACE2 на поверхности клеток-мишеней – пневмоциты второго типа легочных альвеол, клуб-клетки (club cells, Clara cells, клетки Клара) в ресничном эпителии бронхиол легких и др. Экспериментальные доказательства того, что повышенная аффинность связывания между S-белком коронавируса и его рецептором коррелирует с повышенной трансмиссивностью вируса и тяжестью заболевания у людей, получены еще 16 лет назад при изучении динамики распространения первой вспышки опасной для людей коронавирусной инфекции – SARS (*Li F. et al., 2005*).

Человеческий ACE2 представляет собой трансмембранную карбоксипептидазу, содержащую сильно гликозилированный N-концевой эктодомен, содержащий ферментативный активный сайт, гидрофобный трансмембранный домен и короткий внутриклеточный C-концевой хвост (рисунок 3.1).

Рассмотрим, чем отличается взаимодействие SARS-CoV-2 от SARS-CoV с ACE2. Поверхность тримера S-белка SARS-CoV-2, по сравнению с другими шипами коронавируса человека, является относительно более гидрофобной, что позволяет ему более эффективно связываться с ACE2 (*Pal D., 2021*). По сравнению с RBM S-белка SARS-CoV аналогичный белок SARS-CoV-2 содержит структурные изменения в складке, связывающей S1-субъединицу с ACE2 (остатки 482–485: Gly-Val-Glu-Gly), позволяющие ей стать более компактной



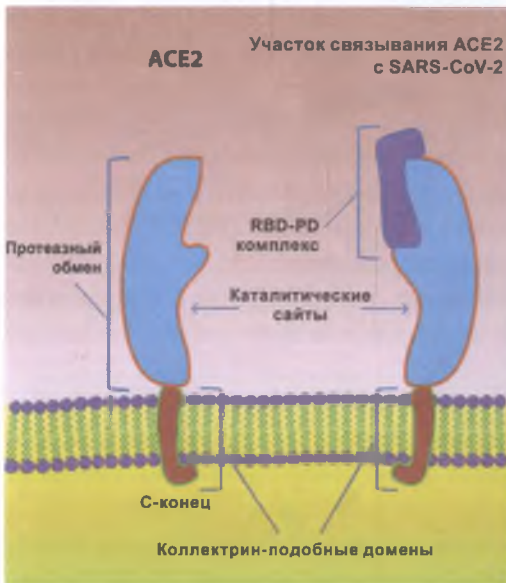


Рисунок 3.1 – Схематическое изображение рецептора ACE2 на поверхности клетки.

Ген ACE2 охватывает 3998 т.п.н. геномной ДНК и содержит 18 экзонов. Он кодирует гликопротеин клеточной поверхности типа I (т.е. содержащий связь Ser (или Thr)-GalNAc) размером около 100 кДа, состоящий из 805 аминокислот. ACE2 имеет внеклеточный N-концевой домен и C-концевой трансмембранный домен с цитозольным хвостом. N-концевая часть белка содержит когтеобразный протеазный домен (claw-like protease domain, PD). C-концевой домен ACE2 называется коллектрино-подобным доменом (collectrin-like domain), так как является

гомологом почечного белка коллектрина, регулирующего перенос аминокислот в почечных канальцах и наделяющий ACE2 множеством физиологических функций, кроме поддержания давления крови в сосудистой системе. Рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV-2 взаимодействует с PD ACE2, образуя комплекс RBD-PD, каталитический сайт ACE2 инактивируется (*Gheblawi M. et al., 2020*)

и лучше контактировать с N-концевым эктодоменом (спиралью) ACE2. Остаток Phe486 RBM SARS-CoV-2 из-за более протяженной боковой цепи более гидрофобен, чем лейцин RBM SARS-CoV, и образует более сильный контакт с гидрофобным карманом данного участка ACE2 (*Shang J. et al., 2020*). S-белок SARS-CoV-2 обладает в 10–20 раз большей тропностью к ACE2, чем S-белок SARS-CoV (*Piplani S. et al., 2020*). Благодаря этим особенностям молекулярной структуры формируется более стабильный и термоустойчивый комплекс «S1-ACE2», чем у SARS-CoV.

Ген ACE2 экспрессируется в сосудистой системе (эндотелиальные клетки, мигрирующие ангиогенные клетки и клетки гладких мышц сосудов), сердце (кардиофибробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, перичиты и эпикардальные жировые клетки), в почках (гломерулярные эндотелиальные клетки, подоциты и эпителиальные клетки канальцев), в локальных отделах печени (холангиоциты и гепатоциты), сетчатке глаза (пигментированные эпителиальные клетки, клетки фоторецепторов палочек и колбочек и глиальные клетки Мюллера), энтероцитах кишечника, органах желудочков центральной нервной системы, верхних отделах дыхательных путей (бокаловидные и реснитчатые эпителиальные клетки), в альвеолярных (тип II) и эпителиальных клетках легких и легочной сосудистой системы (*Gheblawi M. et al., 2020*).

Такая особенность связывания с клетками-мишенями при столь широком распространении экспрессирующегося гена ACE2 в органах и тканях снижает инфицирующую дозу SARS-CoV-2 по сравнению с другими коронавирусами, имеющими другой рецептор связывания, и, соответственно, повышает его трансмиссивность *при передаче от больного к здоровому человеку*.

Результаты экспериментов, полученные в условиях *in vitro* и *in vivo*, демонстрируют, что ACE2 служит основным рецептором инфекции SARS-CoV. Но ACE2 – не единственные «ворота» для проникновения SARS-CoV-2 в организм человека. Накоплены экспериментальные доказательства его проникновения через рецептор CD147 (*англ.* Basigin; extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)<sup>2</sup> (*Wang K. et al., 2020*).

Возможно, что SARS-CoV-2 распознает другие рецепторы/корцепторы, помимо ACE2 и CD147, что также способствует его трансмиссивности. N-терминальный домен S1-субъединицы S-белка (N-terminal domain of the S1 subunit, S1-NTD) содержит рецептор-связывающий мотив, отличный от такового у SARS-CoV, с некоторыми вставками, которые могут придавать SARS-CoV-2 новые способности по узнаванию рецепторов хозяина. В частности, мотивы, подобные вставке 72GTNGTKR78, были обнаружены в структурных белках других вирусов (вирус Менго, коронавирус инфекционного бронхита, вирус мышинного гепатита и др.); и эти мотивы были расположены в предполагаемых регионах, участвующих в распознавании рецепторов белков и сахаров, что позволяет предположить, что подобные связывающие способности могут проявляться и у SARS-CoV-2<sup>3</sup> (*Behloul N. et al., 2020*).

Еще одно преимущество SARS-CoV-2 перед другими CoV, повышающее его инфекционность в отношении человека, – сайт для расщепления фурином белка S на S1↓S2-субъединице. Сайт участвует в процессе проникновения вируса в клетку уже после его взаимодействия с ACE2 (рисунок 3.2).

<sup>2</sup> CD147 – внеклеточная металлопротеиназа матрикса, продукт гена человека *BSG*. Представляет собой белок плазматической мембраны, экспрессируемый во многих типах клеток, включая гематопозитические, эпителиальные, эндотелиальные клетки и лейкоциты. Входит в суперсемейство иммуноглобулинов, члены которого играют важную роль в межклеточном распознавании, которое принимает участие в активации и функциональном истощении Т-клеток при COVID-19 (*Yurchenko V. et al., 2006*).

<sup>3</sup> Более вероятно, что у SARS-CoV-2 они проявятся под действием направленного отбора (например, применения лекарственных препаратов, нацеленных на взаимодействие ACE2 с S-белком вируса). В генетике растений такое явление называется *фенологическим полиморфизмом*. Применительно к пандемии COVID-19 оно может проявиться снижением доминирования в эпидемических цепочках штаммов SARS-CoV-2, взаимодействующих с ACE2, и ростом эпидемической значимости штаммов вируса, предпочитающих другие рецепторы.

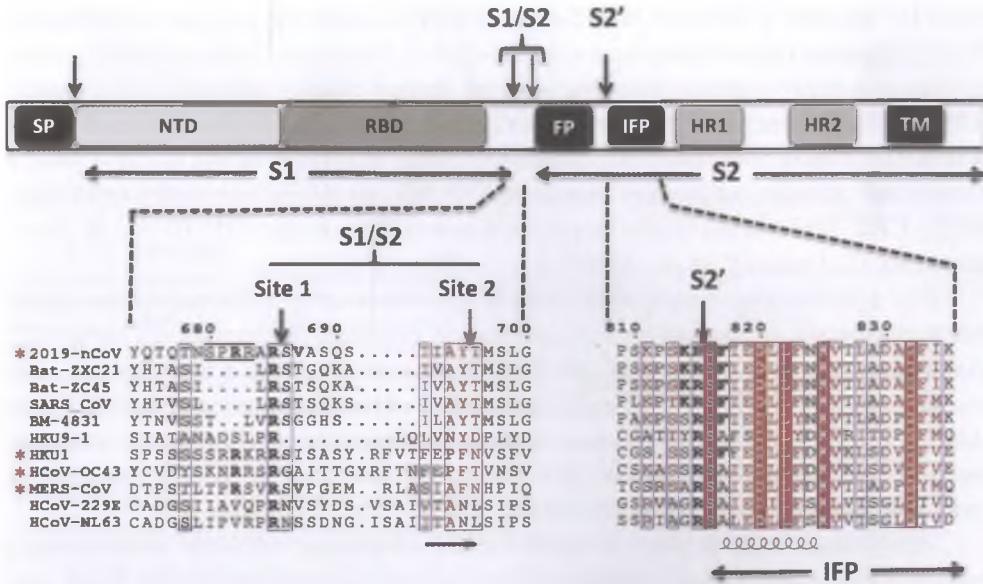


Рисунок 3.2 – Схематическое изображение S-белка SARS-CoV-2 с указанием предполагаемых сайтов созревания.

После связывания S-белка с рецептором он подвергается дальнейшим конформационным изменениям, позволяя протеазам клетки последовательно расщеплять его на двух сайтах: сначала на границе S1/S2 (т.е. на сайте S1/S2), затем внутри субъединицы S2 (т.е. на сайте S2'). Домены S-белка ранее были охарактеризованы в SARS-CoV и MERS-CoV: сигнальный пептид (signal peptide, SP), N-концевой домен (N-terminal domain, NTD), рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain, RBD), белок слияния (fusion peptide, FP), внутренний пептид слияния (internal fusion peptide, IFP), гептадный повтор 1/2 (heptad repeat 1/2, HR1/2) и трансмембранный домен (transmembrane domain, TM). Сайты расщепления SP, S1↓S2 и S2' указаны стрелками. Фуриноподобный сайт расщепления (PRRA) окружен черной рамкой (левая табличка). Красные звездочки указывают на присутствие канонического фуриноподобного мотива расщепления в сайте S1/S2 (Coutard B. et al., 2020).

Однобуквенные обозначения аминокислот (1L code) см. «Словарь терминов»

Фурин относится к конвертазам пропротеина (proprotein convertases, PCs), секреторным сериновым протеазам, родственным бактериальному субтилизу. Фурин специфически расщепляет гликопротеины S-белка SARS-CoV-2 по сайту из четырех аминокислот (PRRA) между S1 и S2, S2'. Последовательность является консервативной у всех изолятов SARS-CoV-2, т.е. она не имеет вариантов, которые говорили бы о ее эволюции в ходе смены хозяев перед проникновением вируса в популяции людей или во время его пандемического распространения. Сайт для расщепления фурином отсутствует у S-белка RaTG13, RpYN06 и других близкородственных для SARS-CoV-2 коронавиру-

сов<sup>4</sup>. Но он есть у S-белка MERS-CoV (PRSV), однако фурин расщепляет его S-белок менее эффективно, чем у SARS-CoV-2. Как следствие, эпидемический потенциал этого вируса ограничен. Хотя фурин обычно связан с мембраной клетки, была описана его растворимая изоформа<sup>5</sup>, секретирующаяся в кровь и межклеточное пространство, способствуя активации S-белка SARS-CoV-2 в тканях, не экспрессирующих связанный фурин, но с мембраносвязанной формой ACE2, тем самым увеличивая заразность больного COVID-19 для окружающих (*Lukassen S. et al., 2020*).

Для эффективного проникновения вируса в клетку S-белка, кроме фурина, необходима активация трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2<sup>6</sup>. Активация S-белка с помощью TMPRSS2 возможна только в том случае, если он активирован фурином. В легочной ткани обнаружена коэкспрессия генов ACE2, TMPRSS2 и/или фурина в любой комбинации. Выраженная одновременная экспрессия этих генов облегчает инвазию SARS-CoV-2 и приводит к тяжелой легочной патологии (*Lukassen S. et al., 2020*) (рисунок 3.3).

Экспрессия гена фурина и генов фуриноподобных протеаз обнаружена в других тканях организма (например, сердце, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, семенники, почки, нейроны), что увеличивает тропизм клеток и тканей к SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV и объясняет не только контагиозность SARS-CoV-2, его летальность, разнообразие осложнений у выздоровевших пациентов<sup>7</sup> (*Walls A.C. et al., 2020; Hoffmann M. et al., 2020*), но и токсичность ингибиторов фуриновых протеаз (тенофовир, производные хлорметилкетонов, стрептамина и др.) (*Coutard B. et al., 2020*). Однако S-белок, высокоспецифичный к ACE2, и участок активации фурином – это еще не все, что облегчает SARS-CoV-2 инфицировать человека.

<sup>4</sup> Наличие фуринового сайта у SARS-CoV-2 и его отсутствие у SARS-CoV породило множество спекуляций об искусственном происхождении этого вируса. Однако сайт может быть не только «вставлен» искусственно, но и «удален» в результате спонтанных делеций, происходящих тогда, когда для поддержания существования вида он не нужен – этот процесс называется дегенеративной эволюцией. Остатки фуринового сайта в виде аргинина (R) в положении 667 обнаружены в S-белках SARS-CoV, CoV 229E и NL63. См. в работе *K.E. Follis et al. (2006)*.

<sup>5</sup> Связанный с мембраной фурин подвергается посттрансляционному процессингу с образованием растворимой формы фермента.

<sup>6</sup> TMPRSS2 экспрессируется в легочной ткани и субсегментарных ветвях бронхов. Снижение синтеза TMPRSS2 в дыхательных путях снижает тяжесть патологии легких после инфицирования SARS-CoV и MERS-CoV. TMPRSS2 более широко экспрессируется в тканях человека, чем ACE2 (*Iwata-Yoshikawa N. et al., 2019*).

<sup>7</sup> В активации S-белка предполагают участие еще не установленных протеаз, так как известные полностью блокируют проникновение в клетку SARS-CoV, но не SARS-CoV-2 (*Lukassen S. et al., 2020*).

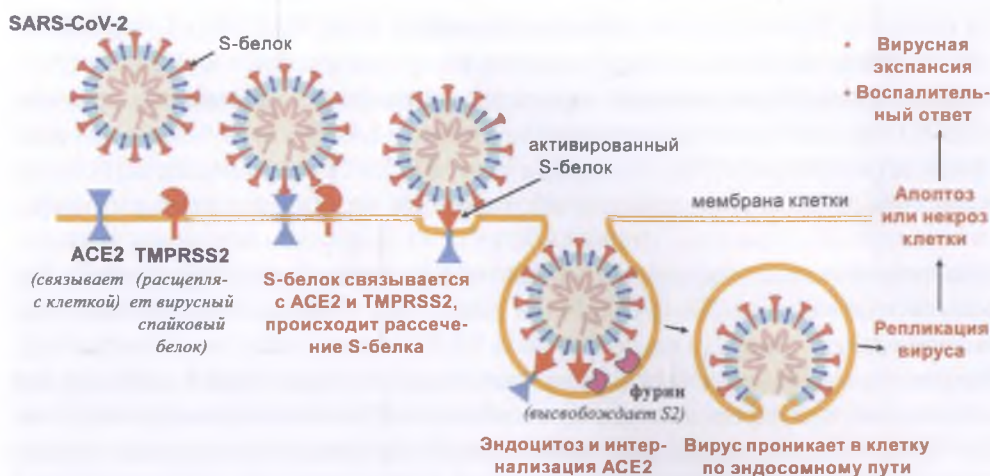


Рисунок 3.3 – Схематическое изображение взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой-мишенью. После связывания вируса с ACE2 протеазы TMPRSS2 и фурин расщепляют S-белок. Затем вирус проникает в клетку-хозяина по эндосомному пути (Gubernatorova E.O. et al., 2020)

### Внутриклеточная продукция SARS-CoV-2

Для коронавирусов, известных до 2019 г., механизмы внутриклеточно-го размножения изучены обстоятельно, см., например, обзорную работу *M. Romano et al. (2020)*. Но исследования, объясняющие более высокую контагиозность больных COVID-19, чем больных с атипичной пневмонией, только начаты. Сравнивая эффективное количество кодонов (effective number of codons, ENc)<sup>8</sup>, *M. Kandeel et al.* обнаружили более высокую экспрессию структурных генов, кодирующих белки S, E и M у SARS-CoV-2, чем у SARS-CoV и MERS-CoV (*Kandeel M. et al., 2020*). *S. Angeletti et al. (2020)* установлена роль двух неструктурных белков в повышении эффективности репликации вируса. Неструктурный белок 2 (Nsp2) SARS-CoV-2<sup>9</sup> отличается от такового у коронавируса летучих мышей SARS-Bat (QHR63299) на 11 остатков, тогда как Nsp3 – на 64 остатка, из которых 44 – консервативные. Ими установлено, что внутри областей nsp2 и nsp3 имеется негомологичный ORF1ab-сегмент, идентифицированный ими как соответствующий такому же участку из виру-

<sup>8</sup> Величина ENc у структурных генов SARS-CoV-2 была ниже, чем у таких же генов SARS-CoV и MERS-CoV. Более подробно о данном методе см.: Codon usage bias. [https://en.wikipedia.org/wiki/Codon\\_usage\\_bias](https://en.wikipedia.org/wiki/Codon_usage_bias) (дата обращения: 10.09.2020).

<sup>9</sup> Nsp2 – белок с ММ 65 кДа, имеет минимальную идентичность или сходство последовательностей среди различных групп коронавирусов. Функция не понятна, но варианты SARS-CoV с нефункционирующим мутантным геном nsp2 демонстрируют снижение пикового титра на 90% и снижение синтеза вирусной РНК на 50% (*Gadlage M.J. et al., 2008*).

са птичьего бронхита (avian infectious bronchitis virus, PDB 3ld1). В положении 501 (положение 321 белка Nsp2), в соответствующем сайте в SARS-подобного коронавируса летучих мышей, находится неполярная аминокислота треонин; SARS-CoV – полярная аминокислота аланин; у SARS-CoV-2 – полярная аминокислота глутамин (Gly). Благодаря большей, чем у аланина, длине боковой цепи, полярности и способности образовывать водородные связи аминокислота глутамин повышает стабильность белка и эффективность проникновения вируса в эндосомы клетки и, соответственно, ее инфицирование<sup>10</sup>. Что касается положения 723 (543 в белке Nsp3), то у SARS-CoV-2 имеется сериновый остаток (Ser), а у коронавирусов SARS-like и SARS Bat – глициновый. Благодаря этому усилена локальная жесткость полипептидной цепи как для стерического эффекта, так и для способности образовывать водородные связи. Более того, Ser может действовать как нуклеофил в определенных структурных средах, таких как среды активных сайтов фермента. Аминокислота в положении 1010 (соответствующей положению 192 белка Nsp3) у SARS-CoV-2 представлена пролином; в гомологичной области Bat SARS-подобного коронавируса находится гистидин; у SARS-CoV – изолейцин. Из-за стерической выпуклости (steric bulge) и жесткости (stiffness) пролина молекулярная структура Nsp3 SARS-CoV-2 может подвергаться большему локальному конформационному изменению по сравнению с аналогичными белками двух других вирусов. В Nsp3 мутация находится рядом с фосфатазаподобным белком (similar to a phosphatase), характерным для SARS-CoV и играющим ключевую роль в процессе размножения (репликации) вируса. Таким образом, большая заразность SARS-CoV-2 для людей, чем отмечена у SARS-CoV, может быть объяснена и более стабильной структурой Nsp2, обеспечивающей эффективное проникновение вируса в эндосомы клетки; и более эффективной работой репликационно-транскрипционного комплекса и системы противодействия врожденному защитному ответу клетки, обеспечиваемым неструктурным белком Nsp3. Оба белка обеспечивают высокое воспроизводство вируса клеткой. Но высокое воспроизводство клетка обеспечивает и SARS-CoV, и MERS-CoV. Надо понять, почему инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2 у отдельного человека, становится причиной эпидемической вспышки.

<sup>10</sup> Аминокислоты, содержащие полярные группы, сильно взаимодействующие с водой, называют гидрофильными аминокислотами (Asp, Gly, Lis, His, Arg, Gly, Ser, Thr). Такие аминокислотные звенья обычно располагаются на поверхности частиц белка. Аминокислоты, имеющие неполярные боковые заместители, не несут парциальных зарядов и не сольватируются заметно водой (проявление гидрофобности) – глицин и аланин. Они преимущественно располагаются внутри белковой молекулы, сводя тем самым к минимуму их соприкосновение с водой. То есть замена полярной (гидрофильной) аминокислоты на неполярную (гидрофобную) серьезно сказывается на конформации белковой молекулы.

### Продукция SARS-CoV-2 в легких человека

В отличие от тяжелого острого респираторного синдрома и ближневосточного респираторного синдрома, у которых пик вирусной нагрузки приходится на 7–10 сутки после появления первых симптомов болезни (*Chan J. et al., 2015*), пациенты с COVID-19 имели самую высокую вирусную нагрузку перед началом болезни, что объясняет быстро распространяющийся характер этой эпидемии (*Kai-Wang To E. et al., 2020*). *H. Chu et al. (2020)*, используя *ex vivo* эксплантаты ткани легких человека, экспериментально выяснили различия в инфекционных процессах в легких, вызванных SARS-CoV-2 и SARS-CoV. Они показали, что SARS-CoV-2 более способен инфицировать и реплицироваться в тканях легких человека, чем SARS-CoV. Оба вируса проникали в пневмоциты типа I и типа II, в альвеолярные макрофаги, но уровень экспрессии вирусного антигена N в тканях легких, зараженных SARS-CoV-2, был значительно выше и антиген накапливался интенсивнее, чем в тканях, инфицированных SARS-CoV. SARS-CoV-2 продуцировал в 3,2 раза больше инфекционных вирусных частиц, чем SARS-CoV в течение 48 ч (время наблюдения). В инкубационном периоде болезни размножение SARS-CoV-2 в легочной ткани человека не вызывает реакции врожденной системы иммунитета человека. Уровни интерферонов (IFN) и большинства исследованных провоспалительных цитокинов/хемокинов, несмотря на то что в легких накапливается большое количество вируса, остаются низкими, в отличие от пациентов с атипичной пневмонией, вызванной SARS-CoV. Низкая степень активации врожденного иммунитета объясняет легкие симптомы или даже отсутствие симптомов у многих пациентов с COVID-19<sup>11</sup>, неосознанно распространяющих вирус в семьях, коллективах и больницах, что делает контроль над пандемией гораздо более сложным делом, чем над гриппом и даже SARS или MERS. Более того, большинство провоспалительных цитокинов и хемокинов, за исключением IP10, хемоаттрактанта для моноцитов/макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK), индуцировались SARS-CoV в большей степени, чем SARS-CoV-2. Это наблюдение объясняет более тяжелое течение болезни и более высокую летальность среди заболевших SARS, чем COVID-19.

*K. P. Y. Hui et al. (2020)* получили сходные результаты. Они изолировали SARS-CoV-2 от пациента с подтвержденным COVID-19 и сравнили тропизм и его репликационную способность с SARS-CoV, MERS-CoV и пандемическим гриппом H1N1 2009 г. (H1N1pdm) в *ex vivo* полученных культурах бронхов, легких человека и эпителии конъюнктивы глаза. SARS-CoV-2 инфицировал пневмоциты I типа, реснитчатые, секреторирующие слизь и булавовидные клетки бронхиального эпителия (клетки Клара). В бронхе репликационная способ-

<sup>11</sup> Вернее, правильное понимание этих симптомов, например, чувство усталости в конце рабочего дня, боли в мышцах и др.

ность SARS-CoV-2 была аналогична MERS-CoV и выше, чем SARS-CoV, но ниже, чем H1N1pdm. И это при том, что экспрессия ACE2 в бронхах человека относительно низкая по сравнению с таковой в паренхиме легких. В отличие от SARS-CoV, титры SARS-CoV-2 увеличились в сто раз при инкубировании до 96 ч как в бронхах человека, так и в тканях легких. В легких репликация SARS-CoV-2 была ниже, чем MERS-CoV. В эпителии конъюнктивы глаза репликация SARS-CoV-2 проходила более интенсивно, чем SARS-CoV. SARS-CoV-2 оказался менее мощным индуктором провоспалительных цитокинов, чем MERS-CoV и вирусы гриппа H5N1 и H1N1pdm.

Таким образом, результаты обеих групп исследователей, полученные в условиях *ex vivo* на культурах бронхов, легких человека и эпителии конъюнктивы глаза, подтверждают ранее сделанные наблюдения, что SARS-CoV-2 может передаваться от человека к человеку через капли, попадающие в дыхательные пути или глаза, а также через зараженные руки. Эффективную передачу SARS-CoV-2 между людьми объясняет его высокая репликационная способность в клетках легких (пневмоциты типа I и типа II, а также альвеолярные макрофаги) и бронхов (реснитчатые, секретирующие слизь клетки и булавовидные клетки бронхиального эпителия) человека, происходящая при слабой активации системы врожденного иммунитета. Эти данные объясняют высокую вирусную нагрузку в респираторных секретах пациентов с COVID-19 в первые сутки после обращения к врачу или даже во время инкубационного периода болезни и, следовательно, высокую способность вируса передаваться от человека к человеку.

### Пресимптоматическая передача

То, что больницы станут очагами распространения COVID-19, китайским эпидемиологам было ясно еще по опыту ликвидации вспышек SARS и MERS. Многие методы лечения тяжелобольных пациентов с поражением дыхательных путей считаются факторами высокого риска нозокомиальной передачи. Среди них: интубация, ручная вентиляция с помощью реаниматолога, неинвазивная вентиляция, назальная канюля с высоким потоком, бронхоскопическое обследование, аспирация и транспортировка пациентов. Неожиданно выяснилось, что большая часть нозокомиальных передач произошла через контакты между клиницистами и посетителями без симптомов COVID-19 (*Wang Y. et al., 2020*). Передача SARS-CoV-2 здоровому человеку от бессимптомного пациента происходила за 1–3 суток до появления у него симптомов (*Wei W. et al., 2020*). Врачи стали первой жертвой незнания реальной эпидемиологии COVID-19, отличающейся от респираторных инфекционных болезней, изучаемых в ВУЗах<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> Процент заразившихся SARS-CoV-2 медицинских работников с самого начала пандемии был необычно высок: от 5,2% в Китае до 13,5% в Испании (данные на середину марта 2020 г.) (*Stawicki S.P. et al., 2020*).



Опыт противодействия респираторным инфекциям накапливался сотни лет в ходе борьбы с гриппом. Грипп до появления COVID-19 считался одним из самых заразных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) человека. По оценке ВОЗ, сделанной в 2018 г., ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3–5 млн случаев тяжелой болезни и к 290 тыс. – 650 тыс. случаев смерти<sup>13</sup>. Симптомы гриппа просты и понятны. У заболевшего внезапно появляются недомогание и высокая температура, за которыми следуют респираторные проявления (насморк и кашель), часто сопровождающиеся головной болью, миалгией и/или артралгией. Температура тела и симптомы со стороны верхних дыхательных путей, а также уровни назальных цитокинов при гриппе коррелируют с титрами вируса, а уровни IL-6 в плазме показали самую сильную корреляцию с общими симптомами. Реакция гуморальной иммунной системы на гриппозную инфекцию вошла в учебники для врачей как единственно возможная – болезнь угасает с ростом титров антител, IgM сменяются на IgG, что обычно означает выздоровление (*Masaaki Miyazawa, 2020*).

Появление IgG при COVID-19, в отличие от гриппа, говорит не о полном выздоровлении пациента, а о более растянутом во времени инфекционном процессе (рисунок 3.4).

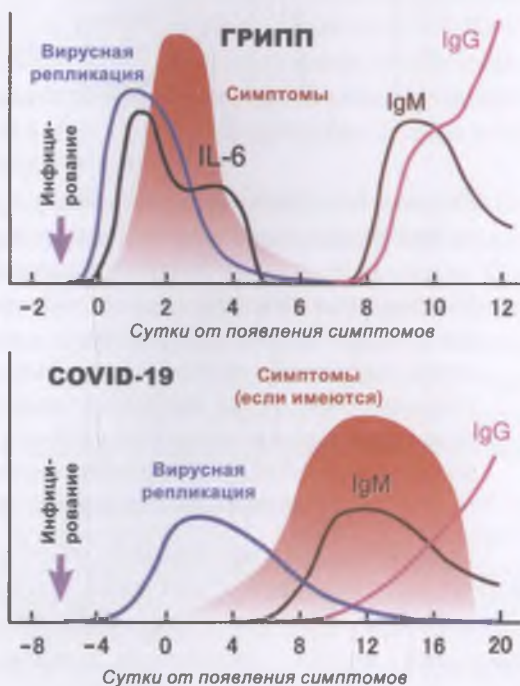


Рисунок 3.4 – Схематическое изображение кинетики инфекционных процессов, вызванных вирусом гриппа типа А (верхняя схема) и SARS-CoV-2 (нижняя схема) (*Masaaki Miyazawa, 2020*)

<sup>13</sup> Грипп // ВОЗ. Информационный бюллетень от 31 марта 2018 г. См. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Дата обращения: 25.08.2020.

В отличие от гриппа, COVID-19 не проявляет себя острыми симптомами вскоре после заражения, инфекция прогрессирует медленнее, чем гриппозная, и на начальной стадии вызывает довольно легкие или даже незаметные местные и системные симптомы. Инфекционный процесс начинается за 2–3 суток до появления первых симптомов болезни (рисунок 3.5).

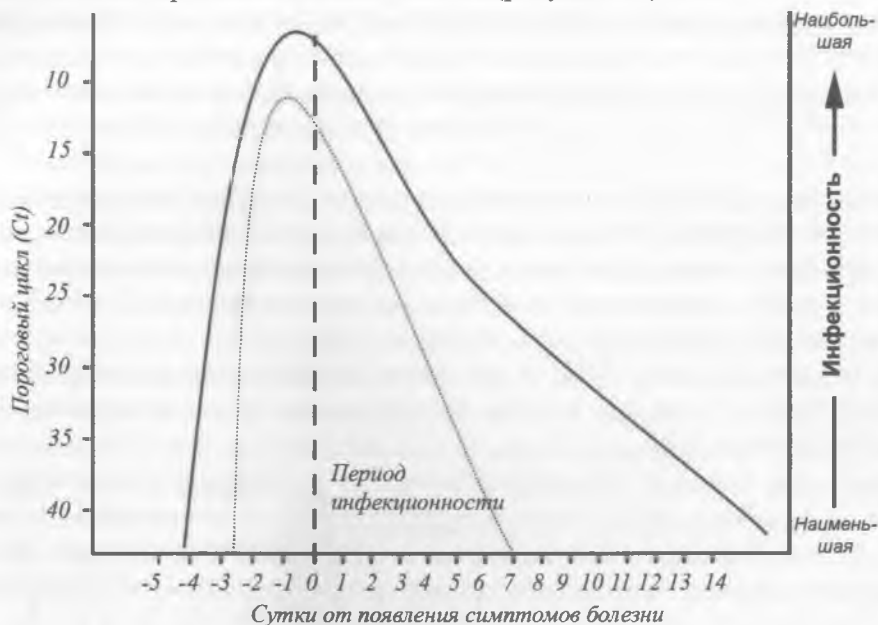


Рисунок 3.5 – Период инфекционности у иммунокомпетентных взрослых с симптомами (пунктирная линия) и вирусная нагрузка дыхательных путей (сплошная линия).

Вертикальная пунктирная линия обозначает начало симптома. Титры вирусов в мазках из зева – наивысшие в день появления симптомов и впоследствии снижаются в течение 7 суток. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в дыхательных путях быстро снижается после появления симптомов болезни, при этом более высокие вирусные нагрузки переносятся с верхних на нижние дыхательные пути. Не обнаружено передачи вируса после 6 суток от начала симптомов болезни (Meyerowitz E. et al., 2020)

Передача может происходить от постоянно бессимптомных людей, хотя вероятность передачи от них ниже, и когда они наиболее заразны, неизвестно (Qian G. et al., 2020; Bai Y. et al., 2020; Chau N. et al., 2020). Данные о динамике выделения вируса у пациентов с хронической бессимптомной инфекцией неоднозначны (Chau N. et al., 2020; Meyerowitz E. et al., 2020).

Пики трансmissивности (способность больного передавать инфекцию) достигаются примерно за одни сутки до появления симптомов COVID-19. Инкубационный период болезни составляет 5,2 сут, трансmissивность пациента

достигает пика примерно за сутки до появления симптомов и быстро снижается в течение 7 суток (He X. et al., 2020). Подсчитано, что 44 % вторичных случаев были получены от лиц, у которых на момент передачи не было симптомов. В других исследованиях были воспроизведены эти важные результаты. Моделирование с использованием наблюдаемой кинетики вирусной нагрузки дополнительно подтверждает эти результаты, предполагая, что пороговая вирусная нагрузка для 50 % вероятности передачи составляет примерно  $10^{7,5}$  копий вирусной РНК/мл и что инфицированные люди, вероятно, будут выше этого порога только в течение примерно одних суток (Goyal A. et al., 2020). Уровень пресимптоматической передачи варьируется между популяциями в зависимости от степени выявления случаев COVID-19, а также изоляции и карантина близких контактов с такими пациентами. Доля предсимптомной передачи выше в регионах, где нет отслеживания случаев болезни и изоляции контактов (Meyerowitz E. et al., 2020).

Сведения о ключевой роли бессимптомных носителей SARS-CoV-2 в распространении COVID-19 были неожиданными для инфекционистов, в них поверили не сразу<sup>14</sup>. Однако в феврале 2020 г. их уже невозможно было игнорировать (Huang L. et al., 2020). В работе Long Q.-X. (2020) обобщены результаты наблюдения над 37 пациентами, которым поставили диагноз COVID-19, подтвержденный ОТ-ПЦР, но без каких-либо соответствующих клинических симптомов в течение предшествующих 14 суток и во время госпитализации. Они хорошо согласуются с данными, полученными группами H. Chu et al. (2020) и K. P. Y. Hui et al. (2020) в условиях *ex vivo*.

Отсутствие симптомов не говорит об отсутствии у пациентов самой болезни, т. е. прогрессирующего повреждения органов или тканей, связанного с размножением патогенна и/или реакцией на него иммунной системы. При поступлении в стационар компьютерная томография (КТ) грудной клетки показала очаговые помутнения типа «матовое стекло» у 11 бессимптомных пациентов (11/37, 29,7%), полосатые тени (stripe shadow) и/или диффузную консолидацию у 10 человек (10/37, 27,0%). У пяти человек на КТ грудной клетки в течение пяти суток после поступления в больницу развились очаговые

<sup>14</sup> См. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed // Science. 2020. Feb. 3, 5:30 PM. URL: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>. Однако в Китае решили не полагаться на западных авторитетов, и уже 6 февраля 2020 г. Национальная комиссия здравоохранения Китая обновила План профилактики и контроля COVID-19 (4-е издание) для управления близкими контактами, сделав упор на выявление и карантин бессимптомных лиц (COVID-19 Prevention and Control Plan, 4th edition (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020). URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (дата обращения: 09.10.2020)).

помутнения типа «матовое стекло» или полосатые тени. Рентгенологически патология, относящаяся к одному легкому, была выявлена у 66,7% (14/21) лиц без симптомов, тогда как у 33,3% (7/21) обнаружены аномалии в обоих легких (рисунок 3.6).

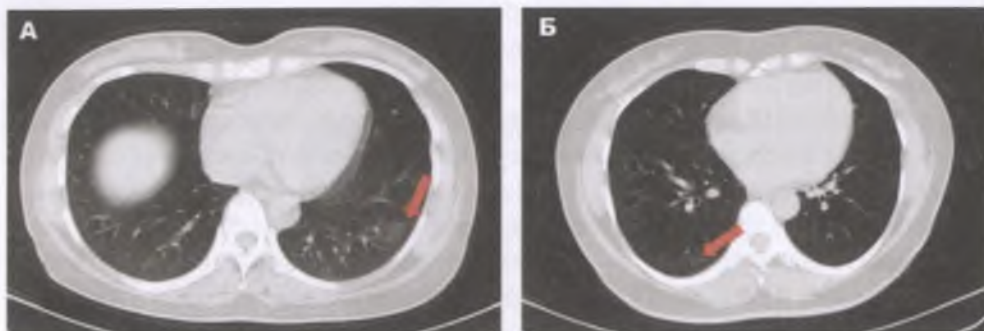


Рисунок 3.6 – Компьютерная томография грудной клетки двух бессимптомных пациентов.

А – КТ 45-летней женщины, показывающая очаговые помутнения типа «матовое стекло» в нижней доле левого легкого (стрелка); Б – КТ 50-летней женщины, показывающая помутнения типа «матовое стекло» и полосы, сосуществующие в нижней доле правого легкого (стрелки) (*Long Q-X. et al., 2020*)

Средняя продолжительность обнаружения вируса в носоглотке в бессимптомной группе составила 19 сут (15–26 сут), что больше, чем у группы с легкими симптомами – 14 сут (9–22 сут). О том, что «бессимптомность» болезни является результатом слабой активации SARS-CoV-2 системы врожденного иммунитета, говорили низкие уровни 18 про- и противовоспалительных цитокинов. Антительная реакция на вирус формировалась медленно, уровни вирус-специфических IgG в этой группе были значительно ниже по сравнению с группой с симптомами в острой фазе (*Long Q-X. et al., 2020*).

Высокая вирусная нагрузка в верхних дыхательных путях пациента до развития явных клинических симптомов болезни, вызванная, с одной стороны, высокой способностью SARS-CoV-2 к размножению, с другой – замедленной реакцией врожденной иммунной системы человека на вирус, обеспечивает эффективную передачу вируса между людьми, о чем свидетельствует индекс репродукции вируса ( $R_0$ ). В разгар эпидемии в Китае (февраль) его оценивали как 3,28 (*Liu Y. et al., 2020*), что было выше, чем  $R_0$  SARS (1,7–1,9), и значительно выше, чем у MERS (<1) (*Petrosillo et al., 2020*). Но уже в июне на основании более полных данных для этого периода эпидемии была вычислена  $R_0 = 5,7$  (*Sanche S. et al., 2020*).

Бессимптомный период является ключевым в эпидемическом распространении COVID-19 (*Борисевич С.В. с соавт., 2020*). С получением новых знаний эпидемиология стала дополняться новыми понятиями. *Wei W.E. et al.,*

(2020) ввели в научный оборот понятие «пресимптоматическая передача» (англ. presymptomatic transmission) – передача возбудителя инфекционной болезни (в их работе SARS-CoV-2) от инфицированного человека (исходного пациента) вторичному пациенту до того, как у исходного пациента развились симптомы, что подтверждается датами заражения и появлением симптомов, без каких-либо доказательств того, что вторичный пациент был в контакте с кем-либо еще из больных (в их случае – COVID-19).

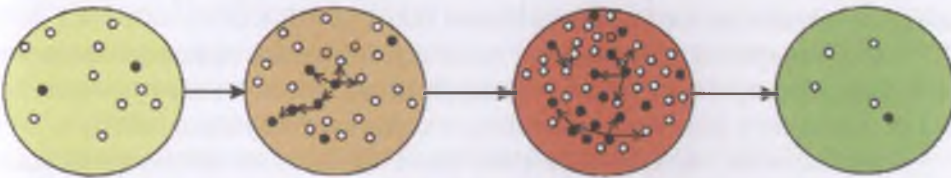
### Глобальный пандемический цикл

Пандемия COVID-19 может и не быть самостоятельным событием, вызванным появлением «нового вируса» (вроде очередной пандемии гриппа), а проявлением более сложного явления – сменой фаз глобального пандемического цикла (рисунок 3.7).

<p>Иммунодефицитная (*) составляющая малочисленна, больные не контактируют между собой постоянно (эпидемические цепочки возбудителей, вызывающих иммунодефицитные состояния не показаны)</p>	<p>Иммунодефицитная составляющая достигает порогового уровня плотности, достаточного для образования постоянных эпидемических цепочек между людьми – сложные непериодические колебания эпидемической ситуации</p>	<p>Достижение иммунодефицитной составляющей вида порогового уровня плотности – равновесное состояние исчезает (эпидемическая катастрофа)</p>	<p>Полная или почти полная гибель иммунодефицитной составляющей и частичная гибель иммунокомпетентной составляющей вида</p>
--	---	--	---

Начало цикла

Конец цикла



Мало- и неконтагиозные инфекции у иммунодефицитных особей вызываются малопатогенными возбудителями, попадающими из окружающей среды либо сохраняющимися у вида в латентной форме (герпетическая инфекция и др.)

Контагиозные инфекции с длительным инкубационным периодом и течением (туберкулез, лепра и др.)

Контагиозные инфекции с непродолжительным инкубационным периодом и быстрым течением болезни с преобладанием воздушно-капельного механизма передачи возбудителей (оспенные и коронавирусные инфекции, оспенная чума и др.)

Временная консервация эпидемической ситуации

Рисунок 3.7 – Схема многовекового пандемического цикла циклических и нециклических инфекций.

По мере совершенствования средств борьбы с эпидемиями и другими болезнями, сокращающими продолжительность жизни людей, такой цикл становится все более растянутым во времени, но последствия пандемий становятся все более губительными, иммунодефицитная составляющая сжимается. ● – иммунодефицитная составляющая вида (люди, инфицированные возбудителями нециклических инфекций, пожилые и престарелые, с избыточным весом, гипертонией, сахарным диабетом, врожденными нарушениями системы иммунитета, онкологией и др.)

(Супотницкий М.В., 2000; Супотницкий М.В., 2009)

Предпосылки к такому развитию событий складывались на протяжении всего XX в. с появлением эффективных методов борьбы с циклически протекающими инфекциями. К ним можно отнести следующие:

– достижения современной цивилизации в борьбе с циклическими контагиозными инфекциями (чума, натуральная оспа, корь и др.), приведшие к их вытеснению из человеческого общества, привели к расширению его иммунодефицитной составляющей (распространение возбудителей нециклических инфекций – ВИЧ, Т-клеточного лейкоза, сывороточных гепатитов, герпетических инфекций и др.);

– из-за отсутствия селективного давления со стороны циклически протекающих контагиозных инфекций на генофонд вида запущена полиморфизация генов, отвечающих за эффективную работу иммунной системы (на рисунке 3.8 на примере накопления людей с недостаточностью системы интерферона, вызванной мутациями гена *IFN-гаммаR1*<sup>15</sup>, показан процесс популяционной полиморфизации таких генов);

– население большинства развитых стран состарилось, в результате сформировались обширные популяции людей с хроническими болезнями (онкология, атеросклероз, сахарный диабет, гипертония, массовое ожирение, хронические инфекции и др.), снижающими популяционную устойчивость к инфекционным болезням и создающими условия для появления, размножения и передачи опасных мутантов, вроде линии B.1.1.7 SARS-CoV-2;

– были исчерпаны возможности по созданию новых эффективных антибактериальных, противовирусных лекарственных средств и иммунобиологических препаратов (вакцин, специфических иммуноглобулинов, мАТ);

– «заточивание» медицины на извлечение прибыли из оказания медицинской помощи привело к исключению из противозидемической практики знаний, мешающих фармбизнесу (возврат к контагионистическим представлениям Фракасторо, подмена функциональной классификации антител физико-химической, замалчивание таких иммунологических феноменов, как ADE, антигенный импринтинг, патогенный прайминг, суперантигенный эффект и др.) и сужению доступного населению государственного сектора медицинских услуг (оптимизация здравоохранения, страховая медицина и пр.);

– глобальный рост бедности, нищеты, расовой и этнической дискримина-

<sup>15</sup> Ген *IFN-гаммаR1* кодирует рецептор гамма-интерферона 1. Ген расположен в регионе хромосомы 6q22q23. Мутантный ген *IFN-гаммаR1* обычно обнаруживают у родственников в семьях больных туберкулезом (*Newport M. et al., 1996*). В зависимости от типа наследования (рецессивного и доминантного) и этнической принадлежности человека, носителя мутации, меняется клиника инфекционной болезни и уменьшаются шансы на возможность эффективной терапии. Установлено, что полная инактивация гена *IFN-гаммаR1* приводит к развитию летальной лепроматозидной BCG-инфекции после вакцинации BCG (*Jouanguy E. et al al., 1999*).

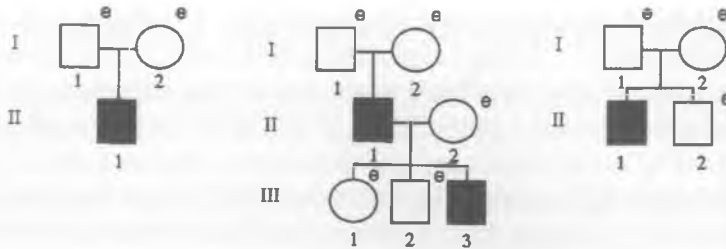


Рисунок 3.8 – Процесс популяционного накопления людей с недостаточностью иммунной системы.

Исследовались родословные трех японских семей. Поколения обозначены римскими цифрами, индивидуумы – арабскими цифрами. Пациенты с доминирующей частичной недостаточностью *IFN-гаммаR1*, страдающие тяжелым BCG-остеомиелитом или подверженностью к микобактериальным инфекциям, показаны черными квадратами. e (examined) – проведено генетическое исследование на наличие мутации в гене *IFN-гаммаR1*. Только у одного родственника обнаружено аутосомно-доминантное наследование мутации, у остальных они возникали спонтанно. Накопление мутаций в гене *IFN-гаммаR1* далеко не случайно. Ген располагается в участке хромосомы, участвующем в ее репликации, где высока вероятность возникновения спонтанных мутаций вследствие ошибок в спаривании нуклеотидов (Sasaki Y. et al., 2002)

ции, глобализация, исключают раннее прерывание эпидемических цепочек опасных инфекций (фавелы и трущобы больших городов, лагеря беженцев, неконтролируемая миграция населения из эпидемически неблагополучных регионов и др.).

В таких условиях пандемия, подобная нынешней COVID-19, не только не могла не появиться при активизации каких-то природных очагов инфекций, но она оказалась даже «востребована» отдельными популяциями людей как антагонист нециклическим пандемиям. То, что ее вызывал SARS-CoV-2, – закономерная случайность. Так распространиться могла и другая циклически протекающая высококонтагиозная инфекция, вошедшая в иммунодефицитные и иммуноослабленные популяции, как «ключ в замок». Эта пандемия (либо та, которая придет ей на смену) будет носить упорный характер, десятилетиями разгораться и затухать, пока не прогорят все «сухие дрова», обеспечивающие цепочки передачи, или не будут найдены эффективные подходы к их разрыванию.

\* \* \*

Устойчивость в аэрозоле и жизнеспособность на поверхностях у SARS-CoV-2 и SARS-CoV практически не различаются. Причины пандемического распространения SARS-CoV-2 заключаются в его биологических отличиях

от других опасных коронавирусов. Прежде всего: в повышенной аффинности связывания между S-белком коронавирусов и рецептором проникновения ACE2; широким распространением этого рецептора в органах и тканях человека; наличием корецепторов (CD147, TMPRSS2), также имеющих множественную локализацию; сайта для расщепления фурином белка S на S1↓S2-субъединице вируса. Большая, чем отмечена у SARS-CoV, заразность SARS-CoV-2 для людей также может быть объяснена и более стабильной структурой Nsp2, обеспечивающей эффективное проникновение вируса в эндосомы клетки; и более эффективной работой репликационно-транскрипционного комплекса и системы противодействия врожденному защитному ответу клетки, обеспечиваемым неструктурным белком Nsp3. Оба белка создают условия для эффективного воспроизводства вируса в клетках легких (пневмоциты типа I и типа II, альвеолярные макрофаги) и бронхов (реснитчатые, секретирующие слизь клетки и булавовидные клетки бронхиального эпителия) человека. Пик трансмиссивности (способность больного передавать инфекцию) достигается примерно за одни сутки до появления симптомов COVID-19, тем самым создается условие для неконтролируемой пресимптоматической передачи вируса. Пандемия COVID-19 имеет циклический характер, развивается на фоне нециклических пандемий (ВИЧ/СПИДа, Т-клеточного лейкоза, сывороточных гепатитов, герпетических инфекций и др.), возможно, как их антагонист. Сама пандемия COVID-19 представляет собой индикатор смены глобального цикла, когда на смену нециклическим пандемиям приходят циклические. Ее течение будет носить упорный характер.





## 4. Причины тяжелого течения COVID-19

*Общие причины тяжелого течения COVID-19 (169). «Разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (172). Генетические факторы пациента, предрасполагающие к заражению SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 (176). Цитокиновый шторм (183). Сепсис (183). Антителозависимое усиление инфекции (185). Аутоантитела к интерферонам I типа (188). COVID-19 при ВИЧ-инфекции (190)*

Клиническое течение COVID-19 у людей различается – от бессимптомного течения до летального исхода (Melenotte C. et al., 2020). Наблюдаются четкие возрастные, гендерные (Devaux Ch. et al., 2020) и даже расовые различия в тяжести течения болезни (Vepa A. et al., 2020; Pana D. et al., 2020; Millett G.A. et al., 2020). К тому же COVID-19 проявил себя клиникой, плохо изученной при SARS и MERS. Это инсульт и кардиомиопатии, связанные с коагулопатией и васкулопатией, вызывающие внезапную смерть по разным патогенетическим механизмам (Labò N. et al., 2020), нарушения сердечного ритма, приводящие к внезапной остановке сердца (Giudicessi G.R. et al., 2020). Ниже рассмотрены общие и частные причины тяжелого течения COVID-19<sup>1</sup>.

### Общие причины тяжелого течения COVID-19

Причины, по которым прогрессирование болезни, вызванной SARS-CoV-2, переходит в опасную для жизни человека пневмонию, проще понять, если сопоставить иммунопатологию COVID-19 и гриппа (таблица 4.1)<sup>2</sup>.

Таблица 4.1 – Сравнительная иммунопатология гриппа и COVID-19\*

Признак	Грипп	COVID-19
Геном вируса	Отрицательно-смысловая РНК – реплицируется и транскрибируется в ядре инфицированных клеток, куда проникает по эндосомному пути, и обнаруживается цитозольными сенсорами, что приводит к быстрым системным ответам на вирус со стороны системы врожденного иммунитета	Положительно-смысловая РНК – реплицируются и транскрибируются в цитоплазме клетки-хозяина через образование органелл репликации, скрывает свой вирусный репликационный аппарат от многих врожденных цитозольных сенсоров и подавляет факторы защиты клетки

<sup>1</sup> Молекулярная патология, нейробиология и васкулярная патология при тяжелых коронавирусных инфекциях описаны в главе 1.

<sup>2</sup> В начале пандемии многие врачи считали, что COVID-19 – просто очередная разновидность ОРЗ, и сравнивали его с гриппом по симптомам и летальности.

Локализация инфекции	Верхние дыхательные пути	Нижние дыхательные пути с переходом в сепсис
Основные клетки-мишени	В основном – эпителий слизистой оболочки носа, реснитчатые эпителиальные клетки трахеи и бронхов и в меньшей степени – бронхиолярный эпителий. Патологические изменения бронхиального эпителия непродолжительны, процесс его восстановления начинается через двое суток после появления симптомов гриппа	Вирус напрямую инфицирует альвеолярные эпителиальные клетки и макрофаги, формирует очаги поражения в легких, воспалительные поражения эндотелия сосудов
Развитие симптоматики	Вирус распознается клеткой практически сразу после ее инфицирования. Серьезные системные симптомы появляются вскоре после заражения и совпадают по времени с местными и системными ответами цитокинов. Также они соответствуют изменениям титров вирусов в верхних дыхательных путях	Из-за того, что вирус клеткой распознается медленно, на начальной стадии инфекции воспалительный цитокиновый ответ может отсутствовать или быть невыраженным. Появляются (или могут вообще отсутствовать!) легкие местные и системные симптомы, не соответствующие титрам вируса в верхних дыхательных путях
Рецептор	Вирус связывается с $\alpha 2-6$ сиалированными гликанами, которые в основном экспрессируются на эпителиальных клетках верхних дыхательных путей человека. Инфекция в большинстве случаев носит локальный характер	Вирус связывается с рецептором ACE2, экспрессирующимся в пневмоцитах I и II типов, в щеточных краях эпителиальных клеток тонкого кишечника, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артериол и крупных артерий, что придает инфекции характер сепсиса
Т-система иммунитета	Ранние Т-клеточные ответы связаны с окончательным очищением от вируса и способствуют предотвращению распространения инфекции в нижние дыхательные пути	Т-клетки могут участвовать в индукции повреждения эндотелиальных клеток, что является уникальной характеристикой патологии COVID-19
В-система иммунитета	Защита легких от инфекции, по крайней мере частично, обеспечивается IgG-антителами, специфичными для поверхностных гликопротеинов вируса	Антитела в основном образуются в отношении S-белка вируса. Их функция точно не установлена. Есть информация об обнаружении IgG-антител, усиливающих инфекционный процесс и аутоантител

\* Составлена с использованием работы *Masaaki Miyazawa (2020)*.

Человеческие расы, этносы и даже отдельные популяции генетически неоднородны. Люди одной популяции имеют однонуклеотидные полиморфизмы (SNP, снипы) по множеству генов (например, ACE2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6), участвующих в иммунопатологии SARS-CoV-2. Эти и другие генетические варианты могут модулировать восприимчивость к вирусу, увеличивать или уменьшать тяжесть болезни, изменять ряд симптомов и влиять на выраженность и/или качество иммунных ответов против SARS-CoV-2. Помимо генетической изменчивости хозяина, свою роль в тяжести эпидемического процесса играют генетические варианты SARS-CoV-2 (и других патогенных коронавирусов). Мутации одной аминокислоты в белке S могут модулировать связывание SARS-CoV-2 с ACE2 или способствовать его уклонению от иммунной системы, делая моноклональные антитела неэффективными, в то время как мутации в неструктурных/дополнительных белках могут способствовать развитию устойчивости к противовирусным препаратам<sup>3</sup> (рисунок 4.1).



*Рисунок 4.1 – Влияние генетического полиморфизма хозяина и вирусной изменчивости на инфицирование SARS-CoV-2 и тяжесть COVID-19 (Ovsyannikova I.G. et al., 2020)*

Ход болезни можно разделить на четыре фазы – от инкубационного периода до критического состояния пациента, в котором прямые цитотоксические эффекты SARS CoV-2, коагулопатия и обострение иммунных реакций играют решающую роль, а генетические варианты вируса и хозяина определяют тяжесть течения болезни и ее исход (рисунок 4.2).

<sup>3</sup> См. главу 2.

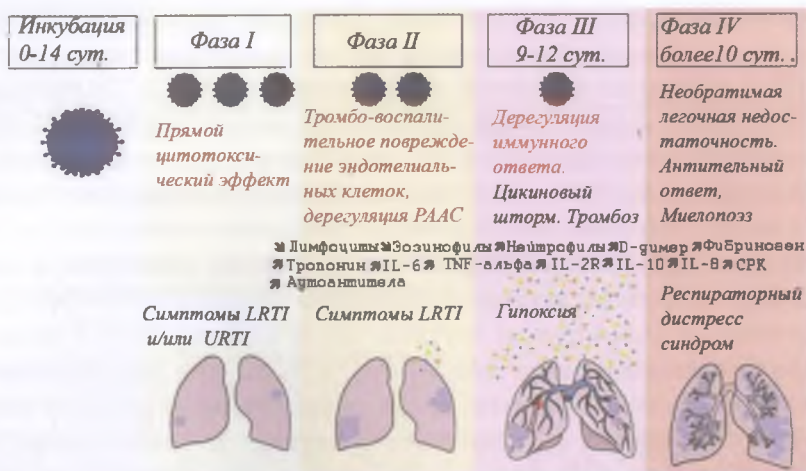


Рисунок 4.2 – Фазы течения COVID-19 (Melenotte C. et al., 2020)

Инкубационный период варьируется от 0 до 14 суток, затем 3–5 суток – первые клинические симптомы, инфекция верхних дыхательных путей (upper respiratory tract infection, URTI) (ринит, потеря ощущения запаха и вкуса) и/или инфекция нижних дыхательных путей (lower respiratory tract infection, LRTI) (кашель, лихорадка, боли в грудной клетке, «счастливая гипоксия», т.е. при кислородном голодании больной чувствует себя нормально). Вторая фаза характеризуется стойкими LRTI и требует консультации с врачом и/или госпитализации. Во второй фазе болезни могут наблюдаться аномальные параметры крови, влияющие на тяжесть болезни. Затем с 9 по 12 сут после появления симптомов (фаза III) – внезапное ухудшение, вызванное синдромом цитокинового шторма и легочной (макро- и микро-) эмболией, острый респираторный дистресс-синдром (фаза IV) и смерть (Melenotte C. et al., 2020).

#### «Разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, PAAC) – гормональная система человека и млекопитающих, посредством вазоактивных пептидов регулирующая кровяное давление, объем жидкости, баланс натрия и калия, свертываемость крови, играющая важную роль как в стимулировании и поддержании воспаления, так и его подавления (Pacurar M. et al., 2014). В настоящее время считается, что именно ее «разбалансировка», запускаемая инактивацией вирусом ACE2, лежит в основе патогенеза COVID-19 (Devaux Ch. et al., 2020; Datta P.K. et al., 2020; Mahmudpour M. et al., 2020).

В самых общих чертах функционирование РААС выглядит следующим образом. От постоянно синтезируемого печенью ангиотензиногена под действием ренина плазмы отщепляется не обладающий биологической активно-

стью декапептид ангиотензин I (*Ang I*), под действием экзопептидазы АПФ на поверхности эндотелиальных клеток сосудов легких он превращается в октапептид ангиотензин II (*Ang II*). Ангиотензин II действует на ангиотензиновый рецептор AT1 (*angiotensin II receptor type 1, AT1R*)<sup>4</sup> в почках и сосудистой сети – начинается активация РААС, что приводит к сужению сосудов и стимуляции секреции гормона альдостерона, который, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия, тем самым повышая кровяное давление. Поскольку ангиотензин II действует еще и как воспалительный цитокин, а также опосредует пролиферацию клеток, стимулируя различные цитокины (повышенная продукция ангиотензина II и активация AT1R сопровождаются провоспалительным ответом за счет активации каскада комплемента, включая C5a, C5b-9), его повышенный синтез увеличивает повреждение легких и сердца через развитие воспалительных и, соответственно, профибротических процессов. Но в норме срабатывает «предохранитель», регулирующий синтез ангиотензина II, его количество в крови и, соответственно, артериальное давление – карбоксипептидаза ACE2. Ангиотензины I и II расщепляются ACE2 на два пептида: нонапептид с неизвестной функцией – ангиотензин (1–9) – от *Ang I*; и гептапептид ангиотензин (1–7) (*Ang-(1–7)*)<sup>5</sup> от обоих. Гептапептид *Ang-(1–7)* действует на рецептор Mas (*MasR*)<sup>6</sup>; вызывая расширение сосудов,

<sup>4</sup> Рецептор AT1 участвует в реализации наибольшего числа установленных физиологических и патофизиологических функций *Ang II*: вазоконстрикция, повышение давления крови, повышение сократимости сердца, сосудистая и сердечная гипертония, реабсорбция Na<sup>+</sup>, ингибирование выделения ренина, стимуляция синтеза альдостерона, клеточный рост, пролиферация, воспалительные реакции и оксидативный стресс.

<sup>5</sup> ACE2 гидролизует только *Ang II*. Каталитическая эффективность ACE2 в 400 раз выше в отношении ангиотензина II в качестве субстрата, чем в отношении ангиотензина I. Другие пептиды – *Ang I*, *Ang 1–9*, *Ang 1–7* и *Ang 1–5*, плохо гидролизуются или вообще не гидролизуются ACE2. ММ *Ang-(1–7)* = 899,02 г/моль; *N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-OH* (*Vickers Ch. et al., 2002*). Но есть еще один гептапептид, образующийся из *Ang II* под действием аминокептидазы А – *Ang III*. Он образуется путем отщепления от *Ang II* N-концевого аспарагилового остатка: *N-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH* (ММ 931 г/моль). *Ang III* обладает меньшим сосудосуживающим эффектом, чем *Ang II*, не более 40% от его активности, но сохраняет 100-процентную активность в отношении альдостерона. Под действием фермента аминокептидазы *Ang III* расщепляется до 6 аминокислот и образует *Ang IV*. Он менее активен, чем *Ang III*, как сосудодепрессор, но имеет широкий спектр активности в ЦНС.

<sup>6</sup> Рецептор Mas экспрессируется в эпителии и гладких мышцах бронхов, в коре головного мозга, базальных ганглиях, в дофаминергических нейронах и глиальных клетках и др. Более подробно о его роли в РААС можно прочитать в работе *A. Povlsen et al. (2020)*.

## РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНО-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

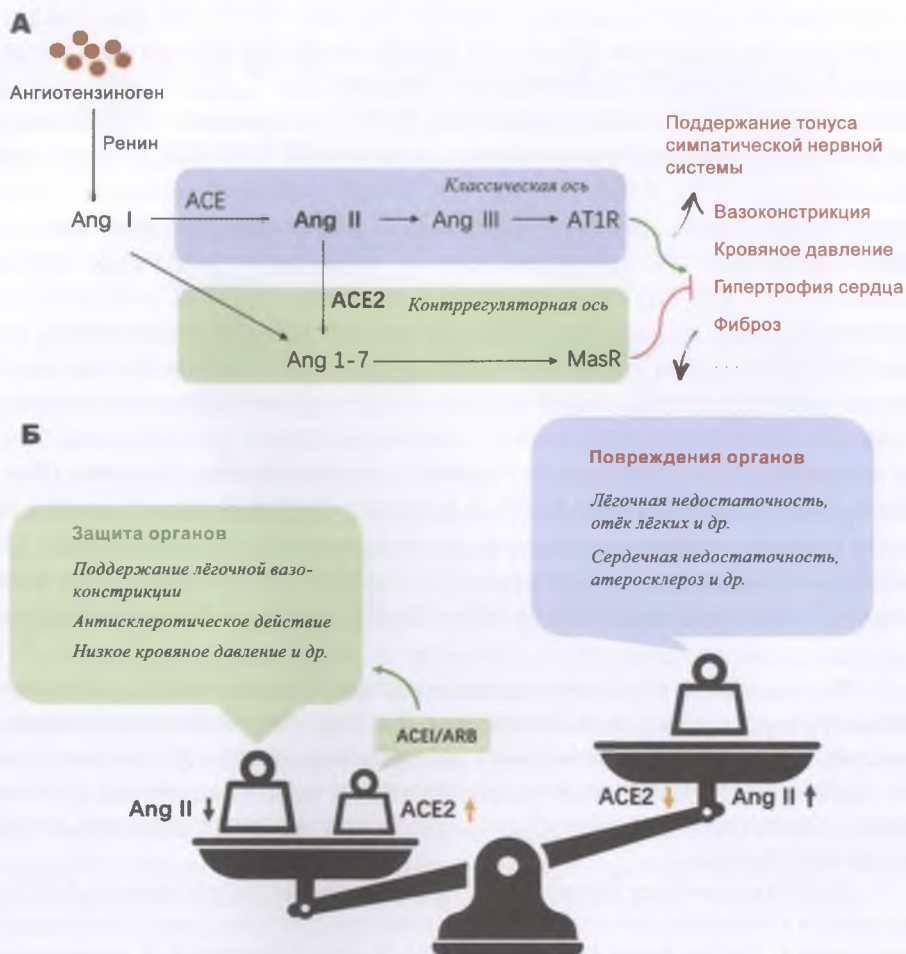


Рисунок 4.3 – «Чашы весов» РААС.

А. Путь ACE-AngII-AT1R называется классической осью РААС, которая играет решающую роль в регуляции системы, в то время как путь, основанный на ACE2-Ang 1-7-MasR, называется контррегуляторной осью РААС, играющей отрицательную роль в ее регулировании. Основная роль положительной оси РААС заключается в повышении напряжения симпатической нервной системы, сужении сосудов, повышении артериального давления, развитии воспаления, фиброза и гипертрофии миокарда. Отрицательная регуляторная ось, опосредованная ACE2, противодействует этим эффектам. В системе РААС один и тот же компонент может вызывать противоположные физиологические эффекты разными путями. Б. Инфекция SARS-CoV-2 снижает активность ACE2, усугубляя состояние больного через дисбаланс регуляции Ang II/ACE2 (Cheng H. et al., 2020)

тем самым противодействуя эффектам ангиотензина II. Гептапептид также обладает антипролиферативной, антитромботической и противовоспалительной активностью. SARS-CoV-2, связываясь с ACE2, выключает этот «предохранитель» и тонко сбалансированная РААС переходит в неравновесное состояние, проявляющееся развитием *цитокинового шторма* (Devaux Ch. et al., 2020) (рисунки 4.3 и 4.4).

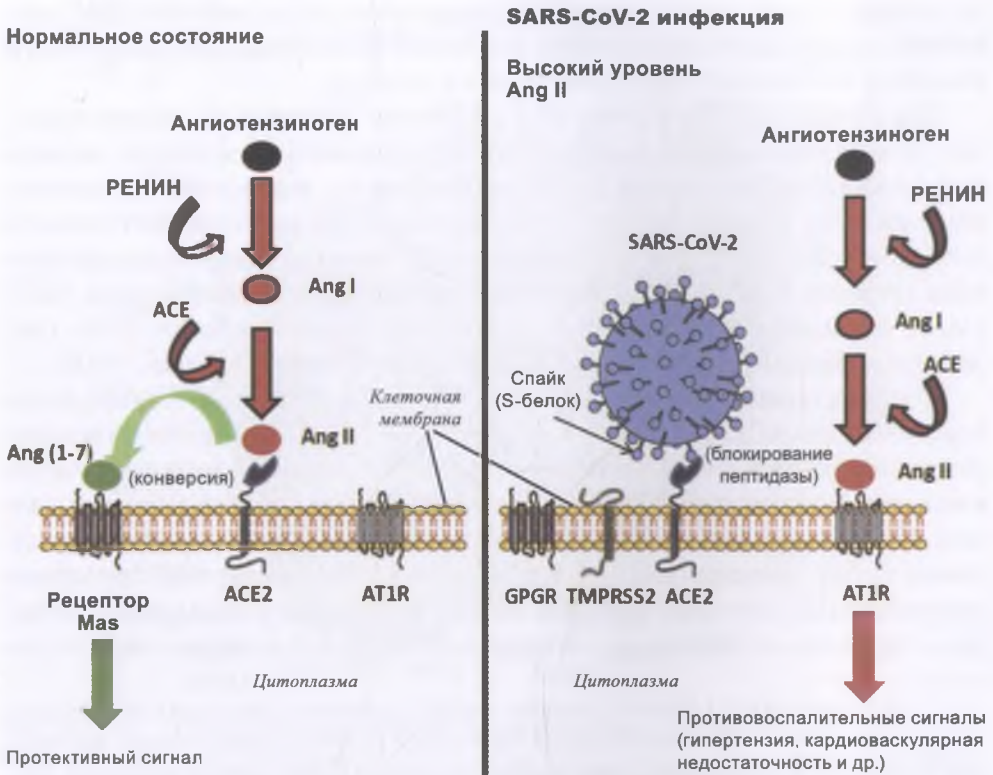


Рисунок 4.4 – Упрощенная схема ренин-ангиотензино-альдостероновой системы в норме и в патологии, вызванной SARS-CoV-2.

На левой панели показано преобразование пептидазой ACE2 Ang II в Ang (1–7). Он действует на рецептор Mas, вызывая расширение сосудов, тем самым противодействуя эффектам ангиотензина II, что приводит к защитному сигналу. Правая панель иллюстрирует возможную дисфункцию сигналов, когда SARS-CoV-2 присоединяется к его рецептору ACE2. В этом состоянии пептидазная активность ACE2 утрачивается и Ang (1–7) не синтезируется, Ang II накапливается и связывает AT1R, что приводит к провоспалительным сигналам, запускающим цитокиновый шторм и повреждение как тканей (в частности, легких и сердца), так и гипертонию (Devaux Ch. et al., 2020)

### Генетические факторы пациента, предрасполагающие к заражению SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19

В настоящее время такие исследования только начались, но они уже обрели международный размах, способный очень быстро выявить ключевые генетические уязвимости человечества, причем не только к SARS-CoV-2<sup>7</sup>. *C. Anastassopoulou et al. (2020)* считают, что *степени тяжести* COVID-19 зависят в основном от генов, определяющих факторы иммунного ответа хозяина на вирус, в то время как разная *восприимчивость людей* к SARS-CoV-2 в основном связана с вариантами генов, кодирующих поверхностные рецепторы и имеющих отношение к начальной стадии инфекции.

Для SARS-CoV-2 рецептор ACE2 – первая мишень. На индивидуальном уровне полиморфизм гена ACE2 (вне инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2) проявляется патологическими вариациями артериального давления (*Malard L. et al., 2013*), нарушением сердечной деятельности (*Crackower M.A. et al., 2002*), дислипидемией и/или сердечной недостаточностью (*Velkoska E. et al., 2016*). Комбинации отдельных полиморфизмов ACE2 имеют отношение к высокой частоте гипертонической болезни среди бразильцев и афроамериканцев (*Duru K. et al., 1994; Pinheiro D.S. et al., 2019*).

Соответственно, количество рецепторов ACE2 в различных органах, полиморфизмы гена ACE2, различия в экспрессии мРНК ACE2, влияют на восприимчивость к SARS-CoV-2, преобладающие клинические проявления болезни и ее исход. Всесторонний анализ нескольких больших наборов геномных данных, включающих более 290 тыс. образцов, представляющих > 400 популяционных групп, проведенный *E. W. Stawiski et al. (2020)*, обнаружил природные варианты ACE2, которые, как предполагается, изменяют взаимодействие вируса с хозяином и тем самым потенциально изменяют восприимчивость хо-

<sup>7</sup> Для прозрачного обмена данными между странами и научными коллективами (так декларируется) о роли генома человека в развитии клинических проявлений COVID-19 и распространении самой эпидемии в США начаты несколько программ сбора генетической информации:

«COVID-19. Платформа генетической инициативы» (англ. «COVID-19 Host Genetics Initiative») – объединяет генетическое сообщество для генерирования, обмена и анализа данных для изучения генетических детерминант восприимчивости, тяжести и исхода COVID-19. Более подробно см. *Cheng H. et al., 2020*;

«COVID-19. Генетические усилия человека» (англ. «COVID Human Genetic Effort») – должна выявить критические цепи, вовлеченные в патогенез тяжелой формы COVID-19, и искать, регистрировать и изучать людей, которые не были инфицированы SARS-CoV-2, несмотря на неоднократное воздействие (например, в семье пациента с тяжелым пневмонитом), что подтверждается отсутствием как заболевания, так и специфических титров антител против вируса. Более подробно см. <https://www.covidhge.com/about> (дата обращения: 20.09.2020).



зияна. В частности, предполагается, что варианты ACE2 человека S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P и H378R увеличивают восприимчивость к вирусу через более высокую тропность к участку RBD S-белка (шипа) SARS-CoV-2. Варианты ACE2 K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L и D509Y, наоборот, снижают ее (рисунок 4.5).

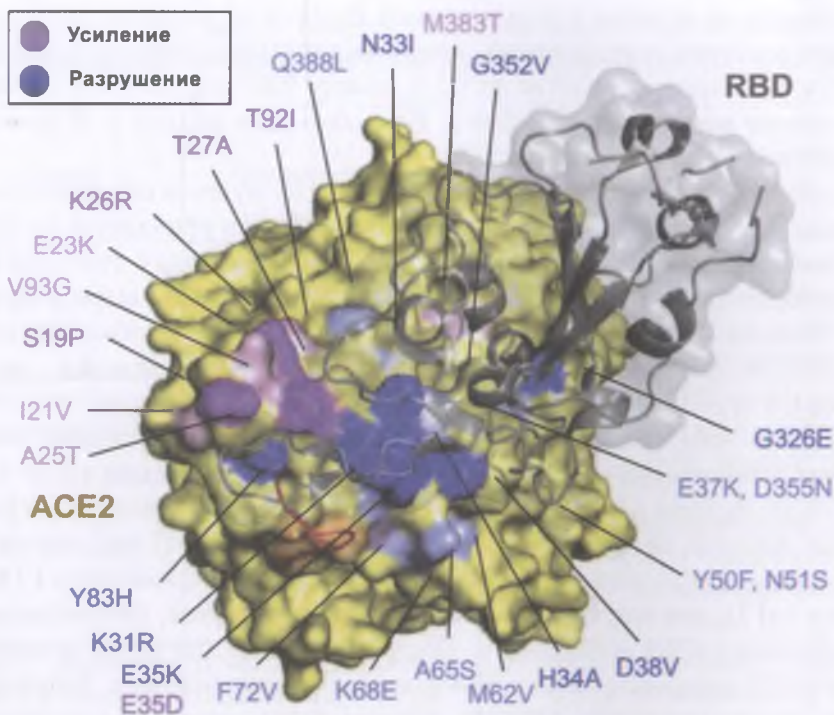


Рисунок 4.5 – Идентифицированные полиморфизмы человеческого ACE2, сопоставленные со структурой человеческого ACE2 в комплексе с участком RBD S-белка (шипа) SARS-CoV-2.

Остатки в ACE2 окрашены в соответствии с их влиянием на предсказанное сродство между человеческим ACE2 и вирусным S-белком. Полиморфизмы, которые усиливают связывание между ACE2 и S-белком, окрашены в пурпурный цвет, если они расположены непосредственно на участке взаимодействия ACE2/SARS-CoV-2; участки светло-розового цвета не участвуют непосредственно в таком взаимодействии, но обеспечивают этот эффект путем конформационного влияния. Полиморфизмы, ослабляющие связывание между ACE2 и S-белком, окрашены в темно-синий цвет, если они расположены непосредственно на интерфейсе ACE2/SARS-CoV-2, или в голубой, если они не участвуют непосредственно в интерфейсных взаимодействиях. Буквы обозначают замены аминокислот, например, Y83H обозначает замену в положении 83 урацила (Y) на гистидин (H) (Stawiski E.W. et al., 2020)

Два примера того, как влияют мутации ACE2 на развитие инфекции. Мутант T27A – замена в положении 27 нейтральной гидрофильной аминокислоты треонин на неполярную аланин, увеличивает локальную динамику спирали  $\alpha 1$  ACE2 и способствует увеличению сродства связывания с вирусом за счет более тесного гидрофобного взаимодействия с RBD SARS-CoV-2 и, следовательно, инфицированию клетки. Наоборот, мутации H34R и D38V (замена гистидина на аргинин и аспарагиновой кислоты на валин соответственно) приводят к потере интерфейсных полярных контактов, которые, как предполагается, уменьшают сродство ACE2 к домену RBD вируса и обеспечивают селективную защиту от SARS-CoV-2. Подробно см. в работах *E. W. Stawiski et al. (2020)* и *K. Suryamohan et al. (2021)*.

Более выраженной экспрессией ACE2 в легких мужчин объясняются клинические наблюдения, показывающие, что на мужчин приходится от 66% до 75% наиболее тяжелых случаев COVID-19. Это согласуется с данными о том, что преобразование Ang II в Ang (1-7) под действием ACE2 выше у мужчин, чем у женщин. Сверхэкспрессия ACE2 в легких у мужчин объясняется тем, что у них ген ACE2 расположен на одной X-хромосоме, у женщин – на двух (*Devaux Ch. et al., 2020*).

В уровне экспрессии гена ACE2 существуют этнические и даже расовые различия, влияющие на исход болезни. В самом начале эпидемии в КНР *Y. Zhao et al. (2020)*, пытаясь понять, что лежит в основе тяжелого течения COVID-19 у местных жителей, проанализировали экспрессию ACE2 в 43 тыс. клеток 8 доноров разных рас и национальностей<sup>8</sup>. Исследовались пневмоциты I (AT1) и II типов (AT2), эпителиальные клетки дыхательных путей, фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги. Было установлено, что у всех доноров рецептор ACE2 экспрессируется в 0,64% клеток легкого человека. Большинство клеток, экспрессирующих ACE2 (в среднем 83%), являются клетками AT2. Экспрессия ACE2 сконцентрирована в особой популяции AT2, экспрессирующей многие другие гены, благоприятствующие процессу распространения вируса (приведены в рассматриваемой статье), т.е. вирус управляет этими клетками для своего размножения. AT1, эпителиальные клетки дыхательных путей, фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги экспрессируют ACE2, но в значительно меньшем количестве. Обильная экспрессия ACE2 в популяции AT2 объясняет тяжелое альвеолярное повреждение при инфицировании легких SARS-CoV-2. Ими также было установлено, что ACE2 более широко распространен у мужчин-доноров, чем у женщин: по крайней мере 5 различных типов клеток в мужском легком экспрессируют этот рецептор, в то время как в

<sup>8</sup> Ими использовалась технология секвенирования РНК одной клетки (single-cell RNA sequencing technology, scRNA-Seq). См. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Single\\_cell\\_sequencing](https://en.wikipedia.org/wiki/Single_cell_sequencing) (дата обращения: 25.05.2020).

женском легком только 2–4 типа клеток экспрессируют этот рецептор. Донор-азиат (мужчина) имеет гораздо более высокое соотношение клеток, экспрессирующих ACE2, чем доноры белых и афроамериканцев (2,50% против 0,47% всех клеток, т. е. в 5,3 раза). В таблице 2 представлены сведения по отдельным связям между генетическими особенностями человека и тяжестью клинического течения COVID-19 или восприимчивостью к инфекции<sup>9</sup>.

Таблица 4.2 – Связи между генетическими особенностями человека и тяжестью клинического течения COVID-19 или восприимчивостью к инфекции\*

Ген(ы)	Полиморфизм(ы)	Хромосомная локализация	Описанная ассоциация с COVID-19
ACE2	p.Arg514-Gly	Xp22.2	Тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы и легких у африканцев/афроамериканцев
ApoE (ген аполипопротеина E)	rs429358-C-C (e4e4)	19q13.32	Гомозиготный генотип ApoE e4e4 увеличивает риск тяжелой формы COVID-19 независимо от предшествующей деменции, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа
HLA (человеческий лейкоцитарный антиген)	B*46:01, DRB1*15:01, DQB1*06:02, B*27:07, HLA-A*11:01, B*51:01C*14:02	6p21.33	Повышенная уязвимость к инфицированию SARS-CoV-2, тяжелое течение болезни
IFITM3 (индуцированный интерфероном трансмембранный белок 3)	rs12252-C/C	11p15.5	Заболевание легкой и средней степени тяжести, требующее госпитализации. Распространенность этого SNP составляет 26,5% в популяции Китая

<sup>9</sup> Таблица, разумеется, неполная, даже с позиций уже имеющихся данных. Помещая ее в эту работу, я стремился только обратить внимание на проблему связи генетических особенностей человека и тяжестью течения COVID-19. Желая получить более полные сведения по данному направлению исследований рекомендую работы *I. G. Ovsyannikova et al. (2020)* и *C. Anastassopoulou et al. (2020)*.

SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1	rs11385942-GA	3p21.31	Тяжелое течение болезни (дыхательная недостаточность)
TLR7 (Toll-Like Receptor 7)	g.12905756_12905759del и g.12906010G>T (инактивация рецептора)	Xp22.2	Нарушение ответов IFN I и II типов на вирус, тяжелое течение болезни, более тяжелое течение болезни у мужчин
TMEM189-UBE2V1 (убиквитин-конъюгирующий фермент E2 вариант 1; функция не определена)	rs6020298-A	20q13.13	Нарушаются сигнальные пути IL-1. Тяжелое течение болезни
TMPRSS2 (трансмембранная протеаза, серин 2)	p.Val160Met (rs12329760)	21q22.3	Повышенная восприимчивость к SARS-CoV-2

\* Составлена по обобщающей работе *C. Anastassopoulou et al. (2020)*.

*H. Izzedine et al. (2021)* по разным источникам обобщили данные об ассоциациях между конкретными генетическими локусами, или генами, и тяжестью течения COVID-19 в зависимости от их географического распределения (таблица 4.3).

*Таблица 4.3* – Ассоциация между конкретными генетическими локусами, или генами, и клиническим течением COVID-19 в зависимости от их географического распределения

Популяция, вовлеченная в эпидемический процесс	Преобладающая генетическая ассоциация/ локус, хромосомная локализация	Ассоциация с COVID-19
Африканского происхождения	ACE1 (106 180, 17q23.3), DD генотип	Острый респираторный дистресс-синдром
	ACE2 (300 335, p. Arg514-Gly, Xp22.2)	Сердечнососудистые и легочные болезни
	ApoE (107 741; rs429358-C-C; 19q13.32)	Повышение летальности в 4 раза. Коморбидные факторы риска (атеросклероз и HTN)

	ApoL1 (603 743; 22q12.3) G1 гаплотип (с.1024A>G; p.Ser342Gly) G2 вариант (с.1164_1169del; p.Asn388_Tyr389del)	COVIDAN Фокальный сегментарный гломеруло- склероз Восприимчивость к недиабетической терминальной стадии почечной недо- статочности
	(p. Asp85Asn-KCNE1; 1q22.12)	Повышенный риск DI-LQTS, DI-TdP и DI-SCD
	(p. Ser1103Tyr-SCN5A; 3p22.2)	Гипоксия/ацидоз и повышенный риск VA и SCD
	HLA A02:01; A11:01	Повышенный риск заражения SARS- CoV-2 и летальности соответственно
	HLA B15:03	Иммунитет на основе перекрестно-за- щитных Т-клеток
Азиатского происхождения	ACE1 (106 180; 17q23.3), II генотип	Более высокая распространенность и летальность от инфекции SARS-CoV-2
	ApoE (107 741; rs429358- C-C; 19q13.32)	Повышение смертности от болезней в 4 раза. Коморбидные факторы риска (атеросклероз, HTN)
	HLA класса I (142 800; 6p22.1) HLA A02:01; A11:01	Повышенный риск заражения SARS- CoV-2 и летального исхода соответ- ственно
	HLA B46:01	Уязвим к болезням. Похоже, что он связан с геном обонятельного рецеп- тора
	IFITM3 (605 579; rs12252- C/C; 11p15.5)	Заболевание легкой и средней степени тяжести, требующее госпитализации
	IFIH1 (606 951; rs1 990 760 (C>T, aaA946T); 2q24.2)	Сниженный риск заражения SARS- CoV-2 и большая устойчивость к за- ражению SARS-CoV-2. Аутоиммунные болезни (диабет 1 типа, LE и витилиго)
	TLR7 (300 365; g.12 905 756_12 905 759del и g.12 906 010G>T; Xp22.2)	Тяжелое течение болезни
Европейского происхождения	Группа крови А (вторая) (616 093; rs657 152A или C SNP; 9q34.2)	Тяжелая форма COVID-19 (дыхатель- ная недостаточность) по сравнению с другими группами крови
	ACE1 (106 180; 17q23.3), DD генотип	Острый респираторный дистресс-син- дром

	ApoE (107 741; rs429 358-C-C; 19q13.32)	Повышение летальности от болезней в 4 раза. Коморбидные факторы риска (атеросклероз, HTN)
	DBP ген (rs7041 и rs4588)  HLA класса I (142 800; 6p22.1), HLA C12:03	Локус s7041, генотип GT: более высокие показатели распространенности и летальности Локус rs7041, генотип TT: более низкие показатели распространенности и летальности Локус rs4588: нет значимой корреляции
	IFIH1 (606 951; rs1 990 760 (C>T, aaA946T); 2q24.2)	Сниженный риск заражения SARS-CoV-2 и более устойчивый к инфекции SARS-CoV-2 Аутоиммунные болезни (T1D, LE и витилиго)
	TMPRSS2 (602 060; p.Val160Met (rs12 329 760); 21q22.3)	Повышенная восприимчивость к болезням и факторам риска, например рак и группа пациентов мужского пола высокого риска <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Полиморфизмы, включая p.Val160Met (rs12329760) в TMPRSS2, объясняют дифференциальную генетическую предрасположенность к COVID-19, а также факторов риска, включая рак и группу высокого риска пациентов мужского пола (Hou Y. et al., 2020).

*Сокращения, использованные в таблице:* ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; APOE – аполипопротеин E; HLA – лейкоцитарный антиген человека; IFITM3 – трансмембранный белок 3, индуцированный интерфероном; MHC – главный комплекс гистосовместимости; COVIDAN – нефропатия, связанная с COVID; TLR7 – толл-подобный рецептор 7; TMEM189 – трансмембранный белок 189; TMPRSS2 – серин 2 трансмембранной протеазы; IFIH1 – индуцированная интерфероном геликаза 1; VA – желудочковая аритмия; SCD – внезапная сердечная смерть; T1D – сахарный диабет 1 типа; LE – красная волчанка; HTN – гипертония; DI-LQTS – синдром удлиненного интервала QT, вызванный лекарствами; DI-TdP – сердечная аритмия, связанная с удлинением интервала QT, что может привести к остановке сердца; DI-SCD – внезапная сердечная смерть, вызванная лекарственными препаратами. DD генотип – люди с положительным резусом. Гаплогруппа G (G-M201) – патрилинейная наследственность, характеризуемая Y-хромосомной мутацией-маркером M201, встречаются повсюду от Кавказа, Западной Европы и северо-западной Африки до Средней Азии, Индии и Восточной Африки.

### Цитокиновый шторм

Опосредованное вирусом высвобождение воспалительных цитокинов приводит к цитокиновому шторму по четырем осям – за счет нарушения РААС (ось ACE/ангиотензин II/AT1R), ослабления рецептора Mas (ось ACE2/MasR), повышенной активации [дез-Arg9]-брадикинина (ось ACE2/брадикинин B1R/DAVK) и активации системы комплемента, включая компоненты C5a и C5b-9. Подобно другим сложным сетям, элементы сложной сети цитокинового шторма COVID-19 могут испытывать много перекрестных взаимодействий с элементами из известных и неизвестных путей и сетей, что затрудняет лечение пациента в этом состоянии. Более подробно см. в работе *Mahmudpour M. et al., 2020*.

### Сепсис

COVID-19 имеет типичный «септический портрет». Болезнь сопровождается нарушениями гемостаза по типу ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), «цитокиновым штормом», оксидативным стрессом, тромбофилией, тромбоцитопенией, респираторным дистресс-синдромом, нарастающим каскадом полиорганной недостаточности, септическим шоком, требующим интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения (*Poston J.T. et al., 2020*).

COVID-19, начавшись с нижних отделов легких, благодаря гематогенному разносу вируса и инфицированию клеток с ACE2, переходит в системное поражение органов и тканей. Биохимические показатели говорят о развившемся воспалительном синдроме (повышенные уровни интерлейкина-6 в сыворотке крови, аларминов и воспалительных хемокинов), глубокой лимфопении, системной иммунопатологии (наличие антикардиолипидного IgA, анти-β2-гликопротеиновых IgA и антител IgG и холододового агглютинина) (рисунок 4.6).

Но наличие рецепторов ACE2 на эндотелии капилляров большого и малого кругов кровообращения приводит к развитию *септического процесса со свойственным ему клиническим полиморфизмом*<sup>10</sup>. *Г. М. Бушманова с соавт. (2020)* считают, что в настоящее время имеют место как минимум два процесса – высоко специфический инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2, и предшествующий ему по времени выявления первично-хронический эндогенный сепсис со свойственной ему в наивысшей степени неспецифичностью воспаления.

Клинически в обоих случаях речь идет о васкулите. КТ-проявления описанного в литературе легочного васкулита<sup>11</sup> и COVID-19 идентичны. Легоч-

<sup>10</sup> В России предложили рассматривать COVID-19 как составляющую многокомпонентного нециклического, пандемически протекающего, перманентного инфекционного процесса, не контролируемого иммунной системой. *Г. М. Бушманова с соавт. (2020)*.

<sup>11</sup> См. работу *М. А. Карнаушкиной с соавт. (2018)*.

## ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19 ЗАРАЖЕНИИ

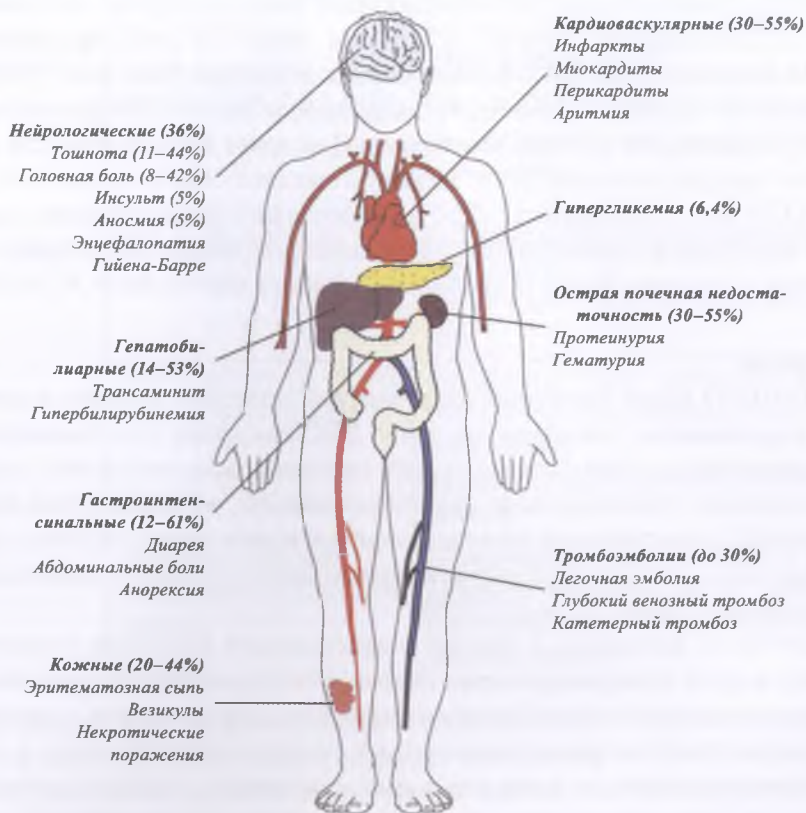


Рисунок 4.6 – Внелегочные проявления COVID-19, характерные для септического течения болезни.

Наблюдаются у 25–30% госпитализированных пациентов. В патофизиологию полиорганного повреждения вовлечены четыре механизма: 1) прямая вирусная токсичность; 2) нарушение регуляции РААС; 3) повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление; 4) нарушение регуляции иммунной системы и синдром высвобождения цитокинов, вызывающий диссеминированные поражения органов. Гистопатологический анализ выявил вирус в легких, почках, миокарде, головном мозге и тканях желудочно-кишечного тракта (*Melenotte C. et al., 2020*)

ные инфильтраты в виде «матового стекла» – наиболее характерный симптом для обеих болезней. Непредсказуемость течения пандемии COVID-19 и пока не прогнозируемые варианты его исхода объяснимы фоном неспецифического сепсиса, проявляющего себя в широком диапазоне симптомов – от полного «клинического молчания» до угрожающего ургентного септического шока. SARS-CoV-2 может являться триггерным механизмом, запускающим на фоне



васкулита, вызванного эндогенным сепсисом<sup>12</sup>, процесс фибропластического преобразования не только легочных сосудов (малый круг кровообращения), но и в целом – всего сосудистого русла (большой круг кровообращения). Ускорение темпа фиброобразования на различных уровнях сосудистой системы может быть реализовано в формировании клапанных стенозов сердца, а также стенозов коронарных, брахиоцефальных, ренальных, феморальных и др. патологий внутренних органов.

### Антителозависимое усиление инфекции<sup>13</sup>

О том, что иммунология COVID-19 не проста и одним повторением «мы получили антитела» проблема пандемии не решается<sup>14</sup>, а идея «иммунного паспорта» превращается в фикцию<sup>15</sup>, говорит установленная в начале пандемии зависимость тяжести течения COVID-19 от повышенных ответов IgG. Тяжелые случаи чаще встречались у пациентов с высоким уровнем IgG по сравнению с пациентами с низким уровнем IgG (51,8 против 32,3 %;  $p = 0,008$ ). Этот противоречащий учебникам по иммунологии феномен был объяснен как проявление известного с начала 1960-х гг. феномена антителозависимого усиления инфекции (*англ.* antibody-dependent enhancement, ADE) (*Зайчук Т.А. с соавт., 2020*) и даже предложен в качестве дополнительного признака для различения тяжелых и нетяжелых пациентов с COVID-19 и прогнозирования исхода болезни (*Zhang B. et al., 2020*).

Подходы к созданию вакцин в отношении таксономически и структурно сходных SARS-CoV и MERS-CoV в значительной степени похожи. И нет оснований считать, что при создании SARS-CoV-2-вакцины они будут чем-то отличаться<sup>16</sup>.

<sup>12</sup> Имеется в виду скрыто протекающая пандемия эндогенного сепсиса, вызванного герпесвирусами – пандемии эндогенного, первично-хронического сепсиса (П-ХС) (*Бушманова Г.М. с соавт., 2020*).

<sup>13</sup> Острое повреждение легких на фоне антител к S-белку коронавируса, вызвавшего инфекцию, и общие для возбудителей опасных коронавирусных инфекций иммунные и аутоиммунные ответы описаны в главе 1.

<sup>14</sup> Это трактовка иммунитета на уровне учебника для четвертого класса «Окружающий мир» (М., 2017. С. 58). Она хороша для школьников начальных классов, но не должна нас уstraивать в связи с уже очевидной опасностью этой пандемии.

<sup>15</sup> Определять IgG в крови и включать в «иммунологический паспорт» какие-то количественные показатели (например, титр антител), конечно, можно, но как быть с тем, что эти буквенные обозначения (от G до D) отражают не их функции, а всего лишь физико-химические свойства?

<sup>16</sup> Они пока и не отличаются. Еще в 2003 г. *Gao W. et al.* описали три вектора на платформе Ad5, экспрессировавшие оптимизированные по кодонам структурные антигены штамма SARS-CoV Urbani, включая фрагмент S1 S-белка, мембранный

Обещания создать безопасную и эффективную вакцину против COVID-19 на основе S-белка SARS-CoV-2, которая будет являться таковой только потому, что вызывает выработку специфических к вирусу антител, требуют пояснения со стороны их разработчиков, о каких конкретно антителах идет речь. Полноразмерный S-белок коронавирусов содержит много иммунодоминантных сайтов, способных индуцировать как нейтрализующие, так и ненейтрализующие антитела, в том числе связанные ADE (рисунок 4.7).

Титр нейтрализующих антител, индуцированный вакциной, являющийся одним из важных показателей для оценки ее эффективности и безопасности, для COVID-19-вакцин не установлен даже через полтора года после официального объявления пандемии COVID-19<sup>17</sup>. И даже если он будет установлен, это ничего не даст для борьбы с COVID-19, так как титр специфических антител постоянно меняется в зависимости от времени, прошедшего после вакцинации (в идеальном случае). После подъема бустером титр антител будет постепенно убывать до неопределяемых количеств, но иммунная память не исчезнет. При столкновении иммунной системы вакцинированного с вирусом В-клетки памяти, сохраняющие информацию об антигене, переходят в плазмочиты и начинают интенсивно размножаться, постепенно (!) нарабатывая антитела к вирусу (правило Бернета). Поэтому *S. Su et al. (2020)* справедливо обозначают проблему субоптимальной концентрации нейтрализующих антител, которые не только не смогут эффективно нейтрализовать вирус, но и способны усилить инфекцию SARS-CoV-2.

Помимо ADE, образующиеся в ходе гуморального иммунного ответа комплексы антитело-антиген могут стимулировать путь комплемента посредством активации пути C1q (связывается с антителом), тем самым дополнительно усиливая воспалительные реакции в легких. Усиление тяжести болезни после вакцинации может включать иммунный ответ, связанный с клетками Th2. Активированные Th2 способствуют активации выработки антител. Однако они высвобождают интерлейкин-4 (IL-4), IL-13 и IL-5, а также хемоаттрактант эозинофилов, что приводит к инфильтрации эозинофилов и

---

белок и нуклеокапсидный белок. Вакцины показали хорошие сероконверсию и протективный эффект на 6 обезьянах (*Gao W. et al., 2003*). Таких оптимистичных работ было опубликовано много, но к 2020 г. ни одной вакцины ни против SARS-CoV, ни против MERS-CoV зарегистрировано не было (*Moore J.P., Klasse P.J., 2020*).

<sup>17</sup> «В настоящий момент не существует утвержденного маркера (определённого защитного уровня антител). Работы по выработке такого параметра находятся в стадии исследований и пока не приняты, в том числе ВОЗ». Из письма Минздрава РФ от 29.06.2021 N 30-4/И/2-9825 за подписью замминистра Евгения Камкина. <https://mfceexpert.ru/pismo-ministerstva-zdravooohraneniya-rf-ot-29-ijunya-2021-g-n-30-4-i-2-9825-vremennye-metodicheskie-rekomendacii-poryadok-provedeniya-vakcinacii-vzroslogo-naseleniya-protiv-covid-19/> (дата обращения 17.07.2021).

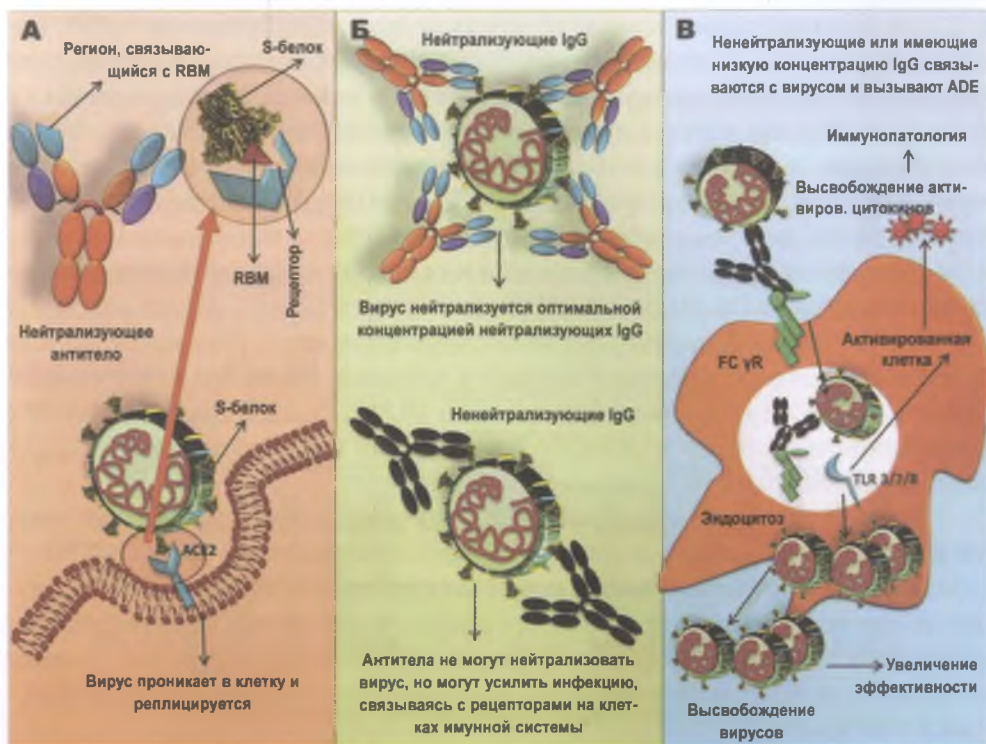


Рисунок 4.7 – Роль нейтрализующих и ненейтрализующих антител в вирусной инфекции и механизм развития ADE при SARS-CoV-2.

**А.** Рецептор-вирусное распознавание. S-белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2, начинается инфекционный процесс. Если рецептор-связывающий мотив на S1-субъединице S-белка (RBM) распознается и связывается антителами, то проникновения вируса в клетку не происходит. **Б.** Нейтрализующие антитела в оптимальной концентрации нейтрализуют вирус, в то время как ненейтрализующие антитела могут усилить инфекцию. **В.** Механизм ADE при SARS-CoV-2. Комплекс вирус-антитело (нейтрализующий или ненейтрализующий) связывается с рецептором Fc $\gamma$ R на поверхности иммунных клеток, таких как моноциты или макрофаги, что приводит к проникновению вируса в клетки иммунной системы без использования рецептора ACE2 и его последующей репликации. Связывание вирус-антитело с Fc $\gamma$ R также может вызывать провоспалительный ответ. Вирусная РНК в эндосомах передает сигнал через Toll-подобный рецептор 3 (TLR3), TLR7 или TLR8, активируя клетку-хозяина для высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к иммунопатологии (Karthik K. et al., 2020)

выработке провоспалительных цитокинов в легких и, соответственно, к «цитокиновому шторму» (Su S. et al., 2020).

В начале пандемии COVID-19 китайские исследователи пытались найти ответ на вопрос, почему идет такое несоответствие количества серьезных

случаев течения болезни и смертей между районами в провинции Хубэй, где началась вспышка, и другими провинциями Китая и остальным миром. Они предположили, что люди, переносящие болезнь в тяжелой форме, ранее могли быть примированы одним или несколькими предшествующими контактами с коронавирусами близких к SARS-CoV-2 видов, которые прошли бессимптомными или были ошибочно приняты за ОРЗ. Из-за гетерогенности антигенных эпитопов этих вирусов сохранившиеся в крови пациентов следовые количества специфических антител приводили к тяжелому инфекционному процессу по механизму ADE (Tetro J.A., 2020).

Случай быстрой гибели после внутрибольничного заражения SARS-CoV-2 ранее вакцинированного пожилого человека, имевшего значительный уровень IgG (8,7 Ед/мл, эталонное значение <0,8–1,2 Ед/мл; Roche ECLIA™), специфичного к S-белку SARS-CoV-2, при том что нуклеокапсидные IgG/IgM не выявлялись, описали T. Hansen et al. (2021).

Проблема не в количестве описаний в научной литературе таких случаев, а в неумении их выделять в общей картине клинического течения COVID-19 у больных, заразившихся повторно или вакцинированных. Феномен ADE известен с начала 1960-х гг., и в 2012 г. его описание включено в «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств»<sup>18</sup>, однако в России он почти неизвестен врачам, принимающим участие в лечении больных с COVID-19.

### Аутоантитела к интерферонам I типа

Недостаточность системы интерферона (см. рисунок 3.8) – один из факторов, снижающих эффективность иммунного ответа пациента на SARS-CoV-2. Ее роль в течении COVID-19 показана на примере погашения интерферонового ответа на инфекцию SARS-CoV-2 ранее образовавшимися аутоантителами (ауто-АТ). P. Bastard et al. (2020) обнаружили, что по меньшей мере у 101 из 987 пациентов с пневмонией, угрожающей их жизни, в крови циркулируют IgG, нейтрализующие: IFN- $\omega$  (13 пациентов), 13 типов IFN- $\alpha$  (36 пациентов) или оба IFN (52 пациента). Такие ауто-АТ не обнаружены у 663 человек с бессимптомной или легкой инфекцией SARS-CoV-2 и присутствовали только у 4 из 1227 обследованных здоровых людей. Все протестированные пациенты с тяжелым течением болезни имели низкие или неопределяемые уровни IFN- $\alpha$  в сыворотке крови (рисунок 4.8).

<sup>18</sup> Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты): В 2 частях. Ч. 2 / Под ред. А. Н. Миронова; ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. – М.: «Гриф и К», 2012. С. 177–185. 536 с.

*P. Bastard et al. (2020)* считают, что ауто-АТ к IFN присутствовали в крови пациента до заражения SARS-CoV-2 и стали причиной их избирательно-го заражения этим вирусом среди других людей, находившихся в контакте с больными COVID-19. Появление таких антител они объясняют лечением в прошлом препаратами на основе IFN- $\alpha$ 2 или IFN- $\beta$ ; тяжело перенесенными вирусными инфекциями, вызвавшими выработку больших количеств интерферонов; аутоиммунными болезнями и мутациями генов, участвующих в регулировании интерфероновых ответов (например, гипоморфными мутациями RAG1 или RAG2). Сам SARS-CoV-2 является слабым индуктором интерферонов I типа, поэтому их дефицит приводит к тяжелому течению COVID-19. Из

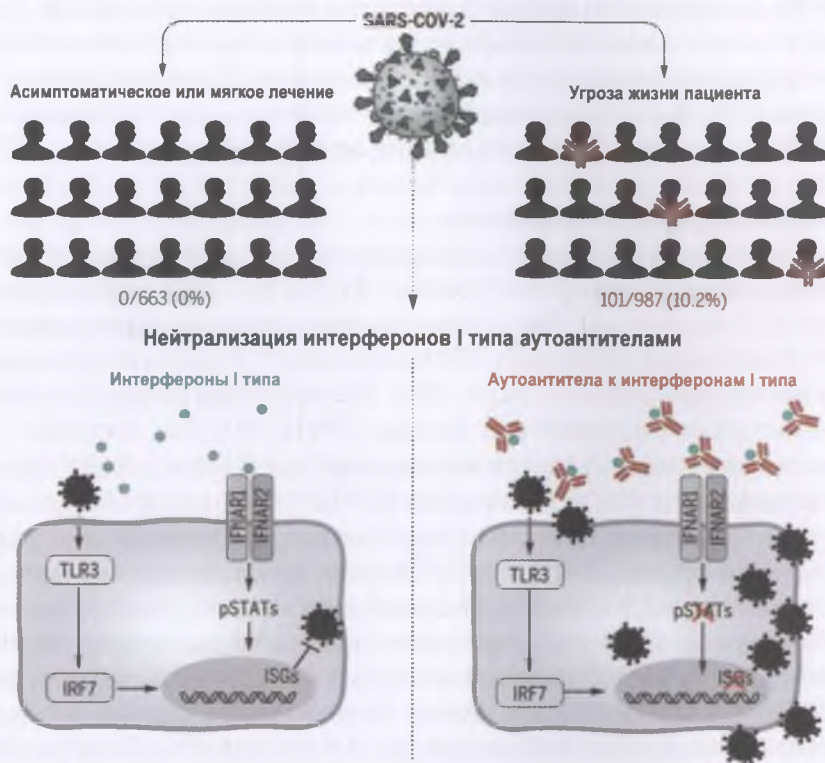


Рисунок 4.8 – Нейтрализация аутоантител интерферонов I типа при COVID-19.

Аутоантитела к IFN типа I (обозначены красным цветом) нарушают их связывание с рецепторами клетки и активацию нижестоящего ответного пути. IFN типа I (обозначен синим) исчезают из плазмы крови. ISG (IFN-stimulated genes) – гены, стимулированные IFN; TLR – Toll-подобный рецептор; IFNAR – рецептор IFN- $\alpha$ / $\beta$ ; pSTAT – фосфорилированные преобразователи сигналов и активаторы транскрипции; IRF – регуляторный фактор интерферона. По *P. Bastard et al. (2020)*

своих наблюдений они делают следующие выводы: пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, целесообразно на ранней стадии болезни обследовать на наличие ауто-АТ к IFN с целью прогноза ее дальнейшего течения и корректировки схем лечения; пациентов с ауто-АТ к IFN, выздоравливающих после COVID-19, исключить из доноров плазмы; в схему лечения таких пациентов целесообразно включить специфическое ингибирование IFN-реактивных В-клеток типа I и инъекции или ингаляции IFN- $\beta$ .

В более поздней работе, опубликованной R. Koning *et al.* (2021), данные P. Bastard *et al.* (2020) были подтверждены. Ими было показано, что нейтрализующие IFN-I ауто-АТ обнаружены только у пациентов с тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Течение болезни у таких пациентов осложнилось тромбоэмболическими событиями, острым повреждением почек и суперинфекциями. Причиной смерти была вызванная COVID-19 полиорганная недостаточность, предположительно частично связанная с неадекватным ответом на IFN-I (Zhang Q. *et al.*, 2020).

### COVID-19 при ВИЧ-инфекции

По не совсем понятным причинам в мировой научной литературе описано всего лишь нескольких случаев течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов. И это при том, что к началу пандемии в мире насчитывалось не менее 37,9 млн людей, живущих с ВИЧ-инфекцией<sup>19</sup>. В целом опубликованные работы противоречивы (Liu Y. *et al.*, 2021). От отсутствия разницы в уровне заболеваемости и неблагоприятных исходах COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ, в сравнении с неинфицированными людьми (Sigel K. *et al.*, 2020)<sup>20</sup>, до повышенного риска смертельных исходов от COVID-19 (Bhaskaran K. *et al.*, 2020).

По данным испанских авторов, клинические, аналитические и радиологические проявления COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов аналогичны описанному для общей популяции. Критическое состояние в основном развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых количество CD4 менее 200 кл/мкл. В возрастных группах 50–59 лет летальные исходы от COVID-19 у ВИЧ-инфицированных были вдвое большими, чем в такой же группе населения без ВИЧ-инфекции (8% против 4%). Тяжелое течение COVID-19 наблюдали у 25% ВИЧ-инфицированных, 12% были помещены в

---

<sup>19</sup> Epidemiology of HIV/AIDS. См. [https://en.wikipedia.org/wiki/Epidemiology\\_of\\_HIV/AIDS](https://en.wikipedia.org/wiki/Epidemiology_of_HIV/AIDS) (дата обращения: 17.07.2021).

<sup>20</sup> British HIV Association. BHIVA, DAIG, EACS, GESIDA & Polish Scientific AIDS Society Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) 2020. [cited 2020 October 24]. См: <https://www.bhiva.org/BHIVA-DAIG-EACS-GESIDA-Polish-Scientific-AIDS-Society-statement-on-risk-of-COVID-19-for-PLWH> (дата обращения: 15.07.2021).

отделения интенсивной терапии. У заболевших COVID-19 без ВИЧ-инфекции эти показатели значительно ниже: 17–21 % и 3–5 % соответственно. Также обнаружено, что COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов может приобрести длительное течение, особенно при низком уровне CD4. ОТ-ПЦР SARS-CoV-2 оставалась положительной в среднем через 40 сут с момента появления симптомов COVID-19 у шести (32 % выборки) человек, у четырех из них течение ВИЧ-инфекции было тяжелым (*Vizcarra P. et al., 2020*).

Крупное популяционное когортное исследование, проведенное в Южной Африке, показало, что риск смертельных исходов от COVID-19 среди людей, живущих с ВИЧ, вдвое выше, чем у людей без ВИЧ (*Boulle A. et al., 2020*).

В крупном популяционном исследовании с использованием данных платформы OpenSAFELY, проведенном в Англии, *K. Bhaskaran et al. (2020)* после учета демографических характеристик и факторов, связанных с образом жизни, обнаружили, что люди с ВИЧ имеют более чем в два раза больший риск смерти от COVID-19 по сравнению с людьми без ВИЧ. Связь между ВИЧ и летальностью от COVID-19 была особенно выражена среди людей черной расы, при этом ВИЧ ассоциировался с более высоким (в 4,3 раза) риском смерти от COVID-19 в этой группе. Таким образом, люди, живущие с ВИЧ, являются группой высокого риска смерти от COVID-19, что указывает на необходимость рассмотрения для них целевой политики.

\* \* \*

Представление об утяжелении течения COVID-19 как о результате проникновения в популяцию «нового штамма» SARS-CoV-2, популярное в настоящее время среди планирующих очередную вакцинацию, сильно упрощает понимание причин различий клиники болезни у пациентов и ее смертельного исхода. Приведенные в главе данные показывают зависимость течения COVID-19 прежде всего от генетических особенностей человека. Причем *степень тяжести* COVID-19 зависит в основном от генов, определяющих факторы иммунного ответа хозяина на вирус, в то время как разная *восприимчивость людей* к SARS-CoV-2 в основном связана с вариантами генов, кодирующих поверхностные рецепторы и имеющих отношение к начальной стадии инфекции. Основное влияние на тяжесть течения болезни оказывают: степень разбалансировки RAAS; наличие или выработка адаптивной иммунной системой антител к S-белку SARS-CoV-2, способных вызвать ADE; существующие аутоантитела к интерферонам I типа, блокирующие ранние механизмы ответа на вирус врожденной иммунной системы; выраженности скрыто эндогенного первично-хронического сепсиса, вызванного герпесвирусами и возбудителями других нециклических инфекций, в частности ВИЧ, и еще другими факторами, не ставшими предметом изучения ученых.

## Заключение

В России есть летучие мыши, ежи, пещеры и заброшенные шахты, но, судя по отсутствию каких-то значимых публикаций по коронавирусным инфекциям в российской научной литературе, к пандемии COVID-19, в отличие от КНР, у нас не было никакой готовности. Ситуация по коронавирусам на территории России не изучалась, и, соответственно, реальная ситуация неизвестна даже сейчас. Зато сразу с объявлением пандемии появились вакцины, и с каждым днем их становится все больше и больше<sup>1</sup>, по-видимому, дело это не такое уж сложное. Особенно если считать: «Появились антитела, значит, защищен». Но так не бывает. Иммунология коронавирусных инфекций гораздо сложнее взглядов на иммунитет из школьного учебника. Ее надо изучать, а не придумывать или подгонять под указанную выше формулировку. А вот вопрос о меркантильности и нечестности фармкомпаний в эту пандемию стал «притчей во языцех» во всем мире. Он может оказаться опаснее самой пандемии, так как поднял волну антипрививочного движения, отрицающего необходимость вакцинации вообще. В этом вопросе, постепенно переходящим из медицинской плоскости в политическую, нужна очень разумная и гибкая государственная политика. Антиконституционные, запретительные и насильственные меры подрывают доверие к власти и приводят к противоположному результату.

Но эта книга не о вакцинации. Меня больше беспокоит то, какие знания мы накопим в ходе этой пандемии, как мы их будем копить дальше и как их используем для борьбы со следующими пандемиями, эпидемиями и вспышками опасных инфекций. В начале XX в., в связи с возвращением в глобальном масштабе чумы, во многих странах создали противочумные НИИ, они существуют и сегодня, хотя чума уже не так актуальна, как 100 лет назад. Видимо, наступило время организации специальных федеральных центров для изучения коронавирусов и вызываемой ими патологии. Разумеется, они должны быть вне вакцинной тематики, иначе вся их деятельность сведется к получению антител сначала у хомячков, потом у людей. А изучать есть что. Нужно создать повидовую карту распространения коронавирусов, выявить основные резервуары этой инфекции среди животных на территории России, очертить границы природных очагов коронавирусных инфекций, понять, как они разгораются и угасают. Но и в этой проблеме необходимо все же сделать скачок вперед,

---

<sup>1</sup> Сейчас, когда пишутся эти строки, появилось сообщение, что разрабатывается уже пятая российская вакцина, ее разработчиком выступает Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток ФМБА России ([https://fmba.gov.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT\\_ID=44740](https://fmba.gov.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=44740)). Дата обращения: 20.07.2021).



аналогичный тому, что сделали чумологи – перейти от позвоночных к простейшим, первичный резервуар опасных патогенов может быть только среди них.

Изучение молекулярной патологии тяжелых коронавирусных инфекций (MERS, SARS и COVID-19) должно быть дополнено изучением роли антител в этом процессе, иначе получаются как бы две параллельно существующие иммунологии. Одна – для дилеров вакцин и вакцинируемых, другая – для ученых. Если в Китае описаны острые повреждения легких на фоне уже имеющихся антител к S-белку вируса, то эта патология должна изучаться и в России. То же касается и иммунных и аутоиммунных ответов на коронавирусную инфекцию и вакцинацию. К ним относятся ADE, антигенный импринтинг, патогенный прайминг, синдром индуцированной вакциной мимикрии COVID-19. Для каждого такого феномена при доклиническом исследовании иммунобиологического препарата необходимо разработать соответствующую общую фармакопейную статью (ОФС) и применять ее по отношению ко всем таким препаратам.

Так как появились экспериментальные данные, подтверждающие прионные свойства S-белка, и, возможно, это не уникальное свойство коронавирусов, то для выявления таких свойств у основных антигенов коронавирусных и других вакцин также должна быть разработана ОФС. В разделе «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению вакцин, в соответствии с п. 1 ст. 5 ФЗ 157 от 17.10.1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», должна быть указана возможность развития перечисленных выше иммунных и аутоиммунных ответов на вакцину и прионных поражений мозга.

Учитывая скачок в развитии нанотехнологий и технологий соматической генной терапии, которые в «мире без границ» легко могут быть использованы геополитическими противниками России для скрытно проводимой биологической войны, необходима разработка ОФС для выявления нанообъектов в инъекционных препаратах, включая иммунобиологические. Странно, что такой ОФС до сих пор нет. Для определения плотности или вязкости жидких лекарственных форм ОФС есть, а вот для определения прионных белков, нанообъектов и иммунологических феноменов, которые могут привести к гибели пациента, их нет. А это новое финансирование, новые научные школы, новые знания, новые диссертации и патенты. Нельзя топтаться на месте до бесконечности. Нельзя создать новые научные школы на основе старых идей.

Также нужно дополнить учебники по инфекционным болезням, эпидемиологии и иммунологии соответствующими разделами. Скрывать их, как раньше, уже не получилось из-за гражданской позиции лауреата Нобелевской премии в области медицины и физиологии 2008 г. Люка Монтанье.

Феномен патогенного прайминга может быть использован в судебной практике для доказательства прямой связи конкретного осложнения и вакцинации. Поскольку S-белок индуцирует выработку антител не только к самому себе, но и к десяткам тканей человека, то у пострадавшего нужно установить сначала

наличие антител к S-белку, затем проверить перекрестную специфичность этих антител с тканями пораженного органа. Не следует отмахиваться и от наблюдений, показывающих, что иммуноослабленные пациенты, длительно болеющие COVID-19, становятся источником новых опасных штаммов SARS-CoV-2. Необходимо разработать специальный протокол для ведения таких больных и проводить молекулярный мониторинг выделяемых от них штаммов.

Появившиеся данные о зависимости течения COVID-19 прежде всего от генетических особенностей человека ставят на повестку дня поиск генетических маркеров в геноме человека, позволяющих надежно предсказать тяжесть клинического течения болезни, возможные осложнения, ее прогноз и наиболее эффективные методы терапии на индивидуальном уровне.

Методы синтетической биологии становятся действительно опасными. Игнорировать появление искусственных вирусов в эпидемических цепочках нельзя. Тем более, как показал анализ открытой литературы (см. главу 1), создатели таких вирусов модифицируют их в направлении усиления поражающего действия и преодоления иммунитета, создаваемого коммерческими вакцинами. К тому же они перешли к коронавирусам животных, имеющим сельскохозяйственное значение, что грозит глобальным голодом, если такую деятельность своевременно не выявлять и не пресекать. Поэтому по данной проблеме уже пора переходить от разговоров на журналистских площадках к делу. Прежде всего нужно разработать криминалистические методы выявления синтетических вирусов по маркерам, которые могут возникнуть в ходе их сборки; и криминалистическую тактику выявления лиц и организаций, занимающихся такой деятельностью. И они должны быть включены в учебники по криминалистике, изучаться студентами. В учебники по эпидемиологии в дополнение к двум имеющимся разделам – общей и частной эпидемиологии – необходимо включить третий раздел – эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. Надо системно, со студенческой скамьи, готовить специалистов, умеющих видеть современные и будущие биологические угрозы, выявлять и блокировать их.

Пандемия COVID-19 циклическая. В отличие от ВИЧ/СПИДа, она закончится. Ее необходимо переждать. Это возможно только при соблюдении специальной техники безопасности. Масочный режим и перчатки носите всегда, когда вы с кем-то общаетесь вне дома. В транспорте, при плотном контакте с людьми, я рекомендую носить не медицинскую маску, а фирменный респиратор второго класса защиты. На них маркировка FFP-2. Дезинфицируйте руки. Приходя домой, промывайте нос и глаза слабым мыльным раствором. Пока не закончилась пандемия, лучше вообще никуда не ездить, кроме дачи. Избегайте лишних контактов с людьми, включая родственников. Если вы переболели или вакцинировались, не считайте себя абсолютно защищенным, соблюдайте все перечисленные выше меры. И будьте морально готовы к тому, что их придется придерживаться еще несколько лет.

## Словарь общих терминов

**Аберрантный** (лат. *aberrans, aberrantis* отклоняющийся) – отклоняющийся от нормального строения, расположения или состояния (напр., аберрантный кровеносный сосуд, аберрантный участок хромосомы).

**Авидность** – общая сила комплекса антитело-антиген. Зависит от аффинности, валентности антитела и антигена и структурного расположения взаимодействующих частей.

**Адаптивный гуморальный ответ** – форма иммунитета, направленная по большей части на внеклеточные антигены и необходимая для защиты организма от бактериальных и вирусных патогенов и токсинов. Представляет из себя синтез антител В-лимфоцитами в плазме крови в ответ на появление чужеродных антигенов.

**Алармины** («предсмертные записки клетки») – это группа эндогенных молекул с различной структурой, пассивно высвобождающихся из некротизированных клеток или активно секретирующихся нейтрофилами. Эти мощные иммуностимуляторы, включая дефенсины, кателицидин, нейротоксин, полученный из эозинофилов. По первоначальным представлениям, служили в качестве сигналов раннего предупреждения для активации врожденной и адаптивной иммунной систем, отсюда такое название.

Аминокислоты, их условные обозначения (трех- и однобуквенные символы) и соответствующие им кодоны

A	Ala	Аланин	GCA GCC GCG GCU
C	Cys	Цистеин	UGC UGU
D	Asp	Аспарагиновая кислота	GAC GAU
E	Glu	Глутаминовая кислота	GAA GAG
F	Phe	Фенилаланин	UUC UUU
G	Gly	Глицин	GGA GGC GGG GGU
H	His	Гистидин	CAC CAU
I	Ile	Изолейцин	AUA AUC AUU
K	Lys	Лизин	AAA AAG
L	Leu	Лейцин	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
M	Met	Метионин	AUG
N	Asn	Аспарагин	AAC AAU
P	Pro	Пролин	CCA CCC CCG CCU
Q	Gln	Глутамин	CAA CAG
R	Arg	Аргинин	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
S	Ser	Серин	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
T	Tre	Треонин	ACA ACC ACG ACU
V	Val	Валин	GUA GUC GUG GUU
W	Trp	Триптофан	UGG
Y	Tyr	Тирозин	UAC UAU

**Аминокислоты** (аминокарбоновые кислоты; АМК) – органические соединения, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильные и аминные группы, из аминокислот построены белки. Основные химические элементы аминокислот – это углерод (С), водород (Н), кислород (О) и азот (N), хотя другие элементы также встречаются в радикалах определенных аминокислот. Известны около 500 встречающихся в природе аминокислот (хотя только 20 используются в генетическом коде). Аминокислоты могут рассматриваться как производные карбоновых кислот, в которых один или несколько атомов водорода заменены на аминогруппы. В данной книге используются однобуквенные обозначения аминокислот, приведенные в таблице (на с. 195).

**Анализ BLAST** (англ. *Basic Local Alignment Search Tool*) – семейство компьютерных программ, служащих для поиска гомологов белков или нуклеиновых кислот, для которых известна первичная структура (последовательность) или её фрагмент. Используя BLAST, исследователь может сравнить имеющуюся у него последовательность с последовательностями из базы данных и найти последовательности предполагаемых гомологов. Является важнейшим инструментом для молекулярных биологов, биоинформатиков, систематиков.

**Ангиотензиноген** –  $\alpha$ -2-глобулин, состоит из 453 аминокислот, постоянно присутствует в крови, субстрат РААС, но сам в этой системе физиологически неактивен. Имеются экспериментальные доказательства его участия в регулировании ожирения и стеатоза печени.

**Ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2; АПФ2; КФ:3.4.17.23)** – экзопептидаза, аналог АПФ-трансмембранного белка. Катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II в ангиотензин 1-7, пептида, оказывающего действие, противоположное действию АПФ. АПФ – центральный компонент системы ренин-ангиотензин, регулирующей артериальное давление. Ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл, периндоприл, моноприл и др.) широко используются в качестве гипотензивных препаратов.

**Антигенный дрейф** – медленные, продолжительные и случайные изменения иммунодоминантных поверхностных антигенов вирусов. В отличие от антигенной изменчивости, дрейф антигенов происходит случайно и имеет меньший охват, происходя путём копирования ошибок (мутаций) в ходе размножения (репликации) вирусов. Из-за дрейфа антигенов могут образовываться новые подтипы вирусов. Это означает, что антигены не меняются полностью. Как правило, изменяется лишь небольшой участок гена (обычно замена только одной аминокислоты), а вместе с ним и кодируемый антиген. Возникновению нового подтипа может предшествовать дрейф антигенов.

**Антигенный импринтинг («antigenic imprinting»)** – иммунологический феномен, суть которого заключается в следующем: при повторном контакте иммунной системы с патогенным микроорганизмом и/или антигенами вакци-

ны различия между старым вариантом эпитопа антигена и его новым вариантом могут быть «незамеченными» иммунной системой примерно так, как в оптический прибор не различаются детали, выходящие за пределы его разрешающей способности. И тогда в процессе антигенной стимуляции первыми активизируются В-клетки памяти, «запомнившие» предыдущий антиген. Далее они дифференцируются в плазмocyты, продуцирующие антитела в отношении этого антигена, хотя иммунная система с ним не контактирует. Образующиеся антитела не способны эффективно нейтрализовать возбудитель инфекционной болезни, выработка же специфических к нему антител тормозится из-за подавления «наивных» В-клеток активизировавшимися В-клетками памяти. В учебники и руководства для врачей не включается. В западной научной литературе популярен термин «феномен первичного антигенного греха» («phenomenon of original antigenic sin», OAS). Для его образования Thomas Francis, Jr. (1900–1969) использовал библейское выражение «original sin», означающее «первородный (прародительский, первичный) грех» Адама, отразившийся на всех его потомках. Из-за произвольных и часто несерьезных толкований термина, связанных с его библейским происхождением, в данной работе он не используется. В советской научной литературе 1960-х гг. для описания данного феномена использовался термин «анамнестический ответ» («anamnestic response»), см., например, работу И. С. Горбуновой (1966). В более поздней работе J. Ma et al. (2011) используется более релевантный термин – «антигенный импринтинг», т. е. «антигенный отпечаток».

**Антигенный сдвиг** – это вариация, возникающая в антигенных структурах из-за внезапной генетической перегруппировки между двумя или более близкородственными штаммами вирусов (например, гриппа).

**Антителозависимое усиление инфекции** (англ. *antibody-dependent enhancement, ADE*) – феномен ADE заключается в усилении инфекционного процесса специфическими к возбудителю инфекционной болезни IgG. Такие антитела образуют комплексы с возбудителем инфекционной болезни посредством Fc-фрагмента антитела и взаимодействуют либо со специфическим к Fc-фрагменту рецептором (Fc-рецептор, FcR), либо с рецептором комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток. Происходит не только усиление инфекционного процесса в результате размножения микроорганизма в фагоцитирующих клетках, но и изменение тропности коронавируса SARS-CoV на начальной стадии инфекционного процесса не инфицирует моноциты/макрофаги, связываясь с рецептором ACE2 в нижних отделах легких. В учебники и руководства для врачей не включается.

**Антифосфолипидный синдром** – приобретенная и потенциально опасная для жизни тромбофилия, при которой у пациентов вырабатываются гетерогенные аутоантитела, нацеленные на фосфолипиды и фосфолипид-связывающие белки.

**Астроцит** – тип нейроглиальной клетки звёздчатой формы с многочисленными отростками. Совокупность астроцитов называется астроглией. При некоторых условиях астроциты могут превращаться в нейроны.

**Аффинность** – сила взаимодействия между антигеном и антителом. Ка, константа сродства, зависит от рН, температуры и буфера и колеблется от менее 105 моль<sup>-1</sup> до более 10<sup>12</sup> моль<sup>-1</sup>. Аффинность и K<sub>d</sub>, константа равновесной диссоциации, обратно связаны.

**Биопленки** – сообщества микроорганизмов, которые прикрепляются друг к другу и образуют внеклеточный матрикс на живых или неживых поверхностях. Биопленки можно найти в естественной и гуманизированной среде с уникальными фенотипами устойчивого роста, которые не наблюдаются у отдельных клеток.

**Васкулит** (ангиит, артериит) – группа заболеваний, в основе которых лежит иммунопатологическое воспаление сосудов – артерий, артериол, капилляров, венул и вен. Как правило, следствием этого заболевания является изменение структуры и функции органов, кровоснабжающихся воспаленными сосудами.

**Виропорины** – небольшие и обычно гидрофобные многофункциональные вирусные белки, которые модифицируют клеточные мембраны, тем самым облегчая высвобождение вируса из инфицированных клеток. Виропорины способны собираться в олигомерные ионные каналы или поры в мембране клетки-хозяина, делая ее более проницаемой и тем самым облегчая выход вирионов из клетки. Многие виропорины также оказывают дополнительное влияние на клеточный метаболизм и гомеостаз, опосредованное белково-белковыми взаимодействиями с белками клетки-хозяина. Они обнаружены во множестве вирусных геномов, но особенно часто встречаются в РНК-вирусах. У коронавируса роль виропорина выполняет белок E.

**В-клетки памяти** – подтипы В-клеток, которые формируются после первичного заражения. Эти клетки развиваются в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов. Циркулируют в кровотоке в состоянии покоя, иногда десятилетиями. Их функция состоит в том, чтобы запоминать характеристики антигена, который активировал их родительские В-клетки во время начальной инфекции, так что, если В-клетки памяти позже сталкиваются с тем же антигеном, это запускает ускоренный и устойчивый вторичный иммунный ответ. В-клетки памяти имеют В-клеточные рецепторы на своей клеточной мембране, идентичные таковому на их родительской клетке, что позволяет им распознавать антиген и вызывать специфический ответ антител.

**В-клеточный ответ** – гуморальный иммунный ответ, определяется участием сывороточных антител.

**Внебольничная (внегоспитальная) пневмония (ВП)** – собирательный термин, означающий пневмонию, развившуюся вне лечебного учреждения или в течение 48 ч после госпитализации.

**Внеклеточные ловушки нейтрофилов** (англ. *Neutrophil extracellular traps, NET*) представляют собой сети внеклеточных волокон, в основном состоящие из ДНК нейтрофилов, которые связывают патогены. Образуются в результате нетоза (англ. *NETosis*) – вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов. Токсичны для эпителия легких. Благодаря избыточному и неконтролируемому формированию NET, нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза, или «иммунотромбоза», а также играют важную роль в процессах атеротромбоза и атеросклероза. Высвобождение NET является, как выяснилось, одной из причин тромбообразования при таких состояниях, как сепсис и рак.

**Врожденный иммунитет** – способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал (микроорганизмы, трансплантат, токсины, опухолевые клетки, клетки, инфицированные вирусом), существующая изначально, до первого попадания чужеродного биоматериала в организм. Система врожденного иммунитета намного более эволюционно древняя, чем система приобретенного иммунитета, и присутствует у всех видов растений и животных.

**Генетическая тромбофилия** – наличие у человека мутации, которая делает её носителя подверженным высокому риску тромбообразования.

**Генная терапия** – совокупность генноинженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения болезней.

**Гиалин** – фибриллярный белок. При иммуногистохимическом исследовании в нем обнаруживают белки плазмы крови, фибрин, компоненты иммунных комплексов (иммуноглобулины, фракции комплемента), липиды.

**Гликаны** – полисахариды или олигосахариды, полимеры, состоящие из моносахаридных звеньев, соединенных O-гликозидными связями. Например, целлюлоза представляет собой гликан (или, более конкретно, глюкан), состоящий из бета-1,4-связанной D-глюкозы, а хитин представляет собой гликан, состоящий из бета-1,4-связанного N-ацетил-D-глюкозамина.

**Гликозилирование** – форма котрансляционной и посттрансляционной модификации, в которой углевод, т. е. донор гликозила, присоединяется к гидроксильной или другой функциональной группе другой молекулы (акцептор гликозила). Большинство белков, синтезируемых в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, подвергаются гликозилированию.

**Гликозилирование N-связанное** – биохимический процесс присоединения олигосахарида гликана к атому азота, чаще всего – к атому азота аспарагиновых остатков или аргинина. Этот тип связывания важен как для структуры, так и для функционирования некоторых эукариотических белков. Процесс N-гликозилирования распространен у эукариот.

**Гликозилирование O-связанное** – это присоединение молекулы сахара к атому кислорода сериновых (Ser) или треониновых (Thr) остатков в белке.

О-гликозилирование – это посттрансляционная модификация, которая происходит после того, как белок был синтезирован. У эукариот это происходит в эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи и иногда в цитоплазме. К серину или треонину можно добавить несколько разных сахаров, и они по-разному влияют на белок, изменяя стабильность белка и регулируя его активность.

**Гликоформы** – изоформы гликанов, которые могут существовать на белках в наборе определенных состояний. Например, 36 различных гликоформ теоретически могут быть присоединены к одному консервативному остатку (аспарагин 297) в домене кристаллизующегося фрагмента (Fc) антитела IgG1.

**Гоминоид** (лат. *Hominidae*) – семейство приматов, включающее людей, больших человекообразных обезьян, предшественников современных людей – палеоантропов и архантропов, а также, по мнению большинства учёных, австралопитековых. Вместе с гиббоновыми образует надсемейство гоминоидов.

**Гомологичная рекомбинация** – тип генетической рекомбинации (т. е. перераспределения генетического материала путем разрыва и соединения разных молекул, приводящее к появлению новых комбинаций генов или других нуклеотидных последовательностей), во время которой происходит обмен нуклеотидными последовательностями между двумя похожими или идентичными геномами.

**Делирий** (лат. *delirium* «безумие, бред»; *deliro* «безумствую, брежу») – психическое расстройство, протекающее с помрачением сознания, нарушением внимания, восприятия, мышления и эмоций.

**Дендритные клетки** – класс клеток, локализованных в Т- и В-клеточных зонах лимфоидной ткани. Наиболее характерная морфологическая особенность – наличие разветвленных псевдоподий. Важной особенностью дендритных клеток является способность захватывать из окружающей среды различные антигены при помощи пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза. Способны представлять антиген в иммуногенной форме на своей поверхности. Наиболее сильные антигенспецифические стимуляторы Т-клеток.

**Дислипидемия** – патологическое состояние, обусловленное нарушением обмена жиров в организме и приводящее к развитию атеросклероза. Сосудистые стенки уплотняются, просвет сосудов сужается, нарушается кровообращение во внутренних органах, что заканчивается ишемией сердечной мышцы или мозга, гипертонией, инсультом или инфарктом.

**Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание** (ДВС-синдром, коагулопатия потребления, тромбогеморрагический синдром) – это патологический неспецифический процесс, характеризующийся образованием диссеминированных тромбов (фибриновых, эритроцитарных и гиалиновых) в сосудах микроциркуляторного русла в сочетании с несвёртываемостью крови, приводящей к множественным массивным кровоизлияниям.



**Длинные терминальные вставочные повторы** (long-terminal interspersed elements, LINE) – древние ретроэлементы, способные к автономному существованию в геноме эукариот. Структурно сходны с ретровирусами, включают в себе гены обратных транскриптаз, но не способны образовывать оболочку из-за утраты функционирующего гена env. Широко представлены среди простейших организмов. Консенсусная последовательность этих повторов имеет длину около 6 kb. Эволюционная история LINE насчитывает не менее 100–150 млн лет. Представитель этого семейства ретроэлементов (L1) встречается в геноме человека в очень больших количествах ~ 17% генома человека, 520 тыс. копий. Но только около 5 тыс. из них имеют полноразмерный геном, и ~ 100 копий являются активными. Активность семейства L1 в геноме человека значительно большая, чем у эндогенных ретровирусов. Эффективно дуплицируя сам себя, L1, вероятно, играет ключевую роль в увеличении генома человека. Белки LINE-1 являются шаперонами нуклеиновых кислот с высокой аффинностью связывания РНК, поэтому они могут ретроинтегрировать в геном человека экзогенные вирусные РНК, в том числе и РНК SARS-CoV-2.

**Естественный отбор** – процесс, в результате которого выживают и размножаются те особи конкретного вида, которые наиболее приспособлены к данным условиям проживания. А более слабые и не адаптированные – умирают. Это является основным движущим фактором эволюции.

**Зонулин** – это белок, синтезируемый в клетках кишечника и печени, обратно регулирующий кишечную проницаемость. Зонулин модулирует проницаемость плотных контактов между клетками стенки пищеварительного тракта.

**Иммунитет** – способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы (злокачественных клеток, микроорганизмов, токсинов и др.); биологический смысл подобной защиты – обеспечение генетической целостности особей вида в течение их индивидуальной жизни.

**Иммунитет неспецифический (врожденный)** – система предсуществующих защитных факторов организма (барьерная функция эпителия, активность гуморальных антибактериальных и противовирусных факторов, реакция эндцитоза фагоцитирующими клетками, реакция воспаления, активность натуральных киллерных клеток), присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Ни одно из этих свойств в конкретных условиях патогенного поражения не проявляет себя автономно, а действует совместно, обеспечивая защиту от заражения до некоторых пределов.

**Иммунитет специфический** – способ защиты организма от антигенно чужеродного материала, в основе которого лежит принцип антигенспецифической клональной организации Т- и В- клеток и продукция этими клетками специфических к конкретной антигенной эффекторных молекул (Т-клеточных рецепторов, специфических антител).

**Иммунная система** – относительно автономная система организма, основная функция которой заключается в организации иммунной защиты от антигенно чужеродного материала. Система включает: центральные органы иммунитета (костный мозг, тимус), периферические органы иммунитета (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные скопления желудочно-кишечного тракта), клетки (различные популяции и субпопуляции лимфоцитов, антигенпрезентирующие клетки), эффекторных молекул (Т-клеточный рецептор, классы иммуноглобулинов) и регуляторных молекул (цитокины).

**Иммунный комплекс** – агрегированный комплекс, образованный связыванием нескольких антител с антигеном, который может существовать как единый объект и/или дополнительно мультивимеризоваться для индукции эффекторной функции антитела.

**Иммунологическая толерантность** – состояние организма, при котором иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не отвечает на него.

**Индекс оксигенации** (*oxygenation index, OI*; респираторный индекс,  $PaO_2/FiO_2$ ) – параметр, используемый в анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии для оценки функции обмена кислорода в легких. Расчет OI производят по формуле – как соотношение  $PaO_2/FiO_2$  (отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе). Является качественным признаком для определения степени острой дыхательной недостаточности. В норме OI равен примерно 500. Снижение OI считается одним из главных критериев острого респираторного дистресс-синдрома.

**Индекс репродукции вируса ( $R_0$ )** – показатель передаваемости вируса, представляющий собой среднее количество новых случаев передачи инфекции, вызванных инфицированным человеком в неиммунной популяции. При  $R_0 > 1$  число инфицированных, вероятно, увеличится, а при  $R_0 < 1$  передача, вероятно, прекратится. Индекс репродукции – это центральное понятие в эпидемиологии инфекционных заболеваний, указывающее на риск инфекционного агента в отношении распространения эпидемии.

**Кардиомиопатия** – собирательное понятие для группы идиопатических (неизвестного происхождения) заболеваний миокарда, в основе развития которых лежат дистрофические и склеротические процессы в сердечных клетках – кардиомиоцитах.

**Катепсин L** – лизосомальная эндопептидаза, принадлежащая суперсемейству папаин цистеин протеаз. Он синтезируется как препрофермент и после посттрансляционных модификаций и транспортировки в лизосомы участвует в укладке лизосомальных белков – ферментов, участвующих в лизисе или в специальных клеточных функциях, таких как процессинг антигенов.

**Катепсины** – протеазы, в основном внутриклеточные. Большинство к. проявляют активность внутри лизосом, разрушая захваченные клеткой молекулы.

**Клада** (от греч. κλάδος «ветвь, ответвление»): в контексте книги – кластер связанных геномов; в филогенетике – группа организмов, содержащая общего предка и всех его прямых потомков. Обычно генетическое разнообразие вида подразделяется на отдельные «клады», каждая из которых соответствует монофилетической группе на филогенетическом дереве. Эти клады могут называться множеством терминов, таких как «подтипы», «генотипы», «группы», в зависимости от изучаемого таксономического уровня или установленной в научной литературе традиции по рассматриваемому вирусу. Клады обычно отражают попытку разделить филогению и генетическое разнообразие патогенов на набор групп, которые примерно одинаково расходятся, взаимно исключают друг друга и статистически хорошо обоснованы. Таким образом, все последовательности генома либо отнесены к одной кладе, либо условно обозначены как «неклассифицированные». Часто для одних и тех же патогенов существует несколько иерархических уровней классификации, таких как «тип», «группа» и «подтип».

**Клаудины** – семейство белков, которые являются наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, который контролирует потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками эпителия. Они имеют четыре трансмембранных домена, две внеклеточных и одну внутриклеточную петлю и находящиеся в цитоплазме N-конец и C-конец.

**Клетки Лейдига** – гормонопродуцирующие клетки млекопитающих, расположенные между семенными канальцами в семенниках, в них производится тестостерон и другие соединения андрогенного ряда, также в них образуется небольшое количество женских половых гормонов эстрогенов и прогестиннов.

**Клеточная мембрана** (син.: цитолемма, плазмалемма, или плазматическая мембрана) – эластическая молекулярная структура, состоящая из белков и липидов. Отделяет содержимое любой клетки от внешней среды, обеспечивая её целостность; регулирует обмен между клеткой и средой; внутриклеточные мембраны разделяют клетку на специализированные замкнутые отсеки – компартменты, или органеллы, в которых поддерживаются определённые условия среды. Клеточная мембрана представляет собой двойной слой (бислоем) молекул класса липидов, большинство из которых представляет собой так называемые сложные липиды – фосфолипиды. Молекулы липидов имеют гидрофильную («головка») и гидрофобную («хвост») части. При образовании мембран гидрофобные участки молекул оказываются обращены внутрь, а гидрофильные – наружу.

**Кодон** (кодирующий тринуклеотид) – единица генетического кода, тройка нуклеотидных остатков (триплет) в ДНК или РНК, кодирующих включение одной аминокислоты. Последовательность кодонов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка, кодируемого этим геном.

**Комплемент** – система, состоящая из большого количества белков плазмы, циркулирующих в неактивной проэнтимной форме. Активируются различными специфическими и неспецифическими иммунологическими способами, конвертирующие их в активную форму. Известны два пути активации системы комплемента: классический (специфический), зависящий от комплекса антиген-антитело; и альтернативный (неспецифический), который включается сразу же после контакта патогена с фагоцитирующими клетками пораженного организма.

**Конвергентная эволюция** – появление в ответ на сходно направленное селективное давление одинаковых специализаций в независимых друг от друга эволюционных линиях. В качестве примера можно привести положение глаз у полуводных животных разных таксонов: бегемотов, крокодилов и лягушек.

**Конвергентная эволюция** – эволюция сходных черт у двух или более удаленных друг от друга организмов. В контексте данной книги – независимое приобретение одной и той же мутации разными вирусными линиями.

**Конвертазы пропротеина** – семейство белков, активирующих другие белки. Многие белки неактивны, когда они впервые синтезируются, потому что они содержат цепочки аминокислот, блокирующих их активность. Конвертазы пропротеина удаляют эти цепи и активируют белок. Типичной конвертазой пропротеина является фурин.

**Кэп, 5'-кэп (*5'-cap structure*** – произносится как пять-штрих-кэп) или кэп-структура (от англ. *cap* – шапка) – структура на 5'-конце матричных РНК (мРНК) и некоторых других РНК эукариот. Кэп состоит из одного или нескольких модифицированных нуклеотидов и характерен только для транскриптов, синтезируемых РНК-полимеразой II. Наличие кэпа – один из признаков, отличающих эукариотические мРНК от прокариотических, которые несут трифосфат на 5'-конце. Это и другие отличия обуславливают существенно более высокую стабильность, особый механизм инициации трансляции и другие особенности жизненного цикла эукариотической мРНК. Кэп представляет собой модифицированный рибонуклеотид – 7-метилгуанозин, соединённый 5',5'-трифосфатным мостиком с первым нуклеотидным остатком транскрипта. В узком смысле под кэпом понимают именно 7-метилгуанозин. Кроме того, первые два нуклеотида транскрипта могут быть метилированы по 2'-О-положению остатка рибозы. Кэп способствует эффективному процессингу пре-мРНК, экспорту мРНК из ядра, её трансляции и защите от быстрой дегградации.

**Кэпирование** – присоединение к 5'-концу транскрипта 7-метилгуанозина через необычный для РНК 5',5'-трифосфатный мостик, а также метилирование остатков рибозы двух первых нуклеотидов. Процесс кэпирования происходит во время синтеза молекулы пре-мРНК. Кэпирование защищает 5'-конец первичного транскрипта от действия рибонуклеаз, специфически разрезающих фосфодиэфирные связи в направлении 5'→3':221.

**Легочная консолидация (легочное опеченение)** – уплотнение легочной ткани за счет заполнения воздушных в норме альвеол жидкостями (экссудатом, трансудатом, кровью, водой и т. д.). При рентгенографии, или компьютерной томографии легочная консолидация представляет собой участки легких, непроницаемые для рентгеновских лучей, на фоне которых не прослеживается сосудистый рисунок легочной ткани (в отличие от менее выраженного снижения воздушности по типу «матового стекла»). Консолидация наиболее типична для сформировавшейся зоны пневмонического очага.

**Лейкоцитарная пленка** (лейкотромбоцитарный слой; лейкоцитная плёнка; светлый слой кровяного сгустка) – одна из фракций, получаемых при центрифугировании крови, представляющая собой слой над осадком эритроцитов, состоящий из лейкоцитов и тромбоцитов.

**Липкий конец** – конец двунигчатой молекулы ДНК, у которой одна нить длиннее («торчащая»), чем другая («заглубленная»). «Торчащий» участок нити может соединиться с другим комплементарным ему торчащим (липким) концом. Маркер генетический – локус хромосомы, определяющий конкретный фенотипический признак.

**Мембранный атакующий комплекс** – комплекс, образованный терминальными компонентами комплемента, которые создают трансмембранные каналы непосредственно на поверхности бактерий или инфицированной клетки-хозяина, которые разрушают клеточную мембрану, что приводит к дестабилизации и гибели мембраны.

**Метаанализ** (англ. *meta-analysis*) – понятие научной методологии. Означает объединение результатов нескольких исследований методами статистики (то есть количественными методами оценки) для проверки одной или нескольких взаимосвязанных научных гипотез. В метаанализе используют либо первичные данные оригинальных исследований, либо обобщают опубликованные (вторичные) результаты исследований, посвящённых одной проблеме.

**Метагеномный анализ, метагеномика** – раздел молекулярной генетики, в котором изучается генетический материал, полученный из образцов окружающей среды. Метагеномика изучает набор генов всех микроорганизмов, находящихся в образце среды, – метагеном. Метагеномный анализ позволяет определить видовое разнообразие исследуемого образца без необходимости выделения и культивирования микроорганизмов.

**Металлопротеиназы** – ферменты протеазы, которые содержат каталитический ион металла в своем активном центре и расщепляют и инактивируют белки. Матричные металлопротеиназы могут разрушать белки внеклеточного матрикса и действовать на провоспалительные цитокины, хемокины и другие белки, модулируя воспаление и иммунитет.

**Миокардит** – это острый или хронический воспалительный процесс в миокарде (мышечной ткани сердца), приводящий к его повреждению.

**Миссенс-мутация** – точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту.

**Молекулярные паттерны, связанные с повреждением** (*Damage-associated molecular pattern, DAMP*) – это молекулы внутри клеток, которые являются компонентом врожденного иммунного ответа, высвобождаемого из поврежденных или умирающих клеток из-за травмы или инфекции, вызванной патогеном.

**Моноклональная терапия** – лечение с использованием иммуноглобулинов, разработанных с единственной антигенной специфичностью. Современные моноклональные терапевтические препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), включают ряд иммунных мишеней, которые важны при раке и аутоиммунных заболеваниях, а также трех мишенях для инфекционных заболеваний.

**Монофилетический кластер** – в контексте данной книги – группа последовательностей нуклеиновых кислот, происходящих от общего предка.

**Монофилия** (др.-греч. *μόνος* – «один», и *φυλή* – «семейный клан») – происхождение всех представителей таксона от одного общего предка.

**Мотив** (в молекулярной биологии) – относительно короткая последовательность нуклеотидов или аминокислот, слабо меняющаяся в процессе эволюции и, по крайней мере предположительно, имеющая определённую биологическую функцию. Под мотивом иногда подразумевают не конкретную последовательность, а каким-либо образом описанный спектр последовательностей, каждая из которых способна выполнять определённую биологическую функцию данного мотива.

**Направленный отбор** – форма отбора, определяемая его направлением и благоприятствующая одному крайнему фенотипу.

**Нарколепсия** – редко встречающееся хроническое неврологическое расстройство. Его типичные клинические симптомы – неконтролируемые приступы дневной сонливости, катаплексия (кратковременная приступообразная полная или частичная утрата мышечного тонуса), галлюцинации, возникающие в момент перехода от бодрствования ко сну, нарушения ночного сна. Приступы сонливости могут возникать в различных ситуациях, включая опасные для жизни. Число приступов сонливости в день может колебаться от 1 до 100 и более, обычно – 3–5.

**Нейромиелит оптический** (англ. *neuromyelitis optica, NMO*) – это гетерогенное состояние, состоящее из воспаления и демиелинизации зрительного нерва (неврит зрительного нерва) и спинного мозга (миелит).

**Нейрон** (син. нервная клетка) – узкоспециализированная электрически возбудимая клетка, которая предназначена для приёма извне, обработки, хранения, передачи и вывода вовне информации с помощью электрических и химических сигналов. Типичный нейрон состоит из тела клетки, дендритов и одного аксона.

**Неокортекс** (новая кора, изокортекс; лат. *neocortex*) – новые области коры головного мозга, которые у низших млекопитающих только намечены, а у человека составляют основную часть коры. Новая кора располагается в верхнем слое полушарий мозга, имеет толщину 2–4 мм и отвечает за высшие нервные функции – сенсорное восприятие, выполнение моторных команд, осознанное мышление и, у людей, речь.

**Нетоз** (англ. *NETosis*) – вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов.

**Нуклеофил** – реагент, образующий химическую связь с партнером по реакции (электрофилом) по донорно-акцепторному механизму, предоставляя электронную пару, образующую новую связь.

**Обратная генетика** – исследователи манипулируют последовательностями генов, изменяя или выключая тот или иной ген, и анализируют, к каким изменениям это приводит. Это путь обратной генетики: от гена к признаку/фенотипу, а не наоборот (прямая генетика).

**Обратная мутация** – мутация, которая действует на ранее мутировавший сайт, восстанавливая исходный нуклеотид ( $C \rightarrow A \rightarrow C$ ).

**Обратная транскриптаза** (также известная как ревертаза или РНК-зависимая ДНК-полимераза) – фермент (КФ 2.7.7.49). Обладает тремя последовательно реализующимися биохимическими активностями: катализирует синтез ДНК на матрице РНК в процессе, называемом обратной транскрипцией; обладает активностью РНКазы Н (т.е. разрушает исходную цепь РНК, с которой осуществлен синтез ДНК, входящую в состав ДНК/РНК-дуплекса); и ДНК-зависимой ДНК-полимеразной активностью, настраивающей вторую цепь ДНК на полученную в результате двух предыдущих синтезов. В совокупности эти активности позволяют ферменту превращать одноцепочечную РНК в двухцепочечную кДНК. В ретровирусах и ретротранспозонах эта кДНК может затем интегрироваться в геном хозяина, из которого могут быть созданы новые копии РНК посредством транскрипции клетки-хозяина. Фермент называется обратной транскриптазой потому, что большинство процессов транскрипции в живых организмах происходит в другом направлении, а именно с молекулы ДНК синтезируется РНК-транскрипт. Обратной транскрипции из РНК в ДНК сопутствует высокий уровень ошибок трансляции, это отличает обратную транскриптазу от других ДНК-полимераз. Эти ошибки могут приводить к мутациям, ответственным за лекарственную устойчивость вирусов.

**Обратная транскрипция** – это процесс образования двуцепочечной ДНК на основании информации в одноцепочечной РНК. Данный процесс называется обратной транскрипцией, так как передача генетической информации при этом происходит в «обратном», относительно транскрипции, направлении.

**Окклюдин** – интегральный белок с молекулярной массой 65 кДа, который расположен в плотных контактах и является их главным компонентом наряду

с клаудинами. У человека окклюдин кодируется геном OCLN и представляет собой 522-аминокислотный полипептид.

**Операция «Быстрая деформация»** (*Operation Warp Speed, OWS*) – программа президента США Дональда Трампа по скорейшему выводу вакцины против COVID-19 на рынок.

**Ортологи** – гомологичные последовательности, к разделению которых привел акт видообразования.

**Острый респираторный дистресс-синдром** (ОРДС, «некардиогенный отёк лёгких», «мокрое лёгкое», «тяжёлое лёгкое», «шоковое лёгкое») – это острое, диффузное, воспалительное поражение легких, ведущее к повышению проницаемости сосудов легких, повышению массы легких и уменьшению аэрации легочной ткани. Основные клинико-физиологические звенья: гипоксемия и двусторонние инфильтраты на рентгенограмме органов грудной клетки, увеличение венозного шунтирования, рост физиологического мертвого пространства, снижение податливости легочной ткани. В 2012 г. Европейским обществом интенсивной терапии (ESICM) термин «острое повреждение легких» (ОПЛ, *acute lung injury*) был исключен, ввиду того что многие клиницисты на практике стали так называть любую нетяжелую гипоксемию.

**Открытая рамка считывания** (*open reading frames, ORF*) – последовательность нуклеотидов в составе ДНК или РНК, потенциально способная кодировать белок. Основным признаком наличия ORF служит наличие стартового кодона (в подавляющем большинстве случаев – AUG) и отсутствие стоп-кодона на достаточно длинном для синтеза белка участке нуклеотидной последовательности.

**Параллельные мутации** – мутации, которые появляются неоднократно и независимо в разных линиях.

**Патогенный прайминг** (*pathogenic priming*) – это концепция, сходная по исходу с ADE, но отличающаяся по лежащему в основе механизму: образование аутореактивных антител после реакции иммунной системы на спайковый белок и других антигенные эпитопы SARS-CoV-2.

**Пепломеры** (от греч. *πέλλος* – покров, мантия) (фибры, выступы, шипики, шипы, шиповидные отростки, спайки) – выраженные структуры в виде отростков на липопротеиновой оболочке (суперкапсиде), окружающей вирион.

**Пептидаза** – протеолитический фермент, катализирующий гидролитическое отщепление концевых аминокислот от молекул белков; по механизму действия различают дипептидазу, карбоксипептидазу, аминоксипептидазу и т.п. ACE2 – это карбоксипептидаза, аналог ACE, случайно выполняющий роль рецептора для SARS-CoV-2.

**Пермиссивные клетки** – восприимчивые к вирусу клетки хозяев, способные обеспечить продуктивную инфекцию вирусов.

**Плазмиды** – небольшие двухцепочечные кольцевые молекулы ДНК, фи-



зически обособленные от хромосом и способные к автономной репликации. Несмотря на способность к размножению, плазмиды, как и вирусы, не рассматриваются в качестве живых организмов.

**Плеоморфность** – определяется в биологии как множественность форм.

**Позитивно-смысловая** (*positive-sense*) одноцепочечная РНК (*single-stranded RNA, ssRNA*) – вирусная РНК, имеющая ту же последовательность оснований, что и мРНК; во время репликации она функционирует как мРНК и служит шаблоном для синтеза белка.

**Полиаденилирование** – см. *Поли-А-хвост*

**Поли-А-хвост** (*3'-poly-A tail*) – длинная цепь нуклеотидов аденина, которая добавляется к молекуле информационной РНК (мРНК) во время процессинга РНК для повышения стабильности молекулы. Сразу после того, как ген в эукариотической клетке транскрибируется, новая молекула РНК претерпевает несколько модификаций, известных как процессинг РНК. Эти модификации изменяют оба конца первичного транскрипта РНК с образованием зрелой молекулы мРНК. Обработка 3'-конца добавляет к молекуле РНК поли-А-хвост. Сначала 3'-конец транскрипта расщепляется, чтобы освободить 3'-гидроксил. Затем фермент, называемый поли-А-полимеразой, добавляет к РНК цепочку нуклеотидов аденина. Этот процесс, называемый полиаденилированием, добавляет поли-А-хвост длиной от 100 до 250 остатков. Поли-А-хвост делает молекулу РНК более стабильной и предотвращает ее деградацию. Кроме того, поли-А-хвост позволяет молекуле зрелой матричной РНК экспортироваться из ядра и транслироваться в белок рибосомами в цитоплазме.

**Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией** (англ. *reverse transcription polymerase chain reaction*) – представляет собой метод амплификации специфического фрагмента РНК.

**Положительный отбор** – увеличение частоты полезной мутации в популяции. В кодирующих последовательностях положительный отбор часто обнаруживается путем поиска генов или сайтов, которые показывают избыток несинонимичных изменений по сравнению с заменами синонимов.

**Пороговый цикл** (*Cycle threshold, Ct*) – условный показатель определения вирусной нагрузки, показывает, какое количество циклов амплификации произошло до того момента, как количество РНК в образце увеличилось настолько, что стало доступным для того, чтобы прибор смог ее «увидеть». Соответственно, чем больше вирусных частичек в образце, тем быстрее их выявит тест-система. С каждым циклом количество копий удваивается, а ПЦР в реальном времени, как правило, происходит в течение 40 циклов. После каждого цикла оценивают наличие свечения (флюоресценции), исходящее от метки на определенных участках РНК возбудителя. Чем раньше и интенсивнее началось свечение (например, на  $Ct = 5$ ), тем больше вирусов находится в биологическом материале. Если значение  $Ct$  низкое (5–15), это говорит о том, что вирусная

нагрузка высокая и вирус SARS-CoV-2 передает свою генетическую информацию и размножается очень активно, образуя новые вирусные РНК в большом количестве.

**Посттрансляционная модификация** – ковалентная химическая модификация белка после его синтеза на рибосоме. Для многих белков посттрансляционная модификация оказывается завершающим этапом биосинтеза, который является частью процесса экспрессии генов. Наряду с альтернативным сплайсингом посттрансляционные модификации увеличивают разнообразие белков в клетке. Один и тот же белок может подвергаться нескольким различным модификациям.

**Правило Бернета** (клонально-селективная теория, теория Бернета) – теория, согласно которой в организме возникают клоны клеток, иммунокомпетентные в отношении различных антигенов; антиген избирательно контактирует с соответствующим клоном, стимулируя выработку им антител. Клонально-селективная теория утверждает: антитела и лимфоциты с необходимой специфичностью уже существуют в организме до первого контакта с антигеном; лимфоциты, участвующие в иммунном ответе, имеют антигенспецифичные рецепторы на поверхности своих мембран. В случае В-лимфоцитов рецепторами являются молекулы той же специфичности, что и антитела, которые эти лимфоциты впоследствии продуцируют и выделяют; каждый лимфоцит несет на своей поверхности рецепторы только одной специфичности; В-лимфоцит, сенсibilизированный антигеном, проходит несколько стадий пролиферации и формирует клон плазматических клеток, синтезирующих антитела только той специфичности, на которую был запрограммирован лимфоцит-предшественник. Сигналами к пролиферации служат связывание антигена и цитокины, выделяемые другими клетками (в первую очередь Т-хелперами). Сами активированные В-лимфоциты также выделяют цитокины; благодаря механизму клональной селекции антитела могут накапливаться в достаточно высокой концентрации, чтобы эффективно бороться с инфекцией. Подобный же механизм существует для селекции антигенспецифичных Т-лимфоцитов, а поскольку эти антитела образовались в результате действия антигена, говорят о приобретенном иммунитете; интенсивность ответа растет главным образом за счет увеличения числа клеток, способных воспринимать антигенный стимул. При этом часть потомков исходного В-лимфоцита превращается в долгоживущие В-клетки памяти, что и приводит к способности иммунной системы запоминать контакт с антигеном (возникает приобретенный специфический иммунитет против данного возбудителя).

**Предпочтение кодонов** (кодоновые предпочтения, кодоновый диалект) – понятие, описывающее явление неравных частот встречаемости синонимичных кодонов в кодирующих областях генома. В целом генетический код консервативен среди организмов. Однако предпочтение кодонов варьируется

между организмами: в разных организмах выбор частых и редких синонимичных кодонов различен. В то же время этот выбор более или менее постоянен в разных генах одного генома. Применительно SARS-CoV-2 Ю. Дейгин<sup>1</sup> обращает внимание на аминокислотную последовательность фуринового сайта. Последовательность CGG, кодирующая аргинин, характерна для человека. У летучих мышей, наоборот, это самый редкий кодон, который кодирует аргинин. Вирусы летучих мышей приспосабливаются под диалект их хозяев. Но у них не просто один кодон CGG, а два подряд. И если предположить, что кому-то надо было вмешаться и адаптировать вирус к человеку, то он бы таким образом его и модифицировал. Такая вставка – маячок-опознаватель, дающий возможность дальше отслеживать судьбу данной мутации по мере того, как ее будут изучать, – месяцы или годы в лаборатории.

**Процессинг или посттрансляционная модификация белков** – превращение полипептида в активный белок.

**Прямая нейтрализация** – ингибирование патогена или микробного компонента путем прямого связывания антитела с антигеном в отсутствие клетки-хозяина-мишени. Напротив, ненейтрализующие функции антител включают дополнительные иммунные факторы хозяина для создания антимикробных функций.

**Псевдовирioны** – образующиеся в результате гибели внутрилегочных SARS-CoV и SARS-CoV-2 агрегаты белков шипа, оболочки и мембраны, диссоциированные от вирусной РНК.

**Псевдотипирование** – процесс получения вирусов или вирусных векторов в сочетании с чужеродными белками оболочки вируса. В результате получается вирусная частица, называемая псевдовирioном. С помощью этого метода белки оболочки чужеродного вируса можно использовать для изменения тропизма вируса или увеличения или уменьшения стабильности вирусных частиц. Псевдотипированные частицы не несут генетический материал для производства дополнительных белков оболочки вируса, поэтому фенотипические изменения не могут быть переданы вирусным частицам потомства.

**Рандомизированные клинические исследования** – тип научного медицинского эксперимента, целью которого является уменьшение определенных источников систематической ошибки при проверке эффективности новых методов лечения. Это достигается путем случайного распределения субъектов в две или более группы, с различным отношением к ним, а затем сравнения их результатов. Одна группа – экспериментальная – оценивает вмешательство, в то время как другая – обычно называемая контрольной группой – имеет кар-

---

<sup>1</sup> «Люди не понимают, как опасна сейчас вирусология». Ученый – о природе COVID-19. <https://style.rbc.ru/health/60d0b0769a79477306b22480> (дата обращения: 10.07.2021).

динальное отличие, такое как отсутствие вмешательства или использование плацебо. Группы исследуют в условиях плана исследования, чтобы увидеть, насколько эффективным было экспериментальное вмешательство. Эффективность лечения оценивается в сравнении с контрольной группой.

**Ренин** (от лат. *ren* – почка) – эндопептидаза (протеолитический фермент, расщепляющий пептидную связь внутри пептидной цепи). Вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Расщепляет пептидную связь «-Лейцин-|-X-» (где X – любая другая аминокислота). Ангиотензин расщепляется ренином на N-конце молекулы.

**Ретровирусы** – РНК-содержащие вирусы, имеющие в своем составе фермент обратную транскриптазу, копирующий РНК в ДНК.

**РНК-зависимая РНК-полимераза** (RdRP от англ. *RNA-dependent RNA-polymerase*), или **РНК-репликаза** – фермент, катализирующий репликацию РНК (синтез РНК по матрице РНК). РНК-зависимые РНК-полимеразы – важнейшие ферменты, закодированные в геноме всех РНК-содержащих вирусов, жизненный цикл которых протекает без стадии ДНК. Преимуществом данной схемы жизненного цикла вируса является отсутствие стадии вирусной ДНК, благодаря чему его репликация осуществляется быстрее.

**Сдвиг рамки считывания** – тип мутации в последовательности ДНК, для которого характерна вставка или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём. В результате происходит сдвиг рамки считывания при транскрипции мРНК. Сдвиг рамки считывания меняет всю программу синтеза полипептидной цепи и, как правило, приводит к образованию нефункциональных белков, которые быстро деградируют в клетках.

**Сериновые протеазы** (сериновые эндопептидазы, КФ 3.4.21) – группа ферментов, катализирующих процесс деградации (протеолиз) белков на составляющие их молекулы  $\alpha$ -аминокислот посредством гидролиза пептидной связи. Основное отличие от других протеаз – наличие в своем активном центре аминокислоты серина.

**Сигнальный пептид** (сигнальная последовательность, лидерный пептид) – N-концевой участок белковой молекулы (от 3 до 60 аминокислот), обеспечивающий котрансляционный или посттрансляционный транспорт белка через мембрану в соответствующую органеллу (ядро, митохондрия, эндоплазматический ретикулум, хлоропласт, апопласт или пероксисома). После доставки белка в органеллу сигнальный пептид может отщепляться под действием специфической сигнальной протеазы.

**Сигнальный путь** – последовательность молекул, посредством которых информация от клеточного рецептора передается внутри клетки. Сигнал передается от молекулы к молекуле в строго определенном порядке, что и позволяет говорить о сигнальном пути. Большинство сигнальных путей активируются

в ответ на внешние по отношению к клетке сигналы, такие как нейротрансмиттеры, гормоны и ростовые факторы.

**Симптом «матового стекла»** – неспецифический радиологический симптом, отражающий различные патологические изменения в легочной ткани на уровне альвеол. Визуализируется при компьютерной томографии как туманное, матовое снижение прозрачности легочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне. Может быть обусловлен частичным снижением воздушности легочных альвеол (транссудативной, экссудативной или иной природы), их частичным спаданием (гиповентиляцией) или утолщением их стенок.

**Синдром мультисистемного воспаления у детей и подростков** – поражающий одновременно несколько систем организма воспалительный процесс, вызывающий у детей высокую температуру (38.5°C и выше), пониженное давление, кислородную недостаточность и в некоторых случаях отказ органов, что сближает его по клиническим проявлениям с синдромом Кавасаки. Предполагается, что синдром может являться осложнением от заражения SARS-CoV-2.

**Синдрома Гийена-Барре (СГБ, острый полирадикулоневрит)** – острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами.

**Синергия** (греч. συνεργία «сотрудничество, содействие, помощь, соучастие, сообщничество» от др.-греч. σύν «вместе» + ἔργον «дело, труд, работа, (воз)действие») – усиливающий эффект взаимодействия двух или более факторов, характеризующийся тем, что совместное действие этих факторов существенно превосходит простую сумму действий каждого из указанных факторов, эмерджентность.

**Синцитий** – тип ткани у животных, растений и грибов с неполным разграничением клеток, при котором обособленные участки цитоплазмы с ядрами связаны между собой цитоплазматическими мостиками. Примерами синцития является зародышевая соединительная ткань – мезенхима; участки синцития в тех участках плаценты, где начинается взаимодействие матери и плода.

**Сосудистое сплетение желудочков мозга** (син.: хороидное сплетение, хороидное сплетение, ворсинчатое сплетение, сосудисто-эпителиальное сплетение) – ворсинчатое образование в желудочках головного мозга позвоночных, вырабатывающее цереброспинальную жидкость. Сосудистое сплетение является производным мягкой мозговой оболочки, содержит большое количество кровеносных сосудов и чувствительных нервных окончаний. Сосудистое сплетение присутствует во всех частях желудочковой системы мозга, за исключением водопровода среднего мозга, а также затылочного и лобного рогов боковых желудочков.

**Спаренные основания** – пара двух азотистых оснований нуклеотидов на комплементарных цепочках нуклеиновых кислот (противоположных ДНК или

одинаковых РНК), соединенная с помощью водородных связей. Как единицы измерения название обычно сокращается до «bp» (от англ. *base pair*). В русскоязычной литературе иногда также используется сокращение п.н. – пара нуклеотидов. Кроме того, применяются производные единицы: т.п.о. (т.п.н.; kilobase, kb) – тысяча пар оснований.

**Сплит-вирионная вакцина** (*split* – расщеплять) – выделенные вирусы (вирионы) гриппа очищают, а затем разрушают каким-нибудь химическим веществом (например, диэтиловым эфиром). Такая вакцина содержит все вирусные белки: гемагглютинин, нейраминидазу и белки нуклеопротеида вируса. За счет дополнительной очистки в такой вакцине еще меньше токсичных субстанций, в т. ч. липидов, по сравнению с любой цельновирионной вакциной. Следовательно, она значительно менее реактогенная, при этом сплит-вакцина сохраняет максимальную иммуногенность. Типичным представителем сплит-вакцин является французский «Ваксигрип». Наличие в вакцине внутренних антигенов вируса (нуклеокапсида и матриксного белка), по мнению создателей вакцины «Ваксигрип», защищает не только от ежегодных вариантов вируса гриппа, но частично и от всех возможных разновидностей вируса, поскольку внутренние антигены менее подвержены мутациям.

**Средняя инфекционная доза тканевой культуры** (*median tissue culture infectious dose, TCID<sub>50</sub>*) – клетки ткани-хозяина культивируют на титровальном планшете с лунками, а затем в лунки добавляют различные разведения тестируемой вирусной жидкости. После инкубации наблюдают процент инфицированных лунок для каждого разведения, и результаты используют для расчета значения TCID<sub>50</sub>.

**Субарахноидальное (подпаутинное) пространство** (лат. *cavum subarachnoidale*) – полость между мягкой и паутинной мозговыми оболочками головного и спинного мозга, заполненная спинномозговой жидкостью (ликвором).

**Т-клеточный ответ** – иммунный ответ клеточного типа базируется на активности Т-лимфоцитов. Деструкцию и элиминацию чужеродного антигена осуществляют цитотоксические лимфоциты и активированные иммунной системой лейкоциты воспалительной реакции.

**Транскрипт** – молекула РНК, образующаяся в результате транскрипции (экспрессии соответствующего гена или участка ДНК).

**Транскриптом** (англ. *transcriptome*) – совокупность всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток, включая мРНК и некодирующие РНК. Понятие «транскриптом» может обозначать полный набор транскриптов в данном организме или специфический набор транскриптов (молекул РНК), представленный в клетках определённого типа. В отличие от генома, который, как правило, одинаков для всех клеток одной линии, транскриптом может сильно меняться в зависимости от условий окружающей среды.

**Транскриптомные технологии** (англ. *transcriptomics technologies*) – ме-

тоды, разработанные для изучения транскриптома (то есть совокупности всех РНК-транскриптов) организма. В состав транскриптома входят все транскрипты, которые присутствовали в клетке на момент выделения РНК[en]. Исследуя транскриптом, можно установить, какие клеточные процессы были активны в тот или иной момент времени.

**Транскрипционный фактор NF-κB** (ядерный фактор «каппа-би»; англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB*) – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF-κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака.

**Транскрипция** (от лат. *transcriptio* «переписывание») – происходящий во всех живых клетках процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы; перенос генетической информации с ДНК на РНК. Транскрипция катализируется ферментом ДНК-зависимой РНК-полимеразой. РНК-полимераза движется по молекуле ДНК в направлении 3'– 5'.

**Трансляция** – осуществляемый рибосомой процесс синтеза белка из аминокислот на матрице информационной (матричной) РНК (иРНК, мРНК); реализация генетической информации.

**Тромбовоспаление** (*thromboinflammation*) – неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление, представляющие собой независимые, но тесно связанные и амплифицирующие друг друга патологические процессы. Признаки тромбовоспаления – инфильтраты мононуклеарных клеток вокруг мелких тромбированных сосудов и нейтрофилов внутри фибриновых тромбов. Капиллярный тромботический компонент богат воспалительными клетками, включая лимфоциты, макрофаги и NET.

**Тромбоциты** (устаревшее название – кровяные пластинки) – небольшие (2–9 мкм) безъядерные плоские бесцветные форменные элементы крови, образующиеся из мегакариоцитов. Тромбоциты выполняют две основные функции: формирование тромбоцитного агрегата, первичной пробки, закрывающей место повреждения сосуда; предоставление своей поверхности для ускорения ключевых реакций плазменного свёртывания. Также они играют важнейшую роль в заживлении и регенерации повреждённых тканей, выделяя из себя в повреждённые ткани факторы роста, которые стимулируют деление и рост клеток.

**Трофозоит** (англ. *Trophozoite*) – вегетативная метаболически активная форма амебы.

**Фактор свёртывания крови III** (син: тканевой тромбопластин, тканевой фактор) – состоит из белка апопротеина III и комплекса фосфолипидов. Его экспрессируют клетки практически всех тканей организма, за исключением эндотелия и клеток крови. При повреждении эндотелия плазма крови вступает в контакт с клетками, несущими тканевый фактор. Тканевой тромбопластин

активирует внешнюю систему свёртывания крови, которая запускается в ответ на повреждение кровеносного сосуда. Взаимодействие тканевого тромбопластина с активированным фактором свёртывания крови VII приводит к образованию комплекса, который активирует фактор свёртывания крови X, который в свою очередь вызывает образование тромбина из протромбина.

**Фактор фон Виллебранда** (англ. von Willebrand factor, VWF) – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе, а именно обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда, связываясь с другими белками, прежде всего фактором свёртывания крови VIII. Постоянно производится в виде ультра-крупных мультимеров клетками эндотелия (в тельцах Вайбеля–Паладе), мегакариоцитами ( $\alpha$ -гранулы тромбоцитов) и субэндотелиальной соединительной тканью.

**Фиброз** – патологический процесс, характеризующийся ускоренным процессом выработки коллагена и разрастанием соединительных тканей в любых органах тела вследствие воспалительного процесса.

**Филогенетическое дерево** (эволюционное дерево, дерево жизни) – дерево, отражающее эволюционные взаимосвязи между различными видами или другими сущностями, имеющими общего предка.

**Фурин** (син. англ. *Paired basic Amino acid Cleaving Enzyme* – «фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот», PACE) – представляет собой мембраносвязанную кальций-зависимую субтилизин-подобную протеазу, основным местом действия которой является сеть транс-Гольджи (TGN), хотя также было продемонстрировано циклическое движение фурина между TGN и плазматической мембраной через экзоцитарные и эндоцитарные пути. Фурин по структуре напоминает бактериальный протеолитический фермент субтилизин. Накапливается в аппарате Гольджи, где его функцией является расщепление других белков, при этом они превращаются в зрелые/активные формы. Расщепление типично происходит в том месте белка субстрата, где у него имеется следующая последовательность основных аминокислот: Арг-Х-(Арг/Лиз)-Арг. Помимо обработки клеточных белков-предшественников, фурин также участвует в активации ряда токсинов микроорганизмов и вирусов. В частности, расщепление фурином либо фуриноподобными протеазами необходимо для созревания оболочечных белков таких вирусов, как ВИЧ, вирус гриппа, папилломавирус и вирус Денге. Из бактериальных возбудителей фурин играет важную роль в превращении экзотоксинов сибирской язвы и *Pseudomonas* – этот фермент необходим для их расщепления при попадании в клетку, только после этого токсины становятся активными. Фермент также секретируется клетками в активной растворимой форме, которая продуцируется путем саморасщепления в TGN.

**Цинковый палец** (англ. *zinc finger*) – небольшой структурный мотив белка, стабилизированный одним или двумя ионами цинка, связанными коор-



динационными связями с аминокислотными остатками в составе белка. Как правило, цинковый палец включает около 20 аминокислот, ион цинка связывает 2 гистидина и 2 цистеина. Цинковые пальцы являются белковыми модулями, взаимодействующими с ДНК, РНК, другими белками или небольшими молекулами. Основными группами белков с цинковыми пальцами являются ДНК-связывающие факторы транскрипции, а также искусственные ферменты рестрикции, получаемые слиянием ДНК-связывающего домена цинкового пальца с ДНК-разрезающим доменом нуклеазы.

**Цитокины** – это небольшие белки (например, IL-6, IL8, IL-10, TNF- $\alpha$ ), с молекулярной массой не более 30 кД, высвобождаемые клеткой для отправки сигналов через рецепторы соседней клетки для последующих действий (например выработки иммунных клеток). Это важное средство для самозащиты от любой инфекции.

**Шаперон** (англ. *chaperones*) – класс белка, главная функция которого состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белка, а также образование и диссоциация белковых комплексов.

**Эзоны** (от англ. *ex(pressi)on* – выражение) – первичные генетические единицы, рекомбинация которых приводит к возникновению в ходе эволюции новых генов и, соответственно, новых белков.

**Экзосомы** – наноразмерные внеклеточные везикулы, секретируемые клетками и поглощаемые их соседями.

**Экспрессия гена** – реализация генетической информации, закодированной в последовательности нуклеотидов молекулы ДНК.

**Эндотелий** – однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей, отделяющий кровоток от более глубоких слоев сосудистой стенки. Это непрерывный монослой эпителиальных клеток, формирующих ткань, масса которой составляет у человека 1,5–2,0 кг. Эндотелий – активный эндокринный орган, самый большой в теле, диффузно рассеянный по всем тканям. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Реагирует на механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и ответное напряжение, создаваемое мышечным слоем сосуда. Чувствителен к химическим и анатомическим повреждениям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии (прилипанию) циркулирующих клеток, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов.

**Эпидемия** (греч. «распространенный в народе») – прогрессирующее распространение инфекционного заболевания среди людей, значительно превышающее обычно регистрируемый на данной территории уровень заболевае-

мости и способное стать причиной чрезвычайной ситуации. В обиходе универсальным эпидемиологическим порогом считается заболевание 5% жителей территории или иногда 5% какой-либо социальной группы. Однако многие медицинские ведомства рассчитывают собственные эпидемические пороги для обычных заболеваний, исходя из среднестатистического уровня этого заболевания в течение многих лет. Необычайно сильные эпидемии называют *пандемией* (от греч. πανδημία «весь народ»). Согласно критериям ВОЗ, пандемия – распространение нового заболевания в мировых масштабах.

**Эпизоотия** – широкое распространение инфекционной болезни среди одного или многих видов животных на значительной территории, значительно превышающее уровень заболеваемости, обычно регистрируемый на данной территории.

**Эпистаз** – тип взаимодействия генов, при котором проявление одного гена находится под влиянием другого гена (генов), неаллельного ему. Ген, подавляющий фенотипические проявления другого, называется *эпистатическим* (ингибитором, супрессором); ген, чья активность изменена или подавлена, называется *гипостатическим*.



## Список литературы

- Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Винокуров И.А. Архитектоника, нормальная и патологическая физиология сосудистой стенки // «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия», 2014, т. 7(6). С. 59–63.
- Борисевич С.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н. Пандемия COVID-19: анализ возможных сценариев развития эпидемии заболевания в России // «Вестник войск РХБ защиты», 2020, т. 4, № 2. С. 116–130. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-2-116-130>
- Бушманова Г.М., Зорина И.Г., Терлецкий А.В., Ахмерова Л.Т. «Новый» клинический феномен XX–XXI веков – первично-хронический септический эндокардит как аргумент против диагноза «ревматизм» // «Терапия», 2020, т. 2. С. 34–45. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.34-45>
- Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология. Учебник для высшей школы. М.: «Академкнига», 2005. 408 с.
- Горбунова А.С. Грипп // Т. 8: Вирусные болезни и риккетсиозы / Ред. коллегия: действ. чл. АМН СССР проф. В.М. Жданов (ред.) и др. – 1966. С. 13–60. Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. В 10 т. / [Ред. коллегия: действ. чл. АМН СССР проф. Н.Н. Жуков-Вережников (отв. ред.) и др.]. М.: Медгиз, 1962–1968.
- Заболотный Д.К. Пустулезная форма чумы // «Русский архив патологии». 1899. Т. VIII. С. 239–242.
- Зайчук Т.А., Нечипуренко Ю.Д., Аджубей А.А., Оникиенко С.Б. и др. Проблемы создания вакцин против бетакоронавирусов: антителозависимое усиление инфекции и вирус сендай как возможный вакцинный вектор // «Молекулярная биология», 2020, т. 54, № 6. С. 922–938. <https://dx.doi.org/10.31857/S0026898420060154>
- Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз // «Архив внутренней медицины», 2018. т. 8(3). С. 165–175. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175>
- Медуницын Н.В. Вакцинология. Изд. 3-е, переработанное и дополненное. М.: «Триада-Х», 2010. 512 с.
- Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Оценка потенциальной опасности коронавирусов животных как патогенов человека // «Вестник войск РХБ защиты», 2021, т. 5, № 1. С. 42–53. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-1-42-53>
- Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М.: «Вузовская книга», 2000. 375 с.

- Супотницкий М.В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций // «Вестник войск РХБ защиты», 2020а. Т. 4. № 1. С. 32–65. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>
- Супотницкий М.В. Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии // «Вестник войск РХБ защиты», 2020, Т. 4. № 3. С. 338–373. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373>
- Супотницкий М.В. Слепые пятна вакцинологии. М.: «Русская панорама», 2016. 240 с.
- Супотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемиических и пандемических процессов. М.: «Вузовская книга», 2009. 398 с.
- Фракасторо Дж. О контагии и контагиозных болезнях и лечении. В 3 кн. / Под ред. акад. К. М. Быкова М.: Изд-во АН СССР, 1954. 324 с.
- 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. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-NOI-1412>
- Achar A., Ghosh H. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance // Cells. 2020 V. 9(11). 2360. <https://doi.org/10.3390/cells9112360>
- Ahmed S.S., Volkmath W., Duca J. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2 // Sci. Transl. Med. 2015. V. 7 (294). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2354>
- Akashi H., Inaba Y., Miura Y. et al. Propagation of the Kakegawa strain of bovine coronavirus in suckling mice, rats and hamsters // Arch. Virol. 1981. V. 67. P. 367–370. <https://doi.org/10.1007/BF01314841>
- Alm E., Broberg E.K., Connor T. et al. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region // Euro. Surveill. 2020. V. 25. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001410>
- Alon R., Sportiello M., Kozlovski S. et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: Lessons from influenza for COVID-19 // Nat. Rev. Immunol. 2021. V. 21. P. 49–64. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00470-2>
- Alpert T., Brito A.F., Lasek-Nesselquist E. et al. Early introductions and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States // Cell. 2021. Apr 3. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.061
- Alteri C., Cento V., Piralla A. et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 reveals multiple lineages and early spread of SARS-CoV-2 infections in Lombardy, Italy // Nature Communications. 2021. V. 12, 434. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20688-x>

- Althaus K., Marini I., Zlamal J. et al.* Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection // *Bood*. 2021. V. 137(8). P. 1061–1071. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008762>
- Anastassopoulou C., Gkizarioti Z., Patrinos G.P., Tsakris A.* Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity // *Hum. Genomics*. 2020. V. 14(1). P. 40. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00290-4>
- Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I. et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2 // *Nature medicine*. 2020. V. 26(4). P. 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Anderson E.M., Goodwin E.C., Verma A. et al.* Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection // *Cell*. 2021. V. 184(7). P. 1858–1864. e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.010>
- Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M. et al.* COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis // *J. Med. Virol.* 2020. 1–5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25719>
- Angeli F., Spanevello A., Reboldi G. et al.* SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows // *European Journal of Internal Medicine*. 2021. V. 88. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.019>
- Annan A., Baldwin H., Corman V.M. et al.* Human Betacoronavirus 2c EMC/2012 – related Viruses in Bats, Ghana and Europe // *Emerging Infectious Diseases*. 2013. V. 19. №3. P. 2456–2459.
- Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J.* Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // *J. Virol.* 2000. V. 74. P. 8913–8921. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>
- Arvin A.M., Fink K., Schmid M.A.* A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 // *Nature*. 2020. V. 584. P. 353–363. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>
- Avanzato V., Matson J., Seifert S.N. et al.* Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer // *Cell*. 2020. V. 183, Is. 7. P. 1901–1912. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>
- Aydillo T., Rombauts A., Stadlbaue D. et al.* Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients // *Nature Communications*. 2021. V. 12. 3781. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23977-1>
- Azad G.* The molecular assessment of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Phosphoprotein variants among Indian isolates // *Heliyon*. 2021. V. 7(2). e06167. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06167>
- Baang Ji., Smith C., Mirabelli C. et al.* Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient // *The Journal of Infectious Diseases*. 2021. V. 223, Is. 1. P. 23–27. <https://doi.org/10.1093/>

infdis/jiaa666

- Bai Y., Yao L., Wei T. et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 // *JAMA*. 2020. 32083643. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig A.M.* Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19 // *ACS Chem Neurosci*. 2020. V. 11(16). P. 2416–2421. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00349>
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H.* Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem. Neurosci*. 2020, V. 11. P. 995–998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
- Bansal A.K. Mactutus C.F., Nath A. et al.* Neurotoxicity of HIV-1 proteins gp120 and Tat in the rat striatum // *Brain. Res*. 2000. V. 879(1–2). P. 42–49. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02725-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02725-6)
- Banu S., Jolly B., Mukherjee P. et al.* A Distinct Phylogenetic Cluster of Indian Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates // *Open Forum Infect Dis*. 2020. V. 7(11): ofaa434. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa434>
- Baric R.S.* Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant // *N. Engl. J. Med*. 2020. V. 383. P. 2684–2686. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2032888>
- Basavaraju S.V., Patton M.E., Grimm K. et al.* Serologic Testing of US Blood Donations to Identify Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)–Reactive Antibodies: Decemb. 2019–January 2020 // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. V. 72(12). P. e1004–e1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1785>
- Basta G.* Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question // *EBio-Medicine*. 2021. V. 64. 103215. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103215>
- Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. 2020. V. 370, Is. 6515., eabd4585. <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
- Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K. et al.* Real estimates of mortality following COVID-19 infection // *Lancet Infect Dis*. 2020. V. 20. 773. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
- Becker M.M., Graham R.L., Donaldson F., Baric R. et al.* Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. V. 105(50). P. 19944–19949. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808116105>
- Becker R.C.* COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J. Thromb Thrombolysis*. 2020. V. 50(1). P. 54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
- Behloul N., Baha S., Shi R., Meng J.* Role of the GTNGTKR motif in the N-terminal receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein // *Virus Res*. 2020. V. 286: 198058. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198058>

- Belshaw R., Watson J., Katzourakis A. et al.* Rate of recombinational deletion among human endogenous retroviruses // *J. Virol.* 2007. V. 81(17). P. 9437–9442. <https://doi.org/10.1128/JVI.02216-06>
- Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V.* *Yersinia pestis* resists predation by *Acanthamoeba castellanii* and exhibits prolonged intracellular survival // *Appl. Environ. Microbiol.* 2017. V. 83, Issue 13. P. e00593-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00593-17>
- Benvenega S., Guarneri F.* Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016. V. 17(4). P. 485–498. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9363-2>
- Bernstein K.E., Ong F., Blackwell W-L. et al.* Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme // *Pharmacol. Rev.* 2013. V. 65(1). P. 1–46. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006809>
- Berry D.M., Cruicktank J.G., Chu H.P., Dells R.H.J.* The structure of infectious bronchitis virus // *Virology.* 1964. V. 23. P. 403–408.
- Bhaskaran K., Rentsch C.T., MacKenna B. et al.* HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform // *Lancet HIV.* 2020. V. 8(1). e24–e32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30305-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30305-2)
- Biscetti F., Rando M.M., Nardella E. et al.* Cardiovascular Disease and SARS-CoV-2: the Role of Host Immune Response Versus Direct Viral Injury // *Int J Mol Sci.* 2020 V. 21(21). 8141. <https://doi.org/10.3390/ijms21218141>
- Blangiardo M., Cameletti M., Pirani M. et al.* Estimating weekly excess mortality at sub-national level in Italy during the COVID-19 pandemic // *PLOS.* 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240286>
- Blazquez S., Zimmer C., Guigon G. et al.* Human tumor necrosis factor is a chemoattractant for the parasite *Entamoeba histolytica* // *Infect. Immun.* 2006. V. 74, №2. P. 1407–1411.
- Bolles M., Deming D., Long K. et al.* A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge // *J. Virol.* 2011. V. 85. P. 12201–12215. <https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11>
- Boulle A., Davies M-A., Hussey H.* Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa // *Clin. Infect. Dis.* 2020. ciaa1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
- Bournazos S., Gupta A., Ravetch J.* The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00410-0>
- Brown E.L.* Original Antigenic Sin: the Downside of Immunological Memory

- and Implications for COVID-19 // *ASM Journals*. 2021. V. 6(2). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00056-21>
- Buckley R.* Primary immunodeficiency diseases // In: Bennett JC, Plum F, editors. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996. P. 1401–1408.
- Bushmanova G.M., Supotnitskiy M.V., Churin B.V.* Primary chronic septic endocarditis as an alternative to acute rheumatic fever – the obligate component of the multicomponent noncyclic pandemic of the 21<sup>st</sup> Century // *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2020. V. 7(3). P. 242–248. <https://dx.doi.org/10.17352/2455-2976.000146>
- Bushmanova G.M., Supotnitskiy M.V.* The COVID-19 pandemic is one of the components of the multicomponent pandemic of the 21st century // *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2020. V. 7(2). P. 195–200. <https://orcid.org/0000-0002-5012-5608>
- Butler N., Pewe L., Trandem K., Perlman S.* Murine encephalitis caused by HCoV-OC43, a human coronavirus with broad species specificity, is partly immune-mediated // *Virology*. 2006. V. 347. P. 410–421. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.11.044>
- Butowt R., Bilinska K.* SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection // *ACS Chem Neurosci*. 2020. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>
- Buzhdygana T.P., DeOrec B.J., Baldwin-Leclair A. et al.* The SARS-CoV-2 Spike Protein Alters Barrier Function in 2D Static and 3D Microfluidic in vitro Models of the Human Blood-Brain Barrier // *Neurobiology of Disease*. 2020. V. 146. 105131. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>
- Carraturo F., Giudice C., Morelli M. et al.* Persistence of SARS-CoV-2 in the environment and COVID-19 transmission risk from environmental matrices and surfaces // *Environ. Pollut.* 2020. V. 265: 115010. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115010
- Carter M.J., Fish M., Jennings A. et al.* Immunophenotypes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection // *Nature Medicine*. 2020. V. 26(11). P. 1701–1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
- Casanova L., Rutala W.A., Weber D.J., Sobsey M.D.* Survival of surrogate coronaviruses in water // *Water Res.* 2009. V. 43, №7. P. 1893–1898. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.02.002>
- Cateau E., Delafont V., Hechard Y., Rodier M.Y.* Free-living amoebae: what part do they play in healthcare-associated infections? // *J. Hospital Infection*. 2014. V. 83. P. 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.05.001>
- Cavanagh D., Mawditt K., Adzharet A. et al.* Does IBV change slowly despite the capacity of the spike protein to vary greatly? // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. V. 440. P. 729–734. DOI: 10.1007/978-1-4615-5331-1\_94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9782351/>
- Chambers R.C., Scotton C.J.* Coagulation cascade proteinases in lung injury and



- fibrosis // Proc Am Thorac Soc. 2012. V. 9. P. 96–101. DOI: 10.1513/pats.201201-006AW <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802281/>
- Chan J., Lau S., To K.K.W. et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease // Clin. Microbiol. Rev. 2015. V. 28(2): P. 465–522. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
- Chan K.H., Peiris J.S.M., Lam S.V. et al.* The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus // Adv. Virol. 2011. Published online 2011/ Oct 1. <https://doi.org/10.1155/2011/734690>
- Chau N., Thanh L.V., Dung N. et al.* OUCRU COVID-19 research group. The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection // Clin. Infect. Dis. 2020. 32497212. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711>
- Chavarria-Miró G., Anfruns-Estrada E., Guix S. et al.* Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases // medRxiv preprint. 2020. June 13. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20129627>
- 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 // [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen Yu., Liu O., Guo D.* Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. 2020. 22 January. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chen Z. Zhang L., Qin Ch. et al.* Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the spike glycoprotein of severe acute respiratory syndrome coronavirus induces protective neutralizing antibodies primarily targeting the receptor binding region // J. Virol. 2005. V. 79(5). P. 2678–2688. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.5.2678-2688.2005>
- Cheng H., Wang Y., Wang G-Q.* Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19 // J. Med. Virol. 2020. V. 92(7). P. 726–730. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
- Cheng J., Zhao Y., Xu G. et al.* The S2 Subunit of QX-type Infectious Bronchitis Coronavirus Spike Protein Is an Essential Determinant of Neurotropism // Viruses. 2019. V. 11(10). 972. <https://doi.org/10.3390/v11100972>
- Cheng S.K., Tsang J.S., Ku K.H. et al.* Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome. (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases // Br. J. Psychiatry. 2004. V. 184. P. 359–360. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.359>
- Chigr F., Merzouki M., Najimi M.* Comment on «The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients» // J. Med. Virol. 2020. V. 92(7). P. 703-704. <https://doi.org/10.1002/jmv.25960>
- Choi B., Qiu X., Solomon I.H. et al.* Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host // N. Engl. J. Med. 2020. V. 383. P. 2291–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>

- Chu H., Fuk-Woo Chan J., Wang Y. et al.* Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71, Is. 6, P. 1400–1409. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
- Classen J.B.* Review of COVID-19 Vaccines and the Risk of Chronic Adverse Events Including Neurological Degeneration // *J. Med. – Clin. Res. & Rev.* 2021. V. 5(4). P. 1–7. <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/WhctKKWxRBSsHxMRSvSmCBtmPqWVXqnXXlPsfwgcRqbKkPGCsKnnSJFkwzrwCjVMWzPdHNB?projector=1&messagePartId=0.1>
- Clay C., Donart N., Fomukong N. et al.* Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge // *J. Virol.* 2012. V. 86(8). P. 4234–4244. <https://doi.org/10.1128/JVI.06791-11>
- Combs S.* She discovered coronaviruses decades ago—but got little recognition. Scientific pioneer June Almeida is finally being acknowledged for virology breakthroughs she made a half century ago // *Natl. Geogr.* 2020; (Published online April 17, 2020). [www.nationalgeographic.com](http://www.nationalgeographic.com)
- Cooper E.L.* Comparative Immunology // *Current Pharmaceutical Design.* 2002. V. 8. P. 99–110. <https://doi.org/10.1093/icb/25.3.649>
- Corman V.M., Kallies R., Philipps H. et al.* Characterization of a novel betacoronavirus related to middle East respiratory syndrome coronavirus in European hedgehogs // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 717–724. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01600-13>
- Coutard B., Valle C., Lamballerie X. et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // *Antiviral Res.* 2020. V. 176. P. 104742. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y. et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function // *Nature.* 2002. V. 417. P. 822–828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>
- Cui J., Li F., Shi Zheng-Li.* Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // *Nature Reviews. Microbiology.* 2019. V. 17. P. 181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9 <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
- Dang M., Li Y., Song J.* ATP biphasically modulates LLPS of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and specifically binds its RNA-binding domain // *Biochem Biophys Res Commun.* 2021. V. 541. P. 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.01.018>
- Das J., Sengupta A., Choudhury P.P., Royd S.* Characterizing genomic variants and mutations in SARS-CoV-2 proteins from Indian isolates // *Gene Rep.* 2021. 101044. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101044>
- Datta P.K., Liu F., Fischer F. et al.* SARS-CoV-2 pandemic and research gaps:

- Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy // *Theranostics*. 2020. V. 10(16). P. 7448–7464. <https://doi.org/10.7150/thno.48076>
- de Haan C., Li Z., Lintelo E. et al.* Murine Coronavirus with an Extended Host Range Uses Heparan Sulfate as an Entry Receptor // *J. of Virol.* 2005. V. 79(22). P. 14451–14456. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14451-14456.2005>
- Decock M., Stanga S., Octave J.-N. et al.* Glycines from the APP GXXXG/GXXXXA Trans- membrane Motifs Promote Formation of Path Oligomers in Cells // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016. V. 8. 107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00107>
- Deming D., Sheahan T., Heise M.* Correction: Vaccine Efficacy in Senescent Mice Challenged with Recombinant SARS-CoV Bearing Epidemic and Zoonotic Spike Variants // *PLOS Medicine*. 2007. V. 4(2). e80. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040080>
- Deng X., Garcia-Knight M.A., Khalid M.M. et al.* Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant // *Cell*. 2021. V. 184, 3426–3437. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.025> PMID:33991487
- Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // *Viruses*. 2019. V. 12(1). 14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Devaux Ch., Rolain J.-M., Raoult D. et al.* ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. V. 53(3). P. 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
- Dispinseri S., Secchi M., Pirillo M.F. et al.* Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. 2670. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22958-8>
- Dittmayer C., Meinhardt J, Radbruch H. et al.* Why misinterpretation of electron micrographs in SARS-CoV-2-infected tissue goes viral // *Lancet*. 2020. V. 396(10260). e64–e65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32079-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32079-1)
- Dixon D.L., Van Tassell B.W., Vecchié A. et al.* Cardiovascular Considerations in Treating Patients with Coronavirus [COVID-19] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020. V. 75. P. 359–367. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000836>
- Donnelly C.A., Malik M.R., Elkholly A. et al.* Worldwide Reduction in MERS Cases and Deaths since 2016 // *Emerg. Infect. Dis.* 2019. V. 25. P. 1758–1760. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2509.190143>
- Dorp L., Acman M., Richard D. et al.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infection, genetics and evolution // *Infect. Genet. Evol.* 2020. V. 83. 104351. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>
- Drexler J.F., Corman V.M., Drosten C.* Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS // *Antiviral Research*. 2014. V. 101.

- P. 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.10.013>
- Duru K., Farrow S., Wang J.M. et al.* Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in african-Americans with hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1994. V. 7(8). P. 759–762. <https://doi.org/10.1093/ajh/7.8.759>
- Eckert D.M., Kim P.S.* Mechanisms of Viral Membrane Fusion and Its Inhibition // *Annual Review of Biochemistry.* 2001. V. 70. P. 777–810. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.777>
- Edara V-V., Lai L., Sahoo M.K. et al.* Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant // Version 1. bioRxiv. Preprint. 2021 May 10. <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>
- Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al.* COVID-19 and Autoimmunity. // *Autoimmunity. Reviews.* 2020. V. 19(8). 102597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/>
- Eroshenko N., Gill T., Keaveney M.K. et al.* Implications of Antibody-dependent Enhancement of Infection for SARS-CoV-2 Countermeasures // *Nature Biotechnology.* 2020. V. 38(7). P. 789–791. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0577-1>
- Evans N.* «Lung Time No See»: SARS-Cov-2 Spike Protein Changes Genetic Expression in Human Primary Bronchial Epithelial Cells After Recovery // *Experimental Biology (EB).* 2021. Session: Microbe/Parasite-Host Interactions Spotlight Session. 2021. April 30. R3097. (см. [https://www.eventscribe.net/2021/EB2021/index.asp?presTarget=1640424\\$](https://www.eventscribe.net/2021/EB2021/index.asp?presTarget=1640424$); дата обращения 01.05.2021)
- Fan Y., Zhao K., Shi Z.-L., Zhou P.* Bat Coronaviruses in China // *Viruses.* 2019. V. 11. 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>
- Fehrenbach H.* Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited // *Respir. Res.* 2001. V. 2, № 1. P. 33–46. <https://doi.org/10.1186/rr36>.
- Ferrando S.J., Klepacz L., Lynch S. et al.* COVID-19 psychosis: a potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response? // *Psychosomatics.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.012>.
- Flipse J., Wilschut J., Smit J.M.* Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in humans // *Traffic.* 2013. V. 14. P. 25–35. <https://doi.org/10.1111/tra.12012>
- Folkins M.A., Dey R., Ashbolt N.J.* Interactions between Human Reovirus and Free-Living Amoebae: Implications for Enteric Virus Disinfection and Aquatic Persistence // *Environ. Sci. Technol.* 2020. V. 54(16). P. 10201–10206. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c02896>
- Follis K.E., York J., Nunberg J.H.* Furin cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein enhances cell–cell fusion but does not affect virion entry // *Virology.* 2006. V. 350(2). P. 358–369. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.02.003>

- Francis T.* Influenza: the new acquaintance // *Ann Intern Med.* 1953 V. 39(2). P. 203–221. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-39-2-203>
- Fung S., Liu L.H.* Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction // *Annu. Rev. Microbiol.* 2019. V. 73. P. 529–557. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
- Gadlage M.J., Graham R.L., Denison M.R.* Murine Coronaviruses Encoding nsp2 at Different Genomic Loci Have Altered Replication, Protein Expression, and Localization // *J. Virol.* 2008 V. 82. P. 11964–11969. <https://doi.org/10.1128/JVI.01126-07>
- Gandhi M., Yokoe D.S., Havlir D.V.* Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020 V. 382. P. 2158–2160. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>
- Gao W., Tamin A., Soloff A. et al.* Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys // *Lancet.* 2003. V. 362(9399). P. 1895–1896. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14962-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14962-8)
- Garcia L.F.* Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 // *Front Immunol.* 2020. V. 11: 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
- Ge X.-Y., Wang N., Zhang W. et al.* Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft // *Virologica Sinica.* 2016. V. 31, № 1. P. 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
- Geldenhuys M., Mortlock M., Weyer J. et al.* A metagenomic viral discovery approach identifies potential zoonotic and novel mammalian viruses in Neoromicia bats within South Africa // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 3. e0194527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194527>
- Ghai R.R., Carpenter A., Liew A.Y. et al.* Animal Reservoirs and Hosts for Emerging Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses // *Emerging Infectious Diseases.* 2021. V. 27, № 4. P. 1015–1022. <https://doi.org/10.3201/eid2704.203945>
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 // *Circ. Res.* 2020. V. 126(10). P. 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
- Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P.* Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *J. Clin. Virol.* 2020. V. 127. 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
- Giudicessi G.R., Roden D.M., Wilde A.A.M., Ackerman M.J.* Genetic susceptibility for COVID-19-associated sudden cardiac death in African Americans // *Heart Rhythm.* 2020. V. 9. P. 1487–1492. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.045>
- Godeke G.-J., de Haan C.A.M., Rossen J.W.A. et al.* Assembly of spikes into coronavirus particles is mediated by the carboxy-terminal domain of the spike protein // *J. Virol.* 1999. V. 74. P. 1566–1571. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.3.1566->

1571.2000

- Goyal A., Reeves D.B., Cardozo-Ojeda E.F. et al.* Wrong person, place and time: viral load and contact network structure predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events // medRxiv. Preprint posted online 7 August 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20169920>
- Goyal M., De Bruyne K., Belkum A.V., West B.* Different SARS-CoV-2 haplotypes associate with geographic origin and case fatality rates of COVID-19 patients Infection // Genetics and Evolution. 2021. V. 90. 104730. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104730>
- Gralinski L.E., Baric R.S.* Molecular pathology of emerging coronavirus infections // J. Pathol. 2015. V. 235. P. 185–195. <https://doi.org/10.1002/path.4454>
- Grobbelaar M., Venter Ch., Vlok M. et al.* SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19 // medRxiv. 2021. 03.05.21252960. <https://doi.org/10.1101/2021.03.05.21252960>
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382. P. 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 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. V. 302. P. 276–278. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
- Gubernatorova E.O., Gorshkova E.E., Polinova A.I., Drutskaya M.S.* IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. V. 53. P. 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Guruprasad L.* Human coronavirus spike protein-host receptor recognition // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2021. V. 161. P. 39–53. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.10.006>
- Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // Cardiovasc. Res. 2020. V. 116. P. 1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- Haidere M., Ratan Z., Nowroz S. et al.* COVID-19 Vaccine: Critical Questions with Complicated Answers // Biomol. Ther. (Seoul). 2021. V. 29(1). P. 1–10. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.178>
- Han F., Lin L., Warby S.C. et al.* Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China // Ann. Neurol. 2011. V. 70(3). P. 410–417. <https://doi.org/10.1002/ana.22587>
- Hansen T., Titze U., Kulamadayil-Heidenreich N. et al.* First case of postmortem study in a patient vaccinated against SARS-CoV-2 // Int. J. Infect. Dis. 2021. V. 107. P. 172–175. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.053>
- Hascup E.R., Kevin N.* Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? // GeroScience. 2020. V. 42(4). P. 1083–1087. <https://doi.org/10.1007/>

s11357-020-00207-y

- Hassanzadeh K., et al.* Considerations around the SARS-CoV-2 spike protein with particular attention to COVID-19 brain infection and neurological symptoms // *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 15, 2361–2369. July 6, 2020. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00373>
- Hawkes R.A.* Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls // *Australian Journal of Biology & Medical Science.* 1964. V. 43. P. 465–482. <https://doi.org/10.1038/icb.1964.44>
- Hawkes R.A., Lafferty K.J.* The enhancement of virus infectivity by antibody // *Virology.* 1967. V. 33. P. 250–261. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(67\)90144-4](https://doi.org/10.1016/0042-6822(67)90144-4)
- He X., Lau E., Wu P. et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. V. 26. P. 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hensley M.K., Bain W.G., Jacobs J et al.* Intractable Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Replication in a Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy Recipient: A Case Study // *Clin Infect Dis.* 2021. ciab072. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab072>
- Hocke A.C., Becher A., Knepper J. et al.* Emerging human middle East respiratory syndrome coronavirus causes widespread infection and alveolar damage in human lungs // *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* 2013. V. 188. P. 882–886. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0954LE>
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S.* A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells // *Mol. Cell.* 2020. V. 78(4). P. 779–784.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022 <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
- Hou Y., Zhao J., Martin W. et al.* New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis // *BMC Med.* 2020. V. 18. 216. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01673-z>
- Houser K.V., Broadbent A.J., Gretebeck L. et al.* Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody // *PLoS Pathog.* 2017. 13:e1006565. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565>
- Hsueh T-Y., Gibson K.E.* Interactions between Human Norovirus Surrogates and *Acanthamoeba* spp. // *Appl Environ Microbiol.* 2015. V. 81(12). P. 4005–4013. <https://doi.org/10.1128/AEM.00649-15>
- Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang L., Zhang X., Zhang X. et al.* Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a clus-

- ter of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study // *J. Infect.* 2020. V. 80. e1–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006>
- Hui K.P.Y., Cheung M-C., Perera R. et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures // *Lancet Respir. Med.* 2020 V. 8(7). P. 687–695. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
- Iwata-Yoshikawa N., Okamura T. Shimizu Y. et al. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection // *J. Virol.* 2019. V. 93(6). P. e01815– e01818. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
- Izzedine H., Jhaveri K.D., Perazella M.A. Genes, COVID-19 and phenotype // *Clin. Kidney. J.* 2021. V. 14(5). P. 1485–1487. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab044>
- Jacomy H., Talbot P. Susceptibility of murine CNS to OC43 infection // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001. V. 494. P. 101–107. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1325-4\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1325-4_16)
- Jarvis M.C. Aerosol Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications // *Front. Public. Health.* 2020. V. 8. 590041. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008762>
- Jaume M., Yip M.S., Cheung C.Y. et al. Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Antibodies Trigger Infection of Human Immune Cells via a pH- and Cysteine Protease-Independent FcR Pathway // *J. Virol.* 2011. V. 85, №20. P. 10582–10597. <https://doi.org/doi:10.1128/JVI.00671-11>
- Jewell B.L. Monitoring differences between the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and other lineages // *Lancet.* 2021. V. 6 (5). e267–e268. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00073-6)
- Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility // *Physiol. Rev.* 2020. V. 100. P. 1065–1075. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2020>
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Lammass D. et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection // *Nat. Genet.* 1999. V. 21. P. 370–378. <https://doi.org/10.1038/7701>
- Kai-Wang To E., Tak-Yin Tsang O., Leung W-S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* 2020. V. 20, Is. 5. P. 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents // *J. Hosp. Infect.* 2020. V. 104. P. 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Kandeel M., Ibrahim A., Fayez M., Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural



- and nonstructural genes // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92(6). P. 660–666. <https://doi.org/10.1002/jmv.25754>
- Kanduc D.* Homology, similarity, and identity in peptide epitope immunodefinition // *J. Pept. Sci.* 2012. V. 18. P. 487–494. <https://doi.org/10.1002/psc.2419>
- Kanduc D., Shoenfeld Y.* On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack // *Clin. Immunol.* 2020 V. 215. 108426. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108426>
- Karst M., Hollenhorst J., Achenbacha J.* Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Is there a link to methylenetetrahydrofolic acid reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? // *Med Hypotheses.* 2020. V. 144. 110234. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110234>
- Karthik K., Senthilkumar T M.A., Udhayavel S., Rajc G.D.* Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19 // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020. P. 1–6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1881111>
- Kaur S., Tripathi D.M., Yadav A.* The enigma of endothelium in COVID-19 // *Front Physiol.* 2020. V. 11. 989. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00989>
- Kemp S., Collier D., Gupta R.* SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature.* 2021. V. 592. P. 277–282. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y>
- Khailany R.A., Safdar M., Ozaslan, M.* Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 // *Gene Rep.* 2020. V. 19. 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
- Kim D., Lee J.Y., Yang J.S. et al.* The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome // *Cell.* 2020. V. 181(4). P. 914–921. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
- Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D. et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine // *Am. J. Epidemiol.* 1969. V. 89. P. 422–434. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>
- Kim J.H., Skountzou I., Compans R., Jacob J.* Original antigenic sin responses to influenza viruses // *J. Immunol.* 2009. V. 183. P. 3294–301. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900398>.
- Kissler S.M., Tedijanto C., Goldstein E. et al.* Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period // *Science.* 2020. V. 368. P. 860–868. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Klepfer S., Reed A.P., Martinez M. et al.* Cloning and expression of FECV spike gene in vaccinia virus. Immunization with FECV S causes early death after FIPV challenge // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995. V. 380. P. 235–241. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1899-0\\_38](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1899-0_38)
- Konda A., Prakash A., Moss G. et al.* Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks // *ACS Nano.* 2020. V. 14(5). P. 6339–6347. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03252>

- Koning R., Bastard P., Casanova J-L et al.* Autoantibodies against type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients // *Intensive Care Med.* 2021. V. 47(6). P. 704–706. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06392-4>
- Korber B., Fischer W., Gnanakaran S.G. et al.* Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2 // *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S. et al.* Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus // *Cell.* 2020 V. 182(4). P. 812–827. e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Kowarz E. Krutzke L., Reis J. et al.* «Vaccine-Induced Covid-19 Mimicry» Syndrome: Splice reactions within the SARS-CoV-2 Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines // *Research Square.* 2021. 29 March. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-558954/v1>
- Krilov L.R., Anderson L.J., Marcoux L. et al.* Antibody-mediated enhancement of respiratory syncytial virus infection in two monocyte/macrophage cell lines // *J. Infect. Dis.* 1989. V. 160. P. 777–782. doi: 10.1093/infdis/160.5.777
- Kuba K., Imai Y., Rao S. et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nature Medicine.* 2005. V. 11. P. 875–879.
- Kumar A., Kumar N., Arun S.K. et al.* Acute Peripheral Arterial Thrombosis in COVID-19 Patients on Therapeutic Anticoagulation // *Indian. J. Crit. Car.* 2021. V. 25(4). P. 461–462. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23793>
- Kuo L., Godeke G-J., Raamsman M J., Masters P., Rottier P.G.M.* Retargeting of Coronavirus by Substitution of the Spike Glycoprotein Ectodomain: Crossing the Host Cell Species Barrier // *J. Virol.* 2000. V. 74(3). P. 1393–1406. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.3.1393-1406.2000>
- Kupferschmidt K.* U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic. 2020. Dec. 23. See <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/uk-variant-puts-spotlight-immunocompromised-patients-role-covid-19-pandemic> (дата обращения 29.04.20210).
- Labò N., Ohnuki H., Tosato G.* Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection // *Cells.* 2020 Jul; 9(7): 1583. <https://doi.org/10.3390/cells9071583>
- Latham J.* A Proposed Origin for SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic // *Biotechnology, Commentaries.* 2020. July 15, <https://www.independentsciencenews.org/commentaries/a-proposed-origin-for-sars-cov-2-and-the-covid-19-pandemic/>
- Lau S.K., Li K.S., Huang Y. et al.* Ecoepidemiology and complete genome comparison of different strains of severe acute respiratory syndrome-related Rhinolophus bat coronavirus in China reveal bats as a reservoir for acute, self-limiting

- infection that allows recombination events // *J. Virol.* 2010. V. 84. P. 2808–2819.
- Lau S.K., Luk H., Wong A.S.P. et al.* Identification of a Novel Betacoronavirus (Merbecovirus) in Amur Hedgehogs from China // *Viruses.* 2019. V. 11. 980. <https://doi.org/10.3390/v11110980>
- Lauring A.S., Hodcroft E.B.* Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? // *JAMA.* 2021. V. 325(6). P. 529–531. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- Lecis R., Mucedda M., Pidinchedda E. et al.* Molecular Identification of Betacoronavirus in Bats From Sardinia (Italy): First Detection and Phylogeny // *Virus Genes.* 2019. V. 55. P. 60–67. <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1614-8>
- Lee B.* Minimum Sizes of Respiratory Particles Carrying SARS-CoV-2 and the Possibility of Aerosol Generation // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17(19). 6960. <https://doi.org/10.3390/ijerph17196960>
- Lee D.T.S., Wing Y.K., Leung H.C.M. et al.* Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study // *Clin. Infect. Dis.* 2004. V. 39. P. 1247–1249. <https://doi.org/10.1086/424016>
- Lee J., Hughes T., Lee M-H. et al.* No evidence of coronaviruses or other potentially zoonotic viruses in Sunda pangolins (*Manis javanica*) entering the wildlife trade via Malaysia // *bioRxiv preprint* <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.158717>
- Lee W.S., Wheatley A.K., Kent S.J. et al.* Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies // *Nat. Microbiol.* 2020. V. 5. P. 1185–1191. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>
- Lei J., Kusov Y., Hilgenfeld R.* Nsp3 of Coronaviruses: Structures and Functions of a Large Multi-Domain Protein // *Antiviral Res.* 2018. V. 149. P. 58–74. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.001>
- Lenette L.L., Suscovich T., Fortune S., Alter G.* Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases // *Nat. Rev. Immunol.* 2018 V. 18(1). P. 46–61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.106>
- Letarov A.V., Babenko V.V., Kulikov E.E.* Free SARS-CoV-2 Spike Protein S1 Particles May Play a Role in the Pathogenesis of COVID-19 Infection // *Biochemistry (Mosc).* 2021. V. 86 (4). P. 257–261. <https://doi.org/10.1134/S0006297921030032>
- Li F.* Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins // *Annu Rev Virol.* 2016. V. 29; P. 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
- Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C.* Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science.* 2005. V. 309. P. 1864–1868. <https://doi.org/10.1126/science.1116480>
- Li J.Y., Liao C.H.; Wang Q. et al.* The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway // *Virus Res.* 2020. V. 286. 198074.
- Li L., Wo J., Shao J. et al.* SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients // *J. Clin. Virol.* 2004. V. 28.

- P. 239–244. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(03\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00195-1)
- Li W., Shi Z., Yu M. et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses // *Science*. 2005. V. 310(5748). P. 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
- Li Y., Bai W., Hashikawa T.* The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92. P. 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Li Y.-D., Chi W.-Y., Su J.-H. et al.* Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19 // *J. Biomed. Sci.* 2020. V. 27. 104. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>
- Liu L., Wei Q., Lin Q. et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection // *JCI Insight*. 2019. V. 4 (4). e123158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
- Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus // *J. Travel. Med.* 2020. V. 27(2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- Liu Y., Ning Z., Chen Y. et al.* Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals // *Nature*. 2020. V. 582. P. 557–560. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
- Liu Y., Xiao Y., Wu S. et al.* People Living with HIV Easily lose their Immune Response to SARS-CoV-2: Result From A Cohort of COVID-19 Cases in Wuhan, China // *Version 1. Res Sq. Preprint*. 2021. Jun 7. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-543375/v1>
- Liu Z., Xiao X., Wei X. et al.* Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92(6). P. 595–601. <https://doi.org/10.1002/jmv.25726>
- Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M.* Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* 2020. V. 38. P. 1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
- Long Q.-X., Tang X.-J., Shi Q.-J. et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections // *Nature Medicine*. 2020. V. 26. P. 1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Lorenzo-Morales J., Coronado-Alvarez N., Martinez-Carretero E., Valladares B.* Detection of four adenovirus serotypes within water-isolated strains of *Acanthamoeba* in the Canary Islands, Spain // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007. V. 77. P. 753–756.
- Lostroh P.* *Molecular and Cellular Biology of Viruses*. Boca-Raton: Taylor & Francis Group, LLC, 2019. <https://doi.org/10.1201/9780429021725>
- Lu R., Zhao X., Li J. et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Published online January 29, 2020*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

- Lu S., Ye Q., Singh D. et al. The SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein forms mutually exclusive condensates with RNA and the membrane-associated M protein // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. 502. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20768-y>
- Lukassen S., Chua R., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // *EMBO J.* 2020. V. 39(10): P. e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
- Luo L., Liu D., Liao X. et al. Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China. A prospective cohort study // *Ann. Intern Med.* 2020. 32790510. <https://doi.org/10.7326/M20-2671>
- Lyons-Weiler J. Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity // *Journal of Translational Autoimmunity.* 2021. V. 3. 100051. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909020300186>
- Ma J., Dushoff J., Earn D.J. Age-specific mortality risk from pandemic influenza // *Am. J. Epidemiol.* 2018. V. 187(12). P. 2511–2523. <https://doi.org/10.1093/aje/kwyl71>
- Ma J., Dushoff J., Earn D.J. Age-specific mortality risk from pandemic influenza // *J. Theor. Biol.* 2011. V. 288. P. 29–34.
- Ma Y., Wu L., Shaw N. et al. Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14–nsp10 complex // *PNAS.* 2015. V. 112 (30). P. 9436–9441. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508686112>
- Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020: 1–28. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
- Magro C., Mulvey J.J., Kubiak J. Severe COVID-19: a multifaceted viral vasculopathy syndrome // *Ann. Diagn. Pathol.* 2021. V. 50. 151645 <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151645>
- Magro C., Mulvey J.J., Nuovo G.J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl. Res.* 2020. V. 220. P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Maher M.C., Bartha I., Weave S. et al. Predicting the mutational drivers of future SARS-CoV-2 variants of concern // *medRxiv.* 2021. .06.21.21259286; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21259286>
- Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M. et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation // *Cytokine.* 2020. V. 133:155151. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151>
- Makanthan S., Chattu V., Ranade Anu V. et al. A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19 // *AIMS Public Health.* 2021. V. 8(1). P. 137–153. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2021011>

- Malard L., Kakinami L., O'Loughlin J. et al.* The association between the angiotensin-converting enzyme-2 gene and blood pressure in a cohort study of adolescents // *BMC Med. Genet.* 2013. V. 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-117>
- Malik Y.A.* Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2 // *Malaysian J. Pathol.* 2020. V. 42(1). P. 3–11. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2509.190143>
- Markman D.W., Antolin M.F., Bowen R.A. et al.* Yersinia pestis survival and replication in potential ameba reservoir // *Emerging Infectious Diseases.* 2018. V. 24, № 2. P. 294–302.
- Maruhashi T., Higashi Y.* Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22(10). 5131. <https://doi.org/10.3390/ijms22105131>
- Masaaki Miyazawa.* Immunopathogenesis of SARS-CoV-2-induced pneumonia: lessons from influenza virus infection // *Inflamm. Regen.* 2020. V. 40. P. 39. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00148-1>
- Mattana A., Serra C., Mariotti E. et al.* Acanthamoeba castellanii promotion of in vitro survival and transmission of coxsackie b3 viruses // *Eukaryot. Cell.* 2006. V. 5. P. 665–671.
- Maxmen A., Mallapaty S.* The COVID lab-leak hypothesis: what scientists do and don't know. Nature examines arguments that the coronavirus SARS-CoV-2 escaped from a lab in China, and the science behind them // *Nature. News explainer.* 2021. 08 June 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01529-3> (дата обращения: 12.06.2021).
- McCallum M., Bassi J., De Marco A. et al.* SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern // *Science.* 2021. 01 Jul. eabi7994. <https://doi.org/10.1126/science.abi7994>
- McCormick K.D., Jacobs J.L., Mellors J.W.* The emerging plasticity of SARS-CoV-2 // *Science.* 2021. V. 371(6536). P. 1306–1308. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abg4493>
- McIntosh K.B., Dees J., Becker W. et al.* Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease // *PNAS.* 1967. V. 57. P. 933–940. <https://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
- McKinney K.R., Gong Y.Y., Lewis T.G.* Environmental transmission of SARS at Amoy Gardens // *J. Environ. Health.* 2006. V. 68, №9. P. 26–30.
- Melenotte C., Silvin A., Goubet A-G., Lahmar I.* Immune responses during COVID-19 infection // *Oncoimmunology.* 2020. V. 9(1): 1807836. . <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
- Menachery V., Yount B., Sims A. et al.* SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence // *PNAS.* 2016. V. 113 (11). P. 3048–3053. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517719113>
- Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K., Baric R. et al.* SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence // *Nat. Med.* 2015. V. 21,

- № 12. P. 1508–1513. <https://doi.org/10.1038/nm.3985>/(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4797993/>)
- Merad M., Martin J.C.* Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 20. P. 355–362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
- Meyerowitz E., Richterman A., Gandhi R. et al.* Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors // *Ann. Intern. Med.* 2020. M20-5008. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- Millett G.A., Jones A.T., Benkeser D. et al.* Assessing Differential Impacts of COVID-19 on Black Communities // *Ann. Epidemiol.* 2020. V. 44. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.05.003>
- Mitchell W.B.* Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury // *Paediatr Respir Rev.* 2020. V. 35. P. 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.004>
- Mohamadian M., Chiti H., Shoghli A. et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis // *J. Gene. Med.* 2021. V. 23(2). e3303. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Monchatre-Leroy E., Boue F., Boucher J.M. et al.* Identification of alpha and beta coronavirus in wildlife species in France: Bats, rodents, rabbits, and hedgehogs // *Viruses.* 2017. V. 9. № 12. 364. <https://doi.org/10.3390/v9120364>.
- Monsalvo A.C., Batalle J.P., Lopez M. et al.* Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes // *Nat. Med.* 2011. V. 17(2). P. 195–199. <https://doi.org/10.1038/nm.2262>
- Montgomery J., Ryan M., Engler R. et al.* Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military (Brief Report) // *AMA Cardiology.* 2021. Published online. June 29. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2021.2833>
- Monto A.S., Malosh R.E., Petrie J.G., Martin E.T.* The doctrine of original antigenic sin: separating good from evil // *J. Infect. Dis.* 217. V. 215. P. 1782–1788. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix173>
- Moore J.P., Klasse P.J.* COVID-19 Vaccines: “Warp Speed” Needs Mind Melds, Not Warped Minds // *J. Virol.* 2020. V. 94(17). P. e01083-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01083-20>
- Mueller B.K., Subramaniam S., Senes A.* A Frequent, GxxxG-mediated, Transmembrane Association Motif is Optimized for the Formation of Interhelical C $\alpha$ -H Hydrogen Bonds. PNAS E888-E895 // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2014. V. 111(10). E888-95. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319944111>
- Mullis L., Saif L.J., Zhang Y. et al.* Stability of Bovine Coronavirus on Lettuce Surfaces Under Household Refrigeration Conditions // *Food Microbiol.* 2012. V. 30, № 1. P. 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2011.12.009>
- Muthumani K., Falzarano D., Reuschel E.L. et al.* A synthetic consensus anti-spike

- protein DNA vaccine induces protective immunity against middle east respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates // *Sci. Trans. Med.* 2015. V. 7. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7462>
- Nagy A., Pongor S., Gyorffy B. Different mutations in SARS-CoV-2 associate with severe and mild outcome // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2021. V. 57. 106272. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106272>
- Navarra A., Albani E., Castellano S. et al. Coronavirus Disease-19 Infection: Implications on Male Fertility and Reproduction // *Frontiers in Physiology.* 2020. V. 11. 574761. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.574761>
- Nellaker C. Yao Y., Jones-Brando L. et al. // *Retrovirology.* 2006. V. 3. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-44>
- Netland J., Meyerholz D. K., Moore S. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. // *J. Virol.* 2008. V. 82 (15), P. 7264–7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
- Neuman B., Kiss G., Andreas G. et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology // *J. Struct. Biol.* 2011. V. 174(1). P.11–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>
- Newport M., Huxley C., Huston S. et al. A mutation in the interferon-g-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. P. 1941–1949. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612263352602>
- Ng K.K.F., Vane J.R. Conversion of Angiotensin I to Angiotensin II // *Nature.* 1967. V. 216(5117). P. 762–766. <https://doi.org/10.1038/216762a0>
- Nicosia R.F., Ligresti G., Caporarello N. et al. COVID-19 Vasculopathy: Mounting Evidence for an Indirect Mechanism of Endothelial Injury // *Am. J. Pathol.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.007>
- Nieto-Torres J., DeDiego M., Verdiá-Báguena C. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis // *PLoS Pathog.* 2014 V. 10(5). e1004077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>
- Nuovoa G., Magrob C., Shafferc T. et al. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein // *Annals of Diagnostic Pathology.* 2021. V. 51. 151682. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151682>
- Openshaw P.J., Tregoning J.S. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. V. 18(3). P. 541–555.
- Oppenheim J.J., Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. V. 17, №4. P. 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.06.002>
- Opstelten D.J.E., Raamsman M.J.B, Wolfs K. et al. Envelope glycoprotein interac-



- tions in coronavirus assembly // *J. Cell Biol.* 1995. V. 131. P. 339–349. <https://doi.org/10.1083/jcb.131.2.339>
- Ostertag E.M., Kazazian H.* Biology of mammalian L1 retrotransposons // *Annu. Rev. Genet.* 2001. V. 35. P. 501–538. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.35.102401.091032> 2001
- Ottestad W.; Seim M.; Mæhlen J.O.* COVID-19 with silent hypoxemia. Covid-19 med stille hypoksemi // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2020. V. 140 (7), 1.10.4045/tidsskr.20.0299.
- Ovsyannikova I.G., Haralambieva I.N., Crooke S.N. et al.* The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity // *Immunol. Rev.* 2020. V. 296. P. 205–219. <https://doi.org/10.1111/imr.12897>
- Pacurar M., Kafoury R., Tchounwou P. et al.* The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling // *Int. J. Inflam.* 2014. 689360. <https://doi.org/10.1155/2014/689360>
- Pana D., Szec S., Minhasc J.S. et al.* The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review // *Clinical. Medicine.* 2020. V. 23. 100404. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100404>
- Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al.* Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2) // *J. Med Virol.* 2020. V. 92(7). P. 699-702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
- Patel A.B., Verma A.* Nasal ACE2 levels and COVID-19 in children // *JAMA.* 2020. V. 323. 2387. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8946>
- Peacock T.P., Sheppard M., Brown C. et al.* The SARS-CoV-2 variants associated with infections in India, B.1.617, show enhanced spike cleavage by furin // *bioRxiv.* 2021.05.28.446163. <https://doi.org/10.1101/2021.05.28.446163>
- Pereson M.J., Flichman D.M., Martínez A.P. et al.* Evolutionary analysis of SARS-CoV-2 spike protein for its different clades // *J. Med. Virol.* 2021. V. 93. P. 3000–3006. <https://doi.org/10.1002/jmv.26834>
- Peron J.P., Nakaya H.* Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE) // *Clinics (Sao Paulo).* 2020. V. 75: e1912. doi: 10.6061/clinics/2020/e1912
- Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O. et al.* COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. V. 26(6). P. 729–734. См. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234451/> (дата обращения 10.09.2020)
- Phan T.* Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2 // *Infect. Genet. Evol.* 2020. V. 81. 104260. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104260>
- Pinheiro D.S., Santos R.S., Veiga Jardim P.C.B. et al.* The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: a genetic association study in Brazilian patients // *PLoS One.* 2019. V. 14(8): e0221248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221248>
- Piplani S., Singh P.K., Winkler D.A., Petrovsky N.* In silico comparison of spike pro-

- tein-ACE2 binding affinities across species; significance for the possible origin of the SARS-CoV-2 virus // arXiv preprint arXiv. 2020. (<https://www.researchgate.net/publication/341369358>, дата обращения: 20.09.2020)
- Planas D., Veyer D., Baidaliuk A. et al.* Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals // bioRxiv. 2021.05.26.445838. <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.445838>
- Plante J.A., Liu Y., Liu J. et al.* Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness // Nature. 2021. V. 592. P. 116–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>
- Porfidia A., Valeriani E., Pola R. et al.* Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis // Thromb. Res. 2020. V. 196. P. 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.020>
- Poston J.T., Patel B.K., Davis A.M.* Management of Critically Ill Adults with COVID-19 // JAMA. 2020. V. 323(18). P. 1839–1841. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>
- Povlsen A.L., Grimm D., Wehland M. et al.* The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension // J. Clin. Med. 2020. V. 9(1), 267; <https://doi.org/10.3390/jcm9010267>
- Putnam N., Butts T., Ferrier D. et al.* The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype // Nature. 2008. V. 453. P. 1064–1071. <https://doi.org/10.1038/nature06967>
- Pyrk K., Dijkman R., Deng L. et al.* Mosaic structure of human coronavirus NL63, one thousand years of evolution // J. Mol. Biol. 2006. V. 364. P. 964–973. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.09.074>
- Qian G., Yang N., Ma A. et al.* COVID-19 transmission within a family cluster by presymptomatic carriers in China // Clin. Infect. Dis. 2020. V. 71. P. 861–862. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa316>
- Qian Z., Dominguez S.R., Holmes K.V.* Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation // PLoS One. 2013. V. 8(10). e76469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076469>
- Qin E., Shi H., Tang L. et al.* Immunogenicity and protective efficacy in monkeys of purified inactivated Vero-cell SARS vaccine // Vaccine. 2006. V. 24(7). P. 1028–1034. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.06.038>
- Rambaut A., Holmes E.C., O’Toole A., Hill V., McCrone J.T., Ruis C., du Plessis L., Pybus O.G.* A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 to assist genomic epidemiology // Nat. Microbiol. 2020. V. 5. P. 1403–1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
- Rambaut A., Loman N., Pybus O. et al.* Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations SARS-CoV-2 coronavirus // Report. 2020a. 5 Dec. <https://virological.org/t/>

- preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563
- Raoult D., Renesto P., Brouqui P.* Laboratory infection of a technician by mimivirus // *Ann. Intern. Med.* 2006. V. 144. P. 702–703. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00025>
- Razim A., Pacyga K., Aptekorz M. et al.* Epitopes identified in GADPH from *Clostridium difficile* recognized as common antigens with potential autoimmunizing properties // *Sci. Reports.* 2018. V. 8(1). 13946. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32193-9>
- Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. et al.* Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology // *Acta Neuropathol.* 2020. V. 140. P. 1–6. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>
- Ren W., Qu X., Li W., Shil Z. et al.* Difference in Receptor Usage between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus and SARS-Like Coronavirus of Bat Origin // *J. Virol.* 2008. V. 82(4). P. 1899–1907. <https://doi.org/10.1128/JVI.01085-07>
- Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K. et al.* The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice // *Nature Neuroscience.* 2021. V. 24. P. 368–378.
- Ria R., Carpenter A., Amanda Y. et al.* Animal Reservoirs and Hosts for Emerging Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. V. 27(4). P. 1015–1022. <https://doi.org/10.3201/eid2704.203945>
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area // *JAMA.* 2020. V. 323. 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Ricke D.O.* Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. Art. 640093. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640093>
- Rockx B., Sheahan T., Donaldson E., Baric R. et al.* Synthetic reconstruction of zoonotic and early human severe acute respiratory syndrome coronavirus isolates that produce fatal disease in aged mice // *J. Virol.* 2007. V. 81. P. 7410–7423. <https://doi.org/10.1128/JVI.00505-07>
- Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* 2020. V. 7. P. 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Román G., Gracia F., Torres A. et al.* Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222) // *Front Immunol.* 2021. V. 12. 653786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653786>

- Román G.C., Spencer P., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries // Journal of the Neurological Sciences. 2020. V. 414. 116884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>
- Romano M., Ruggiero A., Squeglia F. et al. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping // Cells. 2020 May; 9(5): 1267. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9051267>
- Romano-Bertrand S., Aho-Glele L.-S. Grandbastien B. et al. Sustainability of SARS-CoV-2 in aerosols: should we worry about airborne transmission? // Journal of Hospital Infection. 2020. V. 105. P. 601–603. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.06.018>
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // J. of Autoimmunity. 2020. V. 109. 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Rychert J., Strick D., Bazner S., Robinson J. and Rosenberg E. Detection of HIV gp120 in plasma during early HIV infection is associated with increased proinflammatory and immunoregulatory cytokines // AIDS Res Hum Retroviruses. 2010. V. 26(10). 1139–1345. <https://doi.org/10.1089/aid.2009.0290>
- Sah R., Khatiwada A.P., Shrestha S. et al. COVID-19 vaccination campaign in Nepal, emerging UK variant and futuristic vaccination strategies to combat the ongoing pandemic // Travel. Med. Infect. Dis. 2021. V. 41. 102037. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102037>
- Saif L.J. Animal coronavirus vaccines: lessons for SARS // Developments in biological. 2004. V. 119. P.129–140.
- Saikatendu K., Joseph J., Subramanian V. et al. Structural Basis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ADP-ribose-1''-phosphate Dephosphorylation by a Conserved Domain of nsP3 // Structure. 2005. V. 13. № 11. P. 1665–1675. <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.07.022>
- Sanche S., Lin E.T., Xu C. et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // Emerg. Infect. Dis. 2020. V. 26, № 7, P. 1470–1477. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>
- Sanyaolu A., Okorie Ch., Marinkovic A. et al. The emerging SARS-CoV-2 variants of concern // Ther. Adv. Infect. Dis. 2021. Published online 2021 Jun 18. <https://doi.org/10.1177/20499361211024372>
- Sarah R., Tipnis A.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A Human Homolog of Angiotensin-converting Enzyme. Cloning and Functional Expression as a Captopril-Insensitive Carboxypeptidase // J. Biol. Chem. 2000. V. 275, № 43. P. 33238–33243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
- Sarkar R., Mitra S., Chandra P. et al. Comprehensive analysis of genomic diversity of SARS-CoV-2 in different geographic regions of India: an endeavour to clas-

- sify Indian SARS-CoV-2 strains on the basis of co-existing mutations // Arch. Virol. 2021. Jan 19 :: 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04911-0>
- Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K. et al. Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon- $\gamma$  receptor 1 deficiency as a predominant type // J. Infect. Dis. 2002. V. 185. P. 706–709. <https://doi.org/10.1086/339011>.
- Scheid P., Schwarzenberger R. Acanthamoeba spp. as vehicle and reservoir of adenoviruses // Parasitol. Res. 2012. V. 111(1). P. 479–485. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-2828-7>
- Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge // Virol. J. 2019. V. 16. 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- Seneff S., Nigh G. Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines // International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research. 2021. V. 2(1), May 10. P. 402–443.
- Shang J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // Nature. 2020. V. 581(7807). P. 221–224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- Sheahan T. Rockx B., Donaldson E. et al. Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium // Journal of virology. 2008. V. 82. P. 2274–2285. <https://doi.org/10.1128/JVI.02041-07>
- Sherry H.-Y., Beghi E., Helbok R. et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19. A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium // JAMA. 2021. V. 4(5). e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
- Shu Y., McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data – from vision to reality // Euro Surveill. 2017. V. 22(13): 30494. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494>
- Siddell S.G., Wege H., Ter Meulen V. The biology of coronaviruses // J. Gen. Virol. 1983. V. 64. P. 761–776. DOI: 10.1099/0022-1317-64-4-761
- Smatti M.K., Al Thani A., Yassine H.M. Viral-Induced Enhanced Disease Illness // Front. Microbiol. 2018. V. 9. 2991. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02991>
- Smatti M.K., Cyprian F.S., Nasrallah G.K. et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms // Viruses. 2019. V. 11(8). 762. <https://doi.org/10.3390/v11080762>
- Smith E.C., Blanc . Surdel M. et al. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics // PLoS Pathogens. 2013. V. 9(8), e1003565. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003565>
- Smither S., Eastaugh L.S., Findlay S., Lever M.S. Experimental aerosol survival of SARS-CoV-2 in artificial saliva and tissue culture media at medium and high

- humidity // *Emerging Microbes & Infections*. 2020., V. 9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1777906>
- Srivastava S., Banu S., Singh S.* SARS-CoV-2 genomics: An Indian perspective on sequencing viral variants // *J. Biosci.* 2021. V. 46(1). 22. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00145-7>
- Stawicki S.P., Jeanmonod R., Miller A.C. et al.* The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper // *J. Glob. Infect. Dis.* 2020. V. 12(2). P. 47–93. [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_86\\_20](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_86_20)
- Stawiski E.W., Diwanji D., Suryamohan K. et al.* Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility // *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752>
- Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D. et al.* ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes // *Circulation*. 2020. V. 141. P. 113–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
- Stephen S.L., Montini E., Sivanandam V.G, et al.* Chromosomal integration of adenoviral vector DNA in vivo // *J. of Virology*. 2010. V. 84. P. 9987-9994. <https://doi.org/10.1128/JVI.00751-10>
- Sturman L.S., Holmes K.V.* The molecular biology of coronaviruses // *Adv. Virus Res.* 1983. V. 28. P. 35–112.
- Su S., Du L., Jiang S.* Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines // *Nat. Rev Microbiol.* 2020. 1–9. <https://doi.org/doi:10.1038/s41579-020-00462-y>
- Su S., Wong G., Shi W. et al.* Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses // *Trends in Microbiology*. 2016. V. 24, №6. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Subissia L., Posthumab C.C., Collet A. et al.* One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Published online. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1323705111](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1323705111)
- Surjit M., Lal K.* The SARS-CoV nucleocapsid protein: A protein with multifarious activities // *Infect. Genet. Evol.* 2008. V. 8(4). P. 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2007.07.004>
- Suryamohan K., Diwanji D., Stawiski E. et al.* Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2 // *Commun. Biol.* 2021. V. 4. 475. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02030-3>
- Suzuki Y.J.* The Viral Protein Fragment Theory of COVID-19 Pathogenesis // *Medical Hypotheses*. 2020. V. 144. 110267. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110267>

- Suzuki Y.J., Gychka S.G.* SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells // Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. 2021. *Vaccines* 9. V. 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>
- Suzuki Y.J., Nikolaienko S.I., Dibrova V.A. et al.* SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells // *Vascular Pharmacology*. 2021. V. 137. 106823. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>
- Tang X., Wu C., Li X. et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 // *Natl. Sci. Rev.* 2020. V. 7. P. 1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- Taylor A., Foo S.S., Bruzzone R. et al.* Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections // *Immunol. Rev.* 2015. V. 268. P. 340–364. <https://doi.org/10.1111/imr.12367>
- Tetro J.A.* Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? // *Microbes Infect.* 2020. V. 22(2). P. 72–73. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>
- Tetz G., Tetz V.* Prion-like domains in eukaryotic viruses // *Scientific reports*. 2018. V. 8(1). P.1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27256-w>
- Tetz G., Tetz V.* SARS-CoV-2 Prion-Like Domains in Spike Proteins Enable Higher Affinity to ACE2 // *Preprints*. 2020, 2020030422. Online: 29 March 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0422.v1
- Thachil J., Srivastava A.* SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? // *Semin Thromb Hemost.* 2020. V. 46(7). P. 777–780. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712155>
- Thao T.T.N., Labroussaa F., Thiel V.* Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform // *Nature*. 2020. V. 582. P. 561–565. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2294-9>
- The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic // *Eur. J. Hum. Genet.* 2020. V. 28(6). P. 715–718. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>
- Thomas S., Redfern J.B., Lidbury B.A., Mahalingam S.* Antibodydependent enhancement and vaccine development // *Expert Rev. Vaccines*. 2006. V. 5. P. 409–412. <https://doi.org/10.1586/14760584.5.4.409>
- Thomas W., Varley J., Johnston A. et al.* Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom // *Thromb. Res.* 2020. V. 191. P. 76–77. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.028>
- Towner J.S., Amman B.R., Sealy T.K. et al.* Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats // *PLoS Pathog.* 2009. V. 5. № 7. e1000536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000536>
- Tyrrell D.A., Almeida J.D.* Direct electron microscopy of organ cultures for the detection and characterization of viruses // *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1967. V.22.

- P. 417–425. DOI: 10.1007/BF01242962
- Ulrich H., Pillat M.M., Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective // *Cytometry A*. 2020.: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24047>
- van den Brand J., Smits S.L., Haagmans B.L. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus // *J. Pathol.* 2015. V. 235. P. 175–184. <https://doi.org/10.1002/path.4458>
- van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Published online 2020 Mar 17 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- van Doremalen N., Bushmaker T., Munster V.J. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions // *Euro Surveill.* 2013. V. 18, №38. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2013.18.38.20590>
- van Dorp L., Acman M., Richard D. et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2 // *Infect. Genet. Evol.* 2020. V. 83. 104351. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>
- van Dorp L., Richard D., Tan C. et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 // *bioRxiv preprint*. Version posted May 21, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108506>
- Velkoska E., Patel S.K., Burrell L.M. Angiotensin converting enzyme 2 and diminazene: role in cardiovascular and blood pressure regulation // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. V. 25. P. 384–395. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000254>
- Vennema H., de Groot R.J., Harbour D.A. et al. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization // *J. Virol.* 1990. V. 64(3). P. 1407–1409. <https://doi.org/10.1128/JVI.64.3.1407-1409.1990>
- Vepa A., Bae J.P., Ahmed F. et al. COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation // *Diabetes Metab.* 2020. V. 14(5). P. 1043–1051. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.056>
- Verma S., Saksena S., Sadri-Ardekani H. ACE2 Receptor Expression in Testes: Implications in Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis // *Biology of Reproduction*. 2020. V. 103(3). P. 449–451. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa080>
- Vickers Ch., Hales P., Kaushik V. et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277(17). P. 14838–14843. <https://doi.org/10.1074/jbc>
- Vizcarra P., Pérez-Eliás M.J., Quereda C. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort // *Lancet HIV*. 2020. V. 7. 554–e564. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)
- Vojdani A., Kharrazian D. Potential Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-



- CoV-2 and Human Tissue with a Possible Link to an Increase in Autoimmune Diseases // *Clinical Immunology* (Orlando, Fla.). 2020. V. 217. 108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>
- Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian D.* Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins with Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases // *Frontiers in Immunology*. 2021. V. 11. 3679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>
- Walls A.C., Park Y-G., Tortorici A.M. et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // *Cell*. 2020. V. 181(2). P. 281–292. e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Walter F.W., Walz B.* Antibody Dependent Enhancement Due to Original Antigenic Sin and the Development of SARS // *Front Immunol*. 2020. V. 11. 1120. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01120>
- Wan Y., Shang J., Baric R. et al.* Licorresponding authorReceptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // *J. Virol*. 2020. V. 94(7). e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Wan Y., Shang J., Sun S. et al.* Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry // *J Virol*. 2020 Mar; 94(5): e02015-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
- Wang D., Baudys J., Bundy J.L. et al.* Comprehensive analysis of the glycan complement of SARS-CoV-2 spike proteins using signature ions-triggered electron-transfer/higher-energy collisional dissociation (ETHcD) mass spectrometry // *Anal. Chem*. 2020. V. 92. P. 14730–14739. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c03301>
- Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *BioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
- Wang L.F., Cowled C.* Bats and Viruses: A New Frontier of Emerging Infectious Diseases; John Wiley Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA. 2015.
- Wang Q., Zhang L., Kuwahara K. et al.* Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates // *ACS Infect. Dis*. 2016. V. 2(5). P. 361–376. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>
- Wang S.F., Tseng S.P., Yen C. et al.* Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014. 451, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>
- Wang Y., Wang Y., Chen Y. et al.* Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures // *J. Med. Virol*. 2020. V. 92. P. 568–576. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- Wang Z., Xu X.* ScRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the

- ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells // *Cells*. 2020. V. 9. 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
- Watanabe R., Matsuyama S., Shirato K. et al.* Entry from the Cell Surface of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus with Cleaved S Protein as Revealed by Pseudotype Virus Bearing Cleaved S Protein // *J. Virol.* 2008. V. 82(23). P. 11985–11991. <https://doi.org/10.1128/JVI.01412-08>
- Wec A.Z., Wrapp D., Herbert A.S. et al.* Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies // *Science*. 2020. V. 369(6504). P. 731–736. <https://doi.org/10.1126/science.abc7424>
- Wei W., Li Z., Chiew C.J. et al.* Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. V. 69(14). P. 411–415. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1>
- Weickenmeier J., Jucker M., Goriely A., Kuhl E.* A Physics-based Model Explains the Prion-like Features of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis // *J. of the Mechanics and Physics of Solids*. 2019. V. 124. P. 264-281. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2018.10.013>
- White J.M., Delos S., Brecher M., Schornberg K.* Structures and Mechanisms of Viral Membrane Fusion Proteins. Multiple Variations on a Common Theme // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2008. V. 43(3). P. 189–219. <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>
- Wichmann D.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 // *Ann. Intern. Med.* 2020. V. 173. 1030. 15. Published December 2020. <https://doi.org/10.7326/L20-1206>
- Widagdo W., Begeman L., Schipper D. et al.* Tissue Distribution of the MERS Coronavirus Receptor in Bats // *Scientific Reports*. 2017. 1193. | Published 26 April 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01290-6>
- Wong A.C.P., Li X., Lau S.K.P. et al.* Global Epidemiology of Bat Coronaviruses // *Viruses*. 2019. V. 11, P. 174. <https://doi.org/10.3390/v11020174>
- Woo P.C., Lau S.K., Li K.S. et al.* Genetic relatedness of the novel human group c betacoronavirus to tytonycteris bat coronavirus HKU4 and pipistrellus bat coronavirus HKU5 // *Emerg. Microbes Infect.* 2012. V. 1. <https://doi.org/10.1038/emi.2012.45>
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature*. 2020. V. 579. P. 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Xie Y., Karki C.B., Du D. et al.* Spike Proteins of SARS-CoV and SARS-CoV-2 Utilize Different Mechanisms to Bind With Human ACE2 // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. 591873. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.591873>
- Yadav R., Chaudhary J., Jain N. et al.* Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19 // *Cells*. 2021. V. 10(4). 821. <https://doi.org/10.3390/cells10040821>

- Yahi N., Chahinian H., Fantini J.* Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination? // *Journal of Infection*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010>
- Yang X.L., Tan C.W., Anderson D.E. et al.* Characterization of a filovirus (Mënglà virus) from Rousettus bats in China // *Nature Microbiology*. 2019. V. 4. P. 390–395. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0328-y>
- Yang Zhi-yong, Werner H.C., Kong Wing-pui, Leung K., Traggiai E. et al.* Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102(3). P. 797–801. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409065102>
- Yan-Rong Guo, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong, Yuan-Yang Tan, Shou-Deng Chen, et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status // *Mil. Med. Res*. 2020. V. 7(1). Published 13 March 2020 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Yesudhas B., Srivastava A., Gromiha M.M.* COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics // *Infection*. 2021. V. 49. P. 199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
- Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y., Li P.H., Lee H.H.Y., Daëron M., Peiris J.S.M. et al.* Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *Virol. J*. 2014. V. 11. 82 p. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-82>
- Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K., Ho K.L. and Tan W.S.* Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus // *Front Microbiol*. 2019. V. 10. 1781. Published online 2019. Aug 2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01781>
- Yoshikawa G., Blanc-Mathieu R., Song C. et al.* Medusavirus, a Novel Large DNA Virus Discovered from Hot Spring Water // *J. Virol*. 2019. V. 93(8). P. e02130–e02118. <https://doi.org/10.1128/JVI.02130-18>
- Yount B., Curtis K., Baric R.* Strategy for Systematic Assembly of Large RNA and DNA Genomes: Transmissible Gastroenteritis Virus Model // *J. of Virol*. 2000. V. 74 (22). P. 10600–10611. Published 22 December 2020. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.22.10600-10611.2000>
- Yount B., Curtis K.M., Fritz E.A., Hensley L.E., Jahrling P.B., Prentice E. et al.* Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003. V. 100(22). P. 12995–13000. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735582100>
- Yount B., Denison M. Weiss S., Baric R.* Systematic Assembly of a Full-Length Infectious cDNA of Mouse Hepatitis Virus Strain A59 // *J. Virol*. 2002. V. 76(21). P. 11065–11078. Published 22 December 2020. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.21.11065-11078.2002>

- Yurchenko V., Constant S., Bukrinsky M.* Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins // *Immunology*. 2006. V. 117(3). P. 301–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02316.x>
- Yurkovetskiy L., Wang X., Pascal K.E. et al.* Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant // *Cell*. 2020. V. 183(3). P. 739–751.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032>
- Zehra Z., Luthra M., Manaal S.* Corona virus versus existence of human on the earth: A computational and biophysical approach // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 161. P. 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.007>
- Zehra Z., Luthra M., Manaal S. et al.* Corona virus versus existence of human on the earth: A computational and biophysical approach // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 161. P. 271–281. doi <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.007>
- Zeyauallah M., AlShahrani A.M., Muzammil K., Ahmad I., Alam S. et al.* COVID-19 and SARS-CoV-2 Variants: Current Challenges and Health Concern // *Front Genet.* 2021. V. 12: 693916. Published online 2021 Jun 15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693916>
- Zhang A., Stacey H.D., Mullarkey C.E., Miller M.S.* Original antigenic sin: how first exposure shapes lifelong anti-influenza virus immune responses // *J Immunol.* 2019. V. 202. P. 335–340. doi <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801149>
- Zhang B., Zhou X., Zhu C. et al.* Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19 // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. 157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>
- Zhang L., Zhang F., Yu W. et al.* Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals // *J. Med. Virol.* 2006. V. 78(1). P. 1–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.20499>
- Zhang L., Richards A., Inmaculada M. et al.* Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2021. V. 118(21). e2105968118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>
- Zhang L., Richards A., Khalil A. et al.* SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome // *bioRxiv preprint* <https://doi.org/10.1101/2020.12.12.422516>; this version posted December 13, 2020.
- Zhang Q., Bastard P., Bolze A. et al.* Life-threatening COVID-19: defective interferons unleash excessive inflammation // *Med (N Y).* 2020. V. 1(1). P. 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.12.001>
- Zhang Ch., Zheng W., Huang X., Bell E.W. et al.* Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1 // *J. Proteome Res.* 2020. 19, 1351–1360. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jproteome.0c00129> (дата обращения 30.03.2020).

- Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov // *BioRxiv*. 2020. Jan. 26. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
- Zhou H., Ji J., Chen X. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses // *Cell*. 2021. V. 184. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.008>
- Zhou J., Wang W., Zhong Q., Hou W., Yang Z., Xiao S.-Y. *et al.* Immunogenicity, safety, and protective efficacy of an inactivated SARS-associated coronavirus vaccine in rhesus monkeys // *Vaccine*. 2005. V. 23(24). P. 3202–3209. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.11.075>
- Zhou P., Tachedjian M., Wynne J.W. *et al.* Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN-alpha in bats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. P. 2696–2701.
- Zhou P., Yang L.X., Wang G.X. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. V. 579. P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Y., Li Ch., Chen L. *et al.* A novel human coronavirus OC43 genotype detected in mainland China // *Emerging Microbes & Infections*. 2018. V. 7. 173. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0171-5>
- Zúñiga S., Sola I., Moreno J.L. *et al.* Coronavirus nucleocapsid protein is an RNA chaperone // *Virology*. 2007. V. 357(2). P. 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.07.046>
- Zuo Y., Estes S., Ali R.A. *et al.* Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 // *Sci Transl Med*. 18 Nov 2020. Vol. 12, Issue 570, eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>



## Об авторе

*Супотницкий Михаил Васильевич* (род. 1956 г.) – микробиолог, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник. С 1979-го по 2006 г. проходил военную службу на разных должностях в научно-исследовательских учреждениях Министерства обороны СССР и Российской Федерации, полковник мед. службы запаса. Автор 6 монографий, 6 изобретений и более 170 работ, опубликованных в специальных и открытых изданиях. Основные работы посвящены механизмам появления и распространения среди людей возбудителей новых инфекционных болезней; безопасности биомедицинских клеточных продуктов, иммунобиологических препаратов и препаратов, полученных из крови человека и животных.

В монографии **«Микроорганизмы, токсины и эпидемии»** (М., 2000, 2005) им обосновывается универсальность сапронозного механизма поддержания в природе патогенных микроорганизмов, где роль первичного резервуара играют простейшие организмы. С этой точки зрения рассмотрены: феномен патогенности бактерий и вирусов; их природные резервуары; механизмы проникновения возбудителей инфекционных болезней в популяции человека. Выдвинута теория глобальных пандемических циклов и обоснованы три стратегии паразитизма микроорганизмов, вызывающих инфекционные и эпидемические процессы.

В монографии **«Очерки истории чумы»** (М., 2006), написанной совместно с Н. С. Супотницкой, рассматривается история эпидемий чумы как природно-очагового сапроноза. Приведены описания пандемий и эпидемий чумы начиная с чумы филистимлян (1200 г. до н. э.) до вспышек чумы конца XX в. Очерчены границы очагов чумы, в которых возбудитель болезни может сохраняться среди простейших; описаны клиника различных форм чумы и ее динамика при масштабных эпидемиях чумы; приведены исторические и бытовые подробности чумных эпидемий; эволюция способов борьбы с чумой; дискуссии ученых по поводу самого феномена «чума»; подходы к разработке противочумных вакцин и попытки использовать возбудитель чумы в качестве агента биологического оружия.

В монографии **«Эволюционная патология»** (М., 2009) продолжены темы, начатые в монографии **«Микроорганизмы, токсины и эпидемии»**. Приведены дополнительные подтверждения универсальности сапронозного механизма поддержания в природе патогенных для человека микроорганизмов. Показано, что опасность ВИЧ/СПИД-пандемии сильно недооценена из-за непонимания её роли в тех процессах, которые не имеют отношения к медицине. Приводятся доказательства того, что вызываемые ретровирусами эпидемии (эпизоотии) представляют основной механизм прерывистой эволюции видов,

реализующийся через эндогенизацию ретровирусов в геноме выживших видов. Для описания этого процесса предлагается использовать термин «ретровирусная эволюция». ВИЧ/СПИД-пандемия среди вида *Homo sapiens* – частное проявление ретровирусной эволюции в таксоне приматов. В монографии также приведены доказательства невозможности создания ВИЧ-вакцины и борьбы с ВИЧ/СПИДом с помощью вакцинации.

В монографии **«Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений»** (М., 2013) обобщена история создания биологического оружия, приведены основные признаки искусственных вспышек инфекционных болезней и генетического изменения вызвавших их возбудителей болезни; обоснована необходимость формирования нового (третьего) раздела эпидемиологии – эпидемиологии искусственных эпидемических процессов и биологических поражений как системы научных знаний, позволяющих эффективно осуществлять распознавание искусственно вызванных вспышек (эпидемий) инфекционных болезней, поражений биологическими токсинами и нанообъектами, а также устранять их последствия.

В книге **«Слепые пятна вакцинологии»** (М., 2016) продолжено обсуждение проблем биологической безопасности России, начатое в монографии **«Биологическая война»**. Монография восполнила пробелы в знаниях по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, отсутствующие в отечественных учебниках для медицинских ВУЗов. Впервые рассматриваются феномены антигенного импринтинга, антителозависимого усиления инфекции и генетические особенности человека, обычно не учитываемые при массовых вакцинациях населения. Особое внимание уделяется их роли в снижении эффективности вакцинации и развитии тяжелых поствакцинальных осложнений. Также впервые рассмотрены история создания, типы, способы конструирования контрацептивных вакцин и признаки их скрытого применения для массовой стерилизации населения. Читателю будет интересно ознакомиться с особенностями ВИЧ-инфекции, исключающими возможность создания и применения ВИЧ-вакцин.

В монографии **«Химическое оружие в Первой мировой войне»** (М., 2020), написанной совместно с С. В. Петровым и В. А. Ковтуном, последовательно и подробно описано создание и применение химического оружия в операциях Первой мировой войны, его влияние на тактику и оперативное искусство того времени.

М. В. Супотницкий подготовил к переизданию несколько актуальных в настоящее время, но забытых книг: А. А. Генрици **«Воспоминания о прожитых мною холерных эпидемиях»** (1885, 2002, 2007), А. Н. Де-Лазари **«Химическое оружие на фронтах Мировой войны 1914–1918 гг.»** (1935, 2008), Л. Я. Скороходов **«Краткий очерк истории русской медицины»** (1928, 2010).

Михаил Васильевич Супотницкий

# COVID-19

трудный экзамен для человечества

Монография



*«Утверждено к печати»:*  
президент НП ИД «Русская панорама»  
*Ю.В.Яшнев*

ISBN 978-5-93165-476-8



9 785931 654768

*Художественное оформление:* И.А.Настенко  
*Выпускающий редактор:* И.А.Настенко  
*Корректор:* О.Е.Пугачева

НП ИД «Русская панорама»; ООО «СПСЛ».  
127254, Москва, ул. Руставели, д. 14, стр. 9,  
оф. 26. Тел.: +7 (985) 928 2755; (916) 999 7716;  
e-mail: in@rus-pan.ru; web: www.rus-pan.ru

Подписано в печать 08.08.2021. Бумага офсетная. Формат 70x100/16. Гарнитура SPSL-Dutch. Объем 16 п./л., 20,8 усл. п./л. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. Заказ № 519.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного электронного оригинал-макета в АО «Областная типография «Печатный двор», 432049, г. Ульяновск, ул. Пушкарёва, 27.







*Распространенной точкой зрения в научной литературе последних десятилетий была уверенность во всемогуществе человеческого разума, побеждающего любые эпидемии. Появился даже термин «контролируемые и побежденные инфекции». Но внезапно начавшаяся пандемия COVID-19 показала, что тот исторический непродолжительный отрезок времени с его эпиднадзором, вакцинами, антибиотиками, когда не было масштабных эпидемий, способных изменить ход истории человечества, был всего лишь «межпандемическим». Парадокс сложившейся ситуации в том, что наработанные за полтора столетия развития медицинской микробиологии и эпидемиологии научные заделы оказались неспособными «контролировать и победить» новую инфекцию. Их надо создавать заново, на основе новой научной базы, без корыстных подлогов и фальсификаций, понимая свою ответственность хотя бы перед своими детьми и внуками.*

ISBN 978-5-93165-476-8



ООО "Фаланстер", ИНН: 7710724473

COVID-19. Трудный экзамен для человечества. Супотницкий М.В.

Цена: 897,00 руб.



2 008971 309236