



Коронавирусы – возбудители тяжелых респираторных заболеваний

А. Е. ПАНОВА¹, И. Б. КУЛИКОВА², Д. А. ЛАГУТКИН¹, А. С. ВИНОКУРОВ¹, М. В. ШУЛЬГИНА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведен 61 источник литературы, посвященный молекулярным механизмам патогенности, особенностям инфекционного процесса и возможностям лабораторной диагностики коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2 – возбудителя COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, инфекционный процесс, лабораторная диагностика

Для цитирования: Панова А. Е., Куликова И. Б., Лагуткин Д. А., Винокуров А. С., Шульгина М. В., Васильева И. А. Коронавирусы – возбудители тяжелых респираторных заболеваний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 6-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-6-13>

Coronaviruses as causative agents of severe respiratory diseases

A. E. PANOVA¹, I. B. KULIKOVA², D. A. LAGUTKIN¹, A. S. VINOKUROV¹, M. V. SHULGINA¹, I. A. VASILYEVA¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Department of Emergency Care Organisation and Health Risk Management

ABSTRACT

The review presents 61 publications on the molecular mechanisms of pathogenicity, specific parameters of the infectious process and possibilities of laboratory diagnosis of coronaviruses, including SARS-CoV-2 - of the causative agent of COVID-19.

Key words: coronaviruses, COVID-19, infection, laboratory diagnostics

For citations: Panova A.E., Kulikova I.B., Lagutkin D.A., Vinokurov A.S., Shulgina M.V., Vasilyeva I.A. Coronaviruses as causative agents of severe respiratory diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 6-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-6-13>

Для корреспонденции:

Панова Анна Евгеньевна
E-mail: PanovaAE@nmrc.ru

Correspondence:

Anna E. Panova
Email: PanovaAE@nmrc.ru

Первые два десятилетия XXI в. ознаменовались возникновением трех вспышек новых инфекционных вирусных заболеваний, приводящих с высокой частотой к тяжелым внебольничным пневмониям.

Третья вспышка респираторного вирусного заболевания, получившего название COVID-19 (COrona Virus Infectious Disease 2019), переросла в пандемию, охватившую все материки и большинство стран мира, включая Россию [2, 4, 5, 51, 54]. Возбудитель этого заболевания – вирус SARS-CoV-2 – является близким родственником вируса SARS-CoV – возбудителя заболевания SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, тяжелый острый респираторный синдром), вызвавшего 01.11.2002 г. – 31.07.2003 г. первую вспышку коронавирусной инфекции. Оба вируса относятся к роду *Betacoronavirus*, имеют геномы, идентичные по меньшей мере на 79% [45]. Еще один представитель этого рода MERS-CoV является возбудителем заболевания MERS (Middle East Respiratory Syndrome, ближневосточный респираторный синдром), вспышка которого зарегистрирована в 2012-2013 гг. и не завершилась до настоящего времени [53].

Симптоматически тяжелое течение заболевания, вызванное коронавирусами, мало отличается от внебольничных пневмоний, вызванных другими

вирусами или бактериями [2, 4, 36, 58, 62]. При этом COVID-19 имеет некоторые особенности патогенеза. Так, тяжелое течение может сопровождаться избыточным образованием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и IL-1 β , IL-2, IL-7) – гиперцитокинемией («цитокиневым штормом»), при этом вероятно возникновение повышенной проницаемости сосудов и полиорганной недостаточности, приводящих к летальным исходам [6, 24, 36, 57]. Также при COVID-19 часто встречается коагулопатия, предполагается, что это связано с нарушением регуляции иммунных реакций [1, 15, 32].

Также SARS-CoV-2 (но не SARS-CoV) способен эффективно размножаться в нейрональных клетках, что объясняет присутствие различной неврологической симптоматики [8, 12].

Молекулярные механизмы патогенности коронавирусов

Молекулярные механизмы патогенности SARS-CoV и его жизненный цикл исследованы в последние десятилетия в ряде лабораторий, аналогичные данные по SARS-CoV-2 пока немногочисленны.

Коронавирусы относятся к одноцепочечным (+) содержащим РНК вирусам. Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза сгРНК⁻ RdRp способна обра-

зовывать копии вирусного генома, минуя стадию образования ДНК (обратная транскрипция – ОТ). Это отличает коронавирусы от РНК-содержащих ВИЧ. РНК вируса маскируется под мРНК-клетки хозяина и служит матрицей для синтеза вирусных белков. Образованные сгРНК⁺ RdRp копии генома вируса и вирусные белки образуют новые вирусные частицы [16, 33].

Свое название коронавирусы получили из-за формы вируса, выявленной при электронной микроскопии: на негативно-контрастных электронных фотографиях обнаружены булавовидные отростки – пепломеры, состоящие из тримера гликопептида, обозначенного как spike glycoprotein S, и выглядящие, как корона. Связываясь с трансмембранными рецепторами клетки хозяина, гликопептиды S (шип-белки) обеспечивают проникновение вирусного нуклеоида в клетку.

Восприимчивость тканей и клеток организма хозяина к коронавирусам зависит от наличия в них рецепторов, расположенных в цитоплазматической мембране и способных связываться с гликопептидами-рецепторами вируса. Одним из таких рецепторов клетки, используемых SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 для проникновения в нее, является ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) [29].

АПФ2 является металлопротеиназой, состоящей из 805 аминокислот с молекулярной массой 92,5 кДа и содержащей несколько гликозилированных участков полипептидной цепи. АПФ2 участвует в превращении ангиотензина II в ангиотензин 1-7, индуцирующего в организме человека такие процессы, как вазодилатация, усиление диуреза, уменьшение оксидативного стресса, пролиферации и фиброза [39].

АПФ2 обнаруживается во многих тканях и органах человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, в слизистых рта, носа и носоглотки, желудка, в коже, лимфатических узлах, тимусе, костном мозге, селезенке, печени, почках, мозге, делая эти органы восприимчивыми к коронавирусам [8, 19, 24, 61]. Поскольку АПФ2 является необходимым участником инвазии коронавирусов в клетку человека и «входными воротами» инфекции, присутствие этого рецептора в альвеолярных клетках легких и энтероцитах тонкого кишечника позволяет предполагать аэрозольный и фекально-оральный пути заражения коронавирусами [19, 56].

Эксперименты на культурах клеток легочной ткани человека установили, что уровень инфицирования клеток вирусом SARS-CoV пропорционален уровню экспрессии АПФ2. Изучение тканей органов дыхания, полученных от больных с SARS, также подтвердило, что количество молекул АПФ2 коррелировало с уровнем инфицирования SARS-CoV [23].

Совпадение аминокислотных последовательностей гликопептидов S вирусов SARS-CoV и

SARS-CoV-2 составляет 76% [21]. Молекулы гликопептида S обоих вирусов состоят из двух субъединиц S1 и S2, которые соединяются между собой аминокислотным мостиком при сборке провирусных частиц в зараженной клетке (посттрансляционный процессинг). Для адгезии вируса на следующую, еще не зараженную клетку необходимо «раскрытие» рецептор-связывающего домена, расположенного на S2-субъединице [53]. Для этого гликопептид S подвергается двум превращениям под действием клеточных протеаз: гидролиз с образованием двух отдельных субъединиц S1 и S2; раскрытие рецептор-связывающего сайта на S2 [10, 18, 21, 44]. Гликопептид S вируса SARS-CoV подвергается расщеплению на субъединицы S1 и S2 лишь в момент контакта со здоровой клеткой, которая подвергается инфицированию. В гене же, кодирующем S-белок SARS-CoV-2, обнаружена инсерция, благодаря которой в области пептидного мостика, соединяющего две субъединицы белка, появилась вставка из четырех аминокислот, представляющая собой сайт для клеточной протеазы фурина, что позволяет вирусу SARS-CoV-2 проходить расщепление на S1 и S2 уже на стадии их сборки и упаковки. Предполагалось, что эти изменения могут существенно повысить аффинность S-белка SARS-CoV-2 к рецептору по сравнению с SARS-CoV [44, 53], но это предположение не подтвердилось, поскольку константы диссоциации KD для S-белков обоих вирусов с рецептором оказались очень близки, а сайты связывания в целом достаточно консервативны: в геномах 144 изолятов SARS-CoV-2 со всего мира не обнаружено ни одной замены в этом участке [48]. Интерфейсы взаимодействия S-белков SARS-CoV и SARS-CoV-2 с АПФ2 несколько различаются, но основные точки образования межатомных связей совпадают [9, 14].

Изменчивость коронавирусов

Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза сгРНК⁺ RdRp при синтезе копий РНК вируса часто обрывает строящуюся цепь до окончания репликации. Образовавшийся обрывок переносится к 3'-концу матричной РНК. В результате разрывов цепи образуется семейство (гнездо) сгРНК⁺ с одинаковыми 3'- и 5'-концами и разной длиной. Эта особенность образования РНК обеспечивает его представителям высокую изменчивость, в том числе в результате рекомбинации при образовании РНК⁺ цепей при коинфекции вирусов (включая различные таксономические группы). Следы обмена генетическим материалом наблюдаются и у бета-коронавирусов, в частности в геноме SARS-CoV-2 обнаружены участки РНК, принадлежащие другим вирусам [3, 16, 27, 30].

Особенности инфекционного процесса COVID-19

В исследовании 94 пациентов с COVID-19 [20] продемонстрировано, что наибольшая вирусная нагрузка в мазках из ротоглотки наблюдается за

некоторое время до появления симптомов болезни. Согласно этому, не менее чем в 44% случаев передача инфекции происходит от людей, которые еще не имеют никаких симптомов заболевания. Также, по всей видимости, нет четкой связи между вирусной нагрузкой и тяжестью течения заболевания, высокие нагрузки наблюдаются как при легком, так и при тяжелом течении [35, 40, 50].

О скорости распространения заболевания свидетельствует такой параметр, как серийный интервал – количество дней между проявлением симптомов у «инфектора» (источника инфекции) и «инфицируемого» [20]. Например, для заболевания SARS характерен довольно большой серийный интервал, а вирусовыделение начиналось после появления первых симптомов. Это позволило сдержать эпидемию, отправляя на карантин лишь лиц с клиническими признаками болезни. Для сезонного гриппа характерна иная картина – быстрое распространение за счет начала вирусовыделения в досимптомный период с коротким серийным интервалом и столь же быстрое угасание вирусовыделения [20].

Индекс репродукции R_0 – безразмерная величина, означающая усредненное число людей, которых инфицирует один зараженный человек [26]. При COVID-19 R_0 составляет порядка 2,5, это при привычном образе жизни без каких-либо изоляционных мер [37]. По некоторым данным, R_0 может быть выше в зависимости от особенностей жизненного уклада и плотности населения [30]. Индекс репродукции 2,5 – невысокое значение; например, при кори он составляет 12-18 [26]. Экспоненциальное распространение инфекции при $R_0 = 2,5$, так же как и при других инфекциях, будет продолжаться до тех пор, пока не выработается групповой иммунитет (должны переболеть больше 50% населения или должна быть проведена массовая вакцинация) или пока жесткими карантинными мерами не удастся снизить индекс репродукции до значения ниже 1, что приведет к затуханию эпидемии [26]. Введение жесткого карантина при COVID-19 уже было реализовано в провинции Хубэй Китая, а также в Испании и на севере Италии [35, 37].

Учитывая, что доля случаев заболевания COVID-19 с бессимптомным течением может составлять от 17,9 до 50-75% от общего числа инфицированных [14, 35, 37], более точной оценке числа переболевших могут способствовать массовые тестирования населения на антитела к SARS-CoV-2.

Специфическая лабораторная диагностика

Этиологическая диагностика коронавирусных инфекций в настоящее время основывается на подтверждении наличия соответствующего РНК вируса в биологических образцах.

Наиболее распространенным методом является полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая обеспечивает при участии термоустойчивой ДНК-полимеразы амплификацию (увеличение) целевых специфических фрагментов ДНК возбудителя в био-

логическом образце. Образовавшиеся в результате реакции фрагменты ДНК оказываются комплементарно связаны с праймерами (искусственно созданными нуклеотидными последовательностями) в двуцепочечный фрагмент, и для каждого нового цикла реакции необходима их денатурация при высокой температуре. Чередуя циклы амплификации и денатурации происходит в программируемых термостатирующих устройствах и приводит к увеличению числа целевых фрагментов в тысячи раз [34].

Другая технология амплификации нуклеиновых кислот, применяемая для этиологической диагностики инфекционных заболеваний, в том числе вызванных коронавирусами, – петлевая изотермальная амплификация (SmartAmp технология). Метод предложен в начале 2000-х годов для выявления целевых последовательностей ДНК и назван LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification). В процессе амплификации методом LAMP на первом этапе образуются гантелеобразные структуры (петли) цепи ДНК, на втором – происходит циклическая амплификации, на третьем – элонгация и повторение циклов. Инициация новых актов амплификации возникает в процессе реакции LAMP. В отличие от ПЦР, термическая денатурация двойных цепей при LAMP не требуется, синтез ДНК происходит непрерывно при одной температуре, что значительно удешевляет исследование [17].

Для вирусных частиц, геном которых состоит из РНК, для проведения реакции амплификации ДНК необходим еще один этап – реакция ОТ, образующей ДНК последовательность, комплементарную вирусной РНК (кДНК). Осуществляется ОТ при участии РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы или ревертазы). Дальнейшее умножение кДНК производится методами ПЦР (ОТ-ПЦР) или LAMP (ОТ-LAMP). В разработанных в последнее время тест-системах используются ДНК-полимеразы, обладающие ревертазной активностью [13, 28, 46].

Методы амплификации ДНК, включающие этапы обратной транскрипции, разработаны для диагностики инфекций, вызванных коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) (например, <https://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch>) [11, 13].

Специфичность тестов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, зависит от точности выбора специфических фрагментов ДНК, подлежащих амплификации. Эти же специфические фрагменты должны обеспечивать и достаточную чувствительность тестов. В ПЦР тест-системах/наборах реагентов для диагностики заболеваний, вызываемых коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), такими специфическими фрагментами стали последовательности, кодирующие РНК-зависимую ДНК-полимеразу (*RdRp*), – фрагмент *ORF1ab*, гены, кодирующие внешние белки, –

S-белок у относящихся к подроду *Sarbecovirus* SARS-CoV и SARS-CoV-2, *upE*-белок (оболочечный белок E) у относящихся к подроду *Merbecovirus* – MERS-CoV, а также гены белка нуклеокапсиды *N*. Включение в тест-систему/набор реагентов праймеров *Orf1ab* (*RdRp*-ген) повышает аналитическую чувствительность теста [22, 49, 52]. Включение дополнительных праймеров (генов S, E и N) должно повышать чувствительность тестов. Однако, по некоторым данным, увеличение числа праймеров к различным генам может и снижать чувствительность тестов из-за возможной конкуренции за сайт ДНК-полимеразы [49].

Близкое родство бета-коронавирусов, и особенно относящихся к подроду *Sarbecovirus* SARS-CoV и SARS-CoV-2, определяет сходство их геномов [25, 60], совпадают в значительной степени и их специфические фрагменты [49, 60]. Поэтому в описаниях многих тест-систем/наборов реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 указаны в качестве специфических фрагментов фрагменты генома SARS-CoV и коронавирусов, подобных SARS-CoV, или фрагменты ДНК MERS-CoV. Это означает, что такие тест-системы могут выявлять РНК всех этих вирусов (<https://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch>).

Эффективность выявления РНК коронавирусов в биологических материалах методами амплификации нуклеиновых кислот во многом зависит от чувствительности (предел обнаружения) применяемых тест-систем/наборов реагентов и от содержания вируса в образцах. Вирусная нагрузка при COVID-19 значительно варьирует в зависимости от вида биологического материала и стадии развития инфекционного процесса [7, 36, 57]. В среднем в назофарингеальных мазках содержится 8×10^4 вирусных частиц, в мокроте – $7,5 \times 10^5$ в мл [36, 62]. У больных COVID-19 в Ухане (Китай) РНК SARS-CoV-2 выявляли в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) в 100% случаев, в мокроте – только в 49%, в назофарингеальных мазках – в 38% случаев [31].

Анализ опубликованных результатов нескольких исследований позволил [42] рассчитать сроки, на которых при COVID-19 можно обнаружить РНК вируса в различных биологических материалах: в назофарингеальных мазках и жБАЛ – за несколько дней до появления симптомов заболевания (количество РНК растет в течение первой недели болезни и начинает быстро снижаться в назофарингеальных мазках и медленнее в жБАЛ на 3-й нед.); в кале – перед проявлением симптомов (РНК медленно нарастает до пика на 1-2-й нед. болезни, затем медленно снижается до 6-й нед. и позже).

При этом следует учитывать, что выявление РНК методом ОТ-ПЦР не означает наличия живого вируса в организме больного [42].

На содержание вирусных частиц в образце влияют качество взятия материала, его количество и

условия хранения: РНК может разрушиться при длительном нахождении образцов при повышенных температурах [49].

Достоверность результатов исследования в большой степени зависит от правильности выполнения всех лабораторных процедур, сохранности применяемых реагентов. Внедрение системы управления качеством, выполнение регламентов проведения внутрилабораторного контроля качества и участие во внешнем контроле качества позволяют минимизировать вероятность ошибок на внутрилабораторном этапе исследования [28, 38].

Учитывая все факторы, негативно влияющие на определение РНК в биологических образцах методом ОТ-ПЦР, его диагностическая чувствительность может варьировать от 30 до 60% [49].

Иммунологические исследования по определению иммуноглобулинов к коронавирусам могут дополнить исследования по выявлению РНК вируса. При развитии заболевания, вызванного SARS-CoV-2, в среднем на 5-7-й день появляются антитела IgM против рецептор-связывающего домена S-белка. При тяжелом течении болезни наблюдается также ранняя продукция антител IgM против вирусного внутреннего ядерного белка NP (internal nucleoprotein), что не зарегистрировано при легком течении заболевания. Содержание IgM достигает максимума на 3-й нед. после появления симптомов, после чего начинает убывать, достигая низкого уровня к 5-й нед. и исчезая на 7-й нед. Антитела IgG появляются в период выздоровления – через 10 дней после появления симптомов (часто одновременно с IgM и одновременно достигают максимума). Они остаются на высоком уровне и после 7-й нед. с момента обнаружения симптомов [42, 47, 55]. Высокоинформативными являются тесты на суммарные антитела (IgM + IgG) [49].

Для исследования на антитела используют образцы сыворотки или плазмы крови, цельную кровь. Исследования могут быть проведены несколькими методами.

Быстрые диагностические тесты основаны на методе иммунохроматографии и рассматриваются как тесты «у постели больного» (время получения результата – 10-30 мин). Иммунохроматографические тесты являются качественными тестами и позволяют определить наличие антител к SARS-CoV-2 (IgM, IgG, IgM + IgG) [41, 43].

Для диагностики COVID-19 разработаны также количественные тесты иммуноферментного анализа и иммунохемилюминесцентные, имеющие «время получения результата» 2-5 и 1-2 ч соответственно.

Для определения титра антител в сыворотке крови переболевшего пациента разработан тест нейтритализации антител, который проводится *ex vivo*. Время получения результата – 3-5 дней [41].

Иммунологические тесты незаменимы для оценки в популяции распространенности инфекции и иммунитета к ней. Однако задержка появления ан-

тител при развитии болезни делает невозможным применение этих тестов для ранней диагностики. Кроме того, по данным некоторых исследователей, тесты на антитела не позволяют выявить всех забо-

левших COVID-19, так как их чувствительность не превышает 70%. Результаты этих тестов могут быть отрицательны у пациентов со сниженным иммунитетом [49].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В. Е., Бояринцев В. В. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Кремлевская медицина // Клинический вестник*. – 2020. – № 2. – С. 22-27. DOI: 10.26269/ayxs-2p77.
2. Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция // *Туб. и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
3. Львов Д. К., Колобухина Л. В., Дерябин П. Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2015. – № 4. – С. 35-42.
4. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архив внутренней медицины*. – 2020. – Т. 10, № 2 (52). – С. 87-93.
5. Пшеничная Н. Ю., Веселова Е. И., Семенова Д. А., Иванова С. С., Журавлев А. С. Covid-19 – Новая глобальная угроза человечеству // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 6-13. DOI: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13.
6. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгалюк И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // *Вопросы современной педиатрии*. – 2020 – Т. 19, № 2. – С. 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
7. Ai T., Zhenlu Yang Z., Hongyan Hou H. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases // *Radiology RSNA*. – 2020-- <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> (обращение 24.06.2020).
8. Baig A. M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. – 2020. – № 5 (26). – P. 499-501.
9. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – № 20 (3099). – P. 30195.
10. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S. TMPRSS2 activates the human Coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium // *J. Virology*. – 2013. – № 11 (87). – P. 6150-6160.
11. Chan J. F.-W., Yip C. Ch.-Y., To K. K.-W. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – № 58 (5). – P. e00310-20. DOI: 10.1128/JCM.00310-20.
12. Chu H., Chan J. F.-W., Yuen T. T.-T., Shuai H., Yuan S., Wang Y. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study // *Lancet Microbe*. – 2020. – № 20 (5247).
13. Corman V. M., Landt O., Kaiser M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // *EuroSurveill.* – 2020. – № 25 (3). – pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
14. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2020. – № 3 (368). – P. 1165.
15. Iba T., Levy J. H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Jun. 18;10.1111/jth.14975. doi: 10.1111/jth.14975.

REFERENCES

1. Barinov V.E., Boyarintsev V.V. Venous thrombotic complications as a concurrent condition of the new coronavirus infection of COVID-19. *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskiy Vestnik*, 2020, no. 2, pp. 22-27. (In Russ.) doi: 10.26269/ayxs-2p77.
2. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
3. Lvov D.K., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G. Coronaviral infection. Severe acute respiratory distress syndrome. *Infektsionnyye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2015, no. 4, pp. 35-42. (In Russ.)
4. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2020, vol. 10, no. 2 (52), pp. 87-93. (In Russ.)
5. Pshenichnaya N.Yu., Veselova E.I., Semenova D.A., Ivanova S.S., Zhuravlev A.S. COVID-19 - a new global threat to humanity. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 6-13. (In Russ.) doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13.
6. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronaviral infection: features of clinical course, capabilities of diagnostics, treatment and prevention in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123–131 (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
7. Ai T., Zhenlu Yang Z., Hongyan Hou H. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology RSNA*, 2020, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> (Accessed 24.06.2020).
8. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2020, no. 5 (26), pp. 499-501.
9. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, no. 20 (3099), pp. 30195.
10. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S. TMPRSS2 activates the human Coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virology*, 2013, no. 11 (87), pp. 6150-6160.
11. Chan J.F.W., Yip C.Ch.-Y., To K.K.-W. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, no. 58 (5), pp. e00310-20. doi: 10.1128/JCM.00310-20.
12. Chu H., Chan J.F.-W., Yuen T.T.-T., Shuai H., Yuan S., Wang Y. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*, 2020, no. 20 (5247).
13. Corman V.M., Landt O., Kaiser M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *EuroSurveill.*, 2020, no. 25 (3), pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
14. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2020, no. 3 (368), pp. 1165.
15. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Jun. 18;10.1111/jth.14975. doi: 10.1111/jth.14975.

16. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis // *Coronaviruses: Methods and Protocols*. - 2015. - № 1 (1282). - P. 1-23.
17. Fu S., Qu G., Guo S. et al. Applications of loop-mediated isothermal DNA amplification // *Appl. Biochem. Biotechnol.* - 2011. - № 163 (7). - P. 845-850. doi:10.1007/s12010-010-9088-8.
18. Gierer S., Bertram S., Kaup F. The spike protein of the emerging betacoronavirus emc uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by tmprss2, and is targeted by neutralizing antibodies // *J. Virology*. - 2013. - № 10 (87). - P. 5502-5511.
19. Hamming I. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus // *J. Pathol.* - 2004. - № 2 (203). - P. 631-637.
20. He X., Lau E. H. Y., Wu P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 // *Nature Medicine*. - 2020. - № 26. - P. 672-675/. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krueger N. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells // *bioRxiv*. - 2020. - P. 2020.01.31.929042.
22. Huh H. J., Kim J. Y., Kwon H. J. et al. Performance evaluation of the PowerChek MERS (upE & ORF1a) Real-Time PCR Kit for the detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus RNA // *Ann. Lab. Med.* - 2017. - № 37 (6). - P. 494-498. doi:10.3343/alm.2017.37.6.494.
23. Jia H. P., Look D. C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia // *J. Virology*. - 2005. - № 23 (79). - P. 14614-14621.
24. Kabbani N., Olds J. L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk // *Molecular Pharmacology*. - 2020. - № 5 (97). - P. 351-353.
25. Kandeel M., Ibrahim A., Fayed 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. - № 92 (6). - P. 660-666. doi:10.1002/jmv.25754.
26. Keeling M. J., Grenfell B. T. Individual-based perspectives on R0 // *J. Theoretical Biology*. - 2000. - № 1 (203). - P. 51-61.
27. Laporte M., Naesens L. Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections // *Current Opinion in Virology*. - 2017. - № 24. - P. 16-24.
28. Lee M. S., Lin Y. C., Lai G. H., Lai S. Y., Chen H. J., Wang M. Y. One-step reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for detection of infectious bursal disease virus // *Can. J. Vet. Res.* - 2011. - № 75 (2). - P. 122-127.
29. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses // *Nature Microbiology*. - 2020. - № 4 (5). - P. 562-569.
30. Liu Y., Gayle A. A., Wilder-Smith A. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus // *J. Travel Med.* - 2020. - № 2 (27). - P. 1-4.
31. Liu R., Han H., Liu F. et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China // *Clinica Chimica Acta*. - 2020. - № 505. 10.1016/j.cca.2020.03.009.
32. Magro C., Mulvey J. J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl Res.* - 2020. - № 220. - P. 1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
33. Masters P. S. The molecular biology of coronaviruses // *Advances in Virus Research*. - 2006. - № 6 (65). - P. 193-292.
34. Menon P. K., Kapila K., Ohri V. C. Polymerase chain reaction and advances in infectious disease diagnosis // *Med. J. Armed. Forces India*. - 1999. - № 55 (3). - P. 229-231. doi:10.1016/S0377-1237(17)30450-1.
35. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 // *Eurosurveillance*. - 2020. - № 10 (25). - P. 1-5.
36. Pan Y., Zhang D., Yang P. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples // *Lancet Infectious Diseases*. - 2020. - № 4 (20). - P. 411-412.
37. Ramanathan K., Antognini D., Combes A. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? // *Lancet*. - 2020. - № 3 (395). - P. 931-934.
38. Reusken C. B. E. M., Broberg E. K., Haagmans B. et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries // *EuroSurveill.* - 2020. - 25(6):pii=2000082. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082>.
16. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: Methods and Protocols*, 2015, no. 1 (1282), pp. 1-23.
17. Fu S., Qu G., Guo S. et al. Applications of loop-mediated isothermal DNA amplification. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2011, no. 163 (7), pp. 845-850. doi:10.1007/s12010-010-9088-8.
18. Gierer S., Bertram S., Kaup F. The spike protein of the emerging betacoronavirus emc uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by tmprss2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J. Virology*, 2013, no. 10 (87), pp. 5502-5511.
19. Hamming I. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. *J. Pathol.*, 2004, no. 2 (203), pp. 631-637.
20. He X., Lau E.H.Y., Wu P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 2020, no. 26, pp. 672-675/. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krueger N. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020, pp. 2020.01.31.929042.
22. Huh H.J., Kim J.Y., Kwon H.J. et al. Performance evaluation of the PowerChek MERS (upE & ORF1a) Real-Time PCR Kit for the detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus RNA. *Ann. Lab. Med.*, 2017, no. 37 (6), pp. 494-498. doi:10.3343/alm.2017.37.6.494.
23. Jia H.P., Look D.C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virology*, 2005, no. 23 (79), pp. 14614-14621.
24. Kabbani N., Olds J. L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology*, 2020, no. 5 (97), pp. 351-353.
25. Kandeel M., Ibrahim A., Fayed 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, no. 92 (6), pp. 660-666. doi:10.1002/jmv.25754.
26. Keeling M.J., Grenfell B.T. Individual-based perspectives on R0. *J. Theoretical Biology*, 2000, no. 1 (203), pp. 51-61.
27. Laporte M., Naesens L. Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. *Current Opinion in Virology*, 2017, no. 24, pp. 16-24.
28. Lee M.S., Lin Y.C., Lai G.H., Lai S.Y., Chen H.J., Wang M.Y. One-step reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for detection of infectious bursal disease virus. *Can. J. Vet. Res.*, 2011, no. 75 (2), pp. 122-127.
29. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 2020, no. 4 (5), pp. 562-569.
30. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.*, 2020, no. 2 (27), pp. 1-4.
31. Liu R., Han H., Liu F. et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China. *Clinica Chimica Acta*, 2020, no. 505, 10.1016/j.cca.2020.03.009.
32. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.*, 2020, no. 220, pp. 1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
33. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 2006, no. 6 (65), pp. 193-292.
34. Menon P.K., Kapila K., Ohri V.C. Polymerase chain reaction and advances in infectious disease diagnosis. *Med. J. Armed. Forces India*, 1999, no. 55 (3), pp. 229-231. doi:10.1016/S0377-1237(17)30450-1.
35. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 2020, no. 10 (25), pp. 1-5.
36. Pan Y., Zhang D., Yang P. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infectious Diseases*, 2020, no. 4 (20), pp. 411-412.
37. Ramanathan K., Antognini D., Combes A. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*, 2020, no. 3 (395), pp. 931-934.
38. Reusken C.B.E.M., Broberg E.K., Haagmans B. et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries. *EuroSurveill.*, 2020, 25(6):pii=2000082. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082>.

39. Rice G. I., Thomas D. A., Grant P. J. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism // *Biochemical J.* - 2004. - № 1 (383). - P. 45-51.
40. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intens. Care Med.* - 2020.
41. Serology-based tests for COVID-19 // John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Centre for health security [электронный ресурс] // <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> (обращение 18.05.2020).
42. Sethuraman N., Jeremiah S. S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 // *JAMA.* - 2020. - № 323 (22). - P. 2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
43. Shen B., Zheng Y., Zhang X. et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG // *Am. J. Transl. Res.* - 2020. - № 12 (4). - P. 1348-1354.
44. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Mediated by the Transmembrane Serine Protease TMPRSS2 // *J. Virology.* - 2013. - № 23 (87). - P. 12552-12561.
45. Tang X., Wu Ch., Li X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 National Science Review, nwa036, 26 p. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
46. Tichopad A., Kitchen R., Riedmaier I., Becker C., Ståhlberg A., Kubista M. Design and optimization of reverse-transcription quantitative PCR experiments // *Clin. Chem.* - 2009. - № 55 (10). - P. 1816-1823. doi:10.1373/clinchem.2009.126201.
47. To K. K. W., Tsang O. T. Y., Leung W. S. 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. - № 5 (20). - P. 565-574.
48. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* - 2020. - № 2 (181). - P. 281-292.
49. Wang H., Li X., Li T. et al. The genetic sequence, origin and diagnosis of SARS-CoV-2 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* - 2020. - P. 1-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>.
50. Weiss P., Murdoch D. R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 // *Lancet.* - 2020. - № 10229 (395). - P. 1014-1015.
51. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard/ [электронный ресурс] // URL: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwwYP2BRBG EiwAkoBpAlnhE04LXmxyA-81JraG1LnXyH4G5mgXp2_0x6sgO_PDSIAFwVi2JhoCemQQAvD_BwE (обращение 18.05.2020).
52. World Health organization Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Interim recommendations September 2013 [электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf (обращение 18.05.2020).
53. World Health Organization. MERS situation update, January 2020 [электронный ресурс] // URL: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html> (обращение 18.05.2020).
54. World Health organization. COVID-19 strategy update. 14 April 2020, 15 p. [электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (обращение 18.05.2020).
55. Xiang F., Wang X., He X. et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* - 2020-ciaa461. doi:10.1093/cid/ciaa461.
56. Yan R., Zhang Y., Li Y. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science.* - 2020. - № 6485 (367). - P. 1444-1448.
57. Yang Y., Yang M., Shen C. et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections // *medRxiv-2020*. DOI: <http://10.1101/2020.02.11.20021493v2>.
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19 // *J. Infection.* - 2020. - № 6 (80). - P. 607-613.
59. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients // *Clin. Infect. Dis.* - 2020.-ciaa345. doi: <http://10.1093/cid/ciaa345>.
60. Zhang Y.-Z., Holmes E. C. A genomic perspective of the origin and emergence of SARS-CoV-2 // *Cell.* - 2020. - № 181. - P. 223-227.
39. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochemical J.*, 2004, no. 1 (383), pp. 45-51.
40. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 2020.
41. Serology-based tests for COVID-19. John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Centre for health security. Epub., Available: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> (Accessed 18.05.2020).
42. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020, no. 323 (22), pp. 2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
43. Shen B., Zheng Y., Zhang X. et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG. *Am. J. Transl. Res.*, 2020, no. 12 (4), pp. 1348-1354.
44. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Mediated by the Transmembrane Serine Protease TMPRSS2. *J. Virology*, 2013, no. 23 (87), pp. 12552-12561.
45. Tang X., Wu Ch., Li X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 National Science Review, nwa036, 26 p. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
46. Tichopad A., Kitchen R., Riedmaier I., Becker C., Ståhlberg A., Kubista M. Design and optimization of reverse-transcription quantitative PCR experiments. *Clin. Chem.*, 2009, no. 55 (10), pp. 1816-1823. doi:10.1373/clinchem.2009.126201.
47. To K.K.W., Tsang O.T.Y., Leung W.S. 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, no. 5 (20), pp. 565-574.
48. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, no. 2 (181), pp. 281-292.
49. Wang H., Li X., Li T. et al. The genetic sequence, origin and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 2020, pp. 1-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>.
50. Weiss P., Murdoch D.R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*, 2020, no. 10229 (395), pp. 1014-1015.
51. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Epub., Available: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwwYP2BRBG EiwAkoBpAlnhE04LXmxyA-81JraG1LnXyH4G5mgXp2_0x6sgO_PDSIAFwVi2JhoCemQQAvD_BwE (Accessed 18.05.2020).
52. World Health organization Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Interim recommendations September 2013. Epub., Available: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf (Accessed 18.05.2020).
53. World Health Organization. MERS situation update, January 2020, Epub., Available: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html> (Accessed 18.05.2020).
54. World Health organization. COVID-19 strategy update. 14 April 2020, 15 p. (Epub.) Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (Accessed 18.05.2020).
55. Xiang F., Wang X., He X. et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.*, 2020-ciaa461. doi:10.1093/cid/ciaa461.
56. Yan R., Zhang Y., Li Y. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, no. 6485 (367), pp. 1444-1448.
57. Yang Y., Yang M., Shen C. et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv-2020*. doi: <http://10.1101/2020.02.11.20021493v2>.
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infection*, 2020, no. 6 (80), pp. 607-613.
59. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2020.-ciaa345. doi: <http://10.1093/cid/ciaa345>.
60. Zhang Y.-Z., Holmes E.C. A genomic perspective of the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, 2020, no. 181, pp. 223-227.

61. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – № 5 (17). – P. 259-260.
62. Zhou P., Yang X. Lou, Wang X. G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. – 2020. – № 7798 (579). – P. 270-273.
61. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, no. 5 (17), pp. 259-260.
62. Zhou P., Yang X. Lou, Wang X. G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, no. 7798 (579), pp. 270-273.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Панова Анна Евгеньевна

заведующая отделением лабораторной диагностики,
заведующая научной лабораторией микробиологии.
E-mail: PanovaAE@nmrc.ru

Куликова Инна Борисовна

Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ,
директор.
127994, ГСП-4, Москва, Рахмановский пер., д. 3.
Тел.: 8 (495) 627-24-84.

Лагуткин Денис Анатольевич

младший научный сотрудник научной лаборатории микробиологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: Lagutkin.da@phystech.edu

Винокуров Анатолий Сергеевич

врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: anamol-vinok@mail.ru

Шульгина Марина Владимировна

советник директора по науке.
E-mail: m_shulgina@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
ORCID 0000-0002-0637-7955
E-mail: nmrc@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.*

Anna E. Panova

*Head of Laboratory Diagnostics Department,
Head of Research Microbiology Laboratory.
Email: PanovaAE@nmrc.ru*

Inna B. Kulikova

*Department of Emergency Care Organisation and Health Risk Management,
Director.
3. Pakhmanovsky Lane, Moscow, GSP-4, 127994
Phone +7(495) 627-24-84.*

Denis A. Lagutkin

*Junior Researcher
of Research Microbiology Laboratory.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: Lagutkin.da@phystech.edu*

Anatoliy S. Vinokurov

*Bacteriologist of Research Microbiology Laboratory.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: anamol-vinok@mail.ru*

Marina V. Shulgina

*Advisor to Director in Research.
Email: m_shulgina@mail.ru*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
ORCID 0000-0002-0637-7955
Email: nmrc@nmrc.ru*

Поступила 02.06.2020

Submitted as of 02.06.2020