

© Ширококов В.П., Понятовський В.А., 2020  
 УДК 616.998.7:578.834.1  
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.2.11284

В.П. Ширококов, В.А. Понятовський

## КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ У ЛЮДИНИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

До 2003 р. у світі було відомо лише про два людські коронавіруси (HCoV), які спричиняли ураження дихальної системи легкого ступеня. Пізніше спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) та COVID-19 прикули увагу всього світу до емерджентних коронавірусних інфекцій та еволюцію їх збудників. Ситуація з COVID-19 показала, наскільки руйнівною та небезпечною для життя може бути інфекція, зумовлена коронавірусами. Наведені сучасні дані про коронавіруси, які здатні уражати людей. Зазначено особливості будови та класифікації коронавірусів, проаналізовано їх еволюційний шлях.

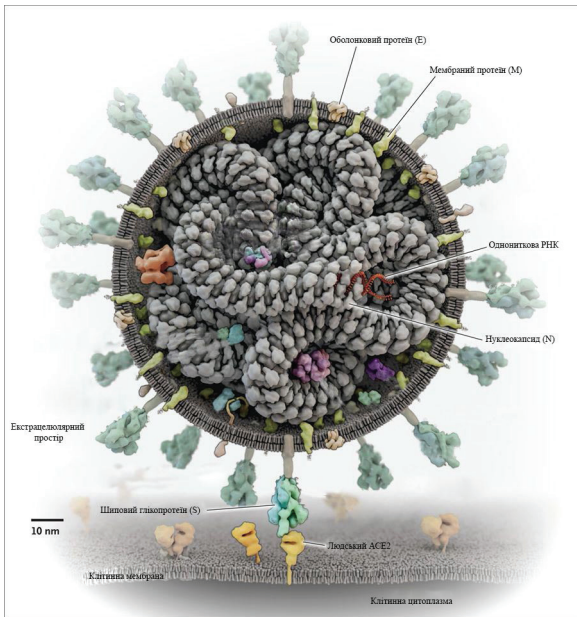
**Ключові слова:** коронавіруси, SARS, MERS, COVID-19, HCoV-NL63, HCoV-HKU1.

У процесі філогенетичного розвитку паразитичні живі істоти, включаючи бактерії та віруси, закріплені за певними видами чутливих до них хазяїв. Не є винятком і вид *Homo sapiens*, у якого є свої, людські збудники, що викликають антропонозні захворювання і передаються тільки від людини до людини. Частина інфекційних хвороб належить до зооантропонозів, тобто джерелом збудника може бути як тварина, так і людина (туляремія, бруцельоз, сибірка та ін.). За певних умов може відбуватися подолання збудником міжвидових бар'єрів, і така трансформація призводить до появи нових небезпечних емерджентних інфекцій [1]. Такі видозмінені мікроорганізми спричиняють не лише спалахи невідомих захворювань у різних куточках світу, але й можуть стати причиною тривожних епідемічних ситуацій локального і всесвітнього масштабу. У новітній історії людства було офіційно зафіксовано вже п'ять пандемій, зумовлених різними вірусами. У 1918 р. виник потужний спалах інфекційного захворювання, що переріс у пандемію, та був спричинений вірусом грипу H1N1 (іспанка). Ця пандемія забрала близько 50 млн людських життів. У 1957 р. зафіксовано наступну пандемію – азіатський грип (H2N2), близько 1,5 млн жертв, у 1968 р. – гонконгський грип (H3N2), близько 1 млн смертей, у 2009 р. – каліфорнійський грип (H1N1), близько 300 тис. летальних випадків та у 2019 р. – COVID-19 (SARS-CoV-2), станом

на 21.05.2020 р. більше 325 тис. смертей [2, 3]. Родина, до якої входить цей збудник, привертає особливу увагу науковців, оскільки це РНК-вмісні віруси, які мають високі показники заміни нуклеотидних послідовностей у геномі, мутаційної та рекомбінаційної активності, а тому можуть становити велику загрозу в плані виникнення нових епідемій та пандемій.

Родина *Coronaviridae* включає широкий спектр вірусів, що здатні уражати тварин і людей, та характеризується особливою морфологією віріону. Їх назва походить від латинського слова *corona*, що пов'язано з особливостями розташування пепломерів цих вірусів, які створюють навколо оболонки віріону чітку облямівку, що нагадує зубці корони. Коронавіруси мають убіквітарне поширення та в основному уражають птахів і ссавців. Чутливими хазяїнами для коронавірусів, які циркулюють серед тварин, є свині (викликають смертельний трансмісивний гастроентерит), коні, собаки та кішки (вірус інфекційного перитоніту кошачих), кити (білуга), кажани, різні види мишей, щурів, бабаків, дикобразів, їжаків; у птахів давно відомий коронавірус смертельного бронхіту курей, коронавіруси уражають також журавлів, куріпок, індиків та ін. [4]. Генотипно коронавіруси можна підрозділити на три групи. Віруси III групи виявляють тільки у птахів, тоді як віруси I та II групи уражають в основному ссавців.

За будовою коронавіруси – це складні оболонкові віруси з позитивною (+) одноланцюговою нефрагментованою РНК. Приблизно дві третини геному містять дві великі відкриті рамки зчитування, що перекриваються (ORF1a та ORF1b). Вони транскрибуються у поліпротеїни pp1a та pp1ab, які в подальшому підлягають протеолітичному нарізанню з утворенням 16 неструктурних білків, що позначаються nsr 1 ~ 16. Інша частина геному містить ORF для структурних білків, включаючи шипи (пепломери) – S, білки оболонки (E), трансмембранний білок (M) та нуклеопротеїн (N). При електронній мікроскопії коронавіруси мають характерні особливості: віріони середніх розмірів (100-120 нм), наявність поверхневої біліпідної мембрани – суперкапсидної оболонки та характерної форми пепломери, що утворюють корноподібний поверхневий шар (мал. 1).



Мал. 1. Структура віріона SARS-CoV-2 (за Jerry M. Parks and Jeremy C. Smith, 2020 р. [5]).

Згідно з новітньою таксономією (2019), коронавіруси належать до реалма *Riboviria*, царства *Orthornavirae*, підцарства *Pisuviricota*, класу *Pisoniviricetes*, порядку *Nidovirales*, підпорядку *Cornidovirineae*, родини *Coronaviridae*.

Велике занепокоєння у світі останнім часом викликала низка респіраторних емерджентних інфекцій, спричинених вірусами роду *Betacoronavirus* із підродини *Orthocoronavirinae*. Ця підродина містить 4 роди вірусів [6]:

- рід *Alphacoronavirus* (14 підродів, 19 видів);
- рід *Betacoronavirus* (5 підродів, 14 видів);
- рід *Gammacoronavirus* (3 підроди, 5 видів);
- рід *Deltacoronavirus* (3 підроди, 7 видів).

Бетакоронавіруси (бета-CoV) за особливостями генетичного апарату поділяються на чотири лінії (A, B, C, D). Віруси лінії A, на відміну від інших бета-CoV, кодують невеликий білок, який називається гемаглютинін-естераза (HE), функціонально схожий на білок S [7]. Природними хазяїнами перших двох родів є кажани, двох останніх – птахи.

Коронавірусна інфекція на рівні клітини розпочинається з проникнення, коли вірусна частка розпізнає рецептор клітини-хазяїна і відбувається злиття ділянки суперкапсиду вірусу з цитоплазматичною мембраною клітини. Ці два етапи опосередковуються білком коронавірусного шипа (S). Ця структура також забезпечує видовий тропізм і вірулентність конкретного коронавірусу. Білок S є головною антигенною детермінантою і

відповідно є мішенню для протективних нейтралізуючих антитіл [8]. Структурно білок S є трансмембранним білком I-го типу з молекулярною масою 180-200 кДа. Цей білок у більшості випадків розщеплюється протеазами клітини на субодиниці S1 та S2, які, у свою чергу, відповідають за розпізнавання рецепторів на клітинній мембрані та злиття суперкапсиду вірусу з цитоплазматичною мембраною (ЦПМ) клітини-хазяїна. Субодиниця S1 розділяється на N-кінцевий домен (NTD) і C-кінцевий домен (CTD). Обидва домени можуть функціонувати як зв'язуючі рецептори. Так, наприклад, SARS-CoV і MERS-CoV використовують S1 CTD для розпізнавання рецептора клітин (його ще називають домен зв'язування рецепторів – RBD), тоді як коронавірус гепатиту мишей як рецептор використовує S1 NTD [9, 10]. Регіон білка S у SARS-CoV-2, який відповідає за взаємодію з людським ACE2, деякий час залишався невідомим. QihuiWang et al., використовуючи імунофарбування та проточну цитометрію, ідентифікували S1 CTD (SARS-CoV-2-CTD) як ключову ділянку у SARS-CoV-2, що взаємодіє з рецептором ACE2. Також вдалося встановити, що SARS-CoV-2-CTD утворює більше атомних взаємодій з ACE2, ніж SARS-CoV-RBD (збудник SARS), що корелює з даними, які демонструють більшу спорідненість до зв'язування рецепторів. Зокрема це підтверджувалося тим, що група моноклональних антитіл, а також мишачі поліклональні антисироватки проти SARS-CoV-S1/RBD не змогли зв'язатися з білком S вірусу SARS-CoV-2. Це, у свою чергу, вказує на помітні відмінності в антигенній структурі між SARS-CoV та SARS-CoV-2, тому раніше розроблені вакцини на основі SARS-RBD навряд чи будуть мати клінічну користь для профілактики SARS-CoV-2 [10]. Зв'язування RBD з ACE2 запускає ендоцитоз віріона SARS-CoV-2 і піддає його дії ендосомних протеаз [11]. Для праймеризації білка S, при проникненні в клітину, SARS-CoV-2 використовує серинову протеазу TMPRSS2 [12]. Також було встановлено, що, на відміну від SARS-CoV, при потрапленні в клітину SARS-CoV-2 попередньо активується внаслідок протеїнової конвертації фурином, зменшуючи при цьому залежність від протеаз клітин-мішеней. Висока спорідненість ACE2 до RBD, попередня активація шипа фурином та прихована RBD у поверхневому шипі потенційно дозволяють SARS-CoV-2 підтримувати ефективно проникнення в клітину, уникаючи імунної відповіді. Ці особливості можуть сприяти широкому розповсюдженню вірусу [13].

Коронавіруси, які здатні уражати людей, були ізольовані ще у 1965 р. з промивних вод носа у дитини з типовими симптомами застуди [14]. Один із ізольованих штамів (229 E) був адаптований до росту в культурі клітин WI-38, та в подальшому став прототипним штамом. Також було встановлено, що цей штам є морфо-

логічно ідентичним вірусам пташиного бронхіту та мишачого гепатиту [15]. У 1966 р. ізолювали штами коронавірусів, що нездатні рости у культурі клітин, але їх вдалося культивувати на тканинних епітеліоцитах (*Organ culture* – OC). Штам OC 43 був адаптований до росту в мозку годуючих мишей та виявився здатним інфікувати людей [16, 17]. Для проникнення в клітину вірус OC 43 використовує рецептори на основі сіалоглікану з 9-О-ацетильованою сіаловою кислотою (9-О-Ас-Sia) [18], а вірус HCoV-229E – людську амінопептидазу N (CD13) [19].

З вірусами HCoV-229E та HCoV-OC43 найчастіше пов'язували ураження дихальної системи у вигляді застуди із середнім інкубаційним періодом 6-7 діб, що проявлялася загальним нездужанням, болем голови, виділеннями з носа, легким болем у горлі, інколи гарячкою та кашлем [20]. Вони не викликали особливої стурбованості фахівців, оскільки зумовлені ними захворювання верхніх дихальних шляхів мають сезонний характер і легкий перебіг. Однак характерний повітряно-крапельний шлях передачі робить ці захворювання з точки зору епідеміології доволі небезпечними, оскільки за рахунок високої контагіозності спричиняє значне поширення збудника. У 2018 р. вже був описаний випадок розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, що зумовлений вірусом HCoV-229E [21].

Третій коронавірус людини, що здатен викликати тяжкий гострий респіраторний синдром, SARS-CoV, був ідентифікований у 2003 р. Він став першим штамом коронавірусу людини, який спричинив смертельну інфекцію у здорових людей і був причиною глобального спалаху захворювання з листопада 2002 по липень 2003 р. і є одним із найяскравіших прикладів емерджентної інфекції людини. Спалах SARS виник в провінції Гуандун на півдні Китаю, стосувався 26 країн, призвів до близько 8 400 підтверджених випадків інфікування та 900 епізодів смерті. Передача SARS-CoV відбувалася насамперед від людини до людини. Клінічні прояви виникали переважно на другому тижні після інфікування, що відповідає піку виділення вірусу в дихальні секрети та кал. Симптоми схожі на грип і проявлялися гарячкою, нездужанням, болем у м'язах і голові, діареєю. З моменту закінчення глобальної епідемії у липні 2003 р., інфікування SARS-CoV відбувалося ще декілька раз – тричі під час лабораторних аварій (Сінгапур; Тайвань; провінція Китаю) та один випадок на півдні Китаю, де джерело зараження залишилося невстановленим, хоча існують непрямі докази того, що передача відбулася від тварини до людини [22].

Як рецептор для свого проникнення в клітину віруси використовують ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ2, *англ.* ACE2). Ця поверхнева молекула

локалізується на війкових клітинах епітелію носових і трахеобронхіальних дихальних шляхів та в альвеолярних епітеліоцитах людини, підтримуючи тим самим наявність вірусної інфекції у верхніх дихальних шляхах [23].

У тому ж 2003 р. в Нідерландах від 7-місячної дитини з ринітом, кон'юнктивітом, гарячкою та бронхіолітом виділений новий коронавірус людини – HCoV-NL63. Пізніше цей вірус було ізолювано в різних країнах, що свідчить про доволі інтенсивне його розповсюдження в людській популяції. Вірус спричиняє хворобу від легких форм (риніт, біль у горлі, підвищення температури тіла) до тяжких уражень нижніх дихальних шляхів в основному у дітей та імунокомпрометованих осіб. Так, дослідження, яке було проведено в Японії, показало, що з 419 зразків з негативним результатом на наявність найбільш поширених респіраторних вірусів, п'ять (1,2 %) були позитивними щодо коронавірусу людини HCoV-NL63 [24]. Дослідженням геному вірусу доведено, що він не був рекомбінантним, а, навпаки, новим коронавірусом I групи. HCoV-NL63 утворює субкластер з HCoV-229E, PEDV (вірус епідемічної діареї свиней) та Bat-CoV (коронавірус кажанів), та йому було призначено групу Ib. Поверхневі шипи вірусу HCoV-NL63 – білок злиття I-го класу, який схожий на гемаглютинін вірусу грипу та глікопротеїн ВІЛ-1 (Env gr 120/gr 41) [25, 26]. Було встановлено, що для проникнення в клітину вірус HCoV-NL63, як і вірус SARS-CoV, використовує рецептори ACE2 [27].

У січні 2005 р. у 2 хворих на пневмонію у Гонконзі було виявлено п'ятий коронавірус, який віднесли до 2-ї групи. Він отримав назву HCoV-NKU1. Вірус був виявлений методом ЗТ-ПЛР із застосуванням консервованих коронавірусних праймерів (ген rol). В культурах клітин, які раніше використовували для культивування коронавірусів (MRC5, HRT18 та LLC-MK2 клітини), його не вдалося культивувати. Цитопатичного ефекту не спостерігалося, і ЗТ-ПЛР, проведена на культуральному супернатанті та клітинних лізатах, показала відсутність вірусної реплікації [28, 29]. Згодом з використанням моделі, яка ґрунтувалася на отриманні свіжоізолюваних епітеліальних клітин трахеобронхіального дерева, що зберігають морфологію та фізіологію епітелію хрящових дихальних шляхів людини, вдалося культивувати цей вірус в умовах *in vitro* [30]. Позитивні зразки на наявність HCoV-NKU1 були виявлені у всьому світі. Також було показано, що вірус уражає дихальну систему та має широкий спектр симптомів і ступенів тяжкості захворювання [31, 32]. Так, наприклад, у зразках, зібраних з травня 2008 р. по березень 2010 р. у пацієнтів із гострою респіраторною інфекцією віком <7,75 років, які відвідували пекінську дитячу лікарню, було встановлено, що



32 (8,4 %) та 57 (14,9 %) з 382 особин дали позитивний результат на HCoV-NL63 та HCoV-NKU1, відповідно (метод дослідження – ЗТ-ПЛР в реальному часі) [33]. HCoV-NKU1 кодує білок гемаглютинин-естеразу (HE), який є унікальним для групи бетакоронавірусів (група 2a). Функція NKU1-HE залишається значною мірою невизначеною. Для проникнення в клітину як рецептор вірус використовує 9 О-ацетильовану сіалову кислоту [18].

Наступний високопатогенний інфекційний агент, що уражає людей, був випадково виявлений в Саудівській Аравії у 2012 р. у пацієнта із смертельною пневмонією [34]. Новий патоген, який виявився представником коронавірусів, отримав назву MERS-CoV, а хвороба, яку він викликає, – близькосхідний респіраторний синдром (англ. *Middle East respiratory syndrome*, MERS). З вересня 2012 р. по 31 грудня 2013 р. було зафіксовано 177 лабораторно підтверджених випадків інфікування MERS-CoV із 74 смертельним закінченням. Наприкінці січня 2020 р. в цілому вже було зафіксовано 2 519 лабораторно підтверджених випадків MERS, у тому числі 866 смертельних (відсоток летальності склав 34,3 %). Більшість випадків було зареєстровано у Саудівській Аравії (2 121 випадок, 84 % від загальної кількості), у тому числі 788 зі смертельним вислідом. З вересня 2012 р. до сьогодні епізоди MERS-CoV були зареєстровані у 27 країнах. Таким чином, ця інфекція є однією з найбільш небезпечних новітніх вірусних інфекцій. Групу ризику становлять люди, які мають тісний контакт з дромедарами (одногогорбими верблюдами), а також медичний персонал, який проводить догляд за хворими з MERS. У здорових дорослих осіб, які інфіковані MERS-CoV, як правило, перебіг захворювання субклінічний чи легкий. Передача від людини до людини відбувається рідко, та в основному пов'язана з тісними контактами в домашніх умовах. Більш ефективна передача від людини до людини відбувається в умовах закладів охорони здоров'я через неадекватність та/або недостатність протиепідемічних заходів щодо запобігання та контролю поширеності інфекції [35]. Функціональним рецептором MERS-CoV є дипептидилпептидаза 4 (DPP4, відомий як CD26) [36].

SARS-CoV-2 – новий коронавірус, який раніше не був ідентифікований у людей. Перші випадки нової інфекції виявлені в місті Ухань (КНР) наприкінці 2019 р., а згодом ця інфекція поширилася по всьому світу, перерісши спочатку в епідемію, а згодом – у пандемію. На початку спалаху, за ініціативи ВООЗ, новий збудник тимчасово був названий 2019-nCoV, а захворювання, зумовлене ним, отримало назву COVID-19. Пізніше Міжнародний комітет з питань таксономії вірусів (ICTV) на основі детального вивчення філогенезу та таксономії

офіційно призначив назву новому збуднику – SARS-CoV-2 (табл. 1) [37]. Оскільки вірус дуже контагіозний, він швидко поширюється і постійно розвивається в людській популяції. На сьогодні випадки захворюваності виявлено в 212 країнах та територіях, а кількість інфікованих перевищує 4,9 млн осіб [3]. Вірус SARS-CoV-2 має вкрай високу тропність до трансмембранного клітинного рецептора – білка ACE2. Саме так коронавірус спритно проникає всередину клітини, демонструючи в цьому плані унікальні властивості. SARS-CoV-2, схоже, оптимізований для зв'язування з людським рецептором ACE2. Його шиповий білок має функціональне полібазове (фуринове) розщеплення на межі S1-S2 завдяки введенню 12 нуклеотидів у геном, що додатково призвело до отримання трьох О-пов'язаних гліканів навколо сайту зв'язування [38]. Саме тропність до ACE2 забезпечує йому контакт із органами-мішенями. Як відомо, ACE2 займає до 25 % структури клітинної мембрани епітеліальних клітин, перш за все альвеолярних. Причому є і вікові відмінності наявності та концентрації цього білка на поверхні клітин. Так, доведено, що його концентрація мінімальна у дітей молодшого віку і поступово підвищується, досягаючи максимуму у старшому віці – 14-19 років. Це вірогідно і пояснює низьку захворюваність дітей, а у разі виникнення хвороби вона здебільшого має легкий неускладнений перебіг. Така здатність має неабияке клінічне значення. По-перше, це зумовлює високу тропність цього патогена до епітеліальних клітин, які мають високу щільність рецепторів білка ACE2; по-друге – пояснює особливу уразливість різних вікових категорій хворих і розвиток переважно патології в дихальних шляхах, особливо дистальної їх ділянки (альвеол). Представництво рецептора ACE2 має високу щільність у клітинах альвеолярного та бронхолегеневого дерева легень, та дещо нижчу – у кишечнику. Тому найбільш вразливим органом є легені, особливо їх дистальна – альвеолярна ділянка, що і призводить до масивного плазматичного просякання через порозну мембрану альвеолярної стінки в інтерстиційний простір із формуванням клініки набряку легень, відомого як гострий респіраторний дистрес-синдром.

Практично всі віруси, які циркулюють у людській популяції, первинно мають тваринне походження. До цієї категорії вірусів належать також відомі на сьогодні коронавіруси. Це РНК-віруси із притаманною генетичною мінливістю та здатністю до дрейфу генів. Ця особливість і робить їх досить «спритними», оскільки вони не лише здатні змішуватися із генетичним матеріалом, потрапляючи до клітин хазяїна і забезпечуючи таким чином собі високу генетичну мінливість, а також змішуватися з генетичним матеріалом інших вірусів, набуваючи дедалі більшої вірулентності та генетичної унікальності.

Загальна характеристика відомих коронавірусів, патогенних для людини

Вірус (HCoV)	Рік виділення	Клітинний рецептор	Клінічні прояви	Природний резервуар	Проміжний хазяїн
229E	1965	амінопептидаза N (CD13)	Легкі інфекції дихальних шляхів	Кажани	Альпаки та верблюди?
OC43	1966	9-O-Ac-Sia	Легкі інфекції дихальних шляхів	Гризуни	Велика рогата худоба
SARS-CoV	2002	ACE2	Тяжкий гострий респіраторний синдром	Кажани	Гімалайські цвіети
NL63	2003	ACE2	Легкі інфекції дихальних шляхів	Кажани	?
HKU1	2005	9-O-Ac-Sia	Пневмонії	Гризуни	?
MERS-CoV	2012	DPP4 або CD26	Близькосхідний респіраторний синдром	Кажани	Дромедари
SARS-CoV-2	2019	ACE2	COVID-19	Кажани	Малайські панголіни?

Наявність природного резервуару для вірусів, здатність до міжвидового поширення, висока схильність адаптуватися до нового хазяїна спричиняють появу нових патогенів, які становлять загрозу для людей і тварин, викликаючи спалахи нових захворювань. І цей процес буде перманентно підтримуватися рівно стільки, скільки існують природні резервуари для вірусів. А з епідеміологічної точки зору слід ретельно стежити за еволюцією зооантропонозних інфекцій та бути готовими до нових спалахів інфекційних захворювань на зразок птишиного грипу, ВІЛ-інфекції чи теперішнього COVID-19 тощо. Важливо підкреслити, що серед наведених збудників усі мають природні резервуари, що робить їх досить мінливими, а епідемічні штами формуються за певними закономірностями.

Історія міжвидової передачі HCoV-229E на сьогодні залишається не з'ясованою, була висунута гіпотеза їх походження від вірусів кажанів роду *Hipposideros*. Як проміжний хазяїн розглядаються альпаки та верблюди [39].

Що стосується вірусу HCoV-NL63, то схожі коронавіруси були ідентифіковані у північноамериканського триколірного кажана (*Perimyotis subflavus*). Застосування молекулярно-годинникового аналізу дало підставу для твердження, що вони мають спільне походження, а останній поширений предок між цими вірусами існував у проміжку від 563 до 822 років тому [40]. Проміжний хазяїн не встановлений.

При проведенні повногеномного секвенування коронавірусу людини OC43 було встановлено, що він має найвищу ступінь схожості з BCoV (коронавірус великої рогатої худоби) у всіх ORF, за винятком гена E. Крім того,

HCoV-OC43 та BCoV демонструють велику антигенну та генетичну схожість. Молекулярний годинниковий аналіз послідовностей генів, що кодують білки поверхневих шипів у BCoV та HCoV-OC43, дозволяє припустити відносно недавню подію зоотичної передачі і датує їх останнього загального предка приблизно до 1890 р. [41]. Віруси HCoV-OC43 та HKU1 ймовірно походять від гризунів [42].

Виникнення SARS-CoV пов'язують з гімалайськими циветами (лат. *Paguma larvata*) та підковоносими кажанами (родина *Rhinolophidae*). Було встановлено, що цивети є проміжним хазяїном, а кажани – резервуаром для SARS-CoV у дикій природі. Була запропонована еволюційна схема переходу збудника від кажанів до людини, яка включає послідовні етапи переходу вірусу від кажанів родини *Hipposideridae* до кажанів *Rhinolophidae*, циветів гімалайських і нарешті до людини [43]. Відносно MERS-CoV, дослідження показали, що дромедари, а також верблюди близькосхідних регіонів Африки є серопозитивними до цього збудника. Подальше вивчення цих тварин дало змогу встановити, що інфекційні віріони MERS-CoV можна ізолювати передусім з мазків носа верблюдів. Таким чином було доведено, що верблюди є потенційним джерелом збудника. Разом з тим, у багатьох підтверджених випадках інфікування MERS-CoV історії контактів з верблюдами не було, що говорить про пряму передачу вірусу від людини до людини або через контакт з іще невідомими видами тварин, які підтримують реплікацію MERS-CoV [7]. Залишається також незрозумілим, хто є основним резервуаром цього вірусу в природі, та коли він потрапив у популяцію верблюдів. Висуваються припущення, що

серед односторонніх верблюдів вірус MERS-CoV циркулює вже декілька десятиліть. Також було показано, що патоген генетично тісно пов'язаний з коронавірусами кажанів BtCoV-HKU4 та BtCoVHKU5, хоча його еволюційний шлях ще остаточно не визначений [44]. Дослідження коронавірусів серед верблюдів також показало циркуляцію серед них кількох видів HCoV, включаючи MERS-CoV, бета-CoV групи А та вірусу, що подібний до 229E. Крім того, кілька ліній циркулюючих MERS-CoV серед верблюдів призвели до домінування рекомбінантного штаму MERS-CoV, який спричинив спалахи MERS протягом 2015 р. Отримані результати показують, що в цей час у дикій природі циркулюють різні штами коронавірусів людського та тваринного походження, що дає їм широкі можливості пройти еволюцію та генетичні рекомбінації, тим самим призводячи до утворення нових рекомбінантних коронавірусів, які потенційно можуть бути більш патогенними для людини [7].

На сьогодні не знайдено коронавірусу тварин, який був би достатньо схожим з тим, що є прямим родоначальником SARS-CoV-2 [38]. Вважається, що проміжним хазяїном, який допоміг вірусу SARS-CoV-2 перекинутися на людську популяцію, є малайські панголіни. Було встановлено, що найбільш тісно пов'язаним коронавірусом із SARS-CoV-2 є віруси Pangolin-CoV та BatCoV RaTG13 (коронавіруси панголінів і кажанів). На рівні цілого генома Pangolin-CoV на 91,02 % і 90,55 % ідентичний SARS-CoV-2 та BatCoV RaTG13, відповідно. Білок S1 Pangolin-CoV набагато тісніше пов'язаний із SARS-CoV-2, ніж з RaTG13 [45]. Це дає змогу припустити, що резервуаром у природі для вірусу є кажани, а проміжним хазяїном – панголіни. Але ці твердження потребують більш детального вивчення.

Таким чином, з великою ймовірністю можна вважати, що вірус SARS-CoV-2 має природне походження, про що свідчить постійна зміна коронавірусів та поява нових варіантів, які здатні уражати людський організм.

Для коронавірусних інфекцій характерна сезонність, особливо це стосується помірного клімату. У дослідженнях E.R. Gaunt et al., які тривали протягом трьох років та включали комплексний скринінг колекції зразків, що були відібрані з респіраторного каналу (всього 11 661 проба), було показано, що коронавіруси (HCoV-229E, HCoV-NKU1, HCoV-NL63 та HCoV-OC43) виявлялися у 0,3-0,85 % зразків усіх вікових груп. Як правило, коронавіруси проявляли помітну зимову сезонність між груднем і квітнем і не були виявлені в літні місяці, що можна порівняти із закономірністю грипоподібної інфекції [46].

Основний механізм передачі коронавірусної інфекції – аерогенний, що реалізується повітряно-крапельним шляхом, а також можливе інфікування контактним ме-

ханізмом передачі. Накопичуються також дані, що коронавіруси можуть передаватися й іншими механізмами, зокрема фекально-оральним. Так, SARS-CoV-2 був виявлений у пробах стічної води. Кількісний підрахунок копій РНК та застосування математичного моделювання показало, що кількісні показники наявності вірусів у стічній воді приблизно відповідають кількості інфікованих людей на певній території [47]. Це вказує на необхідність поглибленого вивчення поширеності вірусу SARS-CoV-2 через водні об'єкти та безпосередньо через стічні води, оскільки вони можуть виступати як потенційне джерело додаткового інфікування. Досліджувалась можливість вертикальної передачі коронавірусів. Наразі, на основі існуючих обмежених даних, немає підстав для твердження про внутрішньоутробну передачу COVID-19 від заражених вагітних жінок до їх плода [48].

На жаль, на сьогодні є обмежена база даних про закономірності імунного реагування на коронавірусні інфекції.

Доведено, що ступінь тяжкості COVID-19 корелює з так званим цитокиновим штормом – гіперпродукцією прозапальних цитокинів, таких, як IL-6, IL-7, IL-10, TNF, білків гострої фази запалення та ін. Відбувається збільшення кількості макрофагів, рекрутованих з моноцитів, інфільтрація ними інтерстицію легень, нирок, печінки, серця та інших органів і систем. Це в цілому укладається в синдром гострого макрофагального і моноцитарного запалення. У макрофагах, що інфільтрують інтерстицій альвеол, за допомогою ПЛР доведено наявність вірусних геномів. Спостерігається глибока лімфопенія. Особливо істотно за рахунок апоптозу зменшується кількість CD8-Т-лімфоцитів. Зменшується рівень інтерферону I типу [49]. Все це свідчить про глибокі імунологічні зміни в організмі хворих на COVID-19, що є істотною ланкою патогенезу.

Дискусійним залишається питання про характер і напруженість протективного імунітету після перенесення COVID-19. Групою китайських дослідників у пацієнтів після їх одужання було проведено дослідження гуморального та клітинного імунітету [50]. У перехворілих виявляли S-RBD-специфічні антитіла, а сироватка крові проявляла вірус-нейтралізуючу активність при використанні модельного вірусу. Також була відзначена роль вірус-специфічних Т-клітин, що пов'язані з S-RBD. Т-клітини продукували IFN- $\gamma$ , що дозволяє припустити широку імунну Т-клітинну відповідь при інфікуванні SARS-CoV-2. Zhou et al. також показали, що у пацієнтів із COVID-19 спостерігається специфічна імунна відповідь у вигляді вироблення антитіл до нуклеокапсидного білка (NP) вірусу, і в одного пацієнта максимальний рівень імуноглобуліну М (IgM) досяг на 9-й день після

початку захворювання, а потім перейшов на IgG через 2 тиж [51].

Таким чином, пандемія коронавірусної інфекції у 2019 р. (COVID-19) зосереджує увагу на декількох актуальних питаннях.

Коронавіруси тварин є унікальним джерелом нових емерджентних збудників для людської популяції, що можуть призводити до одиничних спалахів, епідемій та навіть пандемій.

При аналізі епідемічної ситуації, зумовленої поширенням коронавірусної інфекції, перш за все, необхідно

враховувати, що навколишній світ живої природи перебуває у постійному мінливому стані. Людина, яка є невід'ємною складовою цього процесу, є лише учасником на глобальному полі біологічних еволюційних перетворень.

Гостро постає питання необхідності розробки підходів для ефективної терапії і профілактики коронавірусних інфекцій, які вже існують або можуть з'явитися в майбутньому. Людство має бути готовим до нових викликів та швидко застосовувати обґрунтований алгоритм дій при виникненні нових спалахів захворювань.

### Література

1. Андрейчин М.А. Проблема емерджентних інфекцій в Україні / М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2019. – № 4(98). – С. 4-9.
2. Liu Y. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history / Y. Liu, R. Kuo, S. Shih // Biomedical Journal. – 2020. DOI:10.1016/j.bj.2020.04.007 [Epub ahead of print].
3. Worldometers: COVID-19 Coronavirus pandemic. Last updated: 21.05.2020. [Електронний ресурс]. Access mode : <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Medical Microbiology Virology Immunology=Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : a textbook for English-speaking students of higher medical schools: translation from ukr. Published / T.V. Andrianova, V.V. Bobyr, V.V. Danyleichenko, etc.; Ed. by V.P. Shyrobokov. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2019. – 744 p.
5. Parks J. How to discover antiviral drugs quickly / J. Parks, J. Smith // New England Journal of Medicine. – 2020. – P. 1-4. DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042
6. ICTV: Virus Taxonomy: 2019 Release. – July 2019. Electronic resource. Retrieved from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
7. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses / S. Su, G. Wong, W. Shi [et al.] // Trends in Microbiology. – 2016. – Vol. 24 (6). – P. 490-502.
8. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development / T. Tang, M. Bidon, J. Jaimes [et al.] // Antiviral Research. – 2020. – Vol. 178. – P. 104792.
9. The Coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: Structural and functional characterization of the fusion core complex / B. Bosch, R. van der Zee, C. de Haan, P. Rottier // Journal of Virology. – 2003. – Vol. 77 (16). – P. 8801-8811.
10. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 / Q. Wang, Y. Zhang, L. Wu [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181 (4). – P. 894-904.e9.
11. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry / G. Simmons, D. Gosalia, A. Rennekamp [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – Vol. 102(33). – P.11876-11881.
12. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181 (2). – P. 271-280.e8.
13. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / J. Shang, Y. Wan, C. Luo [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117 (21). – P. 11727-11734.
14. Tyrrell D. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures / D. Tyrrell, M. Bynoe // BMJ. – 1965. – Vol. 1 (5448). – P. 1467-1470.
15. Myint S. H. The coronaviridae / S. H. Myint // Human Coronavirus Infections. – Springer, Boston, MA, 1995. – P. 389-401.
16. Hamre D. A new virus isolated from the human respiratory tract / D. Hamre & J.J. Procknow // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1966. – Vol. 121. – P. 190-193.
17. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease / K. McIntosh, J. H. Dees, W. B. Becker [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1967. – Vol. 57 (4). – P. 933-940.
18. Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A / R. Hulswit, Y. Lang, M. Bakkers [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – Vol. 116(7). – P. 2681-2690.
19. Li Z. The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding / Z. Li, A. Tomlinson, A. Wong // eLife. – 2019. – Vol. 8. – e51230.
20. Tyrrell D. Signs and symptoms in common colds / D. Tyrrell, S. Cohen and J. Schilarb // Epidemiology and Infection. – 1993. – Vol. 111(1). – P. 143-156.
21. A rare case of human Coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult / F. Vassilara, A. Spyridaki, G. Pothitos [et al.] // Case Reports in Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-4.
22. WHO: Severe acute respiratory syndrome. – 2020. [Electronic resource]. Access mode : <http://www.emro.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome/>
23. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M. Moore, N. Vasilieva [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 426(6965). – P. 450-454.
24. Detection of human Coronavirus-NL63 in children in Japan / A. Suzuki, M. Okamoto, A. Ohmi [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2005. – Vol. 24(7). – P. 645-646.
25. Van der Hoek L. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus / L. Van der Hoek, K. Pyrc, B. Berkhout // FEMS Microbiology Reviews. – 2006. – Vol. 30(5). – P. 760-773.
26. Identification of a new human coronavirus / L. Van der Hoek, K. Pyrc, M. Jebbink [et al.] // Nature Medicine. – 2004. – Vol. 10 (4). – P. 368-373.
27. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry / H. Hofmann, K. Pyrc,



L. Van Der Hoek [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 7988-7993.

28. Characterization and complete genome sequence of a novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from patients with pneumonia / P. Woo, S. Lau, C. Chu [et al.] // Journal of Virology. – 2005. – Vol. 79 (2). – P. 884-895.

29. Vabret A. Detection of the new human Coronavirus HKU1: A Report of 6 cases / A. Vabret, J. Dina, S. Gouarin // Clinical Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 42(5). – P. 634-639.

30. Culturing the unculturable: Human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces progeny virions in human ciliated airway epithelial cell cultures / K. Pyrc, A. Sims, R. Dijkman [et al.] // Journal of Virology. – 2010. – Vol. 84 (21). – P. 11255-11263.

31. Coronavirus HKU1 in an Italian pre-term infant with bronchiolitis / S. Bosis, S. Esposito, H.G. Niesters [et al.] // J. Clin. Virol. – 2007. – Vol. 38. – P. 251-253.

32. Pyrc K. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1 / K. Pyrc, B. Berkhout, L. van der Hoek // J. Virol. – 2007. – Vol. 81. – P. 3051-3057.

33. Human Coronaviruses HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 in hospitalized children with acute respiratory Infections in Beijing, China / J. Cui, C. Zhang, T. Zhang [et al.] // Advances in Virology. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-6.

34. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A. Zaki, S. van Boheemen, T. Bestebroer [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 367 (19). – P. 1814-1820.

35. WHO: Epidemic and pandemic-prone diseases (MERS) situation update, January 2020. [Electronic resource]. Access mode : <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html>.

36. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC / V. Raj, H. Mou, S. Smits [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 495(7440). – P. 251-254.

37. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // Nature Microbiology. – 2020. – Vol. 5 (4). – P. 536-544.

38. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. Andersen, A. Rambaut, W. Lipkin [et al.] // Nature Medicine. – 2020. – Vol. 26 (4). – P. 450-452.

39. Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats / V. Corman, H. Baldwin, A. Tateno [et al.] // Journal of Virology. – 2015. – Vol. 89(23). – P. 11858-11870.

40. Evidence supporting a zoonotic origin of human Coronavirus strain NL63 / J. Huynh, S. Li, B. Yount [et al.] // Journal of Virology. – 2012. – Vol. – 86(23). – P. 12816-12825.

41. Complete genomic sequence of human Coronavirus OC43: Molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic Coronavirus transmission event / L. Vijn, E. Keyaerts, E. Moës [et al.] // Journal of Virology. – 2005. – Vol. 79(3). – P. 1595-1604.

42. Cui J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z. Shi // Nature Reviews Microbiology. – 2018. – Vol. 17(3). – P. 181-192.

43. Ecoepidemiology and complete genome comparison of different strains of severe acute respiratory syndrome-related rhinophorus bat Coronavirus in China reveal bats as a reservoir for acute, self-limiting infection that allows recombination events / S. Lau, K. Li, Y. Huang [et al.] // Journal of Virology. – 2010. – Vol. 84 (6). – P. 2808-2819.

44. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans / S. Van Boheemen, M. de Graaf, C. Lauber [et al.] // mBio. – 2012. – Vol. 3 (6). – e00473-12.

45. Zhang T. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak / T. Zhang, Q. W. Z. Zhang // Current Biology. – 2020. – Vol. 30(7). – P. 1346-1351.e2.

46. Epidemiology and clinical presentations of the four human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method / E. Gaunt, A. Hardie, E. Claas [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2010. – Vol. 48 (8). – P. 2940-2947.

47. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community / W. Ahmed, N. Angel, J. Edson [et al.] // Science of The Total Environment. – 2020. – Vol. 728. – P. 138764. (Online ahead of print).

48. Vertical transmission of Coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: A review / M. Karimi-Zarchi, H. Neamatzadeh, S. Dastgheib [et al.] // Fetal and Pediatric Pathology. – 2020. – P. 1-5. (Online ahead of print).

49. Merad M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J. Martin // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20. – P. 355-362.

50. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals / L. Ni, F. Ye, M.-L. Cheng [et al.] // Immunity. – 2020. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.023. [Epub ahead of print].

51. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. Yang, X. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579 (7798). – P. 270-273.

## References

1. Andreychyn, M.A. (2019). The problem of emergent infections in Ukraine. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 4 (98), 4-9 [in Ukrainian].

2. Liu, Y., Kuo, R. and Shih, S. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. DOI: 10.1016/j.bj.2020.04.007. [Epub ahead of print].

3. Worldometers: COVID-19 Coronavirus pandemic. Last updated: 21.05.2020. Electronic resource. Retrieved from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

4. Andrianova, T.V., Bobyr, V.V., Danyleichenko, V.V. etc.; Ed. by Shyrobokov, V.P. (2019). *Medical Microbiology Virology Immunology :*

a textbook for English-speaking students of higher medical schools: translation from ukr. Published. *Vynnytsia: Nova Knyha*.

5. Parks, J., & Smith, J. (2020). How to discover antiviral drugs quickly. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042.

6. ICTV: Virus Taxonomy: 2019 Release. – July 2019. Electronic resource. Retrieved from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>

7. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J. ... Gao, G. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24 (6), 490-502.



8. Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J., Whittaker, G., & Daniel, S. (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research*, 178, 104792.
9. Bosch, B., van der Zee, R., de Haan, C., & Rottier, P. (2003). The Coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: Structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of Virology*, 77 (16), 8801-8811.
10. Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z. ... Qi, J. (2020). Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 181 (4), 894-904.e9.
11. Simmons, G., Gosalia, D., Rennekamp, A., Reeves, J., Diamond, S. and Bates, P. (2005). Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(33), 11876-11881.
12. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S. ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271-280.e8.
13. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A. and Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 202003138.
14. Tyrrell, D. and Bynoe, M. (1965). Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *BMJ*, 1 (5448), 1467-1470.
15. Myint, S.H. (1995). *The Coronaviridae. Human Coronavirus Infections*. Springer, Boston, MA. DOI:10.1007/978-1-4899-1531-3\_18.
16. Hamre, D. & Procknow, J.J. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121, 190-193.
17. McIntosh, K., Dees, J.H., Becker, W.B., Kapikian, A.Z., & Chanock, R.M. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proe. Natl. Aead. Sei. USA*, 57(4), 933-940.
18. Hulswit, R., Lang, Y., Bakkers, M., Li, W., Li, Z., Schouten, A. ... de Groot, R. (2019). Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (7), 2681-2690.
19. Li, Z., Tomlinson, A., Wong, A., Zhou, D., DesForges, M., Talbot, P. ... Rini, J. (2019). The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. *eLife*, 8.
20. Tyrrell, D., Cohen, S., & Schilarb, J. (1993). Signs and symptoms in common colds. *Epidemiology and Infection*, 111 (1), 143-156.
21. Vassilara, F., Spyridaki, A., Pothitos, G., Deliveliotou, A., & Papadopoulos, A. (2018). A rare case of human Coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2018, 1-4.
22. WHO: *Severe acute respiratory syndrome*. (2020). Electronic resource. Retrieved from: <http://www.emro.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome/>
23. Li, W., Moore, M., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S., Berne, M. ... Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426 (6965), 450-454.
24. Suzuki, A., Okamoto, M., Ohmi, A., Watanabe, O., Miyabayashi, S. and Nishimura, H. (2005). Detection of human Coronavirus-NL63 in children in Japan. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24 (7), 645-646.
25. Van der Hoek, L., Pyrc, K., & Berkhout, B. (2006). Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiology Reviews*, 30 (5), 760-773.
26. Van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R., Wolthers, K. ... & Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, 10 (4), 368-373.
27. Hofmann, H., Pyrc, K., Van Der Hoek, L., Geier, M., Berkhout, B. & Pöhlmann, S. (2005). Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 7988-7993.
28. Woo, P., Lau, S., Chu, C., Chan, K., Tsoi, H., Huang, Y. ... and Yuen, K. (2005). Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *Journal of Virology*, 79 (2), 884-895.
29. Vabret, A., Dina, J., Gouarin, S., Petitjean, J., Corbet, S., & Freymuth, F. (2006). Detection of the new human Coronavirus HKU1: A report of 6 cases. *Clinical Infectious Diseases*, 42 (5), 634-639.
30. Pyrc, K., Sims, A., Dijkman, R., Jebbink, M., Long, C., Deming, D. ... Pickles, R. (2010). Culturing the unculturable: Human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces progeny virions in human ciliated airway Epithelial cell cultures. *Journal of Virology*, 84 (21), 11255-11263.
31. Bosis, S., Esposito, S., Niesters, H.G., Tremolati, E., Pas, S., Principi, N., & Osterhaus, A.D. (2007). Coronavirus HKU1 in an Italian pre-term infant with bronchiolitis. *J. Clin. Virol.*, 38, 251-253.
32. Pyrc, K., Berkhout, B., & van der Hoek, L. (2007). The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.*, 81, 3051-3057.
33. Cui, L., Zhang, C., Zhang, T., Lu, R., Xie, Z., Zhang ... Tan, W. (2011). Human Coronaviruses HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 in hospitalized children with acute respiratory infections in Beijing, China. *Advances in Virology*, 1-6.
34. Zaki, A., van Boheemen, S., Bestebroer, T., Osterhaus, A., & Fouchier, R. (2012). Isolation of a novel Coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367 (19), 1814-1820.
35. WHO: Epidemic and pandemic-prone diseases (MERS situation update, January 2020). Electronic resource. Retrieved from: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html>.
36. Raj, V., Mou, H., Smits, S., Dekkers, D., Müller, M., Dijkman, R. ... Haagmans, B. (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 495 (7440), 251-254.
37. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5 (4), 536-544.
38. Andersen, K., Rambaut, A., Lipkin, W., Holmes, E. and Garry, R. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26 (4), 450-452.
39. Corman, V., Baldwin, H., Tateno, A., Zerbinati, R., Annan, A., Owusu ... Drexler, J. (2015). Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *Journal of Virology*, 89 (23), 11858-11870.
40. Huynh, J., Li, S., Yount, B., Smith, A., Sturges, L., Olsen, J. ... Donaldson, E. (2012). Evidence supporting a zoonotic origin of human Coronavirus strain NL63. *Journal of Virology*, 86 (23), 12816-12825.
41. Vijgen, L., Keyaerts, E., Moës, E., Thoelen, I., Wollants, E., Lemey, P., Vandamme, A., & Van Ranst, M. (2005). Complete genomic sequence of human Coronavirus OC43: Molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic Coronavirus transmission event. *Journal of Virology*, 79 (3), 1595-1604.
42. Cui, J., Li, F. and Shi, Z. (2018). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17 (3), 181-192.
43. Lau, S., Li, K., Huang, Y., Shek, C., Tse, H., Wang, M. ... Yuen, K. (2010). Ecoepidemiology and complete genome comparison of different strains of severe acute respiratory syndrome-related

rhinolophus bat Coronavirus in China reveal bats as a reservoir for acute, self-limiting infection that allows recombination events. *Journal of Virology*, 84 (6), 2808-2819.

44. Van Boheemen, S., de Graaf, M., Lauber, C., Bestebroer, T., Raj, V., Zaki, A. ... Fouchier, R. (2012). Genomic characterization of a newly discovered Coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio*, 3(6).

45. Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology*, 30 (7), 1346-1351.e2.

46. Gaunt, E., Hardie, A., Claas, E., Simmonds, P., & Templeton, K. (2010). Epidemiology and clinical presentations of the four human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *Journal of Clinical Microbiology*, 48 (8), 2940-2947.

47. Ahmed, W., Angel, N., Edson, J., Bibby, K., Bivins, A., O'Brien, J. ... Mueller, J. (2020). First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the

wastewater surveillance of COVID-19 in the community. *Science of the Total Environment*, 728, 138764. (Online ahead of print).

48. Karimi-Zarchi, M., Neamatzadeh, H., Dastgheib, S., Abbasi, H., Mirjalili, S., Behforouz, A., Ferdosian, F., & Bahrami, R. (2020). Vertical transmission of Coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: A review. *Fetal and Pediatric Pathology*, 1-5. (Online ahead of print).

49. Merad, M., & Martin, J. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 20, 355-362.

50. Ni, L., Ye, F., Cheng, M.-L., Feng, Y., Deng, Y.-Q., Zhao, H., ... Dong, C. (2020). Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.023. [Epub ahead of print].

51. Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. ... Shi, Z. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270-273.

## CORONAVIRUS INFECTIONS FOR MAN

V.P. Shyrobokov, V.A. Poniatovsky

O. Bogomolets National Medical University

**SUMMARY.** *Until 2003, only two human coronaviruses (HCoV) were known to cause mild respiratory damage. Outbreaks of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle Eastern respiratory syndrome (MERS), and COVID-19 later brought worldwide attention to emergent coronavirus infections and the evolution of their pathogens. The situation with COVID-19 has shown how destructive and life-threatening a coronavirus infection can be. Current data on coronaviruses that can infect humans are presented. The peculiarities of the structure and classification of coronaviruses are indicated, their evolutionary path is analyzed.*

**Key words:** coronaviruses; SARS; MERS; COVID-19; HCoV-NL63; of HCoV-HKU1.

### Відомості про авторів:

Широбоків В.П. – д. мед. н, професор, академік НАН та НАМН України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; e-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0882-148X>

Понятовський В.А. – к. мед. н, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; e-mail: v.poniatovskyi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1503-3935>

### Information about the authors:

Shyrobokov V.P. – MD, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine and National Academy of Medical Sciences of Ukraine, a head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, O. Bohomolets National Medical University; e-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0882-148X>

Poniatovsky V.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, O. Bohomolets National Medical University; e-mail: v.poniatovskyi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1503-3935>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 23.05.2020 р.