DOI: 10.56871/UTJ.2023.64.26.003
УДК 316.72+637.5+291.3/.4+001.891+613.2

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ. ИСТОРИЯ КОРОНАВИРУСА ОТ РОЖДЕНИЯ ДО ЭПИДЕМИИ

© Рустам Мурадович Ниязов[1, 2], Яна Вячеславовна Савченко[3], Елизавета Ивановна Веретенникова[3], Айна Магомедовна Магомедова[3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
[2] Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 2
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Рустам Мурадович Ниязов — ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; заведующий отделением гастроэнтерологии МСЧ МВД РФ. E-mail: rustspb@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-0845-3234

Для цитирования: Ниязов Р.М., Савченко Я.В., Веретенникова Е.И., Магомедова А.М. Новая коронавирусная инфекция. История коронавируса от рождения до эпидемии // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 2. С. 27–38. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.64.26.003

Поступила: 15.11.2022 ***Одобрена: 10.02.2023*** ***Принята к печати: 01.03.2023***

РЕЗЮМЕ. Впервые РНК вируса SARS-CoV-2 была выявлена 8 декабря 2019 года у пациента с пневмонией. 31 декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была оповещена о нескольких случаях вирусной пневмонии, вызванной неизвестным патогеном. 7 января 2020 года информация о новом вирусе была подтверждена, а сам вирус был отнесен к коронавирусам. В январе 2020 года ВОЗ объявила вспышку, связанную с SARS-CoV-2, а 11 марта 2020 года охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение болезни как пандемию. В данном обзоре затронута история открытия коронавирусов в целом, а также строение вируса SARS-CoV-2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; пандемия; SARS-CoV-2.

NEW CORONAVIRUS INFECTION. HISTORY OF CORONAVIRUS FROM ORIGIN TO EPIDEMIOLOGY

© Rustam M. Niyazov[1, 2], Iana V. Savchenko[3], Elizaveta I. Veretennikova[3], Aina M. Magomedova[3]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Ul. L'va Tolstogo, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022
[2] Federal State Health Institution "Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for St. Petersburg and the Leningrad Region". Kultury pr. 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291
[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Rustam M. Niyazov — Assistant of internal diseases Department of Stomatological Faculty; head of Gastroenterology Department Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation E-mail: rustspb@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-0845-3234

For citation: Niyazov RM, Savchenko IV, Veretennikova EI, Magomedova AM. New coronavirus infection. History of coronavirus from origin to epidemiology. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023; 5(2): 27-38. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.64.26.003

Received: 15.11.2022 ***Revised: 10.02.2023*** ***Accepted: 01.03.2023***

SUMMARY. For the first time, SARS-CoV-2 virus RNA was detected on December 08, 2019 in a patient with pneumonia. On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) was notified of several cases of viral pneumonia caused by an unknown pathogen. On January 7, 2020, information about the new virus was confirmed, and the virus itself was classified as a coronavirus. In January 2020, WHO declared an outbreak associated with SARS-CoV-2, and on March 11, 2020, characterized the worldwide spread of the disease as a pandemic. This review touches upon the history of the discovery of coronaviruses, as well as the structure of the SARS-CoV-2 virus.

KEY WORDS: new coronavirus infection; COVID-19; pandemic; SARS-CoV-2.

Большая часть болезней наших —
это дело наших собственных рук;
мы могли бы почти всех их избежать, если бы
сохранили образ жизни простой,
однообразный и уединенный, который
предписан нам был природою.
Жан Жак Руссо (28.06.1712 — 02.07.1778)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на все достижения науки, вирусы угрожают человечеству крупными эпидемиями, как и сотни лет назад. Борьба между вирусами и человеком, как и жизнь этой пары в симбиозе, — продолжается. Что нам несет эта борьба: финальный исход или сосуществование — покажет время. В поле зрения ученых вирусы попали в начале XVIII века. Тогда европейские врачи заинтересовались феноменом непроизвольной вакцинации: люди, зараженные легкой формой оспы — коровьей, были не подвержены оспе натуральной. Прорыв в этом вопросе произошел в 1796 году, когда английский врач и ученый Эдвард Дженнер (рис. 2) публично произвел первое «цивилизованное» и безопасное оспопрививание. В 1906 году впервые был выявлен *Variolavirus* немецким бактериологом Энрике Пашеном, предложившим для обнаружения вируса специальную окраску, после чего наблюдаемые при световой микроскопии вирионы получили название «тельца Пашена» [27].

Основоположником вирусологии является русский ученый, профессор ботаники Дмитрий Иосифович Ивановский (28.10.1864 — 20.06.1920) (рис. 1), установивший в 1892 году, что мозаичная болезнь табака (МБТ) вызывается инфекционным агентом, фильтрующимся через фарфоровые фильтры (свечи Пастера–Шамберлана) с такими мелкими порами, которые задерживали известные в то время микроорганизмы.



Рис. 1. Д.И. Ивановский



Рис. 2. Эдвард Дженнер

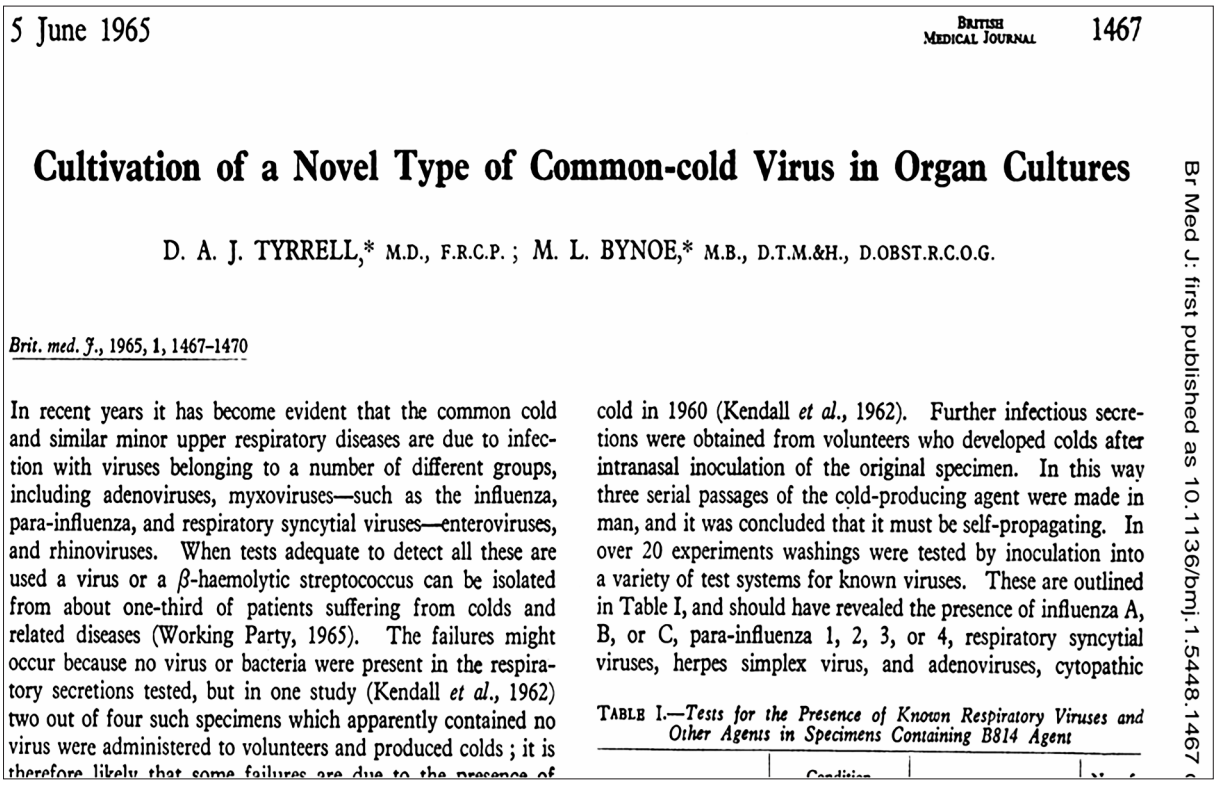
Д.И. Ивановский гениально предположил, что мельчайший агент фильтрата листьев МБТ, вызывавший при заражении здоровых листьев табака такую же мозаику, имеет корпускулярную структуру, т.е. состоит из дискретных частиц-телец, а не является *contagium vivum fluidum* (жидким живым началом), как утверждал в 1899 году повторивший его исследование знаменитый голландский микробиолог Мартин Бейеринк. К его чести, он отметил в своей статье: «Подтверждаю, что приоритет с фильтрованием через бактериальные свечи сока зараженных листьев МБТ, принадлежит господину Ивановскому» [24]. По злому року судьбы Дмитрий Иосифович Ивановский скончался от цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита (неверифицированного) в 1920 году. И вслед за этим открытием началось лавинообразное изучение вирусов, которые не перестают нас удивлять и преподносить неожиданные сюрпризы.

После детального изучения вирусов, которые получили свое название от латинского слова *virus* (яд), стало известно, как именно они устроены. Полноценная вирусная частица — вирион — состоит из белковой оболочки (капсида) и внутреннего содержимого — нуклеиновой кислоты, «хранящей» вирусные гены. У некоторых вирусов капсид покрыт дополнительными слоями из белков и липидов. По тому, какая именно нуклеиновая кислота содержится в вирусе, их делят на два больших вида: ДНК- и РНК-вирусы.

История коронавирусов начинается с первого сообщения о новом типе заболевания верхних дыхательных путей среди кур в Северной Дакоте в 1931 году. Возбудитель был идентифицирован как вирус в 1933 году. К 1936 году болезнь и вызывающий ее вирус были признаны уникальными. Возбудитель стал известен как вирус инфекционного бронхита (IBV), позже официально переименован в птичий коронавирус [27].

Новое заболевание мозга мышей (мышиный энцефаломиелит) было обнаружено в 1947 году в Гарвардской медицинской школе в Бостоне. Вирус, вызывающий заболевание, получил название JHM (в честь патологоанатома из Гарварда Джона Ховарда Мюллера). Три года спустя Национальный институт медицинских исследований в Лондоне сообщил о новом гепатите у мышей. Возбудитель болезни был идентифицирован как вирус гепатита мышей (MHV).

В 1961 году вирус был получен от школьника в Англии, который страдал от простуды. В 1965 году образец, обозначенный B814, был идентифицирован как новый вирус. Другие



5 June 1965 BRITISH MEDICAL JOURNAL 1467

Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures

D. A. J. TYRRELL,* M.D., F.R.C.P.; M. L. BYNOE,* M.B., D.T.M.&H., D.OBST.R.C.O.G.

Brit. med. J., 1965, **1**, 1467–1470

In recent years it has become evident that the common cold and similar minor upper respiratory diseases are due to infection with viruses belonging to a number of different groups, including adenoviruses, myxoviruses—such as the influenza, para-influenza, and respiratory syncytial viruses—enteroviruses, and rhinoviruses. When tests adequate to detect all these are used a virus or a β-haemolytic streptococcus can be isolated from about one-third of patients suffering from colds and related diseases (Working Party, 1965). The failures might occur because no virus or bacteria were present in the respiratory secretions tested, but in one study (Kendall *et al.*, 1962) two out of four such specimens which apparently contained no virus were administered to volunteers and produced colds; it is therefore likely that some failures are due to the presence of cold in 1960 (Kendall *et al.*, 1962). Further infectious secretions were obtained from volunteers who developed colds after intranasal inoculation of the original specimen. In this way three serial passages of the cold-producing agent were made in man, and it was concluded that it must be self-propagating. In over 20 experiments washings were tested by inoculation into a variety of test systems for known viruses. These are outlined in Table I, and should have revealed the presence of influenza A, B, or C, para-influenza 1, 2, 3, or 4, respiratory syncytial viruses, herpes simplex virus, and adenoviruses, cytopathic

TABLE I.—*Tests for the Presence of Known Respiratory Viruses and Other Agents in Specimens Containing B814 Agent*

Br Med J: first published as 10.1136/bmj.1.5448.1467

Рис. 3. Статья в журнале

вирусы простуды, обозначенные 229E, собранные у студентов-медиков в Чикагском университете, также были зарегистрированы как новые в 1966 году [27].

Структурный анализ IBV, MHV, B814 и 229E с использованием просвечивающей электронной микроскопии показал, что все они принадлежат к одной группе вирусов. Проведя решающее сравнение 5 июня 1965 года (рис. 3), Дэвид Артур Джон Тиррелл (David Tyrrell, 19.06.1925 — 02.05.2005) (рис. 4) и Малком Бунье (Malcoim L. Bynoe) дали собирательное название «коронавирус», поскольку все эти вирусы характеризовались проекциями, подобными солнечной короне, так называемыми шипами на их поверхности [21, 24, 29]. Джун Алмейда (05.10.1930 — 01.12.2007) (рис. 5), которую специально пригласили из США, в 1966 году впервые опубликовала электронограмму коронавируса. Исторической родиной открытия коронавируса стала лаборатория в Salisbury (Солсбери) [9, 24, 25].

Другие коронавирусы были обнаружены у свиней, собак, кошек, грызунов, коров, лошадей, верблюдов, белух, птиц и летучих мышей [25, 32].

По состоянию на 2020 год коронавирусы насчитывают 2 подсемейства (*Coronavirinae* и *Torovirinae*) и 46 видов, 7 из которых патогенны для человека, из них 4α и 3β (SARS-CoV — 1, 2 и MERS). Обнаружено, что летучие мыши являются самым богатым источником различных видов коронавирусов. Все коронавирусы произошли от общего предка около 293 миллионов лет назад [3, 7, 19].

Коронавирусы человека были обнаружены как один из многих вирусов, вызывающих простуду. Исследования по изучению простудных заболеваний смогли появиться, когда британский Совет по медицинским исследованиям и Министерство здравоохранения создали научно-исследовательский отдел по простудным заболеваниям CCRU (Common Cold Research Unit) в Солсбери в 1946 году. CCRU обнаружили несколько вирусов, таких как вирусы гриппа, парагриппа и риновирусы, вызывающие простуду. Дэвид Тиррелл разработал методику выращивания риновирусов с использованием назальных эпителиальных клеток в 1960 году. Его команда вскоре после этого разработала концепцию широкой категоризации вирусов простуды на две группы: одна группа, называемая штаммом H, могла поддерживаться только в культуре клеток человеческого эмбриона-почки, а другая группа, обозначенная как штамм M, могла сохраняться как в культуре клеток человеческого эмбриона-почки, так и в культуре клеток эмбриона обезьяны-почки. К тому времени многие вирусы простуды можно было выращивать в любой из этих клеточных культур, и они были соответственно классифицированы как штаммы M или H.

В течение 1960–1961 годов команда Тиррелла собрала мазки из горла у 170 школьников, больных простудой, в школе-интернате в Эпсоме, графство Суррей, Англия [23]. Среди немногих образцов, которые нельзя было культивировать ни в одной из питательных сред, образец, обозначенный B814, собранный 17 февраля 1961 года, был особенно заразным среди здоровых добровольцев. Не было доказательств того, был ли патоген B814 бактерией или вирусом, поскольку все доступные



Рис. 4. Дэвид Артур Джон Тиррелл



Рис. 5. Джун Алмейда

методы бактериального и вирусного культивирования показали отрицательные результаты. Его можно было сохранить только в культуре трахеи человека и экспериментально передать здоровым добровольцам с помощью назальной инокуляции [28]. В 1965 году они смогли подтвердить, что патоген был вирусом, проходящим через фильтр, чувствительным к лечению эфиром, что указывает на липидную оболочку вируса, способным вызывать простуду у пролеченных антибиотиками добровольцев; вирус культивировали в культуре эпителиальных клеток человека, эмбриона и трахеи [24]. В независимом исследовании, проведенном в США, Дороти Хамре и Джон Дж. Прокноу изучали инфекцию дыхательных путей у студентов-медиков Чикагского университета. В 1962 году они получили пять образцов, которые были связаны с очень разными симптомами, вызывающими только легкую простуду, и могли быть культивированы только во вторичной ткани почек человека, в отличие от других вирусов простуды, которые могли сохраняться в культуре клеток эмбриона обезьяны-почки. Серологический тест показал, что это не миксовирусы (*Orthomyxoviridae*). Они представили свое открытие как «Новый вирус, выделенный из дыхательных путей человека» в Трудах Общества экспериментальной биологии и медицины в 1966 году [21]. Ученые дополнительно изучили один образец, обозначенный 229E, выращенный в культуре диплоидных клеток человека и описали стадии его развития с помощью просвечивающей электронной микроскопии, чтобы показать, что это новый тип вируса. «Эти “шипы” часто были видны только на части поверхности и были менее плотно упакованы, чем те, которые наблюдаются у вирусов гриппа. Они значительно различались по форме» [11].

Д. Алмейда предложила термин «гриппоподобный» из-за их сходства, но Д. Тиррелл счел это неуместным. Алмейда придумала новое название «коронавирус» [11, 22]. Тиррелл так описывает свои воспоминания в книге «Холодные войны: борьба с простудой» в 2002 году: «Несмотря на то, что мы могли основывать свое суждение только на изображениях, полученных с помощью электронного микроскопа, мы были совершенно уверены, что идентифицировали ранее нераспознанную группу вирусов. Так как же нам их называть? “Гриппоподобный” кажется немного слабым, несколько расплывчатым и, вероятно, вводящим в заблуждение. Мы более внимательно посмотрели на появление новых вирусов и заметили, что они окружены неким ореолом. Обращение к словарю привело к появлению латинского эквивалента короны, и так родилось название коронавирус» [32].

ТАКСОНОМИЯ

В 1813 году термин «таксономия» (систематика) предложен Огюстеном Декандолем, занимавшимся классификацией растений, и изначально применялся только в биологии. Позже стал использоваться для обозначения общей теории классификации.

Международный комитет по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) занимается организацией таксономической классификации вирусов. В 1966 году Комитет по таксономии вирусов предложил первую унифицированную классификацию. В 1973 году были расширены его права, и он официально назван Международным комитетом по таксономии вирусов (МКТВ). На 1 марта 2020 года в базе данных МКТВ содержится информация о таксономическом положении 6590 видов вирусов, вироидов и сателлитов из 1,67 млн предполагаемых вирусов. Комитет пересматривает классификацию каждые 4 года.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Коронавирусы разделяются на четыре рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний: от легких форм острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS) [1].

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В период с 2002 по 2004 годы коронавирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* (резервуар — летучие мыши, промежуточный резервуар — циветты или виверры) впервые стал причиной развития эпидемии так называемой атипичной пневмонии (ТОРС) и подтвержденной причиной смерти 774 человек в 37 странах мира, что составило 9,6% смертности. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано [1].

Очередная эпидемия, вызванная коронавирусом MERS-CoV (резервуар — одногорбые

верблюды), также из рода *Betacoronavirus* — ближневосточный коронавирусный синдром, началась в 2012 году на Аравийским полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии). До 2020 года зарегистрировано 866 летальных исходов от MERS — 39,3% смертности. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [1].

SARS-CoV-2 — оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Coronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*. Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности [5, 6].

Вирионы SARS-CoV-2 размером 80–220 нм. Нуклеокапсид представляет собой гибкую спираль, состоящую из геномной плюс-нити РНК и большого количества молекул нуклеопротеина N. Имеет самый большой геном среди РНК-геномных вирусов. В его структуре выделяют суперкапсид, в который встроены гликопротеиновые тримерные шипы (пепломер), выглядящие как корона, мембранный гликопротеин, малый оболочечный гликопротеин.

Вирионы SARS-CoV-2 сферической формы — самые крупные среди РНК-вирусов. РНК, которая имеет спиральную симметрию, располагается внутри нуклеопротеина (N-белка), и обе структуры вместе формируют нуклеокапсид (60–70 кДа). На наружной поверхности нуклеокапсида находится суперкапсидная оболочка сложного строения (бислойная липидная оболочка), под которой располагаются четыре или пять структурных белков, которые формируют внешний слой коронавируса и защищают РНК, находящуюся внутри. Структурные белки определяют не только структуру вируса, но и принимают участие в репликации новых вирусных частиц, в сборке и выходе из клетки хозяина новых копий вируса. S-белок по химической структуре — это тримерный остроконечный спайк-гликопротеин, имеет размер 180–200 кДа, состоит из 1300 аминокислот в длину и субъединиц S1 и S2 [17, 26].

В структуре S-белка выделяют внеклеточный N-терминальный домен (NTD), трансмембранный домен (TMD), закрепленный на вирусной мембране, короткий внутриклеточный С-терминальный домен (CMD), сигнальный пептид (АК 1–13), расположенный на N-конце, субъединицу S1 (14–685 остатков) и субъединицу S2 (686–1273 остатка); последние две области отвечают за связывание рецепторов и слияние мембран соответственно.

Белок S находится на поверхности, и функционально субъединицы предназначены: S1 — для связывания с рецептором, состоит из рецепторсвязывающего домена (RBD), S2 — для слияния мембран, состоит из мембраносвязывающего домена (MBD).

Субъединица S1 химически — амино-концевой домен, в пределах которого находится область непосредственного контакта — рецепторсвязывающий мотив (RBM), и включает два независимых домена: N-терминальный домен (NTD) и С-терминальный домен (CTD). CTD отвечает за взаимодействия SARS-CoV-2 с рецепторным ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2).

Домен CD RBD S-белка распознает в качестве конкретного для каждого вида специфический рецептор клетки-хозяина, который является основной мишенью для вируснейтрализующих антител. В состав S1-субъединицы входят: NTD (14–305 остатков) и рецепторсвязывающий домен (RBD, 319–541 остаток).

Субъединица S2 химически обладает карбокси-концевыми связями, и структура состоит из набора белков: пептид слияния (FP) (788–806 остатков), гептадный повтор 1 (HR1) (912–984 остатка), гептадный повтор 2 (HR2) (1163–1213 остатков), трансмембранный домен (TM) (1213–1237 остатков); центральная спираль (CH) (1237–1237 остатков); коннекторный домен; цитоплазматический хвост.

ACE2 представляет собой трансмембранный белок I типа, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный С-концевой цитоплазматический хвост. N-концевой пептидазный домен является местом связи ACE2 с SARS-CoV. Выделяют также две формы белка ACE2: клеточную (связанную с мембраной) и циркулирующую (растворимую). Клеточная форма — это полноценный белок, синтезируемый в больших количествах пневмоцитами или энтероцитами тонкой кишки. Циркулирующая форма (у нее сохраняется N-концевой пептидазный участок) возникает после расщепления клеточной формы ACE2 металлопротеазой ADAM17, после чего она попадает в межклеточное пространство.

ACE2 с трансмембранной сериновой протеазой II типа TMPRSS2 обеспечивает вхождение SARS-CoV-2 в клетки-мишени легочной ткани и тонкой кишки [8].

TMPRSS2 — мембраносвязанная сериновая протеаза, продукт гена *TMPRSS2*; является трансмембранным белком, содержит рецепторный, цистеин-богатый и протеазный домены. Он состоит из 492 аминокислотных остатков, молекулярная масса — 53 859 Да, и имеет 4 домена: трансмембранный домен, серинпротеазный домен, рецепторный SRCR-домен и рецепторный LDL-домен.

У SARS-CoV-2 одной из наиболее эффективных протеаз является фурин. Фурин — фермент, сериновая протеаза клеток человека, расщепляет белок в месте спаренных основных аминокислот. Расположен в аппарате Гольджи и является одним из самых эффективных ферментов, который находится не только на поверхности клеток, но и внутри.

Фуриновая вставка — это 12 нуклеотидов в S-гене, кодирующих 4 аминокислоты PRRA, распознающиеся ферментом фурином. На фуриновом сайте последовательность нуклеотидов CCU–(CGG–CGG)–GCA. Кодоны CGG–CGG, кодирующие два аргинина дублета в SARS-CoV-2, не обнаружены ни в одном из сайтов фурина в других вирусных белках, экспрессируемых широким спектром вирусов.

Чтобы произошла рекомбинация, должен быть донор из другого участка фурина и, возможно, из другого вируса. В отсутствие известного вируса, содержащего этот дублет аргинина, кодируемый кодонами CGG-CGG, исследователи отвергают теорию рекомбинации как механизм, лежащий в основе возникновения PRRA при SARS-CoV-2.

В нативном состоянии S-белок неактивен. Во время вирусной инфекции протеазы клеток-мишеней расщепляют S-белок на S1- и S2-белки. Это необходимо для активации домена слияния мембран для проникновения вируса в клетки-мишени [12].

E-белок — это небольшой гидрофобный белок, состоящий из 74–109 аминокислот (АК) с молекулярной массой 8,4–109 кДа. Он состоит из трех частей: NTD, TMD и CTD [29].

E-белок образует в клетке ионный канал, повышает активность виропорина, участвует в сборке вируса, а также опосредует экзоцитоз вирусных частиц [31].

PDZ-связывающий мотив (PBM) является важным белковым мотивом в CT-области, также он играет решающую роль в патогенности, разобщая передачу сигналов в клетке.

Ионный канал и PBM строго сохраняются во всех кластерах основных генов в штаммах SARS-CoV и SARS-CoV-2. Эти особенности стимулируют цитокиновый шторм, усиливают воспаление и, как следствие, способствуют увеличению отека легких. Этот процесс вызывает острый респираторный дистресс-синдром и, в конечном итоге, смерть при инфекциях SARS-CoV и SARS-CoV-2.

M-белок — трансмембранный гликопротеин, является важным структурным белком коронавирусов. Это самый распространенный протеин на поверхности вируса, который придает ему форму. Согласно исследованиям, проведенным на двух вирусах (SARS-CoV и MERS-CoV), M-белок содержит 230 аминокислот, имеет молекулярную массу 25–35 кДа и является наименьшим структурным белком SARS-CoV-2 [10].

CTD обладает способностью связываться с РНК. Этот белок транслируется рибосомами, которые прикреплены к шероховатому эндоплазматическому ретикулуму.

N-структурный белок спирального нуклеокапсида имеет сродство к РНК и нескольким аминокислотам (лизин и аргинин). В структуре N-белка выделяют: NTD (сайт связывания РНК), CTD (домен димеризации), а также множество неупорядоченных фрагментов (богатых серином и аргинином). N-белок выполняет функцию присоединения и сборки генома вирусной РНК к длинной спиральной структуре нуклеокапсида или матрице рибонуклеопротеида; однако он очень чувствителен к протеазам. Этот белок фосфорилируется в нескольких специфических положениях в различных коронавирусах, что приводит к изменению его функций, таких как специфичность к вирусной РНК, нарушения связывания моноклональных антител с поверхностью вируса, а также созревание и сборка вируса [14, 20]. Штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года, был отнесен к генетическому клайду L и является референтным для всех последующих геномов, полученных при сегментировании последовательностей. В начале января 2020 года несколько изменившийся штамм SARS-CoV-2 был отнесен к клайду S, а затем также выделили клайд O [1]. Выявлены несколько значимых штаммов SARS-CoV-2.

Для обеспечения расширенного обсуждения эпидемиологического и клинического значения вариантов вируса и облегчения обмена данными по появлению и распространению вариантов вируса ВОЗ создала рабочую техническую консультативную группу, которая предложила унифицировать обозначение

групп вариантов вируса и обозначить их буквами греческого алфавита.

Исходя из распространенности различных вариантов вируса среди населения и данных об их биологических свойствах (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител), ВОЗ предложила выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC — variant of concern) и варианты, вызывающие интерес (VOI — variant of interest).

VOI широко распространены во многих странах мира, имеют мутации, которые потенциально способны изменить их биологические свойства, но доказательства этому в настоящий момент отсутствуют.

VOC наряду с мутациями обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность, патогенность или снижающие нейтрализующую активность антител.

Альфа-штамм был впервые обнаружен в октябре 2020 года во время пандемии COVID-19 в Великобритании. 2 февраля 2021 года официальные лица Британии сообщили, что среди 214 000 образцов данного штамма, подвергнутых генетическому секвенированию, в 11 была обнаружена и мутация E484K. Одна из мутаций (N501Y) также присутствует в штаммах бета и гамма [1, 4, 30].

Бета-штамм SARS-CoV-2 обнаружен в Южной Африке, о чем было сообщено Министерством здравоохранения ЮАР 18 декабря 2020 года. Исследователи и официальные лица сообщили, что распространенность этого штамма была выше среди молодых людей без каких-либо основных заболеваний, и по сравнению с другими штаммами он чаще приводит к серьезным заболеваниям в этих случаях. Министерство здравоохранения ЮАР также указало, что этот штамм может быть движущей силой второй волны пандемии COVID-19 в стране из-за того, что штамм распространяется более быстрыми темпами, чем другие, более ранние штаммы вируса [30].

Гамма-штамм SARS-CoV-2 обнаружен в Токио 6 января 2021 года Национальным институтом инфекционных заболеваний (NIID). Новый штамм был обнаружен у четырех человек, прибывших в Токио из штата Амазонас, Бразилия, 2 января 2021 года. 11 февраля 2021 года глава Минздрава Бразилии Эдуардо Пазуелло сообщил о том, что данный штамм в 3 раза заразнее «оригинального» SARS-CoV-2 [13, 15, 16, 30].

Дельта-штамм SARS-CoV-2 впервые выявлен в Индии. Во второй половине апреля 2021 года индийский штамм дельта попал в Россию. 14 июня 2021 года в Индии был обнаружен мутировавший вариант B.1.617.2, который известен как вариант AY.1, или дельта плюс. Дельта плюс отличается наличием в спайковом белке мутации K417N, которая способна снижать активность антител у переболевших и вакцинированных людей. Минздрав Индии назвал три отличительных признака дельты плюс: повышенная контагиозность, усиленная способность связываться с рецепторами клеток легких и потенциальная устойчивость к терапии моноклональными антителами (МКА) [30].

Лямбда-штамм SARS-CoV-2 в августе 2020 года впервые обнаружен в Перу. В июне 2021 года в Перу на штамм лямбда приходился 81% всех зарегистрированных в стране случаев [30].

В конце января 2021 года в Колумбии выявлен новый штамм коронавируса — **мю**, а 1 сентября 2021 года данный штамм был внесен в список мониторинга штаммов ВОЗ, которая присвоила ему пометку «вызывает интерес». В ходе изучения данного штамма было выявлено, что мутация P681H может увеличить эффективность заражаемости этого варианта коронавируса, так как эта часть генома отвечает за возможность входа вируса в клетку. Вариант мю получил широкое распространение в ряде стран (Колумбия, Эквадор, Чили), однако в целом выявлен лишь в 0,1% общего числа изученных штаммов SARS-CoV-2 [30]. 26 ноября 2021 года ВОЗ определила вариант B.1.1.529 как вызывающий озабоченность (VOC) на основе рекомендаций технической консультативной группы ВОЗ по эволюции вирусов. Этот вариант получил название **омикрон**. Данный штамм представляет собой сильно расходящийся вариант с большим числом мутаций, в том числе 26-32 в спайк-белке, причем некоторые вызывают беспокойство и могут быть связаны с потенциалом иммунного побега и более высокой способностью к передаче, и 48 мутаций во всех 4 генах вируса. Омикрон-штамм SARS-CoV-2 — штамм коронавируса SARS-CoV-2, впервые идентифицированный в Ботсване и Южно-Африканской республике в ноябре 2021 года, отличающийся большим числом мутаций в пепломерах. По информации на 26 декабря 2021 года, в Дании, Норвегии, Великобритании и США омикрон-штамм быстро вытесняет дельта-штамм. При заражении омикрон-штаммом, согласно данным ВОЗ, заболевание протекает легче или так

же, как при заражении дельта-штаммом. Однако быстрое распространение нового штамма может привести к высокой нагрузке на систему здравоохранения, а вызванный им общий риск ВОЗ оценивает как «очень высокий». Обнаружен в 197 странах мира. Ученые предполагают, что появление нового штамма вируса с необычно большим числом мутаций — результат запущенной продолжительной болезни в организме иммунодефицитного пациента (ВИЧ-инфицированного, возможно, в стадии СПИДа) [30].

Весной 2022 года выявлена сублиния омикрона BA.2, который назвали **стелс-омикрон**. Название Stealth (англ. скрытый, невидимый) субвариант получил из-за особенностей генетической структуры. BA.2 отличается от BA.1 своей генетической последовательностью, в том числе некоторыми аминокислотными заменами в спайковом и других белках. В ходе исследований было установлено, что BA.2 имеет большее эволюционное преимущество по сравнению с BA.1 [2].

В начале апреля 2022 года Эдуан Уилкинсон, биоинформатик, увидел, что исследователи из лаборатории центра и Национального института инфекционных заболеваний в Йоханнесбурге (Южная Африка) отметили несколько аномальных последовательностей генома SARS-CoV-2. Международная группа по классификации вирусов определила, что выявленные мутации относятся к линиям в генеалогическом древе Omicron, и дала им свои имена — BA.4 и BA.5 [29]. Сублинии BA.4 и BA.5 имеют несколько общих мутаций с более ранними сублиниями омикрона, а также три уникальные мутации: L452R, F486V и R493Q. L452R и F486V в белке шипа позволяют BA.5 избегать антител. Кроме того, мутация L452R помогает вирусу более эффективно связываться с мембраной клетки-хозяина — эта важнейшая характеристика связана с тяжестью заболевания COVID-19. Мутация F486V может помочь представителям сублинии BA.5 избежать определенных типов антител, она может снизить ее способность связываться с ACE2. Предполагают, что BA.5, по-видимому, компенсирует снижение силы связывания с ACE2 с помощью другой мутации, реверсии R493Q, которая, как считается, восстанавливает утраченное сродство к ACE2. Способность BA.5 избегать иммунитета, сохраняя при этом способность связываться с ACE2, вероятно, благоприятствовала быстрому глобальному распространению.

Впервые штамм BA.2.75 был обнаружен в мае 2022 года в Индии. Внимание к себе он привлек в первую очередь своей высокой контагиозностью [5]. ВОЗ назвала новый субвариант как «требующий дальнейшего мониторинга». Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) вслед за ВОЗ сперва присвоил BA.2.75 статус «варианта, находящегося под наблюдением», а 14 июля перевел его в категорию «варианты, представляющие интерес» [18]. От первоначального омикрона подвид кентавр отличается восемью мутациями в шиповидном S-белке и дополнительными пятью мутациями вне спайкового белка, что позволяет ему намного быстрее распространяться (скорость распространения сопоставима с корью или ветряной оспой).

В настоящее время во всем мире превалирует циркуляция штамма омикрон, что составляет 42%. Штамм дельта встречается в 30% случаях [30]. В Российской Федерации преимущественно распространяются только омикрон-штамм и его подвиды. Сублиния BA.5 (дельтакрон) составляет 46%, BA.2 (стелс) — 13%, а сублиния BA.2.75 (кентавр) — всего около 0,5%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2022: 16.
2. Всемирная организации здравоохранения. Заявление о сублинии BA.2 варианта «омикрон». Доступен по: https://www.who.int/ru/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2 (дата обращения 21.09.2022).
3. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117.
4. Нестеренко З.В., Прокопьева Н.Э., Маталыгина О.А. и др. Внебольничная пневмония у детей в период коронавирусной эпидемии. Медицина: теория и практика. 2021; 6(4): 12–20.
5. Официальная информация о коронавирусе в России на портале — стопкоронавирус.рф. Доступен по: www/стопкоронавирус.рф (дата обращения 10.09.2022).
6. Реннебом Р. История с болезнью Марека поучительна в отношении пандемии COVID-19? Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 13–20.
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступен по: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT. (дата обращения 02.09.2022).
8. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(4): 339–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6.
9. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10(2): 221–46. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
10. Arndt A.L., Larson B.J., Hogue B.G. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. J Virol. 2010; 84(21): 11418–28. DOI: 10.1128/JVI.01131-10. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20719948; PMCID: PMC2953170.
11. Berry D.M., Cruickshank J.G., Chu H.P. et al. The structure of infectious bronchitis virus. Virology. 1974; 23(3): 403–7. DOI: 10.1016/0042-6822(64)90263-6.
12. Bertram S., Dijkman R., Habjan M. et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. J Virol. 2013; 87(11): 6150–60. DOI: 10.1128/JVI.03372-12. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23536651; PMCID: PMC3648130.
13. Buss L.F., Prete CA. J.r, Abrahim CMM. et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science. 2021; 371(6526): 288–92. DOI: 10.1126/science.abe9728. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33293339; PMCID: PMC7857406.
14. Chang C.K., Sue S.C., Yu T.H. et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. J Biomed Sci. 2006; 13(1): 59–72. DOI: 10.1007/s11373-005-9035-9. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16228284; PMCID: PMC7089556.
15. Covid-19: Brazil virus already in UK 'not variant of concern', scientist says. Available at: www.bbc.com. (accessed 15.09.2022).
16. COVID-19: Virologist says Brazilian coronavirus variant detected in UK is not the one «of concern». Available at: https://news.sky.com/story/covid-19-one-of-two-brazilian-coronavirus-variants-detected-in-uk-says-virologist-12188419. (accessed 18.09.2022).
17. Du L., He Y., Zhou Y. et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009; 7(3): 226–36. DOI: 10.1038/nrmicro2090. Epub 2009. PMID: 19198616; PMCID: PMC2750777.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en (accessed 09.09.2022).
19. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT. (accessed 02.09.2022).
20. Grunewald M.E., Fehr A.R., Athmer J., Perlman S. The coronavirus nucleocapsid protein is ADP-ribosylated. Virology. 2018; 517: 62–8. DOI: 10.1016/j.virol.2017.11.020. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29199039; PMCID: PMC5871557.
21. Hamre D., Procknow J.J. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. Experimental Biology and Medicine. 1966; 121(1): 190–3. DOI:10.3181/00379727-121-30734.
22. Henry R. Etymologia: Coronavirus. Emerg Infect Dis. 2020; 26(5): 1027. DOI: 10.3201/eid2605.ET2605. PMCID: PMC7181939.
23. Kendall E.J.C., Bynoe M.L., Tyrrell D.A.J. Virus Isolations from Common Colds Occurring in a Residential School. BMJ. 1962; 2(5297): 82–6. DOI: 10.1136/bmj.2.5297.82.
24. Lalchhandama K. The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis and the common cold. Science Vision. 2020; 20: 43–53.
25. Lalchhandama K.A biography of coronaviruses from IBV to SARS-CoV-2, with their evolutionary paradigms and pharmacological challenges. Int. J. Res. Pharm. Sci. Special Issue. 1(11): 208-218, 20200311.
26. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coro-

navirus. Nature. 2003; 426(6965): 450–4. DOI: 10.1038/nature02145. PMID: 14647384; PMCID: PMC7095016.
27. McIntosh K. in Current Topics in Microbiology and Immunology. Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. 1974; 85–129. DOI: 10.1007/978-3-642-65775-7_3.
28. Monto A.S. Medical reviews. Coronaviruses. Yale J Biol Med. 1974; 47(4): 234–51. PMID: 4617423; PMCID: PMC2595130.
29. Nieto-Torres J.L., Dediego M.L., Alvarez E. et al. Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. Virology. 2011; 415(2): 69–82. DOI: 10.1016/j.virol.2011.03.029. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21524776; PMCID: PMC4726981.
30. Outbreak.info. Available at: https://www.outbreak.info/variants. (accessed 17.09.2022).
31. Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019; 16(1): 69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.
32. Tyrrell D., Fielder M. Cold Wars: The Fight against the Common Cold. Oxford University Press: 2003; 253. ISBN 0 19 263285 X.

REFERENCES:

1. Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Alekseyeva Ye.I. i dr. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)]. 2022: 16. (in Russian).
2. Vsemirnaya organizatsii zdravookhraneniya. Zayavleniye o sublinii BA.2 varianta «omikron» [Statement of subline BA.2 of the omicron variant]. Dostupen po: https://www.who.int/ru/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2 (data obrashcheniya 21.09.2022). (in Russian).
3. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B. i dr. Koronavirusnaya infekciya [Coronavirus infection]. Pediatr. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117. (in Russian).
4. Nesterenko Z.V., Prokop'eva N.E., Matalygina O.A. i dr. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detej v period koronavirusnoj epidemii [Community-acquired pneumonia in children during the coronavirus epidemic]. Medicina: teoriya i praktika. 2021; 6(4): 12–20. (in Russian).
5. Ofitsial'nayainformatsiya o koronaviruse v Rossiina-portale — stopkoronavirus.rf. Dostupenpo: www/stopkoronavirus.rf (data obrashcheniya 10.09.2022). (in Russian).
6. Rennebom R. Istoriya s bolezn'yu Mareka pouchitel'na v otnoshenii pandemii COVID-19? [Marek disease story instructive about the COVID-19 pandemic?] Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 13–20 (in Russian).
7. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. Dostupen po: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT. (data obrashcheniya 02.09.2022). (in Russian).
8. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotenzin-prevrashchayushchiy ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii COVID-19 [Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.. 2020; 97(4): 339–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. (in Russian).
9. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. i dr. Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikatsiya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae) [History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae)]. Infektsiya i immunitet. 2020; 10(2): 221–46. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (in Russian).
10. Arndt A.L., Larson B.J., Hogue B.G. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. J Virol. 2010; 84(21): 11418–28. DOI: 10.1128/JVI.01131-10. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20719948; PMCID: PMC2953170.
11. Berry D.M., Cruickshank J.G., Chu H.P. et al. The structure of infectious bronchitis virus. Virology. 1974; 23(3): 403–7. DOI: 10.1016/0042-6822(64)90263-6.
12. Bertram S., Dijkman R., Habjan M. et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. J Virol. 2013; 87(11): 6150–60. DOI: 10.1128/JVI.03372-12. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23536651; PMCID: PMC3648130.
13. Buss L.F., Prete CA. J.r, Abrahim CMM. et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science. 2021; 371(6526): 288–92. DOI: 10.1126/science.abe9728. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33293339; PMCID: PMC7857406.
14. Chang C.K., Sue S.C., Yu T.H. et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. J Biomed Sci. 2006; 13(1): 59–72. DOI: 10.1007/s11373-005-9035-9. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16228284; PMCID: PMC7089556.
15. Covid-19: Brazil virus already in UK 'not variant of concern', scientist says. Available at: www.bbc.com. (accessed 15.09.2022).
16. COVID-19: Virologist says Brazilian coronavirus variant detected in UK is not the one «of concern». Available at: https://news.sky.com/story/covid-19-one-of-two-brazilian-coronavirus-variants-detected-in-uk-says-virologist-12188419. (accessed 18.09.2022).

17. Du L., He Y., Zhou Y. et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009; 7(3): 226–36. DOI: 10.1038/nrmicro2090. Epub 2009. PMID: 19198616; PMCID: PMC2750777.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en (accessed 09.09.2022).
19. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT. (accessed 02.09.2022).
20. Grunewald M.E., Fehr A.R., Athmer J., Perlman S. The coronavirus nucleocapsid protein is ADP-ribosylated. Virology. 2018; 517: 62–8. DOI: 10.1016/j.virol.2017.11.020. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29199039; PMCID: PMC5871557.
21. Hamre D., Procknow J.J. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. Experimental Biology and Medicine. 1966; 121(1): 190–3. DOI: 10.3181/00379727-121-30734.
22. Henry R. Etymologia: Coronavirus. Emerg Infect Dis. 2020; 26(5): 1027. DOI: 10.3201/eid2605.ET2605. PMCID: PMC7181939.
23. Kendall E.J.C., Bynoe M.L., Tyrrell D.A.J. Virus Isolations from Common Colds Occurring in a Residential School. BMJ. 1962; 2(5297): 82–6. DOI: 10.1136/bmj.2.5297.82.
24. Lalchhandama K. The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis and the common cold. Science Vision. 2020; 20: 43–53.
25. Lalchhandama K.A biography of coronaviruses from IVB to SARS-CoV-2, with their evolutionary paradigms and pharmacological challenges. Int. J. Res. Pharm. Sci. Special Issue. 1(11): 208-218, 20200311.
26. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003; 426(6965): 450–4. DOI: 10.1038/nature02145. PMID: 14647384; PMCID: PMC7095016.
27. McIntosh K. in Current Topics in Microbiology and Immunology. Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. 1974; 85–129. DOI: 10.1007/978-3-642-65775-7_3.
28. Monto A.S. Medical reviews. Coronaviruses. Yale J Biol Med. 1974; 47(4): 234–51. PMID: 4617423; PMCID: PMC2595130.
29. Nieto-Torres J.L., Dediego M.L., Alvarez E. et al. Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. Virology. 2011; 415(2): 69–82. DOI: 10.1016/j.virol.2011.03.029. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21524776; PMCID: PMC4726981.
30. Outbreak.info. Available at: https://www.outbreak.info/variants. (accessed 17.09.2022).
31. Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019; 16(1): 69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.
32. Tyrrell D., Fielder M. Cold Wars: The Fight against the Common Cold. Oxford University Press: 2003; 253. ISBN 0 19 263285 X.