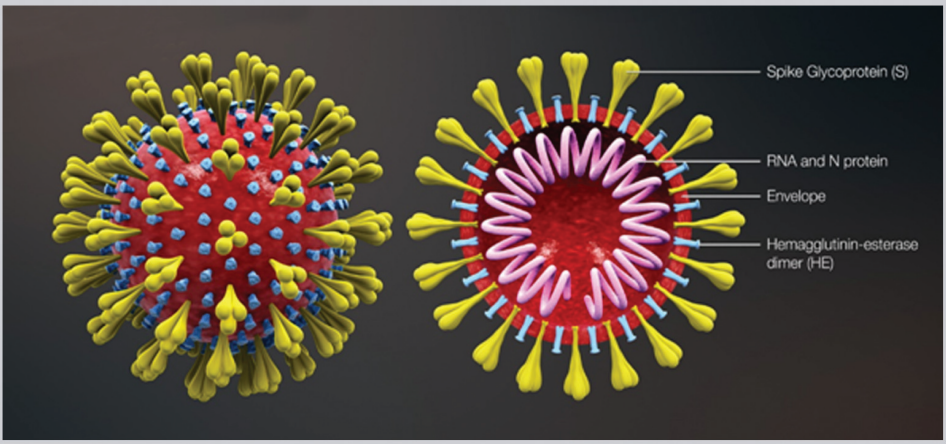
С.В. КОМІСАРЕНКО

Світова коронавірусна криза



С.В. КОМІСАРЕНКО

СВІТОВА КОРОНАВІРУСНА КРИЗА

КИЇВ

ЛАМ&К
ВИДАВНИЦТВО

2020

УДК 578.1/.8+614.44/.48+615.281.8
ББК 28.3+52.63+51.9(4/9)в7
К63

Комісаренко, Сергій
К63 Світова коронавірусна криза. – К.: ЛАТ&К, 2020. – 120 с., іл.
ISBN 978-617-7824-26-7

Книга «Світова коронавірусна криза» написана видатним українським біохіміком та імунологом, академіком НАН і НАМН України С.В.Комісаренко. У книзі наведено широкий і ґрунтовний аналіз поточної ситуації щодо пандемії COVID-19. Розглянуті питання походження та будови коронавірусу SARS-CoV-2, шляхів інфікування, особливостей перебігу захворювання, діагностики COVID-19, формування імунітету проти SARS-CoV-2, застосування фармацевтичних препаратів для лікування хвороби, створення вакцин та ефективності протиепідемічних заходів. Обговорено використання математичних моделей епідемічного процесу та перспектив виходу з карантину. Книга розрахована в першу чергу на фахівців - вірусологів, імунологів, епідеміологів, лікарів-інфекціоністів, гігієністів, фармакологів, але також і на широке коло медиків, біологів та всіх інших, кого цікавлять проблеми нинішньої коронавірусної інфекції.

УДК 578.1/.8+614.44/.48+615.281.8
ББК 28.3+52.63+51.9(4/9)в7

Serhiy V. **Komisarenko**
К63 World Coronavirus Crisis. – К.: Publishing house LAT&K, 2020. – 120 pp., Ill.
ISBN 978-617-7824-26-7

The book is written by Professor Serhiy Komisarenko, Palladin Institute of Biochemistry in Kyiv and it provides a broad and thorough analysis of the current situation regarding the COVID-19 pandemic. The origin and structure of SARS-CoV-2 virus, ways of infection, features of the disease, COVID-19 diagnosis, the use of pharmaceuticals for the disease treatment, the formation of immunity against SARS-CoV-2, vaccines and the effectiveness of anti-epidemic quarantine measures are examined. The use of mathematical modeling of the epi-demic process and the prospects of quarantine ending are discussed.

Keywords: COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 coronavirus, ways of infection, COVID-19 diagnosis, anti-viral immunity, vaccines, models of the epidemic process.

ISBN 978-617-7824-26-7

© Комісаренко С.В., текст, ілюстрації, 2020
© Видавництво «ЛАТ & К», оформлення, 2020

СЛОВО ДО ЧИТАЧА

Юрій Щербак *–*
доктор медичних наук,
епідеміолог, письменник,
Надзвичайний і Повноважний Посол України (Ізраїль, 1992-1994, США, 1994-1998, Канада, 2000-2003).

ЧОРНІ ЛЕБЕДІ ПАНДЕМІЇ НАД СВІТОМ

Наприкінці XX-го – початку XXI століття з'явилися сотні кінофільмів та серіалів США, Великобританії, інших країн (український фільм «Карантин» (1966), поставлений за моїм сценарієм був одним з перших у цьому ряду), які попереджали людство про небезпеку виникнення смертельної пандемії, викликаної невідомим вірусом – нерідко це був збудник, штучно створений в лабораторії зловмисників. Ці пророцтва-лякалки – збулися в 2019-2020 рр., коли світом поширилася пандемія нової, ще небаченої вірусної інфекції COVID-19 (Coronavirus disease, 2019), збудником якої став коронавірус SARS-CoV-2, резервуаром якого є колонії кажанів (летючих мишей) у Китаї. Пандемія охопила понад 180 країн світу, коли захворіло (на початок вересня 2020 р.) біля 30 мільйонів людей, помер майже 1 млн. хворих.

Пандемія вразила як найбільш розвинені країни світу – США, Великобританія, Німеччина, Італія, Іспанія, так і відсталі країни Третього світу в Африці, Азії, Латинській Америці. Поширення інфекції поставило під знак запитання розвиток світової цивілізації, різко обмежило процеси глобалізації, а подеколи й політичну кризу.

Вірус SARS-CoV-2 з родини коронавірусів вмить став зіркою номер один не тільки серед дослідників-вірусологів, але й перетворився на найпопулярніший мем сучасності , предмет обговорення в світових засобах масової комунікації.

Враховуючи всезростаючий інтерес суспільства до нової, таємної інфекції, слід привітати працю. Написаний на найвищому науковому рівні всебічний огляд новітніх знань про COVID-19 – від структури вірусу до проблем імунітету і перспектив створення вакцини та ефективних ліків проти цієї підступної хвороби – цей глибокий і вникливий аналіз дає можливість зрозуміти всю складність завдань, що постали сьогодні перед медичною наукою і практикою охорони здоров'я у зв'язку з атакою на людство нового інфекційного захворювання.

Трудоміська і ретельна праця С.В. Комісаренка, даючи ряд достовірних на сьогоднішній день відповідей, одночасно ставить багато нових питань, стимулює наукову думку на пошуки нових істин. І в цьому – у формулюванні невирішених проблем COVID-19 – полягає «додана вартість» огляду, який, переконаний, буде уважно прочитаний вірусологами, імунологами, інфекціоністами, епідеміологами, генетиками та іншими спеціалістами, які мають причетність до подолання пандемії.

Хочу сказати, що найбільшою проблемою ефективної боротьби з цією інфекцією в Україні було безпідставне руйнування епідеміологічної і лабораторно-вірусологічної служби; і це в країні, в якій жив і працював фундатор епідеміологічної науки, учень Д.К. Заболотного, академік Л.В. Громашевський (1887-1980), який розробив учення про «механізм передачі інфекції» - рушійну силу епідемічного процесу. Пишаюсь тим, що був учнем Л.В. Громашевського, довгий час працюючи з ним у Київському НДІ епідеміології та інфекційних захворювань, який носить тепер його ім'я. Повітряно-крапельний механізм передачі вірусу SARS-CoV-2 є найбільш ефективним і забезпечує глобальне і швидке розповсюдження інфекції – подібно до епідемій віспи, легеневої чуми та грипу. Серед учнів Л.В.Громашевського – доктор медичних наук В.П. Жалко-Титаренко – один з найбільш креативних дослідників повітряно-крапельного механізму передачі вірусу, який встано-

вив математичні закономірності розповсюдження інфекції в різних середовищах.

Зрозуміло, що для ефективної боротьби з пандемією необхідно не лише проведення масових лабораторних досліджень зараженості населення вірусом SARS-CoV-2 (як у Німеччині), але й кваліфікована робота епідеміологів з виявлення мікровогнищ інфекції та ланцюжків «хворий – носій – хворий – хворий – спалах».

Високо оцінюючи наукове і популяризаторське значення роботи С.В.Комісаренка, хочу зазначити, що її автор – одна з найяскравіших постатей сучасної української науки. Знайомий з Сергієм Васильовичем ще зі студентських років (ми обидва – випускники Київського медичного інституту ім. О.О.Богомольця), я завжди з дружнім інтересом стежив за успіхами свого молодшого колеги. Він постійно був і залишається на вістрі найсучасніших напрямів молекулярної імунології – науки на стику біохімії, генетики, молекулярної біології; його класичні дослідження імунологічного стану тих, хто працював на подоланні наслідків аварії на ЧАЕС, показали – всупереч тодішнім офіційним доктринам – наявність своєрідного чорнобильського СНІДУ, пригнічення імунітету під впливом навіть малих доз радіації.

Пригадую, як я – тоді посол України в США – розповідав про це в Білому домі віце-президенту США і Першій леді Америки – і як уважно вони слухали цю інформацію. А в цей час мій колега С.В. Комісаренко представляв Україну у Великобританії та в Ірландії. Колеги-дипломати розповідали, як яскраво і успішно посол Комісаренко працював у Лондоні, відстоюючи інтереси нашої держави.

Незабутньою залишається робота Сергія Васильовича в якості віце-прем'єр-міністра України з гуманітарних питань, його роль у міжнародному відзначенні трагедії Бабиного Яру (1990-1991), у відновленні Києво-Могилянської Академії та інших важливих акціях.

І ось тепер автор багатьох монографій, понад 500 наукових статей, академік-секретар Відділення біохімії, фізіології, молекулярної біології НАН України, голова Комісії

з біобезпеки і біозахисту при РНБО України та голова робочої групи з проблем (наслідків) поширення коронавірусу SARS-CoV-2 в НАН Україні академік С.В. Комісаренко звернувся до найактуальнішої проблематики сьогодення – пандемії COVID-19, давши нам сучасну наукову інтерпретацію цієї події.

Чорні лебеді пандемії над планетою… Щодня американський телеканал CNN дає короткий вражаючий огляд подій у різних країнах: Данія, В'єтнам, США, Нігерія, Парагвай, Ісландія, Україна, Пакистан, Марокко. Різні континенти, різні цивілізації. І – однакова картина буднів пандемії: люди в масках, госпіталі, сповнені хворими, лікарі в космічних захисних костюмах.

Пам'ятаймо: пандемія ще триває. Боротьба проти небезпечної інфекції – в самому розпалі. Огляд С.В. Комісаренка – драматичний документ цієї боротьби.

КОМІСАРЕНКО Сергій Васильович *–*
академік НАН України і НАМН України,
академік-секретар Відділення біохімії,
фізіології і молекулярної біології НАН України,
директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України,
голова Комісії з біобезпеки і біозахисту при РНБО України

СВІТОВА КОРОНАВІРУСНА КРИЗА

Вірус – це просто погані новини,
загорнуті у протеїнову оболонку.
Пітер Медавар,
лауреат Нобелівської премії 1960 р.

Витрати на здоров'я людей –
це найкращі інвестиції.
Давно відома аксіома

Декілька слів про можливі загрози біологічного походження для України.

Людство живе на нашій чудовій, можливо унікальний у Всесвіті, планеті Земля вже багато сотень тисячоліть, і на протязі цього часу ми – люди постійно зустрічаємося із загрозами як для нашого особистого життя, так і для існування людей взагалі. Ці загрози можуть бути і різного походження, і різних масштабів, і ті, що були давно, і недавно, чи можуть бути у майбутньому, про що нам можуть підказати наукові передбачення. Загрози можуть бути природнього походження – землетруси, цунамі, тайфуни, повені, засухи, можливо – астероїди, чи штучного – завдяки діяльності людей, передовсім – як результат глобальних воєн чи суттєвих втручань в оточуючу природу. Досить згадати дві світові війни, Хіросіму і Нагасаки, випробування атомних та термоядерних бомб, аварії на Чорнобильській та Фукусімській атомних станціях, знищення лісів у тропіках і т.п.

Одними із найбільш небезпечних для життя і здоров'я людини є загрози біологічного походження, якими опікуються системи біобезпеки у кожній країні. Біобезпека є однією з найважливіших складових загальної системи безпеки кожної держави. Вона охоплює широке коло проблем, вирішення яких, за порядком пріоритетів для України, повинно мінімізувати всі загрози біологічного походження, які існують чи можуть виникнути в нашій країні. Зокрема, до біобезпеки входить боротьба як з особливо небезпечними хворобами людей, тварин і рослин, так і із „звичайними" захворюваннями, масштаби яких спричиняють загрози з економічної, біологічної або соціальної точки зору, із біологічною зброєю (хоча і забороненою відповідною Конвенцією, учасниками якої є майже всі країни світу), біотероризмом, із загрозами, що виникають при свідомому чи несвідомому використанні досягнень сучасної біології та біотехнології, що мають „подвійне застосування" (тобто можуть використовуватися і з мирною, воєнною чи терористичною метою, так звані – англійською – «Dual-use research»). Біобезпека має також перейматися загрозами, в першу чергу для людей, але також і для тварин та рослин, зумовленими несприятливими екологічними чинниками, неякісними водою, ліками, харчовими продуктами, генетично-модифікованими організмами, що можуть створювати небезпеку біологічному різноманіттю, тощо. Недарма, країни «Великої сімки» питання біобезпеки виділяють у найважливіший напрям своєї діяльності, а за міжнародними вимогами та рекомендаціями ООН і ВООЗ кожна країна зобов'язана забезпечити своє населення захистом від біологічних загроз.

Із пандемій, які спустошували нашу планету, впливали на існування чи на розвиток цілих цивілізацій, на долю давніх чи більш сучасних держав та міст, а також на поширення релігій, можна згадати, в першу чергу, про чуму, зокрема про три її пандемії [278]. Перша, яку звуть Юстиніанською була між 542-546 роками нашої ери. Вона поширилася із Азії чи Африки через Середземне море на кораблях із зерном та щурами до Європі та забрала біля 100 мільйонів життів, що складало понад половину населення цих регіонів і, зрештою, призвела до занепаду

Римської імперії. Вважають, що голод, спричинений чумою, та смерть багатьох вояків завадив Візантійській армії тоді захопити Рим та відновити Римську імперію.

Друга пандемія отримала назву «чорної смерті», і вона поширювалася знов-таки в Азії, Африці і Європі від 1347 до 1350 року і пізніше із приблизною кількістю жертв 50 мільйонів. Вважають що вона забрала життя понад четвертої частини населення Європи. Саме підчас цієї епідемії люди зрозуміли важливість фізичної ізоляції, і перший описаний випадок використання карантину був у Дубровнику у 1377 році. Поширення хвороби, голоду і злиднів приводив до зневіри людей у релігії, і в багатьох місцях Європи популярність та вплив релігії суттєво впав.

Третя пандемія чуми почалася в Китаї у 1894 році і потім поширилася до Індії (1896 рік) та до США (у 1899 році). Найбільше постраждала Індія, що була в ті часи британською колонією. До 1921 року в Індії від чуми померло біля 12 мільйонів людей, в той час, як в інших країнах світу за цей час – три мільйони осіб. Така кількість жертв та страждання людей на тлі мізерної допомоги від метрополії викликали суттєвий ріст національної свідомості та поширенню боротьби за незалежність Індії [278].

Нам усім добре відомий вірус грипу, що відвідує нас майже кожної осені та (чи) зими, викликав щонайменше дві пандемії. Це сумновідома «Іспанка» (H1N1) 1918-1919 років та «Свинячий грип» H1N1/09, 2009 року. Вважають, що, можливо, одна третина усього населення землі була інфікована «Іспанкою» [278]. Її летальність була понад 2,5% (у сезонного грипу - менше за 0,1%), і за три хвилі інфекції загинуло від 50 до 100 мільйонів осіб. У серпні 1918 року, підчас другої хвилі поширення вірусу мутація вірусу призвела до суттєвого збільшення його агресивності із летальністю від 10 до 20%, вражаючи, на відміну від звичайного грипу, молодих і здорових людей. Вважають, що грип «Іспанка» суттєво вплинув на перебіг Першої світової війни, коли армії Німеччини та Австро-Угорщини більше постраждали від грипу, ніж війська Антанти.

Довгий перелік біозагроз, що можуть викликатися патогенними, часто смертельними, для людини мікроорганізмами. Це і Ебола, спалах якої нещодавно ліквідували у Африці, і пріонні захворювання, і Зіка, Марбург, резистентний до ліків туберкульоз, і ентерогеморагічна кишкова паличка, і африканська чума свиней, і багатобагато інших. Але зараз ми зустрілися, досить несподівано, із вкрай небезпечним і підступним ворогом, майбутню поведінку якого поки неможливо передбачити і проти якого у нас поки немає зброї, про що я познайомлю Вас нижче.

ПОЛЮВАННЯ ВЧЕНИХ НА КОРОНАВІРУС SARS-COV-2, ЩО ВИКЛИКАЄ COVID-19: НАУКОВІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ ПАНДЕМІЇ

16 листопада 2002 р. в сільській місцевості Фошань (Foshan) провінції Гуандун (Guangdong) на півдні Китаю вперше зареєстрували невідому форму атипової пневмонії, яка вже через 5 місяців поширилася на 37 країн, охопила всі континенти та ледь не стала першою пандемією XXI ст. 15 березня 2003 р. у зверненні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) це захворювання офіційно було названо *тяжким гострим респіраторним синдромом – SARS* (Severe Acute Respiratory Syndrome). Спочатку SARS називали атиповою пневмонією (синоніми – китайська пневмонія, гонконгська пневмонія) через подібність за клінічною симптоматикою до вже відомих атипових пневмоній. Термін «атипова пневмонія» було введено ще в 1938 р. американським вірусологом і лікарем Хобартом Рейманом (Hobart Reimann) для випадків запалень легень, викликаних нехарактерними збудниками: мікоплазмами, хламідіями та легіонелами [1].

Збудником захворювання у 2002 р. виявився вірус SARS-CoV з родини коронавірусів, яким люди могли заразитися від цивет [1], що стали переносником вірусу від кажанів до людей. Усього протягом 2002–2004 рр. було зареєстровано

[1] – Цивети, або вівери, – плямисті нічні тварини, дещо схожі на котів чи лисиць; вони легко приручаються, і у Південно-Східній Азії їх часто утримують як свійських тварин.

8422 випадки захворювання, з яких 916 – з летальним результатом (10,9%) [2]. Епідемію SARS було зупинено, незважаючи на відсутність ефективних етіотропних методів діагностики, лікування та профілактики цього захворювання, завдяки консолідації зусиль багатьох країн у проведенні безпрецедентних за своєю суворістю протиепідемічних заходів, а також тому, що в геномі вірусу сталася «головна» мутація, коли з його РНК випав фрагмент у 29 нуклеотидів.

У 2012 р. в Саудівській Аравії виникло нове захворювання, яке дуже нагадувало SARS, – *середньосхідний респіраторний синдром MERS* (Middle East Respiratory Syndrome), відомий також як верблюжий грип. Його збудником був коронавірус MERS-CoV, яким люди заразилися від верблюдів, що також стали переносником вірусу від кажанів до людей. Повторні спалахи MERS було зареєстровано у Південній Кореї в 2015 р. і в Саудівській Аравії в 2018 р. Епідемія MERS охопила 26 країн (передусім Середнього Сходу) і спричинила 2519 випадків захворювання, з яких 866 були летальними (34,4%) [3].

Епідемії SARS і MERS вражали своїми летальними наслідками (на щастя, вони не досягли України), однак наступна епідемія, яка виникла (як офіційно вважають) в китайському місті Ухань у листопаді 2019 р., значно перевершила за своїми масштабами всі попередні та змінила життя людей у всьому світі. Нове респіраторне захворювання

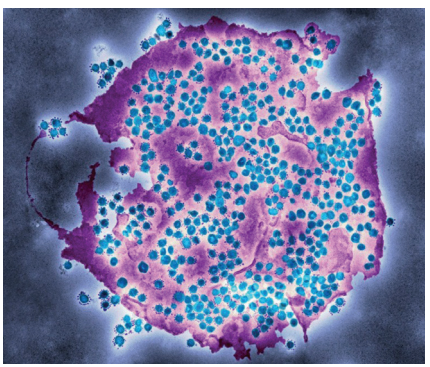


Рис. 1. Електронограма клітини людини, що переповнена коронавірусами SARS-CoV-2 (сині) [274.]

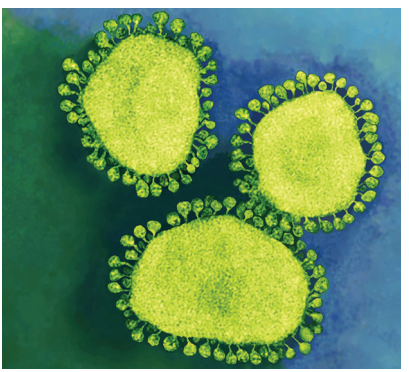


Рис.2. Електронограма коронавірусів SARS-CoV-2 [275]

здобуло назву *коронавірусна хвороба 2019 року – COVID-19* (Coronavirus disease 2019). Його збудником є коронавірус SARS-CoV-2. За три чверті року від моменту появи перших випадків інфікування SARS-CoV-2 вірус поширився у 188 країнах, інфікувавши біля 28 млн людей і спричинивши майже 1 млн. смертей [4].

В Україні перший випадок захворювання на COVID-19 було зафіксовано в Чернівцях 29 лютого (підтверджено 3 березня) 2020 р. у чоловіка, який прибув з Італії [5]. Відтоді (станом на вересень 2020 р.) було зареєстровано понад 170 тис. випадків зараження, з яких біля 3 500 виявилися летальними [4].

На відміну від епідемії SARS 2002 р., коли причина виникнення у хворих атипової пневмонії (і летальних випадків від неї) стала зрозумілою лише через кілька тижнів, інформацію про новий вірус SARS-CoV-2, що викликає серйозне респіраторне захворювання COVID-19, було передано службами охорони здоров'я КНР до ВООЗ наприкінці грудня 2019 р. [6], і у найкоротший термін, уже 10 січня, китайські вчені опублікували повну послідовність геному SARS-CoV-2 [7]. Це дозволило іншим країнам відразу почати роботу зі створення діагностикумів і вакцин для боротьби з пандемією COVID-19.

Однак на сьогодні багато питань залишаються невирішеними: чому різниться летальність у різних країнах і серед різних верств населення; чи залежить ймовірність інфікування та тяжкість перебігу захворювання від дози вірусу; наскільки ефективно імунна система бореться з вірусною інфекцією і як довго зберігається імунітет у людини, що видужала; які мутації виникають у збудника та чи зачіпають вони ділянки геному, важливі для ПЛР-діагностики, що кодують найбільш імуногенні епітопи вірусу, які можуть увійти до складу вакцин, тощо.

Походження і будова вірусу SARS-CoV-2. Коронавіруси[2] вперше було виділено від курей у 1937 р. [8], а коронавірус людини вперше одержали з культури війчастого епітелію трахеї людського зародка у 1965 р. [9]. До 2003 р. було відомо 10 видів коронавірусів, серед яких

[2] – Порядок *Nidovirales*, сімейство *Coronaviridae*, підсімейство *Orthocoronavirinae*.

були віруси людини, великої рогатої худоби, свиней, гризунів, кішок, собак та птахів. З моменту ідентифікації збудника SARS (2002–2003 рр.) наукові лабораторії в усьому світі розпочали активне і всебічне вивчення коронавірусів. З огляду на те, що SARS виник у Китаї і що саме тут розташоване найбільше природне джерело його існування у кажанів, у китайському місті Ухань було вирішено створити найбільший у світі центр з вивчення коронавірусів, у якому успішно співпрацюють учені з багатьох країн. Тому за останні роки число відомих видів коронавірусів збільшилося в кілька разів: було відкрито нові коронавіруси людини, коней, китів, птахів та кажанів [10].

Коронавіруси характеризуються широким тропізмом і можуть вражати крім дихальних шляхів печінку, нирки, кишечник, нервову систему, серце та очі. Типова коронавірусна інфекція клінічно проявляється грипоподібним синдромом та/або кишковими розладами. До появи SARS-асоційованого коронавірусу вважалося, що коронавіруси викликають у тварин досить серйозні захворювання, а у людини – лише легкі хвороби верхніх дихальних шляхів [3] [11].

За ступенем подібності геномів та антигенними властивостями коронавіруси поділяють на 3 групи: α-, β- та γ-коронавіруси. Коронавіруси першої групи (збудники перитоніту собак, кішок, інфекційного гастроентериту свиней, коронавірус людини 229E і NL63 та ін.), а також другої групи (збудники гепатиту кішок, собак, мишей, енцефаломієліту свиней, коронавіруси людини OC43 і HKU1 та ін.) спричинюють захворювання у ссавців, зокрема легкі респіраторні захворювання у людини. Коронавіруси третьої групи викликають захворювання у птахів (віруси інфекційного бронхіту курей, качок). Після тривалих досліджень і дискусій коронавірус SARS-CoV віднесли до підгрупи 2b другої групи коронавірусів [10]. До цієї ж підгрупи належать віруси MERS-CoV і SARS-CoV-2 [12].

Отже, вірус SARS-CoV-2 став сьомим відомим коронавірусом людини, чотири з яких періодично викликають гострі респіраторні захворювання, а три – виявилися

[3] – 10–30% респіраторних вірусних інфекцій у людини пов'язані з колонізацією коронавірусами 229E, OC43, HKU1 та NL63 епітеліальних клітин слизової носа та горла.

летальними для людей (SARS-CoV-1, MERS-CoV і SARS-CoV-2).

За офіційними даними КНР, захворювання на COVID-19 було виявлене 17 листопада 2019 р. у 55-річної особи з міста Ухань (провінція Хубей) [13]. Перші випадки захворювання пов'язували з ринком морепродуктів в Ухані, однак за даними дослідження, опублікованого в журналі Lancet [14], деякі люди з числа перших інфікованих SARS-CoV-2 не мали безпосереднього контакту з цим ринком.

Є свідчення того, що людина могла інфікуватися цим вірусом значно раніше (ще в середині вересня 2019 р.), причому ця подія відбулася не в Ухані. Вчені Кембриджського університету провели геномні дослідження понад 1000 зразків SARS-CoV-2 з різних країн і склали графік поширення вірусу у світі відповідно до генетичних мутацій, які виникали у ньому з часом [15]. Виявилося, що є три типи вірусу: A, B і C, кожний наступний з яких походить від попереднього. Тип A генетично є найближчим до коронавірусу кажанів, і вважається, що саме він уперше інфікував людину. Цей тип було виявлено у хворих із КНР і США, його мутовані версії траплялися також у пацієнтів з Австралії і США. Цікаво, що в КНР коронавірус типу A було виявлено (7 з 11 ізолятів) у провінції Гуандун, розташованій у 500 милях від Уханя, однак у самому Ухані переважав вірус типу B. Коронавірус типу C було виявлено у перших інфікованих в Європі, а також у Південній Кореї, Сінгапурі та Гонконгу, однак не в материковому Китаї. Ці дані свідчать про те, що перехід вірусу SARS-CoV-2 від кажанів до людини відбувся між 13 ве-ресня та 7 грудня 2019 р., і сталося це не в Ухані, оскільки в цьому місті до 17 січня 2020 р. майже всі виділені ізоляти належали до типу B.

Геном SARS-CoV-2 на 88% (за іншими даними, на 96% [16]) ідентичний геному SARS-подібних коронавірусів кажанів, однак вірус генетично відрізняється від SARS-CoV і MERS-CoV (подібність становить близько 79 і 50% відповідно) [7]. Припускали, що SARS-CoV-2 походить від коронавірусу кажанів і через якийсь проміжний вид тварин передався людині, потрапивши на ринок морепродуктів в Ухані, з яким пов'язували перші масові випадки захворювання на COVID-19 [17]. Подальші дослідження виявили подібність SARS-CoV-2 на 90% до вірусу панголі-

на (*Manis javanica*), особливо значну в ділянці протеїну S, що відповідає за проникнення в клітину. Однак було доведено, що панголіни не є тваринами, від яких коронавірус перейшов до людини [18]. Фактично SARS-CoV-2 є химерою, що поєднує в собі окремі риси коронавірусів кажанів і панголінів, а його походження досі залишається нез'ясованим. Дослідження тривають, але поки що не виявлено ані «нульового» пацієнта серед людей, ані проміжної істоти між кажанами і людиною.

У березні-квітні 2020 р. фахівці детально розглядали можливість штучного походження SARS-CoV-2 і дійшли висновку, що ймовірність цього є надзвичайно малою [19]. Дослідження мутацій геному коронавірусів та їх еволюції практично беззаперечно свідчить про природне походження SARS CoV-2. 30 квітня 2020 р. Національна розвідка США також заявила, що коронавірус SARS CoV-2 не було створено штучно або генетично модифіковано [20]. Однак, незважаючи на це, 3 травня 2020 р. держсекретар США Майк Помпео підтримав думку президента Дональда Трампа і заявив, що США мають докази лабораторного походження вірусу, який нібито розробили в лабораторії в місті Ухань [21]. Проте серед вчених цю заяву вважають скоріше політичною, ніж науково підтвердженою. Зараз в Ухані працює комісія ВООЗ з двох осіб, головне завдання якої – встановити джерело появи коронавірусу SARS CoV-2 та отримати відповіді на питання щодо перших випадків поширення вірусу, а також умов проведення досліджень в уханьському Інституті вірусології. І тут доречно згадати, що природне джерело вірусу Ebola (також кажани) було знайдено лише через 45 років після його відкриття. Однак у будь-якому разі питання походження SARS-CoV-2 потребує подальших досліджень, що сприятиме глибшому розумінню еволюційних процесів вірусів і механізмів їх переходу до інших видів організмів, передусім до людей.

Тут є сенс зробити коротку вставку під назвою «Чому саме кажани і яка їх генна еволюція?», в якій стисло нагадати про еволюцію стосунків кажанів з різними вірусами, зокрема з коронавірусами. Для багатьох читачів, напевне, видаватиметься дивним, що кажани, з якими ми не так часто контактуємо у повсякденному житті, відіграють таку велику роль у поширенні найнебезпечніших вірусних

захворювань, зокрема коронавірусних – SARS, MERS, SARS-CoV-2, а також сказ, Ebola та ін. Кажани є одними з найчисленніших ссавців на Землі, їх налічується понад 1400 видів і вони становлять другу за різноманітністю групу ссавців. Можливо, вже більш як 65 млн років кажани є «господарями-носіями» багатьох вірусів, зокрема й сумно відомих тепер коронавірусів, причому ці віруси безпечні для їх здоров'я. Зрозуміло, що такий величезний і сприятливий для вірусів «резервуар» створив унікальні можливості для їхньої еволюції та збільшення різноманіття завдяки мутаціям і селекції. Дослідження геномів різних видів кажанів та їхніх коронавірусів розпочалися в 2002–2003 рр. після епідемії SARS у Китаї, а потім значно активізувалися після спалаху MERS у 2012 р. Отримані результати дали змогу дещо розібратися з еволюцією кажанів та їх стосунків з вірусами, насамперед з тим, чому вони нечутливі до коронавірусів. Зокрема, з'ясувалося, що в кажанів «не працюють» щонайменше 10 генів, які в інших ссавців відповідають за механізми запалення проти інфекцій, але в них є додаткові копії противірусних генів, що й може пояснювати їхню нечутливість до захворювання. Втім, у геномі кажанів було знайдено гени-залишки – сліди від колишніх вірусних захворювань, навіть тих, які притаманні не ссавцям, а, наприклад, птахам [22]. Хто знає, можливо, чотири штами коронавірусів (229E, OC43, HKU1 та NL63), які викликають у людей лише гострі респіраторні захворювання, колись також були високопатогенними, як нині SARS, MERS та SARS-CoV-2, але потім еволюціонували до сучасного стану. Дослідження імунітету кажанів проти вірусів можуть виявитися вкрай важливими для побудови системи захисту людей від цих вірусів.

Однак повернемося до вірусу SARS-CoV-2. Він має тонкий, з нерівномірною структурою нуклеокапсид середнього розміру (60 нм) і сферичної форми. Як і в інших коронавірусів, оболонку SARS-CoV-2 складають 4 протеїни: глікопротеїн «шипа» S, нуклеокапсидний протеїн N, мембранний протеїн M і протеїн суперкапсиду (оболонки) E. Крім того, геном вірусу кодують також 16 неструктурних (NSPs) та 9 додаткових протеїнів. Кожен з неструктурних протеїнів (nsp1–16) відіграє специфічну роль у реплікації SARS-

CoV-2 і у формуванні реплікативно-транскрипційного комплексу (RTC), що забезпечує синтез субгеномних РНК (sgRNAs) [23, 24]. Нещодавно з'ясувалося, що окрім відомих 29 протеїнів вірус SARS-CoV-2 експресує ще 23 раніше невідомі протеїни, зокрема, як абсолютно нові протеїни, так і скорочені або розширені версії відомих протеїнів. Функцією деяких відкритих протеїнів є контролювання синтезу відомих вірусних молекул, але роль більшості з них залишається невідомою [252].

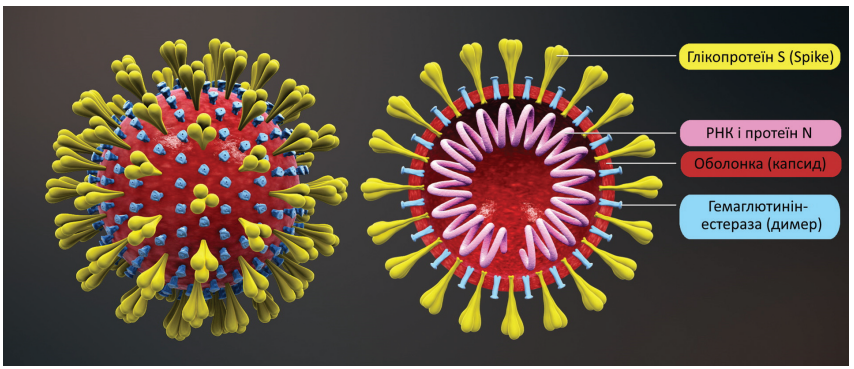


Рис.3. Схематичний малюнок коронавірусів [276]

Усередині нуклеокапсиду є позитивний ланцюг поліаденильованої РНК довжиною приблизно 30 тис. нуклеотидів, що містить генетичну інформацію [25]. Зовні нуклеокапсид вкрито оболонкою, що містить ліпіди, та протеїновою мембраною. На поверхні віріону містяться шипоподібні відростки довжиною 20 нм – пепломери, які мають форму булави, що розширюється на дистальному кінці. Така форма на зображеннях електронної мікроскопії нагадує сонячну корону під час затемнення, через що їх і назвали коронавірусами [26].

Протеїн «шипа», або протеїн S (SARS2-S, strain Wuhan-Hu-1), є головним «гравцем» у процесі інфікування вірусом клітин людини. Він відповідає за взаємодію (розпізнавання) з рецептором на поверхні клітини-господаря та за входження вірусу в клітину-мішень. Він є гомотримером, тобто утворюється трьома однаковими субодиницями (1273 амінокислотних залишки кожна), а кожна субодиниця має два домени – S1 (амінокислоти від 1 до 685) і S2 (амінокислоти від

686 до 1273). Зовнішня частина субодиниці (з N-кінця) утворює зовнішній ектодомен (амінокислоти 1–1208), до якого з С-кінця прилягає трансмембранний «якір» та короткий С-кінцевий внутрішній «хвіст». Кожен S1-домен має один рецептор-зв'язувальний домен (RBD – амінокислоти від 319 до 541), який зв'язується з мембранним протеїном клітини – ангіотензин-перетворювальним ензимом 2 (ACE2), що є рецептором для проникнення вірусу всередину клітини [27]. Тому кожен протеїн S (тример) має три рецептор-зв'язувальні домени. SARS-CoV-2, на відміну від SARS-CoV, здатний до більш щільної взаємодії з протеїном ACE2, що і забезпечує його ефективніше проникнення в клітину-мішень [19, 28].

На верхівці тримера протеїну S є сайти зв'язування гліканів. Встановлено, що кожний протомер тримерного протеїну S має 22 сайти для глікозилювання, а ген SARS-CoV-2 кодує 22 послідовності для N-гліканів на кожен протомер. Ці глікани, що походять з апарату Гольджі клітини хазяїна, беруть участь у фолдингу протеїнів вірусу та в імунній

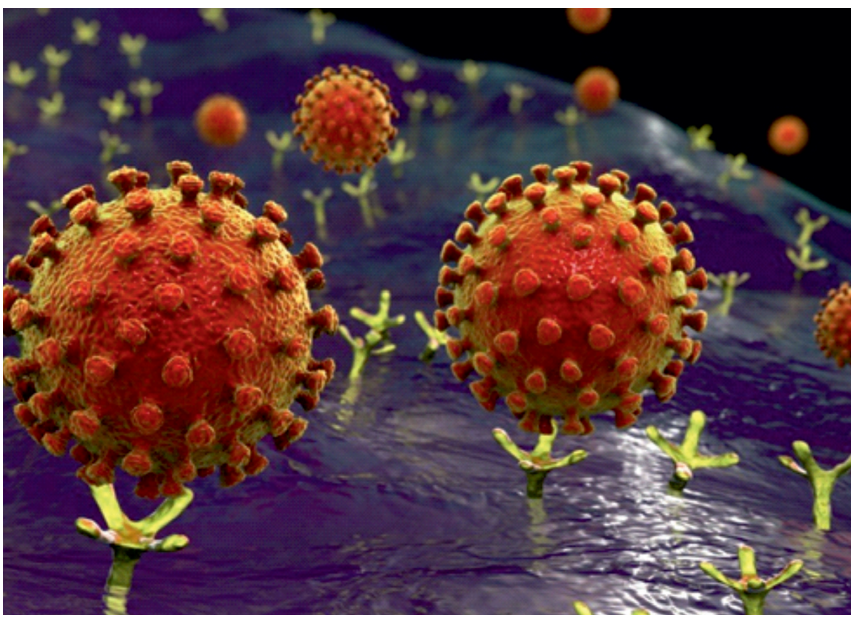


Рис 4. Малюнок-схема зв'язування вірусу SARS-CoV-2 (помаранчевий) із клітиною хазяїна [274]

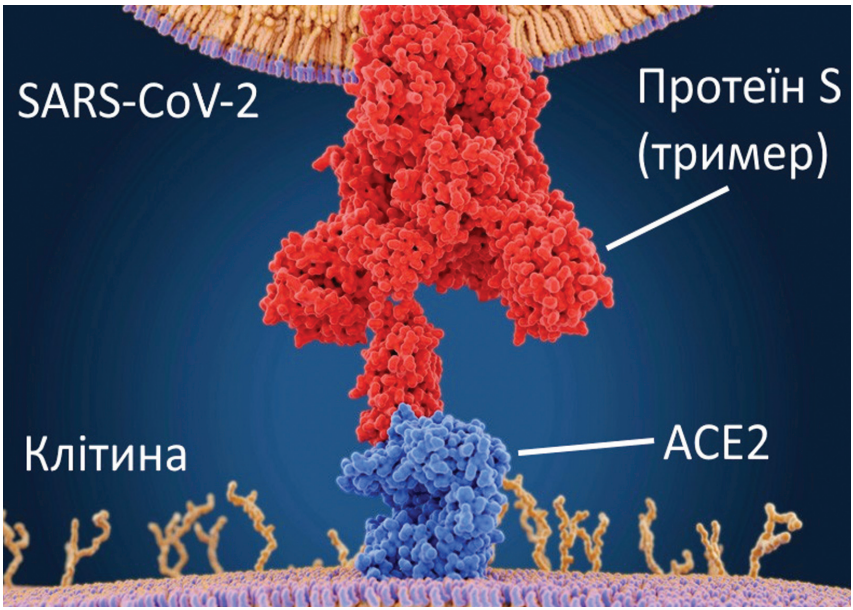


Рис. 5. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу (червоний) із ACE2-рецептором клітини хазяїна (синій) [274]

відповіді. Цікаво, що поки не виявлено жодної мутації вірусу, яка б вплинула на сайти глікозилювання (глікани) S-глікопротеїну [29]. Вуглеводні компоненти глікопротеїну S відіграють важливу роль у захисті вірусу від імунної системи господаря, зокрема від антитіл проти епітопів на протеїні S.

Механізм проникнення SARS-CoV-2 у клітину, як і патогенез COVID-19, поки що вивчено недостатньо, однак відомо, що для інфікування клітини важливими є взаємодії вірусу не лише з рецептором ACE2, а й з іншими клітинними структурами, зокрема з TMPRSS2 – мембрано-зв'язаною сериновою протеазою з маловідомою біологічною функцією. При інфікуванні протеаза TMPRSS2 або фурин, активує протеїн S SARS-CoV-2 [30, 31] шляхом розриву кількох пептидних зв'язків між S1 та S2 доменами протеїну S. Цей процес – S priming – відкриває шлях до участі S2 домену у злитті вірусу з плазматичною мембраною клітини-мішені. При цьому формується канал, через який протеїни N та вірусна РНК потрапляють у цитоплазму клітини-мішені,

де РНК транслюється та сприяє утворенню комплексів для реплікації і транскрипції вірусу, а протеїни N зв'язуються з РНК для збереження її стабільності.

Отже, ефективне потрапляння вірусу в клітину господаря відбувається у три етапи [23, 27]: перший – вірус зв'язується з рецептором/рецепторами клітини; другий – ліпіди оболонки та мембрани вірусу (напевне, з відповідними протеїнами) зливаються з плазматичною мембраною клітини; третій – геном (РНК) вірусу вивільняється в клітині господаря, де починається реплікація його геномного матеріалу. Протеїн S «шипа» відіграє ключову роль на перших двох етапах, які тривають близько 10 хв, а третій етап, що завершується створенням нових вірусів, – близько 10 год. Синтезовані віруси залишають клітину господаря, яка гине чи від виснаження внутрішніх ресурсів, використаних на синтез вірусів, чи під дією імунної системи, яка руйнує інфіковані клітини, а нові віруси заражають нові клітини або виділяються назовні з повітрям при диханні (якщо це

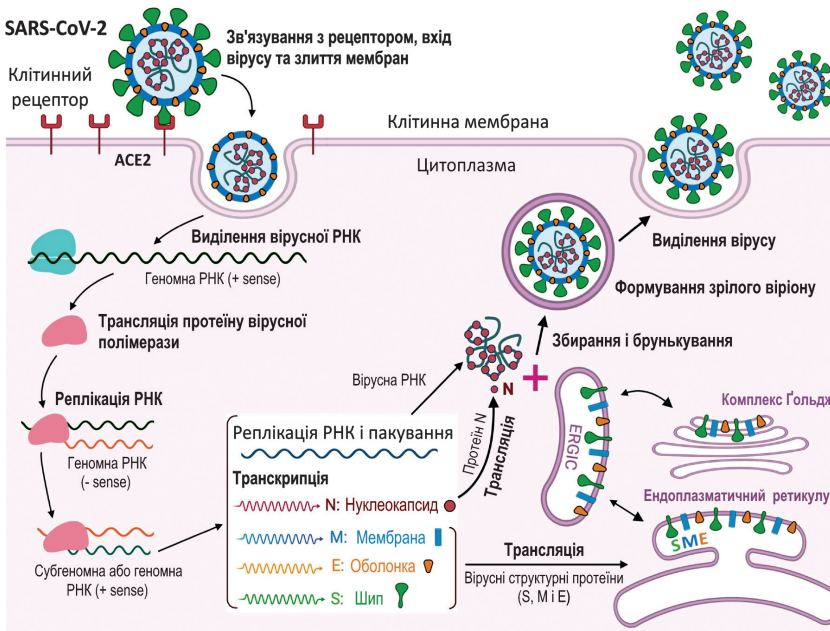


Рис.6. Схема проникнення коронавірусу у клітину хазяїна, розмноження там (синтез і збірка РНК та протеїнів вірусу) та виділення нових вірусів» [277]

були клітини епітелію легень).

Ймовірно, SARS-CoV-2 використовує для проникнення в клітини кілька різних рецепторів. Є дані про взаємодію протеїну S з CD26 – мембранним ензимом дипептидилпептидазою-4, яка важлива в імунорегуляції [32]. Крім того, доведено можливість проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітину через рецептор CD147 (або базигін) – індуктор матричних металопротеїназ, що належить до суперродини імуноглобулінів і є рецептором для проникнення збудника малярії в еритроцити [33].

Нещодавно опубліковано нові дані про те, що крім добре відомого на клітинах господаря ACE2-рецептора вірусів SARS-CoV та SARS-CoV-2 (хоча їхній тропізм відрізняється) є ще інший клітинний рецептор [34], який значно підсилює інфекційність SARS-CoV-2 і, можливо, пояснює його тропізм до «незагально прийнятих» органів та нетиповість перебігу захворювання COVID-19. Це – нейтропілін-1 (NRP1), який зв'язує субстрати, розщеплені фурином, і взаємодіє з ендотеліальним ростовим фактором (VEGF). Він відіграє важливу роль в ангіогенезі, у васкуляризації, розвитку та метастазуванні злоякісних пухлин тощо. NRP1 великою мірою експресується в респіраторному і ольфакторному епітелії, що покриває поверхню носової порожнини, та в ендотеліальних клітинах. При аутопсії хворих на COVID-19 було знайдено, що позитивні на NRP1 клітини ольфакторного епітелію та луковиці були інфіковані SARS-CoV-2 з особливо великою кількістю вірусу в NRP1-позитивних ендотеліальних клітинах капілярів та середнього розміру кровоносних судинах ольфакторної луковиці [35]. Інтраназальне введення мишам NRP1-позитивних частинок, співрозмірних з вірусом, показало їх транспорт до центральної нервової системи, що може пояснювати підсилений тропізм та шляхи поширення вірусу SARS-CoV-2, а також його прямий вплив на мозок.

Симптоми захворювання на COVID-19 асоційовані з фазами розмноження вірусу в клітинах організму. Після інфікування вірусом і його взаємодії з клітинами до реплікації РНК (кілька годин) симптоми не реєструються. На початкових етапах реплікації РНК з'являються перші симптоми – підвищення температури та кашель (це перша

фаза захворювання – кілька діб). Друга фаза пов'язана зі значним розмноженням вірусу (можливо, в різних органах) і супроводжується дуже високою температурою, генералізованою слабкістю та симптомами, характерними для пневмонії. Прогресування захворювання веде до фінальної фази – гострого респіраторного дистрес (знесилювального)-синдрому (acute respiratory distress syndrome – ARDS) та можливої смерті [23].

Досить велику кількість публікацій присвячено мутаціям SARS-CoV-2. Порівняння 106 геномів SARS-CoV-2 та 39 геномів SARS дало можливість стверджувати, що швидкість мутацій SARS-CoV-2 значно менша, ніж у SARS, і що глікопротеїн S «шипа» у SARS-CoV-2 та його рецептор-зв'язувальний домен (RBD) є дуже консервативними [2]. Водночас в Індії було виділено мутацію SARS-CoV-2, який уже не так ефективно взаємодіяв з рецептором ACE2 на клітинах. Тому, з одного боку, такі мутації є менш небезпечними для людини, а з іншого – ставлять під сумнів ефективність створюваних нині вакцин [35]. Однією з найбільш цікавих, важливих і, можливо, найнебезпечніших мутацій у SARS-CoV-2 є мутація D614G в положенні 23403 РНК вірусу, що замінює аспарагінову кислоту в положенні 614 (SD614) в С-кінці S1-домену шипуватого протеїну S на гліцин (SG614). Вірус з такою мутацією (лише однієї амінокислоти!) значно ефективніше заражає як людей, так і клітинні лінії в експерименті. Більше того, якщо G614-генотип у лютому взагалі не знаходили, у березні його було мало, то в квітні його фіксували вже у 65% інфікованих, а у травні – у 70% [36]. Тобто вірус з генотипом G614 має пріоритет у поширенні. Він більш контагіозний і заражає більше людей, хоча, на щастя, не призводить до погіршення перебігу захворювання COVID-19 та збільшення летальності [221]. Можливо навіть, що мутація D614G робить SARS-CoV-2 більш легкою мішенню для вакцин. Так, експериментальні РНК-вакцини проти COVID-19, у тому числі вакцина, розроблена фармацевтичною компанією Pfizer, індукували у мишей, мавп і людей синтез антитіл, які виявилися більш потужними при нейтралізації вірусів з генотипом G614, ніж вірусів з генотипом D614 [271].

Через масштабну пандемію вірус SARS-CoV-2 опинився

в центрі уваги дослідників з усього світу. Багато провідних лабораторій переорієнтували свою роботу на вивчення наукових проблем, пов'язаних з цим вірусом. Нещодавно всього за тиждень вірус SARS-CoV-2 було повністю відтворено з послідовності ДНК за допомогою платформи зворотної синтетичної геноміки з використанням клітин дріжджів, Т7-РНК-полімерази і методу клонування на основі рекомбінації, асоційованої з трансформацією (TAR), який дозволяє зберегти геном вірусу, створивши штучну хромосому дріжджів [37]. Крім того, створено трансгенних мишей, які експресують ACE2 людини. Їх можна інфікувати SARS-CoV-2 і використовувати в дослідженнях як тваринну модель COVID-19 [38]. Такі технічні можливості відкривають нові перспективи для вивчення структури, механізмів функціонування SARS-CoV-2 та його патогенетичних особливостей, що є важливим для розроблення противірусних препаратів і вакцин для боротьби з COVID-19.

Шляхи інфікування SARS-CoV-2 і протиепідемічні карантинні заходи.

Незважаючи на те, що SARS-CoV-2 є дуже контагіозним вірусом, поки нез'ясованим залишається питання, якою є інфекційна доза SARS-CoV-2, тобто якою є кількість вірусів, що спричиняє розвиток інфекції [39]. Наприклад, у разі вірусу грипу може бути достатньо 10 частинок вірусу, щоб у людини розвинулося захворювання, а для інших вірусів інфекційна доза може становити кілька тисяч. Так само поки невідомо, чи пов'язана тяжкість захворювання на COVID-19 з кількістю вірусу, що інфікувала людину [39]. Логічно припустити, що чим більше частинок вірусу потрапило в легені людини, тим важчим буде перебіг захворювання, але насправді є ціла сукупність чинників, які визначають захворюваність на COVID-19 та її перебіг, наприклад стан імунітету людини та її здоров'я, супутні захворювання, вік, ожиріння тощо.

Вважалося, що інкубаційний період вірусу SARS-CoV-2 (період від зараження до появи перших симптомів захворювання) триває від 2 до 12 днів (в середньому 4-5 днів), хоча останні дослідження показали, що, ймовірно, його тривалість є значно довшою і може становити до 21 дня (в середньому біля 8 днів) [216].

SARS-CoV-2 передається між людьми дуже ефективно – легше, ніж вірус грипу. У хворих на COVID-19 вірус знаходили переважно у змивах з носа, мазках з горла, в слині, виділеннях з легень [40], однак у деяких випадках вірусну РНК виявляли також у калі, сечі, крові, спинномозковій та плевральній рідині [41]. Загальновідомо, що він, як і інші коронавіруси, передається повітряно-крапельним шляхом, тобто за допомогою крапель з вірусними частинками, які виділяє хворий під час кашлю або чхання. Вторинною є передача через контакт з поверхнями, на які ці краплі потрапляють, і подальше доторкання до носа, рота чи очей. Водночас не відкидається можливість передачі вірусу фекально-оральним шляхом і через поцілунки [42, 43]. Дослідження виявили активну та тривалу інфекцію SARS-CoV-2 у шлунково-кишковому тракті людей із підтвердженим COVID-19, а також показали, що вірус може виділятися з калом протягом тижня після одержання негативних результатів назо-фарингеальних тестів на COVID-19. Причому, висока вірусна активність спостерігалась у людей з більшою кількістю патогенних бактерій в кишечнику [273].

Характерною (і вкрай небезпечною) особливістю SARS-CoV-2 є здатність до розповсюдження від інфікованих людей, які ще не мають ніяких проявів захворювання. Ця властивість не притаманна коронавірусам SARS і MERS, що викликали епідемії 2002 і 2012 р. відповідно, під час яких хворі ставали контагіозними лише через 24–48 год після виникнення у них явних клінічних проявів захворювання, як правило, вже після госпіталізації. ***Можливо, що саме ця відмінність стала причиною значно більшого поширення коронавірусу під час нинішньої пандемії, викликаної SARS-CoV-2***. Згідно з даними Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC), 25% хворих на COVID-19 мають легкі симптоми або переносять захворювання безсимптомно [44], а аналіз поширення SARS-CoV-2 в 7 країнах, показав, що зараження від людей без проявів захворювання відбувалося в 43% випадків, причому кількість виявлених інфікованих з незначними симптомами захворювання становила 40% [45]. Такі хворі можуть поширювати вірус плюючи, торкаючись різних поверхонь

після того, як торкалися свого рота чи носа, або гучно розмовляючи чи співаючи. Дослідження показали, що SARS-CoV-2 здатний доволі довго зберігатися на різних поверхнях (на міді – до 4 годин, на картоні – до одного дня, на пластику (поліпропілені) та нержавіючій сталі – до трьох днів [46]), хоча це не означає, що такі вірусні частинки все ще можуть заразити інших людей. Слід зауважити, що ці данні змусили деяких людей перебільшувати ризик передачі SARS-CoV-2 через поверхні. Насправді, в цих дослідженнях використовували набагато вищі концентрації вірусу, ніж люди могли б знайти в реальному світі. Ймовірність того, що ви можете захворіти на COVID-19, торкнувшись упаковки продуктів із супермаркета або підошви взуття, є дуже невеликою. Хоча така ймовірність існує, якщо ви торкнетесь поверхні, на яку чхнув хворий на COVID-19, протягом 1-2 годин. Так, нещодавні дослідження довели можливість передачі вірусу через кнопку ліфта та через заражене медичне обладнання. Однак надмірне використання антисептиків може навіть зашкодити: вони можуть викликати подразнення шкіри, легень, погіршувати стан людей, що страждають на астму. Тому головними засобами захисту є соціальне дистанціювання на 2,0 м від оточуючих людей та носіння маски, що може зменшити ризик зараження COVID-19 приблизно на 65% [269].

Виявилось, що SARS-CoV-2 може заражати не тільки людей, а й тварин: зокрема котів, собак, тхорів, хом'ячків, кроликів, мавп, кажанів тощо, причому, деякі з цих тварин можуть заражати інших тварин того ж виду в лабораторних умовах. Миші, свині, кури та качки, здається, не заражаються та не поширюють інфекцію. Вперше у США позитивний результат аналізу на COVID-19 серед тварин виявили у тигра із зоопарку у Бронксі Нью-Йорка. У більшості випадків тварини заражаються COVID-19 від людей, які з ними контактували, і відносно легко переносять інфекцію. Однак питання про роль тварин, зокрема домашніх кішок і собак, у поширенні пандемії COVID-19 серед людей досі залишається відкритим [222].

Дослідження, проведене під час спалаху COVID-19 в Італії, виявило нейтралізуючі антитіла проти SARS-CoV-2 у 3,4% собак та 3,9% котів, причому позитивні тести з

більшою імовірністю виявлялись у собак, що мешкали під одним дахом з хворими на COVID-19 людьми [234]. За останніми даними домашні тварини набагато частіше заражаються вірусом SARS-CoV-2 від людей, ніж самі інфікують людей. Тому більшість дослідників вважає, що домашні тварини із SARS-CoV-2 становлять незначний ризик для людей та інших домашніх тварин і не відіграють значної ролі у розповсюдженні вірусу [223].

В той же час повідомлялося про виявлення SARS-CoV-2 у норок на багатьох фермах у Нідерландах, Данії та Іспанії. Інфекція у цих тварин характеризувалася симптомами респіраторного захворювання та підвищеною смертністю. Вчені протестували 97 працівників таких ферм і знайшла докази зараження SARS-CoV-2 у 66 з них. Генетичний аналіз показав, що норки заразилися вірусом від людини, потім вірус поширився серед норок, еволюціонував і знову повернувся до працівників ферм, які змогли передавати його іншим людям. Незважаючи на посилені заходи біозахисту та негайне вибраковування заражених тварин, передача інфекції між фермами норок продовжується у невідомий спосіб [255].

Кількість вірусу в клітинах різних органів і тканин зумовлена рівнем експресії на них рецепторів і ензимів, важливих для проникнення вірусу в клітину. Дослідження рівня експресії таких важливих молекул, як ACE2 (рецептор SARS-CoV/SARS-CoV-2), CD26/DPP4 (рецептор MERS-CoV), ST6GAL1 і ST3GAL4 (ензими, необхідні для синтезу залишків сіалових кислот, з якими зв'язується вірус грипу), TMPRSS2 (протеаза, необхідна для проникнення вірусу в клітину) тощо, пояснило, чому на початку інфекції SARS-CoV-2 міститься у значно більшій кількості, ніж MERS-CoV і вірус грипу, у верхніх дихальних шляхах (особливо у носовій порожнині), де виявлено високий рівень експресії ACE2 і TMPRSS2 [47]. Ймовірно, з цим може бути пов'язана втричі вища заразність SARS-CoV-2 (порівняно з вірусом грипу) і здатність інфікувати інших людей до появи симптомів захворювання. З появою симптомів розповсюдження вірусу поступово зменшується. Однак є дані, що люди продовжують виділяти вірус протягом двох тижнів після одужання зі слиною та калом [48]. Отже, навіть після того,

як симптоми захворювання зникнуть, все одно є можливість заразити інших людей. Саме тому під час пандемії ***таким важливим є фізичне дистанціювання людей (бажано не менше 2 м) з метою запобігання поширенню вірусу від носіїв, які не мають симптомів хвороби.***

Чимало дискусій виникло щодо можливості передачі SARS-CoV-2 аерозольним шляхом – дрібними краплинками (діаметром до 5 мкм) підчас розмови, співу та дихання. Досліджуючи це питання, різні групи вчених з Китаю, Сінгапуру, США в приміщеннях з хворими на COVID-19 знайшли вірусну РНК у місцях, куди вона могла потрапити лише за допомогою аерозолів, хоча факту зараження вірусом культури клітин зафіксовано не було. Також було показано, що в лабораторних умовах вірус може виживати в аерозолях до 3 год. Тому лікарі повинні одягати респіратори, які захищають від аерозолів [49]. За даними інших досліджень, під час 1 хв розмови людина виділяє в повітря щонайменше 1000 крапель розміром 12–21 мкм (4 мкм після висихання в повітрі), здатних переносити вірус і спричинити зараження. Краплі залишалися у повітрі 8–14 хв, що є достатнім для ймовірного інфікування інших людей [50].

ВООЗ протягом кількох місяців заперечувала можливість такого шляху передачі вірусу. Лише 8 липня 2020 р. після опублікування відкритого листа 239 вчених з 32 країн було визнано, що є докази аерозольної передачі коронавірусу в конкретних умовах, зокрема у закритих та переповнених приміщеннях. Підтвердження цих доказів після ретельної оцінки може змінити поради ВООЗ щодо запобігання поширенню вірусу і привести до ширшого використання масок та жорсткішого дистанціювання, особливо в магазинах, ресторанах, громадському транспорті [51].

Особливе занепокоєння у людей викликає можливість зараження SARS-CoV-2 при тривалих поїздках у потягах і літаках, де значна кількість людей тривалий час перебуває у замкнутому просторі на близькій відстані. З одного боку, дослідження показали, що ризик зараження підчас короткомагістральних польотів у США при наявності масок у пасажирівстановить лише 1 з 4300, а за умови вільних

середніх місць – 1 з 7700. Ймовірно, такі результати пояснюються тим, що повітря в сучасних кабінах літаків замінюється на свіже кожні 2-3 хвилини, а більшість літаків оснащені повітряними фільтрами, призначеними для захоплення 99,99% частинок. З іншого боку, випадки зараження під час перельотів все ж трапляються, авіакомпанії несуть значні фінансові втрати через зниження пасажиропотоку та намагаються зробити все можливе для забезпечення максимальної безпеки: зокрема, пропонують окрім масок використовувати захисні щитки та рукавички, перевіряють температуру, проводять інтенсивне прибирання, обмежують рух у салоні під час польоту, залишають вільними середні пасажирські місця, хоча це й економічно невигідно [220].

Ми пропонували керівництву апарату РНБО України прийняти рішення про встановлення озонаторів у громадському транспорті (вагонах метро, електричок, автобусах тощо), можливо, також у школах, коли дітей немає у приміщенні, з огляду на те, що озон ефективно знешкоджує віруси у повітрі та на поверхнях. На жаль, поки цю пропозицію не прийнято.

Проведені дослідження показали, що збільшення абсолютної вологості та температури дещо зменшує поширення SARS-CoV-2. Однак, як і очікувалося [52], підвищення температури під час літнього сезону не послабило розповсюдження вірусу. З огляду на те, що зараз немає ні специфічної профілактики, ні специфічного лікування COVID-19, поширення вірусу можна зупинити лише епідеміологічними заходами, під час яких виявляють та ізолюють усіх інфікованих осіб (чи хоча б їх переважну більшість), відстежують усі їхні контакти.

Для зниження рівня інфікування людей безсимптомними переносниками було розроблено низку рекомендацій. З метою запобігання передачі вірусу повітряно-крапельним шляхом рекомендовано надівати маски під час перебування у людних місцях. Водночас ВООЗ на своєму сайті поки що не змінила рекомендації про те, що маску носити не потрібно, якщо ви здорові. Щоб мінімізувати можливий ризик передачі вірусу через аерозолі, необхідно ретельно провітрювати приміщення. Слід також зауважити, що вірус, ймовірно, може переноситися на взутті, якщо він

потрапив на поверхню, по якій ходять, і ще залишається здатним до інфікування.

Щодо ефективності різних типів масок є дуже багато суперечливих даних. CDC рекомендує громадянам надівати маски з тканини, а хірургічні маски та респіратори залишити для медиків [53], водночас за останніми рекомендаціями ВООЗ маски з тканини взагалі не варто використовувати на відміну від медичних масок [54]. Відомо, що маски запобігають поширенню вірусів, оскільки затримують краплі під час кашлю і чхання хворої людини. А от чи можуть медичні маски захистити здорову людину, залишається неясним. Принаймні носіння маски рекомендовано людям, які контактують з хворими, адже маска здатна затримати певну частину крапель. Крім того, вона не дає можливості торкатися обличчя руками, хоча, з іншого боку, використання маски може викликати відчуття невиправданої безпеки і спонукати до нехтування іншими заходами безпеки, наприклад миттям рук. До того ж маску потрібно правильно знімати та утилізувати, щоб не контамінувати руки, що потребує певних навичок від людини і може наразити її на небезпеку в разі неправильних дій.

Отже, у побуті основними запобіжними заходами, які детально висвітлено у рекомендаціях ВООЗ та МОЗ України, залишається миття рук, провітрювання приміщень, використання масок у громадських місцях, щоб убезпечити тих, хто поруч, а також знезараження поверхонь, які можуть бути контаміновані. Проте найголовніше – це фізичне і соціальне дистанціювання.

Вплив подібних заходів на поширення хвороби детально досліджено у масштабній роботі [55], де показано, що введення карантину в 11 європейських країнах дозволило уникнути від 21 до 120 тис. смертей. У Великій Британії спочатку, покладаючись на прогнози Імперського коледжу Лондонського університету, сподівалися, що ізоляція лише груп ризику та формування колективного імунітету дасть можливість утримати захворюваність під контролем. Однак невдовзі, після катастрофічного зростання кількості хворих, було запроваджено суворі карантинні заходи. Подібна ситуація склалася і в Сінгапурі, де послаблення карантину, запроваджене в перший тиждень квітня, погіршило ситуацію, хоча до того в країні доволі успішно контролювали

COVID-19. Очевидно, що карантинні заходи мають продовжуватися (хоча, можливо, в дещо послабленому варіанті), щоб запобігти повторним спалахам у благополучних щодо захворюваності на COVID-19 регіонах.

Особливості перебігу COVID-19.

Патогенетичні процеси, що викликає під час інфекції SARS-CoV-2 (як і збудники SARS і MERS), пояснюються змінами в клітині-мішені, які стосуються патернів транскрипції та трансляції, клітинного циклу, цитоскелету, сигнальних шляхів апоптозу та коагуляції, запалення та відповіді на стрес. Коронавірус здатний індукувати апоптоз клітин, що призводить до руйнування уражених тканин і формування у пацієнтів після одужання фіброзних рубців у легенях. Цей вірус порушує водно-сольовий обмін і транспорт протеїнів унаслідок індукції злиття клітин і впливу на проникність їх мембран. За таких умов розвивається недостатність сурфактанту, що призводить до колапсу альвеол і легеневого дистрес-синдрому [56]. Найнебезпечнішою властивістю SARS-CoV-2 є його здатність спричинювати гіперреактивність системи вродженого імунітету через ураження макрофагів та індукцію цитокінового «шторму», який зумовлює серйозні патогенетичні пошкодження.

Цікаві і досить несподівані дані було отримано в Інституті еволюційної антропології Макса Планка в Дрездені. Директор Інституту Сванте Пебу (Svante Pääbo), відомий своїми піонерськими дослідженнями щодо походження людини та її розселення на планеті, разом зі співробітниками встановили, що послідовність із шести генів людини, які розміщені на 3-й хромосомі і були успадковані нашими предками від неандертальців близько 60 тис. років тому, істотно збільшують ризик ускладнення захворювання на COVID-19. В еволюції людини ці гени, напевне, відіграли позитивну роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями, але зараз, навпаки, значно збільшують ризик летальності [57].

Більшість особливостей перебігу захворювання на COVID-19 було встановлено на основі аналізу даних, отриманих під час епідемії в Китаї, де надзвичайно ретельно й детально фіксували різні чинники стану хворих, а також у

країнах Західної Європи і пізніше у США. Середня тривалість перебування хворих у лікарні в Китаї становила 24,7 днів, у разі летальних випадків від появи симптомів до смерті проходило в середньому 17,8 днів. Летальність серед лабораторно і клінічно підтверджених випадків у КНР становила 3,67%, серед хворих віком 80 років і більше – 18,4%. За даними інших країн, показники летальності коливаються від 2–3% до 11–12% [58]. За статистичними даними Університету Джонса Гопкінса (США), глобальне співвідношення смертності та випадків захворювання на COVID-19 становило станом на 17 вересня 2020 р. 3,15% (941363/29902196), причому з часом це співвідношення поступово знижується [4]. Слід зазначити, що оцінка показника летальності в країні є непростим завданням, оскільки недостатність тестування іноді не дає можливості оцінити загальну кількість людей, які мали незначні симптоми і одужали після COVID-19.

При вивченні поширення інфікування на SARS-CoV-2 та захворювання COVID-19 було виявлено, що чоловіки частіше за жінок інфікуються, хворіють та помирають [59, 60]. Ці дані підтверджуються практично в усіх країнах, хоча і різняться залежно від епідеміологічних чинників. Перші результати було отримано в Китаї, де смертність (без урахування віку) становила 2,8% для чоловіків і 1,7% – для жінок. В Італії ризик захворіти для чоловіків був утричі вищим, ніж для жінок. У штаті Нью-Йорк (США) летальність була 42% для жінок проти 58% для чоловіків [61].

Серед можливих причин, які роблять чоловіків більш вразливими до COVID-19, називають такі: супутні захворювання (насамперед гіпертензія, діабет, серцево-судинні хвороби, ожиріння), поведінкові чинники (куріння, споживання алкоголю), вікові особливості та рівень ACE2-рецептора. Виявилося, що у крові чоловіків значно вищий рівень ACE2, ніж у жінок. Ще однією важливою причиною є відмінність у статевих гормонах. Так, у Іспанії потрапляла до лікарень із COVID-19 непропорційна кількість чоловіків із облисінням за чоловічим типом, яке пов'язане з високим рівнем тестостерону. Виявилось, що жіночі стероїдні гормони є стимуляторами імунітету на відміну від чоловічого гормону – тестостерону, що гальмує імунний

захист і підвищує здатність SARS-CoV-2 проникати всередину клітин [62]. Зокрема 17β-естрадіол і прогестерон, знижують вроджену імунну запальну реакцію, одночасно підвищуючи імунну толерантність та вироблення антитіл. Застосування цих гормонів з терапевтичною метою розглядають як спосіб пом'якшити цитокіновий «шторм» при COVID-19 [245].

Напевне, поєднання всіх згаданих вище чинників і є причиною більш високої смертності чоловіків при COVID-19. А одним із можливих пояснень високої смертності людей похилого віку від COVID-19 може бути зниження з віком функціональної активності імунної системи. Так, дослідження, проведене в Англії серед 109 тис. людей різного віку, показало, що 6% підлітків і молодих людей мали антитіла, здатні нейтралізувати SARS-CoV-2 [218]. Аналіз летальних випадків показав, що ризик смерті збільшується з віком, а факторами, що сприяють летальності, є наявність у хворих зайвої ваги та супутніх захворювань, передусім цукрового діабету, гіпертонії, серцево-судинних, онкологічних і респіраторних захворювань або інших інфекційних захворювань, що можуть призвести до сепсису [63]. Отримано значну кількість непрямих доказів того, що цукровий діабет не лише є фактором ризику смерті при COVID-19, а й може виникнути внаслідок пошкодження коронавірусом підшлункової залози та індукції в ній автоімунних процесів [64].

Ожиріння є фактором ризику не тільки тому, що у людей із зайвою вагою частіше зустрічаються цукровий діабет, гіпертонія та серцево-судинні захворювання. Цей стан забезпечує унікальне мікросередовище для патогенезу COVID-19, що характеризується хронічним слабким запаленням, яке спричиняє гіпоксію тканин, виснаження імунних клітин, більшу вразливість до інфекцій і меншу чутливість до щеплень, противірусних і протимікробних препаратів, а також активну секрецію прозапальних цитокінів, які викликають ще більше запалення, замикаючи це коло [250]. Підвищена важкість і спектр клінічних проявів COVID-19 у пацієнтів із метаболічним синдромом можуть також бути пов'язані зі значною експресією в острівцях підшлункової залози, ендотелії судин та жировій тканині рецептора ACE2, з яким взаємодіє SARS-

CoV-2 для проникнення в клітину [251].

Відмінності в летальності від COVID-19 у різних країнах можуть пояснюватись не тільки відмінностями у роботі та забезпеченні системи охорони здоров'я, розповсюдженні діабету, ожиріння та серцево-судинних захворювань, генетичними особливостями, але й різною методикою проведення досліджень та можливістю поширення захворювання у будинках для престарілих [218].

Однак досі залишається незрозумілим, чому в одних людей інфікування SARS-CoV-2 проходить безсимптомно, а в інших – викликає важку форму COVID-19 і смерть, навіть якщо вони не мають згаданих вище факторів ризику. Тому тривають пошуки маркерів, які допомогли б передбачити розвиток захворювання при інфікуванні SARS-CoV-2. Нещодавні дослідження показали, що високий рівень кортизолу є кращим маркером ризику смерті від COVID-19, ніж рівні С-реактивного протеїну, D-димера або співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів [65].

Інші дослідження свідчать, що маркерами можуть бути дефіцит певних субпопуляцій Т-клітин і різке зниження рівня базофілів – клітин, які беруть участь у відновленні тканин [66]. Згадані вище фактори ризику виникнення критичних станів при COVID-19 також пов'язують із посиленою активацією клітин Th17 та сигналізацією інтерлейкіну-17, що може призвести до підвищеної ймовірності ураження легенів та дихальної недостатності [246].

Показано, що на ранніх етапах перебіг захворювання можна передбачити за ступенем імунодомінування антитіл до протеїну S чи протеїну N вірусу SARS-CoV-2, що розраховується на основі п'яти показників: рівнів антитіл IgG1, IgM, IgA1, специфічних до протеїну S, та рівнів антитіл IgM, IgA2, специфічних до протеїну N. Зсув домінування специфічності антитіл у бік протеїну S свідчив про одужання хворого, а у бік протеїну N – про високу ймовірність смерті від COVID-19 [215].

У половини хворих з важкою формою COVID-19 спостерігається підвищена концентрація натрію в плазмі (≥150 ммоль на літр), що пов'язують з аномально високою реабсорбцією натрію в нирках, спричиненою підвищенням активності ангіотензину II внаслідок зниження регуляції рецепторів ACE2 [249].

Вчені з Корнельського університету (США) змогли з 90% точністю за 10 днів передбачити смерть деяких пацієнтів завдяки визначенню трьох маркерів, зокрема підвищеного рівня лактатдегідрогенази – ензиму, який бере участь у виробництві енергії кожною клітиною і потрапляє у кров при пошкодженні тканин [67]. Дослідження, проведені в Індонезії серед 780 хворих на COVID-19, виявили, що у 95,8% померлих спостерігався дефіцит вітаміну D (вміст нижче 20 нг/мл); а у 93% хворих, які вижили, – нормальний рівень. Подібні результати отримано також у дослідженнях на Філіппінах і у Великій Британії [68]. Результати ретроспективного дослідження, проведеного в штаті Іллінойс, показали, що люди з дефіцитом вітаміну D можуть мати майже вдвічі більший ризик заразитися SARS-CoV-2, ніж люди з достатнім рівнем вітаміну D. Оскільки вітамін D зміцнює вроджений імунітет, можна очікувати, що він здатний зменшити зараження та передачу SARS-CoV-2. Крім того, вітамін D також впливає на метаболізм цинку, що зменшує реплікацію коронавірусів [265]. Відповідь на питання, чи може приймання вітаміну D зменшити смертність від COVID-19, дадуть результати клінічних випробувань у хворих похилого віку (≥70 років), які проводить лікарня Університету Анже (Франція) і які мають завершитися в липні 2020 р.

Тяжкість захворювання на COVID-19 може бути пов'язана з різною кількістю протеїну ACE2, який експресується на поверхні деяких клітин у носі, легенях, кишечнику і використовується вірусом для проникнення в клітину. Висловлювалися занепокоєння, що люди з цукровим діабетом, гіпертонією або серцево-судинними захворюваннями є більш уразливими для коронавірусу, оскільки вони часто приймають препарати – інгібітори ACE2, які призводять до зростання кількості цих рецепторів на клітинах [69]. Однак дослідження показали, що використання інгібіторів ACE2 та блокаторів рецепторів ангіотензину II не спричиняє підвищення концентрації ACE2 у плазмі [70]. Було навіть отримано дані, що у хворих на COVID-19 з гіпертонічною хворобою спостерігається нижча смертність у разі застосування інгібіторів ACE2 [71]. Тому тим, хто приймає такі препарати, рекомендовано продовжувати їх вживання [72].

Припускають, що SARS-CoV-2 проникає в клітини різних типів (епітеліальні, імунні тощо) завдяки різним рецепторам і допоміжним молекулам (ACE2, CD147, CD26, TMPRSS2 та ін.), а зміни експресії цих рецепторів, пов'язані з віком, статтю, ожирінням, курінням та іншими факторами ризику, можуть зумовити тяжкий перебіг COVID-19 [73].

Безумовно, існують і генетичні фактори, що впливають на важкість перебігу COVID-19. Аналіз геномів 1610 госпіталізованих в Італії та Іспанії хворих на COVID-19, що мали дихальну недостатність, виявив поширені серед цих людей генетичні особливості. У багатьох пацієнтів з важкою формою COVID-19 зустрічались певні варіанти комплексу генів хромосоми 3, зокрема генів, що кодують хемокіни, які взаємодіють з молекулами імунної системи та беруть участь у цитокіновому «штормі», а також була знижена активність гену, який допомагає регулювати хемокіни. Іншою особливістю важких хворих на COVID-19 є підвищена активність гену, що кодує протеїн, здатний взаємодіяти з ACE2 – рецептором для проникнення SARS-CoV-2 у клітину. Дослідження виявили також зв'язок важкості перебігу COVID-19 з регіоном хромосоми 9, що визначає групу крові. Хворі на COVID-19 з II групою крові в 1,5 рази частіше мали дихальну недостатність порівняно з тими, хто мав інші групи крові, водночас, пацієнти з I групою крові мали менші шанси важкого перебігу COVID-19 [235].

Давно відомим фактом є більш важкий перебіг COVID-19 у представників етнічних меншин, що проживають в європейських країнах і США, зокрема вихідців з Південної Азії, Африки, Латинської Америки, індіанців тощо. Причини цього явища залишаються остаточно не з'ясованими. Аналіз інформації з біобанку Великобританії щодо людей, протестованих на COVID-19, показав, що більша ймовірність важкого перебігу COVID-19 у представників етнічних меншин (у 1,5-2 рази) не може бути пояснена впливом соціально-економічних та кардіометаболічних факторів, у тому числі різним рівнем вітаміну D [258].

CDC, який є, напевне, найавторитетнішим закладом з боротьби з інфекційними захворюваннями у світі, називає такі три головні симптоми COVID-19: лихоманка (підвищення температури), сухий кашель та ускладнене дихання.

Ці симптоми можуть бути як сильно виражені, так і ні, захворювання може навіть проходити без симптомів. ВООЗ на основі даних аналізу перебігу 56 тис. випадків захворювання на COVID-19 у КНР наводить такий розподіл симптомів: лихоманка (87,9%), сухий кашель (67,7%), слабкість (38,1%), мокрота (33,4%), ускладнене дихання (18,6%), біль у горлі (13,9%), головний біль (13,6%), біль у м'язах (14,8%), відчуття холоду (11,4%), нудота і блювота (5,0%), нежить (4,8%), діарея (3,7%), кашель з кров'ю (0,9%), почервоніння очей (0,8%). Спостерігаються також такі симптоми, як втрата відчуття смаку та запаху, потьмарення свідомості, дерматологічні прояви (зокрема кропивниця) та лімфоцитопенія [74]. Втрата відчуття смаку та запаху є специфічним симптомом, який майже однозначно вказує на COVID-19, оскільки він дуже рідко трапляється при інших інфекційних захворюваннях. Нещодавно було помічено ще один незвичний симптом – погіршення слуху або виникнення шуму у вухах, що може тривати досить довго після одужання [232].

Виявлення лімфоцитопенії є важливою діагностичною ознакою, яка допомагає прогнозувати подальший перебіг захворювання, адже зниження рівня CD3+, CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів при COVID-19 часто корелює з підвищеною летальністю [75]. У мононуклеарах периферійної крові хворих на COVID-19 спостерігають активізацію сигнального шляху p53, стимуляцію апоптозу та автофагії. Відомо, що SARS-CoV-2 може інфікувати Т-лімфоцити шляхом злиття протеїну S з мембраною клітини-мішені. Ймовірно, що він, як і MERS-CoV, не розмножується в Т-лімфоцитах, однак спричинює їх апоптоз [76]. Також у хворих часто спостерігається високий вміст залізовмісного протеїну феритину, який бере участь в активізації макрофагів для посилення секреції запальних цитокінів [77].

Найбільш небезпечними ускладненнями COVID-19, які можуть призвести до смерті, є пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, септичний шок [78]. Часто виникають такі серцево-судинні ускладнення, як серцева недостатність, аритмія, запалення серця, тромбоз [79]. Приблизно 20–30% людей, які перехворіли на COVID-19, мають підвищений рівень печінкових ензимів, що свідчить про ураження печінки [80].

У дітей зараження вірусом SARS-CoV-2 може спричинювати розвиток педіатричного мультисистемного запального синдрому, який має симптоми, схожі на хворобу Кавасакі, і може бути летальним [81]. На відміну від дітей з легкою формою COVID-19 або з синдромом Кавасакі, діти з MIS-C не мають антитіл до двох коронавірусів, що викликають сезонну застуду, а також характеризуються зниженим рівнем інтерлейкіну-17A, що є причиною запалення та аутоімунних розладів [253].

Хоча слід зауважити, що діти рідко мають важкі ускладнення при COVID-19 і часто переносять інфекцію безсимптомно. Згідно з дослідженням, проведеним за участі майже 400 заражених SARS-CoV-2 дітей і підлітків (віком до 21 року), діти у віці від 6 до 13 років рідше мають симптоми COVID-19, ніж ті, хто молодший або старший. Лише 61% інфікованих дітей у віці від 6 до 13 років виявляли симптоми у порівнянні з 75% інфікованих учасників дослідження віком до 6 років і 76% тих, хто старше 13 років. Близько третини заражених дітей мали заражених брата або сестру та близько не контактували із зараженою дорослою людиною, а це означає, що вірус поширювався від дитини до дитини [257].

Незважаючи на те, що COVID-19 вважають переважно респіраторним захворюванням у дорослих (а особливо у людей старше 65 років), вірус SARS-CoV-2 може завдати відчутної шкоди ниркам, печінці, серцю та й загалом – майже кожній системі органів. Це підтвердили дослідження експресії генів 28 молекулярних факторів, які можуть полегшувати або обмежувати проникнення SARS-CoV-2 в тканини різних органів. Результати показали, що вірус має альтернативні шляхи проникнення в легені, центральну нервову систему і серце, а також може інфікувати кишечник, нирки та плаценту. Вразливими по відношенню до SARS-CoV-2 виявились і деякі групи клітин передміхурової залози та яєчок, що певною мірою може пояснити більш високу сприйнятливість чоловіків до цієї інфекції [272].

У 30% важкохворих пацієнтів спостерігаються ускладнення, пов'язані з активацією системи зсідання крові (легенева емболія, інсульти, інфаркти міокарда тощо). Причиною цього може бути запалення ендотелію

(внутрішньої оболонки судин), яке призводить до аномального зсідання крові у всіх кровоносних судинах і пошкодження різних органів, що пояснює безліч симптомів COVID-19 [82].

У понад 300 дослідженнях у всьому світі виявлено поширеність неврологічних відхилень у хворих на COVID-19 [83]. Так, вчені Ліверпульського університету (Велика Британія) діагностували у 62% хворих на COVID-19 цереброваскулярну патологію (ішемічні інсульти, внутрішньомозкові крововиливи, васкуліт), а у 31% пацієнтів – зміни психічного статусу (психоз новонароджених, нейрокогнітивний синдром, афективні та психічні розлади), причому 41% хворих з психічними порушеннями мали енцефалопатію або енцефаліт [84]. Є також припущення, що COVID-19 спричиняє дихальну недостатність та смерть через пошкодження не легенів, а стовбура мозку, де розташований командний центр, який забезпечує процес дихання навіть у непритомному стані. Накопичено значну кількість доказів на користь того, що SARS-CoV-2 може долати гематоенцефалічний бар'єр і проникати в мозок. Імовірно, коронавірус здатен перебувати там тривалий час і активізуватися через багато років, подібно до вірусу вітряної віспи, який у дітей інфікує нервові клітини хребта, а у зрілому віці знову проявляється, спричиняючи захворювання на оперізуючий лишай [85]. Нещодавно одержано беззаперечні докази того, що SARS-CoV-2 здатний проникати у мозок і призводити до тяжких наслідків. Це довели експерименти із органоїдами мозку людини, зараженими SARS-CoV-2, при яких спостерігались супутні метаболічні зміни в заражених та сусідніх нейронах. Попредити інфікування нейронів можна було блокуванням ACE2 антитілами або введенням спинномозкової рідини від хворого на COVID-19. Експерименти з мишами, які експресують у великій кількості ACE2 людини, показали, що саме інфікування мозку є головною причиною загибелі тварин, а не респіраторна інфекція. Нарешті, під час розтину пацієнтів, які померли від COVID-19, було виявлено вірус SARS-CoV-2 в нейронах кори головного мозку і зазначено патологічні особливості цієї інфекції, зокрема незначну кількість імунних клітинних інфільтратів [260].

Учені припускають, що різноманітні ураження при COVID-19 можна пояснити трьохетапним механізмом дії SARS-CoV-2. На першому етапі вірус зв'язується з ACE2, що експресується у значній кількості на клітинах легень, артерій, серця, нирок та кишечника, інфікує та пошкоджує клітини цих органів, викликає цитокіновий «шторм». На другому етапі цитокіни підвищують проникність судин, що призводить до виникнення набряків і поширення запалення, а каскади гіперкоагуляції призводять до утворення дрібних та великих згустків крові, що пошкоджують різні органи. На третьому етапі (якщо він відбувається) вірус проникає через гематоенцефалічний бар'єр і потрапляє в мозок, що сприяє демієлінізації або нейродегенерації [86].

Підвищення проникності судин, яке призводить до накопичення рідини в тканинах і набряків, пов'язують з порушеннями у системі ренін-ангіотензину – RAS, в тому числі ензимів ACE і ACE2, що беруть участь у регулюванні артеріального тиску та рівновазі рідини в організмі. Ця система регулює кініновий сигнальний шлях, зокрема його головний ензим – брадикінін, який відповідає за розвиток запалення і цитокінового «шторму», що є важливою складовою патогенезу COVID-19. Використання ACE2 вірусом SARS-CoV-2 як рецептора для проникнення в клітину призводить до зниження позаклітинного рівня цього ферменту, що, в свою чергу, підвищує рівень брадикініну та викликає накопичення рідини в тканинах і запалення. Порушення в системі згортання крові, які часто спостерігаються у хворих на COVID-19, також можуть активувати кінінову систему і брадикінін [261].

В основі патогенезу COVID-19 лежить ураження клітин організму людини внаслідок двох основних механізмів: безпосереднього цитотоксичного впливу вірусу SARS-CoV-2, а також надмірного реагування на вірус імунної системи (сильне запалення, цитокіновий «шторм», атакування клітинами-кілерами). Однак припускають, що при COVID-19 є ще один, додатковий механізм, який сприяє зараженню клітин вірусом та їх пошкодженню, – так зване антитіло-залежне підсилення (ADE – antibody-dependent enhancement). За цим механізмом відбувається підсилення реплікації вірусу в організмі внаслідок

того, що вірусні частинки в комплексі з антитілами та компонентами комплементу легко проникають у клітини через Fc-рецептори, які взаємодіють з антитілами, або через відповідні рецептори комплементу. Збільшення вірусного навантаження стимулює секрецію макрофагами прозапальних цитокінів і виникнення цитокінового «шторму». Таким чином, специфічні противірусні антитіла, що з'являються в організмі завдяки імунній відповіді, вакцинації чи введенню імунотерапевтичних препаратів, зокрема реконвалесцентної сироватки, можуть не захищати від вірусної інфекції, а, навпаки, значно погіршувати становище. Виявляється, що нейтралізувати вірус може лише велика кількість специфічних противірусних антитіл.

Механізм ADE спочатку помітили у представників родини вірусів *Flaviviridae*, що є збудниками лихоманки Західного Нілу, лихоманки денге, кліщового енцефаліту тощо. Зараз з'являється все більше свідчень про використання механізму ADE коронавірусами. Так, імунізація проти вірусу котячого інфекційного перитоніту (FIPV) парадоксально збільшує тяжкість захворювання, а інфікування макрофагів вірусом FIPV може бути посилене за допомогою сильно розведених нейтралізувальних моноклональних антитіл проти вірусного протеїну S. Подібні результати отримано в експериментах *in vitro* з вірусом SARS-CoV: концентрована сироватка проти протеїну S захищала клітини від інфікування, а після розведення – полегшувала інфікування і спричиняла загибель ще більшої кількості клітин шляхом апоптозу. Ймовірність використання механізму ADE вірусом SARS-CoV-2 ставить нові вимоги щодо безпечності вакцин та імунотерапевтичних препаратів, які зараз активно розробляють у світі [87].

Діагностика SARS-CoV-2 і COVID-19.

Серед великої кількості різних, зокрема сучасних, часто дуже коштовних і складних методів виявлення коронавірусу SARS-CoV-2 та діагностики захворювання COVID-19, яке SARS-CoV-2 викликає, є дві групи діагностичних тестів, які найбільш поширені і загальноприйняті. Перша група тестів спрямована на пряме визначення РНК віру-

су (чи його частин) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а друга – на визначення у пацієнтів антитіл проти вірусу (незалежно від того, чи є пацієнт у цей момент носієм вірусу, чи ні), тобто на пошук «слідів» від перенесеної вірусної інфекції. Такі антитіла (як правило, IgG класу) залежно від багатьох чинників можуть залишатися в крові у пацієнта від кількох місяців до багатьох років.

ПЛР-тести для виявлення вірусу. На початку пандемії ВООЗ розробила некомерційні лабораторні протоколи, більшість з яких було призначено для діагностики за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією (rRT-PCR – reverse transcription real-time polymerase chain reaction) [88]. Головні «мішені» в геномі SARS-CoV-2, що використовували для діагностики в різних країнах за допомогою ПЛР [89], наведено в таблиці.

Гени-«мішені» в геномі SARS-CoV-2
для ПЛР-діагностики в різних країнах

Країни, установи	**Гени-«мішені»**
Китай (Центр з контролю та профілактики захворювань)	**ORF1ab, N**
Франція (Інститут Пастера у Парижі)	**RdRP2 (2 сайти)**
США (Центр з контролю та профілактики захворювань)	**N (3 сайти)**
Японія (Національний інститут інфекційних захворювань)	**Pancorona, Spike**
Німеччина (Клініка Шаріте)	**RdRP, E, N, HKU**
Гонконг	**SAR ORF1b-nsp14, N**
Таїланд (Національний інститут здоров'я)	**N**

Уже розроблено багато комерційних аналізів, які виявляють вірус SARS-CoV-2. Фонд інноваційної нової діагностики (Foundation for Innovative New Diagnostics – FIND) у Женеві, який підтримує створення та доставку діагностикумів у країни з низьким рівнем доходу, розмістив на

своєму сайті [90] інформацію про 803 діагностичних засоби, з яких приблизно половину (411 розробок) становлять тести на основі імуноензимного аналізу, а решту – ПЛР-тести для виявлення РНК вірусу (365 розробок) та інші діагностикуми (і цей список постійно поповнюється).

Більшість доступних діагностичних засобів для виявлення генетичного матеріалу вірусу SARS-CoV-2 – це набори для rRT-PCR. Незважаючи на те, що одночасне виявлення кількох цільових послідовностей РНК коронавірусу за допомогою мультиплексної rRT-PCR є досить складним і тривалим процесом, який можна проводити лише в лабораторних умовах, оскільки він потребує наявності спеціального устаткування, відповідних реагентів та підготовленого персоналу, саме цей тип діагностикумів залишається основним у центральних лабораторіях для тестувань на наявність вірусу. Великі компанії, такі як Roche Diagnostics, Thermo Fisher Scientific, Qiagen, Quest Diagnostics, розширюють можливості для проведення таких досліджень, впроваджуючи автоматизовані системи тестування на SARS-CoV-2 [91].

Вітчизняний ПЛР-тест на коронавірус на замовлення РНБО України вчені Інституту молекулярної біології і генетики НАН України зробили вже в лютому 2020 р. Його виробництво було передбачено Указом Президента України від 13.03.2020, який так і не було виконано через відсутність державного фінансування.

Наразі в Україні використовують, на жаль, у недостатній кількості, ПЛР-тести як іноземного виробництва, так і виготовлені вітчизняними приватними компаніями. Однак у нас немає даних про якість цих тестів. Невідома частка хибнопозитивних і хибнонегативних вимірювань вкрай ускладнює об'єктивний контроль над епідеміологічною ситуацією в Україні.

Повідомлялося, що після одужання від COVID-19 14% виписаних з лікарень пацієнтів з негативними результатами ПЛР-тесту через деякий час знову мали позитивний результат [92]. Ці спостереження поставили багато нових запитань: чи є коректними ПЛР-тести зразків, узятих з горла (можливо, коронавірус ще наявний у клітинах легень); чи може бути вірус «двофазним» (як сибірка), залишаючись «сплячим» перед появою нових симптомів; чи

можливе повторне інфікування людини після одужання внаслідок недостатньо потужної імунної відповіді (низького рівня антитіл до вірусу)?

Донедавна вважалося, що раптові позитивні результати не пов'язані з повторним інфікуванням, а пояснюються більш затяжною інфекцією [93] або виявленням залишкових фрагментів РНК вірусу, що поступово руйнуються в клітинах [94]. Однак порівняльні геномні дослідження ізолятів SARS-CoV-2, виділених у однієї людини при повторенні позитивних результатів тестів [236], довели, що можливість повторного зараження виключати не можна.

Оскільки у значної кількості людей, заражених вірусом SARS-CoV-2, інфекція проходить безсимптомно, або розповсюдження вірусу починається до появи симптомів, необхідно терміново збільшити можливості діагностичного тестування, щоб запобігти поширенню хвороби. Одним із способів, який може допомогти в цьому, є розроблення тестів для виявлення SARS-CoV-2 на основі принципу об'єднання, згідно з яким кожен зразок розподіляється на декілька пулів за допомогою комбінаторної стратегії об'єднання, та можна визначити всіх позитивних суб'єктів у наборі зразків за допомогою одного раунду тестування. Зокрема, було розроблено такий тест P-BEST для виявлення SARS-CoV-2 в слині, за допомогою якого протягом 2 годин було протестовано 384 зразки, об'єднані у набори з 48 пулів, що дозволило у 8 разів збільшити ефективність тестування та у 8 разів зменшити витрати на тестування, виявивши одночасно до 5 позитивних носіїв [263].

Серологічні тести для виявлення противірусних антитіл або вірусу. Різні виробники створили велику кількість тестів для виявлення антитіл проти SARS-CoV-2, що з різною чутливістю визначають антитіла IgM- та IgG-класів у крові хворих. Розроблення таких тестів є відносно простим завданням, оскільки потребує лише отримання рекомбінантних антигенів вірусу, що сорбуються на нерозчинній поверхні діагностикуму для зв'язування зі специфічними до них антитілами з крові інфікованої людини з подальшим виявленням цих антитіл, як правило, методом імуноферментного (імуноензиматичного) аналізу – Enzyme Linked Immunosorbent Assay, або ELISA.

Основна проблема серологічних тестів, які визначають наявність антитіл до вірусу в крові пацієнта, є очевидною – перші антитіла (IgM-класу) з'являються не відразу, а лише через 5–8 днів після інфікування і поступово зникають, а більш численні і більш специфічні антитіла IgG-класу з'являються ще пізніше, досягаючи максимуму на 24–28 день, і можуть залишатися в сироватці крові роками.

Тести на наявність антитіл використовують для контролю за формуванням колективного імунітету в популяції і для виявлення людей, які вже перехворіли на COVID-19 (вони вже можуть не мати вірусів SARS-CoV-2). Такі люди можуть стати донорами реконвалесцентної сироватки, яка зараз розглядається як один із реальних засобів для лікування важкохворих.

В Україні вже є у продажу кілька імунотестів вітчизняного виробництва для виявлення IgM- і IgG-антитіл проти SARS-CoV-2, наприклад «АТ-Коронавірус-тест-МБА» виробництва ТОВ «МедБіоАльянс» та «COVID-19 IgM/IgG» виробництва ТОВ «Інноваційні біологічні технології». Крім того, вчені Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України у співпраці з ПАТ «НВК «Діапрофмед» розробили імуноензимний діагностикум для детекції IgM та IgG проти SARS-CoV-2 у мікропланшетах [95]. Проте, як і в ситуації з ПЛР-тестами, даних про якість іноземних та вітчизняних серологічних тестів, що використовують в Україні, немає.

Розроблення імунодіагностикумів для виявлення не антитіл, а самого вірусу та його антигенів є більш складним завданням, оскільки потребує наявності високоспецифічних моноклональних або рекомбінантних антитіл проти антигенів SARS-CoV-2. Компанія Sona Nanotech (Канада) розробила тест для виявлення антигенів SARS-CoV-2, головною «мішенню» якого є домен S1 протеїну S «шипа» коронавірусу, який відповідає за зв'язування з ACE2 та проникнення вірусу до епітеліальних клітин дихальних шляхів. У планах компанії – розроблення подвійного тесту для одночасного виявлення SARS-CoV-2 і вірусу грипу [96].

Група вчених з Центру геномних досліджень Академії Синіка (Тайвань) стверджує, що всього за 19 днів вони першими одержали кілька високоспецифічних монокло-

нальних антитіл, що розпізнають нуклеокапсидні протеїни N вірусів SARS-CoV-2, SARS-CoV поодинці, а також обох цих вірусів одночасно і не реагують з протеїнами N інших коронавірусів людини. Ці антитіла могли б стати основою для розроблення швидких тестів для виявлення антигенів SARS-CoV-2. Отримати антитіла так швидко (заощадивши два місяці порівняно з традиційними методами) вченим дозволило використання замість імунізації тварин моделей взаємодії антитіло–антиген, створених штучним інтелектом, які застосовували для одержання бібліотек штучних антитіл. Розраховані послідовності ДНК, що кодують моноклональні антитіла, одержували хімічним синтезом, антитіла синтезували на їх основі в бактерійних системах експресії та відібрали за активністю зв'язування [97].

Зараз є значна потреба в так званих POC(Point-Of-Care)-тестах, які не потребують складного лабораторного устаткування, і тому їх можна робити навіть вдома. Використання таких тестів прискорює прийняття клінічних рішень і зменшує навантаження на центральні лабораторії. Компанія Cepheid була першою у США, яка отримала дозвіл від FDA на використання POC-тестів. Розроблений нею тест на SARS-CoV-2 виконується на автоматизованих апаратах компанії GeneXpert Systems без надсилання зразків (назофарин-геальних мазків, носових змивів чи аспіратів) у лабораторію і триває 45 хв. Водночас пропускна здатність цих апаратів обмежена, оскільки один прилад не може тестувати одночасно більше одного зразка, а загальна кількість апаратів у США (станом на березень 2020 р.) лише 5 тис. [98].

У травні 2020 р. FDA надало дозвіл на POC-тест FIA Sofia 2 SARS виробництва компанії Quidel (США) для виявлення протягом 15 хв нуклеокапсидного протеїну SARS-CoV-2 (або SARS-CoV) у змивах з носу [99]. Цей імунохроматографічний тест використовує принцип флуоресцентного імуноензимного «сендвіч»-аналізу, результат якого визначається автоматично за допомогою приладу-аналізатора Sofia 2 [100]. Дозвіл від FDA на використання POC-тестів одержали також інші компанії: тест компанії Mesa Biotech (США) триває 30 хв і виконується на приладах Accula System-30, а тест однієї з найбільших компаній

світу – Abbott Diagnostics (США) триває від 5 до 13 хв і виконується на платформі Abbott's ID Now, яких у світі є приблизно 18 тис. [101].

Компанія Pharmact (Німеччина) вивела на ринок швидкий тест, який триває 20 хв, для виявлення антитіл до трьох антигенів SARS-CoV-2 (протеїну N, а також доменів S1 і S2 протеїну S). Тест виявився надзвичайно специфічним: він не дав жодного хибнопозитивного або хибнонегативного результату під час випробувань на 114 інфікованих SARS-CoV-2 і 126 неінфікованих людях. Його чутливість до IgM на 4–10-й день хвороби становила 70%, на 11–24-й день – 92,3%, а чутливість до IgG на 11–24-й день – 98,6% [97].

Є відомості про розроблення POC-тестів на основі технології цілеспрямованого редагування геному – CRISPR-Cas. За даними FIND, такими розробками займаються компанії: MGI Tech Co. Ltd (Китай) і Sherlock Biosciences (США) [90]. У цьому напрямі працює також компанія Mammoth Biosciences (США), яка разом з Каліфорнійським університетом у Сан-Франциско та Каліфорнійським департаментом громадського здоров'я нещодавно заявила про розроблення та випробування діагностикуму з тривалістю аналізу 45 хв (разом з етапом виділення РНК). Цей діагностикум використовує зворотну транскрипцію вірусної РНК і спрощену методику ампліфікації нуклеїнових кислот LAMP (Loop-mediated isothermal amplification), яка не потребує повторних циклів нагрівання та охолодження. Після ампліфікації нуклеїнова кислота зв'язується з РНК-зондом (gRNA), який розпізнає послідовності генів E та N вірусу SARS-CoV-2, а також з ферментом lbCas12a, що руйнує сусідні незв'язані ділянки одноланцюгової ДНК, після чого флуоресцентні молекули-репортери підтверджують наявність вірусної РНК [102].

Цей метод є дуже простим у виконанні: фактично для проведення аналізу потрібні лише пробірка з реактивами вартістю $1, піпетка, конфорка і каструля з водою. І хоча тести на основі LAMP є менш чутливими у порівнянні з RT-PCR (дозволяють виявляти вірус у 90% випадків), однак вони не потребують дорогого обладнання та реактивів і можуть використовуватись в польових умовах та в регіонах з поганим оснащенням лабораторій.

Масове тестування населення є одним з важливих засо-

бів стримування пандемії COVID-19. У квітні Національний інститут охорони здоров'я США виділив $1,5 млрд. на розробку тестів на коронавірус, маючи на меті забезпечити мільйони тестів на тиждень до кінця цього літа. Тому зараз активно розробляються діагностичні методи, які дозволяють одночасно перевірити значну кількість зразків. Так, вчені з Державного університету штату Пенсильванія (Стейт Коледж, США) винайшли спосіб протестувати за один раз зразки майже 20 тис. людей. Їх метод ґрунтується на додаванні до клінічних зразків перед їх об'єднанням «молекулярних штрих-кодів», які після проведення аналізу дозволяють визначити, які зразки дали позитивний результат. Оскільки ДНК-секвенатори можуть аналізувати одночасно сотні мільйонів фрагментів ДНК, дослідники підрахували, що тести на основі секвенування можуть бути використані для аналізу до 100 тис. зразків за один цикл. На відміну від цього, стандартний прилад для ПЛР може одночасно аналізувати лише десятки або сотні зразків. Однак тести на основі секвенування вимагають більшої тривалості аналізу (принаймні 12 годин) і наявності спеціалізованого обладнання в централізованих установах [237].

Фармацевтичні препарати для лікування COVID-19. Незважаючи на зусилля найкращих лабораторій і фармацевтичних компаній світу, поки що не винайдено специфічних та ефективних ліків проти COVID-19 [103]. У зв'язку з цим ВООЗ ініціювала глобальну програму всесвітнього клінічного випробування Solidarity, в рамках якої здійснюється не лише пошук нових препаратів для лікування COVID-19, а й масовий скринінг дії на SARS-CoV-2 наявних препаратів (переважно противірусних), які вже мають дозвіл на використання для лікування чи на клінічні випробування [104]. Ймовірно, що ефективні препарати для лікування COVID-19 вдасться знайти раніше, ніж стане доступною вакцина для його профілактики.

Які ж препарати можна використовувати для боротьби з SARS-CoV-2? Вчені пропонують численні терапевтичні підходи, спрямовані на блокування різних етапів циклу реплікації коронавірусу (рис. 7).

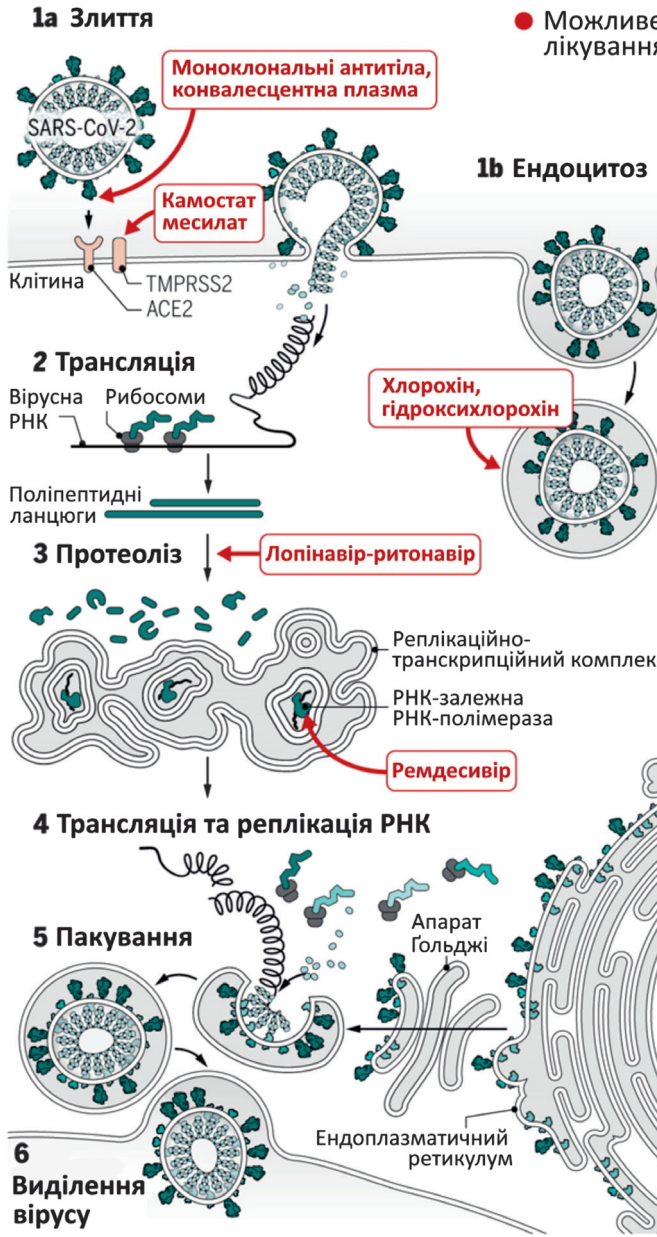


Рис. 7. Експериментальні стратегії лікування, за допомогою яких намагаються впливати на різні етапи циклу реплікації коронавірусу (взято зі статті [104])

По-перше, можна завадити вірусу проникнути в клітину, заблокувавши його взаємодію з рецепторами та допоміжними молекулами, необхідними для проникнення. Такими блокаторами можуть бути *рекомбінантний ACE2* або *антитіла проти поверхневих протеїнів SARS-CoV-2*. Дослідження *in vitro* показали, що рекомбінантний протеїн ACE2 здатний уповільнити реплікацію SARS-CoV-2 та поширення інфекції в тканинах. Лікарський препарат на його основі вже пройшов клінічні випробування в Китаї і продемонстрував захисний вплив при гострому респіраторному дистрес-синдромі у хворих на COVID-19 [105].

На відміну від «природних» антитіл, які виробляються в інфікованої людини проти SARS-CoV-2 і значною мірою є головною зброєю у боротьбі з хворобою, велика кількість лабораторій зараз працює над створенням штучних антитіл різної структури, які можна було б цілеспрямовано використовувати проти поширення вірусу.

З цією метою можна застосовувати різні підходи [106, 107]. Відомо, що вірус взаємодіє з рецепторами клітин-мішеней господаря (розпізнає ACE2- та/чи NRP1-рецептори) своїм шипоподібним S-протеїном, а точніше – його рецептор-зв'язувальним доменом (RBD). Логічно припустити, що штучні антитіла проти RBD, зокрема гуманізовані моноклональні антитіла, що синтезуються гібридомами, рекомбінантні антитіла, які утворюються відповідними культурами клітин, та їх похідні меншого розміру (scFv, нанободі) будуть перешкоджати взаємодії вірусу з клітиною-мішенню [106]. І дійсно, при імунізації кролів протеїнами S, S1, RBD (але не S2) утворювалися сильні нейтралізувальні антитіла. Однак при імунізації RBD утворювалися антитіла з у 5 разів більшою спорідненістю до нативного вірусного протеїну S [108]. Відомо, що протеїн S, який за допомогою RBD зв'язується з клітинним рецептором ACE2, є гомологічним на 77,5% у SARS-CoV і SARS-CoV-2. Нещодавно було одержано моноклональне антитіло, здатне нейтралізувати обидва ці види коронавірусів. Автори роботи [109] створили повністю гуманізовані моноклональні антитіла проти субодиниці SARS2-S1 вірусу, які ефективно зв'язувалися з клітинами, що експресували повнорозмірний S протеїн вірусів SARS-CoV та SARS-CoV-2. Ці

антитіла також сильно гальмували взаємодію вірусів SARS-CoV та SARS-CoV-2 з клітинами VeroE6 (з величиною IC50 = 0,061 мкг/мл для обох вірусів).

Дослідники з Каролінського Інституту у Швеції одержали нанободі альпаки Ty1, яке зв'язується з вірусним доменом RBD, доступним у конформаціях як «вгору», так і «вниз», і стерично перешкоджає зв'язуванню RBD з клітинним рецептором ACE2. Ty1 нейтралізує псевдовирус SARS-CoV-2 у вигляді нанободі з масою 12,8 кДа, а злиття Ty1 з доменом Fc робить конструкцію надзвичайно ефективною. Особливістю нанободі, які в природі зустрічаються також у верблюдів, є дуже маленький розмір (менше однієї десятої) у порівнянні з класичним антитілом. Завдяки цьому нанободі можуть бути зручними інструментами досліджень і терапевтичними агентами, які не викликають у людини сторонніх імунних реакцій і можуть бути легко і дешево отримані в промислових масштабах. Зараз розпочинаються доклінічні дослідження нанободі Ty1 на тваринах для перевірки нейтралізуючої активності та терапевтичного потенціалу in vivo [267].

Розроблення таких «таргетних» антитіл розпочалося відразу після публікації структури геному вірусу, коли з послідовності нуклеотидів РНК можна було уявити амінокислотну послідовність S-протеїну та його RBD (багато в чому аналогічного S-протеїну SARS) і хоча б приблизно розрахувати просторову структуру антиген-зв'язувального домену конструйованих антитіл.

Слід зазначити, що антитіла до інших епітопів коронавірусу (крім RBD) також можуть мати сильні захисні властивості, оскільки є й інші механізми нейтралізації SARS-CoV-2 крім блокування взаємодії RBD з клітинним рецептором ACE2. Так, моноклональне антитіло 4A8 проти N-кінцевого домену (NTD) протеїну S не взаємодіє з RBD, але може нейтралізувати SARS-CoV-2, ймовірно, завдяки перешкоджанню конформаційним змінам протеїну S [110].

Інший підхід використали вчені лабораторії молекулярної імунології Рокфеллерівського університету [111]. Із крові понад 100 осіб, які перехворіли на COVID-19 і видужали, було відібрано більш як 10 зразків антитіл, що ефективно блокували поширення вірусу та інактивували його. Просторова структура цих антитіл стала основою для роз-

роблення штучних антитіл, з яких планують створити ефективні ліки проти COVID-19. Варто зазначити, що активними проти вірусу можуть бути антитіла не лише проти RBD, а й проти інших частин S-протеїну чи проти інших протеїнів поверхні вірусу.

Дослідження специфічності і дії антитіл проти вірусу є вкрай важливим і для розроблення профілактичної вакцини проти вірусу, оскільки вакцинація має викликати імунну відповідь та імунну пам'ять саме проти тих частин вірусу, які перешкоджатимуть його розвитку в організмі імунізованої людини. Терапевтичні антитіла і вакцини не є конкурентами, вони не виключають одне одного, а скоріше доповнюють. І терапевтичні антитіла (увага: тут не йдеться про антитіла, що містяться в плазмі хворих людей, які видужали!), і вакцини зараз проходять клінічні випробування, і, напевне, антитіла з'являться на ринку раніше за вакцини, але коштуватимуть значно дорожче. Так, антитіла, які використовуються при лікуванні різних злоякісних пухлин (таких вже є у продажу кілька десятків) та СНІД, коштують від кількох десятків до сотень тисяч доларів за курс лікування.

Великий інтерес становлять антитіла, які не виявляють нейтралізувальних властивостей в експериментах *in vitro*, але захищають від коронавірусу в умовах *in vivo*. Кристалографічне дослідження такого антитіла (CR3022) в комплексі з RBD показало, що воно розпізнає епітоп, який утворюється, коли щонайменше два з трьох RBD на «шипі» коронавірусу перебувають у конформації «вгору» і трохи повертаються [112].

Ідея створення і застосування високоефективних антитіл проти COVID-19, що забезпечують при введенні тимчасовий захист від коронавірусу, останнім часом набуває дедалі більшого розвитку. Зазвичай препарати на основі антитіл найчастіше використовують для лікування раку та ВІЛ-інфекції, але деякі з них застосовують і проти респіраторних інфекційних захворювань, наприклад проти респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції у дітей. Біотехнологічна компанія Regeneron Pharmaceuticals (США) розробила препарат REGN-EB3, що складається з трьох антитіл проти вірусу Ебола. Цей препарат успішно пройшов випробування, сприяючи зниженню рівня смертності під час

спалаху Еболи в Конго у 2018 р. Зараз ця компанія працює над створенням терапевтичних антитіл проти COVID-19 і вже розпочала клінічні випробування коктейлю з антитіл, розробленого з використанням антитіл від людей та гуманізованих мишей, що мають функціонуючі людські гени [111].

Ще кілька фармацевтичних компаній працюють над розробленням терапевтичних антитіл проти COVID-19. Насамперед це Eli Lilly (США) та AbCellera (Канада), які 17 червня 2020 р. розпочали II фазу клінічних випробувань нейтралізувального антитіла LY-CoV555 проти COVID-19 за участі 400 хворих на COVID-19 легкої та середньої важкості. Це антитіло було розроблене з використанням крові пацієнта, який одужав від COVID-19 ще в лютому [113].

Наприкінці літа планувалося розпочати клінічні випробування так званих антитіл Рокфеллера – препарату з трьох антитіл до різних епітопів RBD, розробленого Рокфеллерівським університетом (США) на основі дослідження 149 людей, що перехворіли на COVID-19 [114]. Також розпочав клінічні випробування цього літа і Університет Вандербільта (США) у співпраці з Кембриджським університетом і фармацевтичною компанією AstraZeneca (Велика Британія), які, дослідивши антитіла десяти перших хворих на COVID-19 у США, знайшли близько 40 антитіл із сильними захисними властивостями проти нового коронавірусу. Компанія Sorrento Therapeutics (США) з серпня 2020 р. почала I фазу клінічних випробувань нейтралізувального антитіла STI-1499 проти COVID-19, що було розроблено дослідниками з Утрехтського університету (Нідерланди) [115].

Клінічні випробування терапевтичних препаратів проводяться швидше, ніж випробування вакцин. Незважаючи на це, найперспективніші терапевтичні препарати на основі антитіл отримають схвалення FDA не раніше, ніж через пів року. Цей термін приблизно збігається з найбільш амбітними оцінками часу виходу на ринок вакцини проти COVID-19. Крім того, препарати на основі рекомбінантних чи моноклональних антитіл, як правило, коштують дуже дорого, що, звісно, обмежує їх широке використання для лікування COVID-19. Тому в багатьох країнах для лікуван-

ня хворих на COVID-19 почали використовувати реконвалесцентну плазму від перехворілих людей, яка містить поліклональні противірусні антитіла. Спочатку виникало чимало побоювань щодо можливості виникнення небезпечних ускладнень: з плазмою можуть передаватися збудники інфекційних захворювань, у рідкісних випадках переливання призводить до циркуляторного перевантаження (TACO), коли організм пацієнта не може адаптуватися до збільшення об'єму крові, або до гострої травми легенів (TRALI), при якій перенесені антитіла пошкоджують легеневі судини. Незважаючи на ризики, переливання ре-конвалесцентної плазми почали використовувати в Китаї і США (де цей метод отримав тимчасовий дозвіл FDA [116]). Зараз клінічні випробування проводять у багатьох країнах, і вони демонструють обнадійливі результати [117]. Однак попередні результати клінічних випробувань реконвалесцентної плазми у 426 хворих на COVID-19, що тривають у Медичному центрі Університету Еразмуса в Роттердамі (Нідерланди), показали, що більшість пацієнтів з COVID-19 вже мають високі титри нейтралізувальних антитіл на момент потрапляння в лікарню. Тому слід проводити обстеження на антитіла і визначати пріоритетні групи ризику для виявлення пацієнтів, переливання реконвалесцентної плазми яким може виявитися корисним [118]. 1 вересня 2020 р. FDA, фактично на виконання наказу Президента Трампа, надало дозвіл на екстрене використання реконвалесцентної плазми для лікування госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, хоча і зауважило, що для остаточного схвалення цього лікування поки що недостатньо кількості даних клінічних випробувань [241].

Слід зауважити, що реконвалесцентну плазму успішно використовували і раніше під час епідемій SARS, MERS, лихоманки Ебола та інших інфекційних захворювань. Тому є всі підстави рекомендувати використання в Україні плазми крові людей, які перехворіли на COVID-19 і не мають вірусів, для лікування тяжкохворих із ускладненнями. Ще ефективнішим було б використання виділеної з плазми крові імуноглобулінової фракції, що містить специфічні антитіла. Нещодавно компанія «Біофарма» (Київ) закликала громадян, які перенесли COVID-19, ставати донорами плазми для розроблення лікарського засобу

проти цього захворювання [119]. Цікаво, що чоловіки є більш перспективними донорами плазми, оскільки серед людей, що перехворіли на COVID-19, високі титри противірусних антитіл мають 43% чоловіків і лише 29% жінок [120].

Провідні світові компанії, що виробляють ліки на основі плазми, за підтримки Фонду Білла і Мелінди Гейтс та компанії Microsoft створили організацію Plasma Alliance CoVIg-19 з метою розроблення препаратів на основі плазми для лікування нового коронавірусу [121]. Цього літа організація планує провести клінічні випробування гіперімунного імуноглобуліну проти COVID-19 [122]. Цікаво, що компанія Emergent BioSolutions (США) розробляє не лише препарат на основі поліклональних антитіл людини, а й продукт на основі антитіл коней, імунізованих SARS-CoV-2. А компанія SAb Biotherapeutics (США) у липні 2020 р. розпочала випробування препарату SAB-185, що містить поліклональні антитіла людини, отримані з плазми трансгенної великої рогатої худоби, імунізованої протеїном SARS-CoV-2 [123]. Амінокислотна послідовність отриманих антитіл є повністю людською, але відповідні гени містять бичачі регуляторні елементи, які оптимізують їх експресію в плазматичних клітинах великої рогатої худоби. Трансгенні тварини є клонами одного генотипу, що виробляють до 45 л плазми на місяць, а вихід антитіл становить до 25 г/л. Компанія GigaGen (США) використовує для одержання поліклональних антитіл людини генетично модифіковану лінію клітин, що містить повний репертуар генів імуноглобулінів від 5–10 людей, які перехворіли на COVID-19 [124]. Зараз активно вивчають моноклональні антитіла, здатні нейтра-лізувати різні види коронавірусів, оскільки ідею створення універсальної вакцини проти коронавірусів варто все ж таки розглянути в найближчому майбутньому через високу ймовірність виникнення нових коронавірусних па-ндемій.

Інший підхід, який може перешкоджати проникненню коронавірусу в клітину, – використання інгібіторів серинової протеази TMPRSS2. Ця протеаза є необхідною для проникнення SARS-CoV-2 в клітину [30], хоча її біологічна роль в організмі залишається досі мало з'ясованою. В експериментах на мишах було показано, що нокаутні миші, у

яких не синтезується протеаза TMPRSS2, нічим не відрізняються від нормальних [31]. Інгібітором протеази TMPRSS2 є препарат *Камостат мезилат* (Camostat mesylate), ліцензований у Японії та Південній Кореї для лікування панкреатиту. Клінічні випробування цього препарату проти SARS-CoV-2 у квітні 2020 р. розпочалися в Орхуському університеті (Данія) [125], а у травні – в Єльському університету (США) [126].

Проникненню SARS-CoV-2 в клітину можуть також завадити препарати, що впливають на ендоцитоз. У квітні 2020 р. з'явилася величезна кількість публікацій про те, що протималярійні препарати *Хлорохін* і *Гідроксихлорохін* можуть бути використані для лікування COVID-19, оскільки вони підвищують pH всередині ендосом, запобігаючи злиттю мембран і вивільненню РНК вірусу в цитозоль, а також інгібують входження вірусу в клітину завдяки зміні глікозилювання рецептора ACE2 та протеїну «шипа» коронавірусу [127]. Спочатку інформація про успішне використання цих препаратів проти SARS-CoV-2 надійшла з Китаю, згодом клінічні випробування Гідроксихлорохіну в комбінації з антибіотиком Азитроміцином (HCQ/AZ) розпочалися в США.

Президент Дональд Трамп зробив гучну (і зараз сумно відому) заяву про те, що в США скоро впровадять ефективні ліки проти COVID-19. Під тиском Трампа FDA надало безпрецедентний дозвіл на масове використання HCQ/AZ у місті Нью-Йорк ще до ретельної перевірки ліків на токсичність та специфічність дії, що викликало хвилю обурення у багатьох вчених і колишнього керівництва FDA [128]. Незважаючи на це, в багатьох країнах почали використовувати HCQ/AZ для лікування людей з COVID-19, створивши дефіцит Хлорохіну, необхідного для лікування хворих на малярію та автоімунні захворювання. У Франції пацієнти масово вимагали призначення їм препарату, а відомий французький мікробіолог і лікар, керівник клінічних випробувань Дідьє Рауль (Didier Raoult), заручившись підтримкою президента Еммануеля Макрона, всіляко сприяв просуванню Хлорохіну [129].

Невдовзі шведські лікарні повідомили, що припинили застосування Гідроксихлорохіну та HCQ/AZ через небезпечні побічні реакції та відсутність доказів противірусної

дії цих препаратів. Так, використання HCQ/AZ призвело до госпіталізації кількох людей з симптомами інтоксикації та смерті одного пацієнта [130]. Виявилося, що ці препарати є досить токсичними і, за висновком FDA, сприяють появі серйозних проблем із серцевим ритмом, а також можуть спричинити патологічні зміни крові, лімфатичної системи, пошкодження нирок і печінкову недостатність. 15 червня 2020 р. FDA відкликало дозволи на екстрене використання Хлорохіну та Гідроксихлорохіну для лікування COVID-19, а численні випробування цих препаратів у багатьох країнах зупинилися [131].

Одним з найперспективніших препаратів, на який покладають надію в боротьбі з COVID-19, є *Ремдезивір* (Remdesivir) – нуклеотидний аналог, який є специфічним інгібітором РНК-залежної-РНК-полімерази вірусу (RNAdRNAp), необхідної для розмноження у клітині господаря [132]. Китайські вчені встановили структуру комплексу RNAdRNAp з Ремдезивіром, що дозволило краще зрозуміти механізм припинення ним елонгації вірусної РНК [133]. Інгібіторну дію Ремдезивіру на RNAdRNAp підтверджено *in vitro* для SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2 [134].

Було проведено кілька масштабних клінічних випробувань Ремдезивіру як у Китаї, так і в США за фінансової підтримки Національного інституту охорони здоров'я США та компанії-розробника препарату Gilead Sciences (США). Результати досліджень свідчать про скорочення часу перебування в лікарні пацієнтів, які приймали Ремдезивір, з 15 до 11 днів [135], а також про клінічне поліпшення у 36 з 53 пацієнтів (68%), госпіталізованих у зв'язку з тяжким перебігом COVID-19 [136]. Припускають, що максимальний ефект Ремдезивіру виявляється при застосуванні на ранніх етапах захворювання [137]. Водночас автори деяких досліджень висунули низку застережень, які обмежують інтерпретацію результатів. Незважаючи на неоднозначність наявних результатів, 1 травня 2020 р. FDA дало дозвіл для екстреного використання Ремдезивіру для лікування COVID-19 в США [138], а згодом відповідні дозволи Ремдезивір отримав у Японії [139] та Європі, де він випускається під торговою маркою Veklury.

Зараз Gilead Sciences проводить додаткові дослідження в інших групах пацієнтів, зокрема дітей, і незабаром розпоч-

не дослідження інгаляційного препарату для пацієнтів на ранній стадії, що лікуються вдома. Крім того, розпочато клінічне випробування комбінації ремедезивіру з протизапальним синтетичним інгібітором JAK – препаратом Olumiant (барицитиніб) виробництва Eli Lilly (США) [140]. Також активно досліджують препарати, подібні до Ремдезивіру, зокрема аналог рибонуклеозиду EIDD-2801 і його метаболіт EIDD-1931 (β-D-N4-гідроксицитидин), які було розроблено для лікування грипу компанією DRIVE Університету Еморі (США) і які виявили активність проти пандемічних коронавірусів. Цікаво, що EIDD-2801 виявився в 3–10 разів потужнішим інгібітором реплікації SARS-CoV-2, ніж Ремедезивір [132]. У липні 2020 р. компанія Ridgeback Biotherapeutics (США) розпочала II фазу клінічних випробувань EIDD-2801 щодо ефективності лікування COVID-19 [141]. Також стало відомо про ще один противірусний препарат з більшою ефективністю, ніж Ремдезивір – BOLD-100 (Bold Therapeutics, Канада), який являє собою невелику молекулу на основі рутенію, що вибірково пригнічує індуковану стресом регуляцію шаперонового білка GRP78, важливого для процесів розпізнавання клітин господаря, проникнення та реплікації вірусу [238].

Іншим імовірним препаратом для лікування COVID-19, що привернув увагу вчених, став *Лопінавір-Ритонавір* (LPV/r) – комбінований противірусний препарат, який використовують для боротьби з ВІЛ. Лопінавір є інгібітором вірусної ВІЛ-протеази, що порушує утворення вірусного капсиду, пригнічує реплікацію ВІЛ з утворенням незрілих вірусних частинок, які не можуть інфікувати клітини організму людини. Ритонавір подібний до цитохрому P450 і виконує функцію фармакокінетичного підсилювача лопінавіру [142]. Отримано дані, що Лопінавір діє *in vitro* на SARS-CoV-2 [143], після чого препарат включили у дослідницьку програму ВООЗ Solidarity [144]. Як показали випробування, LPV/r не давав ніяких переваг пацієнтам з COVID-19 порівняно зі стандартним лікуванням [145]. Водночас результати досліджень ефективності LPV/r у комбінації з інтерфероном бета-1b і рибавірином (нуклеотидним аналогом, інгібітором РНК-залежної-РНК-полімерази) є обнадійливими [146]. Однак 4 липня 2020 р. ВООЗ

виключила LPV/r з програми клінічних випробувань Solidarity [147].

Дослідження *in silico* [148] показали, що ефективним інгібітором папаїноподібної протеази (PL) вірусу SARS-CoV-2 є *Нітазоксанід* (Nitazoxanide) – препарат класу тіазолідів з протипаразитарною та противірусною активністю, відкритий у 1980-х роках Жаном-Франсуа Росіньолем (Jean-François Rossignol) в Інституті Пастера [149]. Нітазоксанід було рекомендовано для подальших досліджень *in vivo* після демонстрації інгібування ним SARS-CoV-2 за умови низької концентрації вірусу [150].

З метою пошуку можливих засобів для лікування COVID-19 було проведено скринінг усіх протеїнів організму людини щодо здатності взаємодіяти з SARS-CoV-2. Знайдено 332 протеїни, 66 з яких є «мішенями» наявних лікарських препаратів. У такий спосіб було ідентифіковано 69 лікарських засобів, з яких 27 вже випробувано, 14 – проходять клінічні випробування, 28 – перебувають на стадії доклінічних тестів [151].

Цікавим прикладом плідної співпраці кількох дослідницьких груп у пошуку специфічного препарату проти COVID-19 було дослідження з використанням сучасних методів комп'ютерного дизайну ліків і віртуального скринінгу з високою пропускною здатністю. «Мішенню» майбутнього препарату було обрано основну протеазу (Mpro) вірусу SARS-CoV-2, яка відіграє важливу роль у реалізації реплікації вірусу та його транскрипції. Зрештою, після скринінгу 10 тис. різних сполук як специфічний засіб для лікування COVID-19 обрано малотоксичний препарат *Ебселен* (2-феніл-1,2-бензоселеназол-3-он), що являє собою синтетичну молекулу органоселену і має протизапальні, антиоксидантні та цитопротекторні властивості. Попередні дослідження показали, що Ебселен виявляв інгібіторну активність щодо SARS-CoV-2 у клітинній пробі, що можна пояснити необоротним гальмуванням основної протеази коронавірусу через утворення ковалентних зв'язків з тіоловою групою цистеїну (Cys-145) активного центру [152]. Подальші дослідження підтвердили, що Ебселен може виявитись перспективним препаратом проти COVID-19, оскільки він зв'язується з вірусною протеазою Mpro між II та III доменами і є алостерич-

ним регулятором доступу до каталітичної ділянки її молекули [262].

Для виявлення ліків, які можуть бути переорієнтовані на боротьбу з COVID-19, компанія Biovista (США) використала платформу штучного інтелекту Biovista Project Prodigy AI. В результаті було оголошено, що для лікування COVID-19 можуть бути використані 6 препаратів. По-перше, це антифібринолітичний засіб апротинін та блокатор рецепторів ангіотензину II ірбесартан для зменшення цитокінового «шторму» та зниження вірусного навантаження. По-друге, було запропоновано використовувати каплацизумаб та езетіміб / аторвастатин як потенційні засоби проти згущення крові та запалення. І по-третє, потенційно корисними при лікуванні COVID-19 були визначені дві біоактивні сполуки – лікопен та вітамін D. Слід зауважити, що Biovista має значний досвід передбачення за допомогою штучного інтелекту ефективності лікарських препаратів для певних захворювань. Першим з багатьох передбачених препаратів став димеболін, який за прогнозами компанії був би корисним для пацієнтів з епілепсією та розсіяним склерозом. У подальшому це передбачення було підтверджено експериментами на тваринних моделях, а компанія Biovista отримала відповідні патенти. Цікаво, що штучний інтелект визначив препарат Лопінавір / Ритонавір (Kaletra) як відносно неефективний при COVID-19, а його поєднання з Ремдезивіром, як надзвичайно ефективне. Фактичні експериментальні дані підтвердили переваги цієї комбінації препаратів [270].

Для налаголження швидкого та дешевого виробництва нових противірусних препаратів розроблено програмне забезпечення штучного інтелекту Synthia, яке пропонує виробникам найбільш ефективну та економічно вигідну стратегію синтезу лікарських засобів з використанням дешевих і легкодоступних вихідних матеріалів. Так, Synthia знайшла нові рішення для виготовлення 11 із 12 запропонованих противірусних засобів, зокрема для Уміфеновіру та Фавіпіравіру. Єдиним препаратом, для якого програмне забезпечення не змогло придумати нового способу синтезу, став Ремдезивір [231].

Ще однією категорією препаратів, які можуть бути використані для лікування COVID-19, є засоби, що стримують

гіперреактивність імунної системи. Річ у тім, що надмірна імунна реакція часто є причиною більш тяжкого перебігу COVID-19, виникнення цитокінового «шторму» та летальних випадків, особливо у молодих людей. Тому пропонували використовувати такі імуносупресивні препарати, як Тоцилізумаб або Актемра (Tocilizumab, Actemra) – гуманізоване моноклональне антитіло проти рецептора інтерлейкіну-6 людини; Анакінра (Anakinra) – рекомбінантний протеїн, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1; інші препарати для лікування ревматоїдного артриту, які пригнічують дію інтерлейкіну-6, тощо [153]. Клінічні випробування Анакінри в комбінації з моноклональним антитілом проти IFN-γ (Емапалумабом) мають завершитися у Швеції у вересні 2020 р. [154]. Результати III фази клінічних випробувань препарату Актемра виробництва Roche (Швейцарія) не продемонстрували достатньої ефективності цього препарату при лікуванні COVID-19 [242], тому FDA зараз не рекомендує використовувати моноклональні антитіла, що інгібують інтерлейкін-6, для лікування COVID-19 [241].

Також пропонували використовувати стероїдні препарати, однак багато хто побоювався, що їх застосування призведе до уразливості пацієнтів до інших інфекцій, зокрема госпітальних [156]. Несподіваними виявилися дані про успішне клінічне випробування при лікуванні COVID-19 *Дексаметазону* – синтетичного глюкокортикостероїду, який має протизапальні та імуносупресивні властивості. Цей успіх став можливим завдяки масовому і ретельно проведеному клінічному випробуванню дексаметазону в Британії. Це клінічне випробування зараз часто згадують як приклад, оскільки неправильна організація випробувань ставить під сумнів отримані результати навіть для перспективних ліків. Згідно з результатами дослідження Recovery, проведеного Оксфордським університетом у Великій Британії, дексаметазон зменшував смертність приблизно на третину (з 40 до 28%) для пацієнтів на штучній вентиляції легень та на одну п'яту (з 25 до 20%) – для пацієнтів, які потребують лише кисню [156]. Перевагою дексаметазону, який було синтезовано у 1957 р. і, незважаючи на численні побічні ефекти, досі широко застосовують при лікуванні автоімунних захворювань, перед сучасними препаратами є те, що він дуже дешевий і

доступний по всьому світу. Зараз дексаметазон уже внесено до протоколів лікування COVID-19 у багатьох країнах, зокрема й в Україні [157].

Клінічні випробування за участі 1700 людей з 12 країн показали, що не лише дексаметазон, а й інші кортикостероїди, зокрема гідрокортизон або метилпреднізолон, здатні знижувати смертність при COVID-19: через 28 днів спостереження ризик смерті становив 32% для тих, хто приймав стероїд, і 40% для тих, хто приймав плацебо [254]. Однак слід наголосити, що кортикостероїдні препарати можуть бути неефективними або навіть шкідливими для пацієнтів з легкими симптомами або на ранніх стадіях COVID-19.

Нещодавно з'явилися дані про ймовірну перспективність для лікування COVID-19 ще одного давно відомого протизапального препарату *Колхіцину*, який було створено на основі алкалоїду отруйного дикого шафрану (пізньоцвіту осіннього, *Colchicum autumnale*) і зареєстровано в 1947 р. у Франції. Колхіцин застосовували для лікування набряку суглобів ще у II тис. до н.е., а для лікування подагри – починаючи з VI ст. Він є інгібітором полімеризації мікротрубочок, інгібітором інтерлейкінів 1 та 6, а також колоніестимулювального фактору гранулоцитів і макрофагів, що робить його потужним протизапальним засобом. Клінічні випробування, проведені в Греції, виявили протизапальну та антитромбогенну дію колхіцину при лікуванні хворих на COVID-19 [158].

Дискусійним виявилося питання щодо використання з метою зниження температури при COVID-19 нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗ). Сумніви щодо застосування НСПЗ при COVID-19 посіяв міністр охорони здоров'я Франції Олів'є Веран, який на підставі заяв окремих лікарів оголосив, що НСПЗ здатні погіршувати перебіг захворювання, і для зниження температури можна приймати лише парацетамол (ацетамінофен) [159]. НСПЗ є інгібіторами циклооксигенази, яка каталізує утворення простагландинів – молекул-посередників у процесі запалення. Деякі НСПЗ (наприклад, індометацин) здатні блокувати синтез коронавірусної РНК, незалежно від інгібування циклооксигенази. SARS-CoV-2 може безпосередньо зв'язуватися з промотором циклооксигенази (COX-2), збільшуючи її експресію, а отже, продукцію простагландинів і

запалення. З іншого боку, простагландин PGE2 може гальмувати реплікацію коронавірусу [160]. Незважаючи на складність системи взаємозв'язків між коронавірусом і НСПЗ, на сьогодні, на думку експертів, немає доказів того, що НПЗП здатні погіршувати симптоми COVID-19 [161].

Останнім часом все більше уваги привертають інгібітори калікреїн-кінінової системи, яка сприяє накопиченню ріді-ни в тканинах і розвитку запалення. Зараз існує два таких затверджених препарати: ікатібант (блокатор брадикінінових B2-рецепторів) та моноклональне антитіло ланаделумаб, яке інгібує калікреїн у плазмі крові (препарати, які інгібують тканинний калікреїн поки що не затверджені). Пацієнти з COVID-19, які приймали ікатібант, продемонстрували помітне поліпшення оксигенації. У США зараз проводяться рандомізовані клінічні випробування цих обох препаратів за участі критично хворих пацієнтів із COVID-19, а у Нідерландах проводяться дослідження нового плазмового інгібітору калікреїну, який постачається компанією Takeda (Японія) [261].

Оскільки процеси гіперкоагуляції і тромбоутворення відіграють важливу роль у патогенезі COVID-19, для лікування цього захворювання пропонують використовувати препарати для запобігання згортанню крові [162]. Відомо, що антикоагулянтна терапія гепарином з низькою молекулярною масою приводила до поліпшення стану хворих з важким перебігом COVID-19, у яких спостерігалися ознаки коагулопатії (підвищення концентрації D-димеру) [163]. З огляду на те, що антикоагулянтна терапія потребує ретельного відстеження стану системи зсідання крові в організмі пацієнта, має сенс згадати, що серед перших у світі тестів для кількісного визначення D-димеру, який є одним із маркерів загрози тромбоутворення, були діагностикуми, розроблені ще у 1990-х роках у відділі молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. В цьому ж Інституті створено тести на одночасне визначення і D-димеру, і розчинного фібрину, що є вкрай важливим для моніторингу стану системи зсідання крові та загрози тромбоутворення [164, 165].

Імунотерапевтичні підходи для лікування COVID-19 розробляють також Центр вакцин та імунології Університету штату Джорджія (США) і корпорація CEL-

SCI (США), результатом співпраці яких стала система лігандного представлення антигенних епітопів (LAEPS), яка сприяла розвитку протизапальної імуномодулюючої відповіді та завдяки пептидам з протеїну NP SARS-CoV-2 стимулювала CD8 Т-клітини для атаки інфікованих вірусом клітин-«мішеней». Попередні дослідження на тваринних моделях показали, що імуногени LEAPS можуть врятувати від інших летальних інфекцій, зокрема викликаних вірусом простого герпесу (HSV) та вірусом грипу H1N1, а також зупинити прогресування запалення при ревматоїдному артриті [166]. Крім того, вивчають можливість застосування проти COVID-19 імунотерапії з використанням генно-інженерних CAR/TCR Т-клітин, які виявили високу ефективність при лікуванні раку, артриту та гепатиту В [167].

Несподівано перспективним може виявитися препарат проти печії *Фамотидин*, що є антагоністом Н2-гістамінових рецепторів і запобігає виробленню шлункової кислоти, а також є дешевим і широко доступним (зокрема, в Україні його виробляють кілька фармацевтичних компаній) [168]. Скринінг віртуальних лігандів протеїнів SARS-CoV-2 показав, що Фамотидин може взаємодіяти з 3-хімотрипсиноподібною протеазою, яка відіграє важливу роль у реплікації вірусу [239]. Інші дослідники вважають, що Фамотидин полегшує перебіг COVID-19 за рахунок антигістамінного впливу на тучні клітини, які можуть брати участь у надмірних запальних реакціях і цитокіновому «штормі» [240]. І хоча механізм терапевтичної дії Фамотидину при COVID-19 залишається нез'ясованим, наразі в штаті Нью-Йорк проходять його клінічні випробування на 1200 особах.

Цікавими і важливими можуть бути дані про застосування добре відомих противірусних препаратів – інтерферонів. Ще на початку пандемії в Китаї використовували інтерферони для захисту медичних працівників, залучених до лікування хворих на COVID-19, і жоден з 2415 осіб, які отримували щодня краплі для носа з альфа-інтерфероном, не був інфікований вірусом [172]. Особливо важливо, що інтерферони можна використовувати як профілактично, так і на початку захворювання з метою недопущення ускладнення. Хоча у FDA вважають, що даних для оцінки потенційної користі від використання інтерферону під час

раннього захворювання порівняно з ризиками токсичності недостатньо, а використання інтерферонів для лікування пацієнтів з важкою або критичною формою COVID-19 необхідно заборонити [243].

Іншими кандидатами на роль ліків від COVID-19, що беруть участь у випробуваннях, є вазодилататори, ліпоєва кислота, мезенхімальні стовбурові клітини, бевацизумаб (гуманізоване моноклональне антитіло проти фактору росту ендотелію судин) [169], а також деякі препарати, які застосовують у китайській народній медицині [170], зокрема сполуки з протималярійною активністю: артемізинін, що міститься у полину однорічному (*Artemisia annua*), та його синтетична похідна – артесунат [171] тощо.

Навіть низькі дози опромінення грудної клітки (трохи більші, ніж доза при КТ, але менші, ніж доза при лікуванні раку легенів) можуть зменшити запалення в легенях тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 настільки, щоб можна було відмовитись від штучної вентиляції легенів. Радіація при низьких дозах зазвичай не має прямого противірусного ефекту, але може компенсувати надмірну реакцію імунної системи, відому як цитокіновий «шторм». Подібне лікування вже застосовувалося раніше для лікування вірусної пневмонії, пов'язаної з грипом 1918 р., а також при артриті. Зараз розпочато кілька клінічних випробувань цього лікування в США та інших країнах [268].

Зараз тривають клінічні дослідження сотень речовин, які можуть виявитися ефективними при лікуванні COVID-19 і які вже мають дозвіл на використання при інших захворюваннях. Таку стратегію називають repurposing, тобто «переорієнтація використання». Періодично з'являються нові публікації про перспективність чергового препарату, але після бурхливого обговорення, як правило, з'ясовується, що або дослідження проводили лише *in vitro*, а не на живих організмах, або ж клінічні дані не такі вже й перспективні чи були певні маніпуляції з вибіркою пацієнтів тощо. Активно досліджують зараз і комбінації різних препаратів, передусім противірусних, однак поки що значного успіху не досягнуто. Тому при підозрі на COVID-19 не варто займатися самолікуванням, а потрібно відразу звертатися за медичною допомогою. Вчені попереджають, що використання навіть відомих, але з неперевіреною дією на

вірус, препаратів може бути небезпечним для здоров'я (як це сталося із Хлорохіном та його похідними): «такі ліки спрямовані не проти коронавірусу, вони спрямовані проти нас» [173].

З наведеного вище короткого огляду вже апробованих препаратів можна зробити висновок, що лікування COVID-19 майже повністю відбувається антисимптоматично – проти проявів захворювання, викликаного SARS-CoV-2, або проти можливих численних, часто мультиорганних ускладнень. Наразі тільки два препарати офіційно дозволені у США для лікування ускладнень COVID-19. Це Ремдезивір, що діє специфічно (гальмує реплікацію вірусу) та Дексаметазон, який не є специфічним (противірусним), але він апробований і дієвий для пригнічення гіперімунної реакції пацієнта на вірус. До цих препаратів можна додати реконвалесцентну плазму крові пацієнтів, які хворіли, видужали і мають достатньо високі титри противірусних (специфічних) антитіл. Я, особисто, із профілактичною метою приймаю вітчизняні препарати вітаміну D та флавоноїдів.

Формування імунітету проти SARS-CoV-2.

Ймовірність розвитку захворювання в інфікованої коронавірусом людини залежить від багатьох чинників, пов'язаних як із самим вірусом (шлях інфікування, збереження здатності проникати в клітину, інфекційна доза тощо), так і з організмом людини (генотип, стан імунної системи, наявність інших захворювань, стан внутрішніх органів).

Від того, як імунна система реагує на збудник інфекційного захворювання, значною мірою залежить поширення хвороби. Реакція імунної системи на різні патогени може бути різною: від формування довічного імунітету до практично повної відсутності захисту. Поки що нам доступні лише попередні дані щодо формування імунітету проти коронавірусу SARS-CoV-2, який викликає COVID-19. Найкращим підходом у такій ситуації є побудова вченими концептуальної моделі – набору припущень щодо формування імунітету проти SARS-CoV-2 на основі сучасних знань про імунну систему та її реакцію на подібні віруси і в подальшому перевірка правильності кожного компонента моделі, зокрема за допомогою спостережень та експериментів.

Значною мірою наше уявлення про імунітет проти SARS-CoV-2 сформувалося не на основі відомостей про віруси SARS-CoV або MERS-CoV, які інфікували порівняно невелику кількість людей, а на даних про інші коронавіруси людини, які щороку викликають респіраторні захворювання, починаючи від звичайної застуди до пневмонії. У результаті інфікування цими коронавірусами (їх зараз відомо чотири) формується імунітет (не завжди потужний) тривалістю щонайменше один рік. Дослідження осіб, які перехворіли на SARS або MERS і вижили, показало, що після SARS імунітет зберігався два роки, а після MERS – майже три роки. Водночас нейтралізувальна здатність противірусних антитіл (їх здатність інгібувати реплікацію вірусу) поступово знижувалася протягом усього періоду дослідження [174].

Поки що дослідження тривалості гуморальної імунної відповіді проти SARS-CoV-2, які проводились, дають неоднозначні результати. Так, дослідження, проведене китайськими вченими, показало, що гуморальний імунітет проти SARS-CoV-2 триває досить недовго – 2–3 місяці, причому вже через 8 тижнів рівень противірусних антитіл падає у 13% людей, що мали симптоми COVID-19, і у 40% людей, що цих симптомів не мали. Отримані дані ставлять під сумнів ідею «паспортів імунітету», які деякі країни хочуть видавати людям, що перехворіли на COVID-19, мають позитивні результати тесту на противірусні антитіла і нібито можуть вільно подорожувати, працювати і не дотримуватися карантинних обмежень [175].

Дослідження, проведене ісландськими вченими за участі біля 30 тис. осіб (у тому числі понад 1200 осіб, які мали позитивний тест на вірус та одужали від COVID-19) дало більш оптимістичні результати. Приблизно 90% людей, що одужали, мали антитіла проти SARS-CoV-2: рівень цих антитіл підвищувався протягом двох місяців після встановлення діагнозу, а потім залишався на тому ж рівні протягом усього дослідження, яке тривало 4 місяці. Також було показано, що з вірусом SARS-CoV-2 зустрічалося лише 0,9% населення Ісландії [256].

Ці результати ґрунтуються на визначенні у крові рівнів антитіл класу IgG. Проте поки є мало даних про стан Т-клітинного імунітету проти вірусу, який може відігравати

значно більшу захисну роль, зберігатися набагато довше і стан якого може не корелювати з рівнями циркулюючих антитіл. Так, в імунній відповіді на вірус важливі Т-лімфоцити. Додатково до CD4+ Т клітин-хелперів, що відіграють центральну роль в індукції синтезу антитіл, CD8+ Т клітини, що специфічні до будь-якого з протеїнів вірусу, можуть вбити інфіковану вірусом клітину. Найбільш імуногенним є протеїн S, і саме тому при створенні вакцин вчені орієнтуються на нього як найперспективнішу мішень.

Нещодавно в крові у 20-50% людей, які ніколи не зустрічалися з SARS-CoV-2, були виявлені CD4 + Т-клітини пам'яті, реактивні по відношенню до цього вірусу, причому, була доведена їх здатність перехресно реагувати із іншими коронавірусами людини і визначено 142 відповідних епітопи Т-клітин [228]. Очевидно, що частина людей в результаті перенесених коронавірусних застудних захворювань виробила імунітет, здатний, певною мірою, захистити їх від SARS-CoV-2, що частково пояснює неоднорідність перебігу COVID-19 у різних людей або в різних географічних регіонах, які відрізняються за поширеністю інфекцій, спричинених коронавірусами людини. Можливо, саме тому населення розвинутих і багатих країн переносить COVID-19 важче, ніж населення бідних країн, яке частіше стикається із збудниками інфекційних захворювань, зокрема із коронавірусами людини, через низку економічних і соціально-культурних причин, які призводять до перенаселеності, розповсюдження антисанітарних умов, поганого харчування тощо.

Очевидно, що після інфікування SARS-CoV-2 більшість людей матимуть противірусну імунну відповідь (у когось вона буде сильнішою, в когось слабшою). Можна вважати, що ця імунна реакція забезпечить певний захист людей у середньостроковій перспективі, принаймні на рік, а згодом її ефективність може знизитися. Якщо це дійсно так, то зараження дедалі більшої кількості людей у популяції приведе до формування так званого колективного імунітету. Оскільки все більше людей стануть несприйнятливими до вірусу, інфікована людина матиме все менше шансів увійти в контакт з людиною, сприйнятливою до зараження. Якщо колективний імунітет охопить значну частину

популяції (понад 60%), то навіть без епідеміологічних заходів вірус не буде поширюватися так стрімко.

Навіть якщо взяти до уваги те, що кількість випадків захворювання на COVID-19 не була точно визначена через обмеженість тестування (як, наприклад, в Італії та деяких інших країнах, коли вона була заниженою, можливо, в десятки чи сотні разів), то все одно можна стверджувати, що більшість населення у світі все ще є сприйнятливою до зараження і колективний імунітет тільки починає формуватися. Так, порівняння рівня антитіл проти SARS-CoV-2 серед загальної популяції Гонконгу до і після спалаху COVID-19 та жителів Гонконгу, евакуйованих з провінції Хубей, показало, що більшість населення залишається сприйнятливою до COVID-19, і майбутні хвилі пандемії є неминучими за умов відсутності специфічної противірусної вакцини [176]. Отже, розраховувати на довгостроковий контроль над SARS-CoV-2 можна буде лише тоді, коли більшість людей отримає імунітет завдяки перенесеній інфекції або ефективній вакцинації. Наскільки ве ликою має бути така більшість, залежить від інших особливостей інфекції, які залишаються поки невідомими. Припускають, що порогове значення для досягнення колективного імунітету може виявитись значно меншим, ніж 60%, завдяки утворенню після перенесених коронавірусних застудних захворювань перехресно-реагуючих Т-клітин [229].

Однак невідомо, чи буде імунітет до SARS-CoV-2 тривалим у більшості населення. Нещодавно було доведено, що людина, яка перехворіла на SARS-CoV-2, може через декілька місяців інфікуватись повторно. Для цього було проведено порівняльний аналіз геномів двох ізолятів SARS-CoV-2, виділених від одного пацієнта з Гонконгу під час двох епізодів коронавірусної інфекції (другий епізод безсимптомної інфекції стався через 142 дні після першого симптоматичного епізоду). Виявилось, що вірусні геноми першого та другого епізодів значно відрізнялися один від одного [236]. Аналогічні результати отримали при дослідженні повторного інфікування SARS-CoV-2 іншого пацієнта з Невади, однак в цьому випадку перебіг повторної інфекції був більш важким, ніж в перший раз. Питання про те, чи впливає імунітет на симптоми COVID-19 при повторній інфекції, є надзвичайно важливим, особливо в

контексті розробки вакцин. Чи можливо, що імунна система не тільки не захистила від вірусу, але й погіршила ситуацію? Так, теоретично така можливість існує. Наприклад, деякі випадки тяжкого перебігу COVID-19 погіршуються «підступними» імунними реакціями, які пошкоджують здорові тканини. Люди, які пережили це під час першої інфекції, можуть мати імунні клітини, які готові вдруге відповісти ще більш активно. Інша можливість полягає в існуванні механізма антитіло-залежного посилення реплікації вірусу, при якому антитіла, що утворюються під час першої зустрічі з SARS-CoV-2, допомагають вірусу, а не борються з ним під час повторної інфекції. Потрібно мати набагато більше інформації, щоб зрозуміти, наскільки поширеним явищем є повторне інфікування, які причини до нього призводять, і які фактори впливають на важкість повторного перебігу COVID-19. Поки що невідомо, чи може імунітет захистити від інфікування SARS-CoV-2, чи вакцини лише зменшать симптоми під час другого зараження або перетворять вакцинованих осіб на безсимптомних носіїв SARS-CoV-2, які будуть піддавати ризику вразливі групи населення, зокрема людей похилого віку, що погано реагують на вакцини [266].

Отже, існує ймовірність того, що SARS-CoV-2 зможе продовжити циркулювати в популяції людей, незважаючи на колективний імунітет, сформований завдяки природному інфікуванню або вакцинації.

Вакцини проти SARS-CoV-2 та COVID-19.

Увесь світ з нетерпінням очікує на вакцину проти SARS-CoV-2 і, відповідно, проти COVID-19. Директор Інституту алергічних та інфекційних захворювань США (NIAID) і головний радник Білого дому з протидії коронавірусу професор Ентоні Фаучі ще в березні 2020 р. попереджав [177], що перші вакцини стануть доступними не раніше, ніж за 12–18 місяців. Коаліція інновацій з готовності до епідемії (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) вважає [178], що на розроблення такої вакцини протягом найближчих 12–18 місяців потрібно щонайменше 2 млрд дол. США. З огляду на необхідність якомога швидшого створення ефективної вакцини проти SARS-CoV-2, впровадження якої могло б врятувати від смерті та/чи інвалідності мільйони

людей, було запропоновано цікаву ідею об'єднати зусилля вчених з провідних лабораторій і фармацевтичних компаній світу [179] за аналогією з такими відомими масштабними науковими проєктами, як, наприклад, «Мангеттенський проєкт» з розроблення ядерної зброї, проєкт «Геном людини» або ЦЕРН. Подібний скоординований підхід до створення вакцини може не лише потенційно вря-тувати мільйони життів, а й заощадити величезні кошти та допомогти людству краще підготуватися до наступної пандемії. Однак розвиток ситуації демонструє, що ця ідея поки не спрацьовує.

Під час минулих епідемій SARS і MERS було розпочато дослідження зі створення вакцини, однак через згасання спалахів фінансування припинили і роботу не було завершено. Результати цих досліджень навряд чи можна повністю використати для створення вакцини проти COVID-19, оскільки аналіз антигенної структури показав, що найбільш імуногенні епітопи протеїну S «шипа» у SARS-CoV-2 і SARS-CoV відрізняються [180].

Поки що вірус SARS-CoV-2 порівняно з вірусом грипу є відносно стабіль-ним, не схильним до значної кількості мутацій завдяки наявності у нього системи «виправлення помилок» реплікації. Пройшовши шлях від Китаю до США, він набув лише від 4 до 10 мутацій. І це дає дослідникам надію на можливість створення стабільної вакцини, яка залишатиметься ефективною протягом тривалого часу [181]. Однак ця вакцина має пройти детальну перевірку на безпечність, адже амінокислотні послідовності протеїнів вірусу і людського організму іноді містять подібні фрагменти, внаслідок чого побічними ефектами вакцини можуть бути автоімунні захворювання, особливо при застосуванні у людей з генетичною схильністю до автоімунності. До речі, повідомлялося, що в модельному експерименті коронавірус викликав автоімунне захворювання сітківки [77]. Є й інші побоювання: чи буде вакцина захищати від коронавірусу, чи не спричинить вона антитілозалежне посилення реплікації вірусу або посилення гіперімунних реакцій, що призводять до смерті важких хворих на COVID-19?

Одну з перших у світі вакцин проти COVID-19 створила американська біотехнологічна фірма Moderna за участі NIAID. Її клінічне випробування розпочалося вже через 64

дні після того, як було опубліковано геном вірусу. 18 травня 2020 р. Moderna заявила про перші результати клінічних випробувань [182]: її mRNA-1273 вакцина проти COVID-19 викликала імунну відповідь у людей і захищала мишей від легеневих інфекцій, спричинених коронавірусом SARS-CoV-2. Дані, які компанія оприлюднила у пресрелізі, вважають дуже обнадійливими, а тому акції Moderna значно зросли в ціні.

Майже одночасно з Moderna за розроблення вакцини взялися й інші провідні фармацевтичні фірми та науково-дослідні інститути у Великій Британії, КНР, ФРН, Франції, згодом до них приєдналися установи з Японії, Кореї, Канади, Індії та інших країн. Зараз вже відомо понад 180 прототипів вакцин, створених за різними принципами, з яких більш як 35 – проходять клінічні випробування.

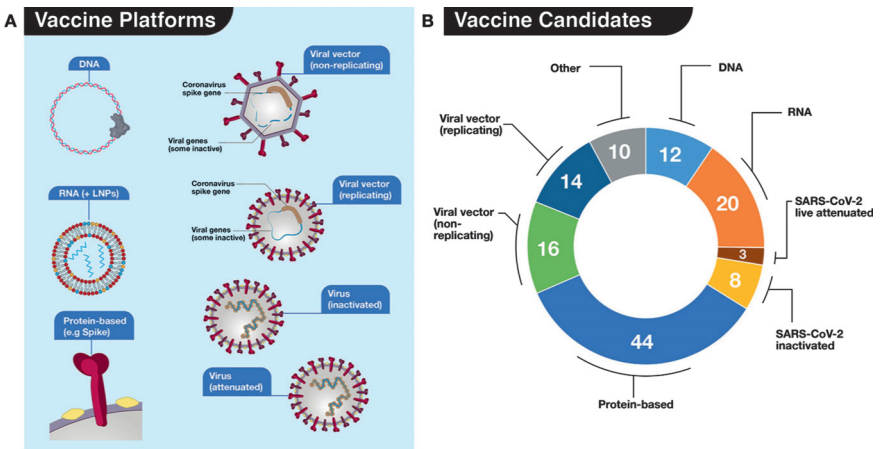


Рис. 8. Підходи до розроблення вакцини проти SARS-CoV-2: а – основні підходи; б – розподіл вакцин-кандидатів у групах з різними підходами (взято зі статті [183])

Як виглядає «ідеальна» вакцина для профілактики COVID-19? У клінічному плані важливими є три основні фактори: 1) обов'язковою є надійна імунна відповідь, яка генерує довготривалі нейтралізувальні антитіла до антигенів SARS-CoV-2 (наприклад, протеїнів S та/або N); 2) вакцина має викликати потужний Т-лімфоцитний імунітет;

3) вакцина не повинна мати будь-яких серйозних побічних ефектів, а також супроводжуватися такими явищами, як антитілозалежна клітинна цитотоксичність, вакцино-асоційоване захворювання дихальних шляхів, цитокіновий «шторм» тощо [183].

Дослідники використовують різні підходи до створення вакцини (рис. 2). Загалом виділяють 7 основних платформ. Серед них дві – на основі нуклеїнових кислот: ДНК (12 кандидатів) і РНК (понад 20 кандидатів), які, своєю чергою, можна розподілити відповідно до певних ознак, пов'язаних зі, скажімо, способом доставки. Це вакцини нового покоління. Жодна з них поки не має дозволу на використання, але їх уже випробовують на добровольцях [184].

Третя категорія – це вакцини на основі протеїнів (їх також називають субодиничні вакцини, або англійською subunit vaccine). Ця група охоплює широкий спектр технологій приготування імуностимулювальних вірусних протеїнових антигенів, і до неї належить найбільша кількість сучасних кандидатів на вакцину проти COVID-19 (наразі понад 44) [185]. Вакцини на основі протеїнів коронавірусу, як і на основі нуклеїнових кислот, є новою технологією, але деякі з них уже використовують у клінічній практиці, наприклад Гардасил (Gardasil) проти вірусу папіломи людини.

Четверта і п'ята категорії – це вірусні вектори, подібні до тих, що використовують у генній терапії. Вони включають вектори, які не реплікуються (більш як 16 кандидатів), та вектори, які реплікуються (понад 14 кандидатів).

Ще дві категорії – це самі віруси SARS-CoV-2: або інактивовані [186], або в ослабленому живому варіанті [187]. Крім того, розробляють вакцини, які не належать до жодної з наведених вище категорій. Це вакцини на основі вірусоподібних частинок або з використанням як вірусних переносників не SARS-CoV-2, а вбитого збудника сказу (CORAVAX) та/чи модифікованого вірусу конячої віспи (TX-1800) [183].

Вакцини на основі нуклеїнових кислот. До цієї групи належить уже згадувана вакцина мРНК-1273 компанії Moderna (США) на основі мРНК, що кодує префузійну стабілізовану форму шипуватого протеїну (spike protein, S), який компанія обрала разом із дослідниками Центру

досліджень вакцин (VRC) Національного інституту алергії та інфекційних хвороб. Уже було зроблено більш ніж 1500 ін'єкцій у I і II фазах клінічного випробування, які загалом добре переносилися добровольцями. Основні переваги таких вакцин полягають в тому, що вони викликають надійну імунну відповідь, їх можна швидко розробити і невдовзі налагодити виробництво (рис. 9).

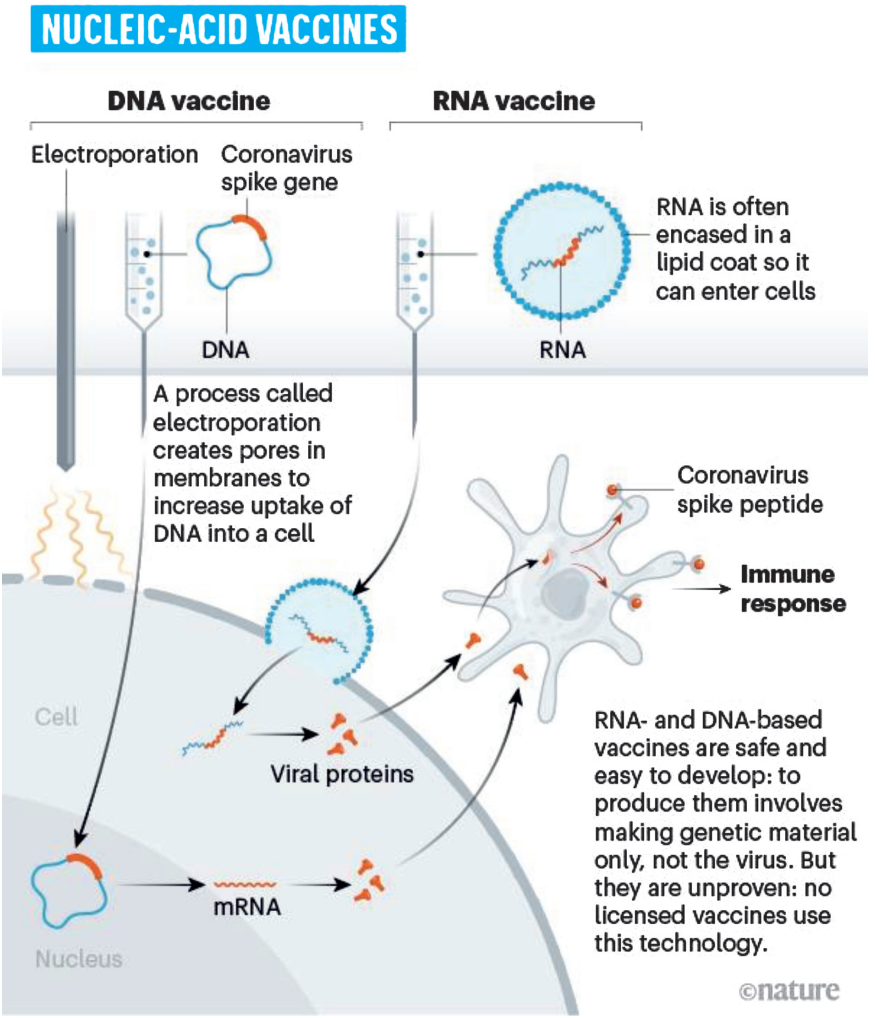


Рис. 9. Принцип дії вакцин на основі нуклеїнових кислот (взято зі статті [185])

Інший кандидат – вакцина Lead candidate німецької компанії CureVac AG на основі сконструйованої РНК, яку ще не зареєстровано.

Дан Барух з колегами з Гарвардської медичної школи (США) дослідили ДНК вакцини проти COVID-19 [188]. Цей тип вакцини змушує клітини реципієнта виробляти збудника або його компоненти, що своєю чергою стимулює імунну систему. Дослідники розробили низку кандидатів на ДНК-вакцину, які експресують різні форми шипуватого протеїну SARS-CoV-2, та перевірили їх на 35 макаках-резус. У вакцинованих тварин спостерігалася гуморальна та клітинна імунна відповідь, зокрема нейтралізувальні титри антитіл, зіставні з тими, що виявляли у макак і людей, які одужали від COVID-19. Після вакцинації всіх тварин піддали дії SARS-CoV-2, і вакцина, що кодує весь S протеїн, зменшувала середнє вірусне навантаження в бронхоальвеолярних змивах та слизовій оболонці носа порівняно з плацебо-контролями.

Згідно з даними ВООЗ [189], дві такі вакцини вже беруть участь у клінічних дослідженнях. Одна з них – INO-4800 від компанії Inovio Pharmaceuticals (США), яку вводять внутрішньошкірно з подальшою електропорацією, кодує шипуватий глікопротеїн. Метод Inovio було перевірено на більш як 2000 людей з понад 6000 введень, і він виявився доволі безпечним та таким, що легко переноситься. Ці вакцини дають надійну імунну відповідь, їх можна швидко і легко створювати та виготовляти, вони не потребують холодного ланцюга для зберігання.

Інша вакцина – BacTRL-Spike компанії Symvivo (Канада) – це ДНК-плазміда, що експресує тривимірний шипуватий глікопротеїн і білок гібридного транспортера з *Bifidobacterium longum*, який доставляється в епітеліальні клітини товстої кишки для отримання імунної відповіді через лімфоїдні тканини товстої кишки. У цієї вакцини такі самі переваги, як і у попередньої, до того ж її вводять перорально. Зараз завершується перша фаза клінічного випробування, і для участі у II/III фазах планується залучити до 10 000 людей [183].

Вакцини на основі векторів *(рис. 10).* Серед найбільш відомих і перспективних вакцин слід відзначити AZD1222 (ця вакцина була зареєстрована під назвою ChAdOx1

nCoV-19), створену вченими Оксфордського університету разом з компанією AstraZeneca Plc. Цю вакцину виготовляють з аденовірусу ChAdOx1, який є ослабленою версією вірусу звичайної застуди у шимпанзе, генетично зміненого так, що він не може інфікувати людину. До конструкції ChAdOx1 додали генетичний матеріал, який використовують для отримання шипуватого білка SARS-CoV-2. Щепленням ChAdOx1 nCoV-19 розробники сподіваються змусити організм розпізнати шипуватий білок та виробити імунну відповідь на нього, що допоможе зупинити проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітини людини, а отже, запобігатиме зараженню [190]. І фаза клінічного випробування

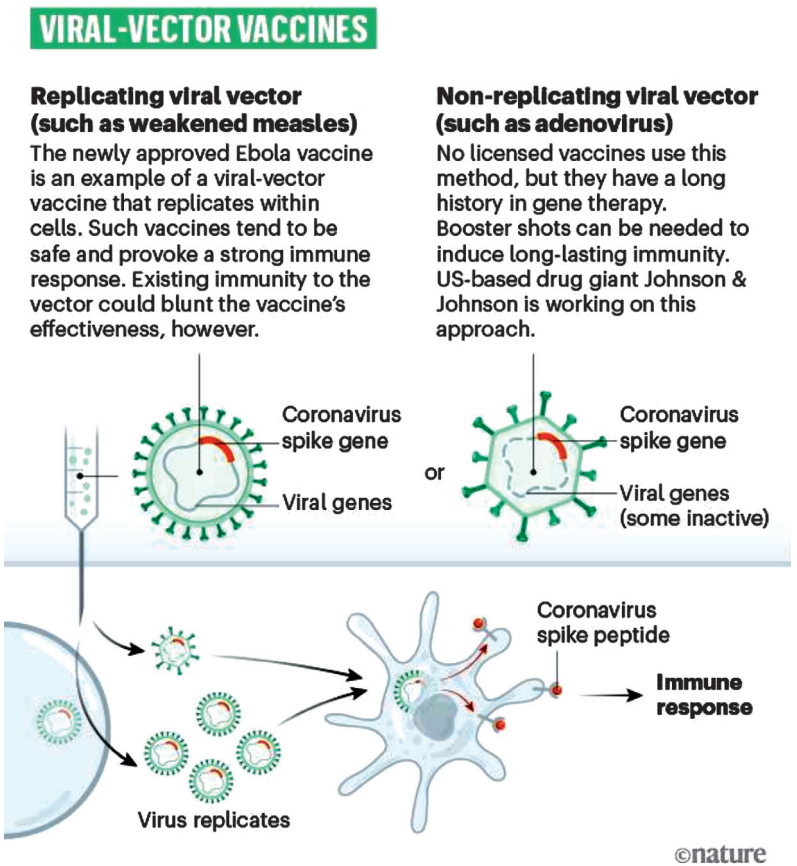


Рис. 10. Принцип дії вакцин на основі вірусних векторів (взято зі статті [185])

на здорових добровольцях розпочалася у квітні 2020 р. Було проведено понад 1000 імунізацій, і зараз триває обробка даних. Наразі починається наступний етап випробування [191], в якому планується охопити до 10 260 дорослих та дітей і залучити низку партнерських установ по всій країні. До вересня 2020 р. має бути введено 20–40 млн доз AZD1222 і 400 млн – до кінця 2020 р. AstraZeneca Plc отримала 1,2 млрд дол. від США і планує виробити у Великій Британії приблизно 30 млн доз уже у вересні. Тоді США зможуть отримати вакцину вже в жовтні-листопаді. На сьогодні опубліковано дуже обнадійливі результати I і II фаз клінічних випробувань вакцини ChAdOx1 nCoV-19 на 1077 добровольцях [192]. Введення вакцини викликало потужний Т-клітинний імунітет (пік на 14-й день) та утворення IgG антитіл проти шипуватого протеїну S на 28-й день після вакцинації.

Китайські вчені опублікували результати ранніх досліджень іншого типу вакцини Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc., Китай) на основі рекомбінантного аденовірусу типу 5 (Ad-5), що також експресує шипуватий протеїн [193]. Дослідження, в яких брали участь 108 осіб, проводили в кількох лабораторіях. Ті, хто отримав вакцину, мали помірну імунну відповідь на вірус, яка досягла піку через 28 днів після щеплення. Але з вірусом Ad-5 стикалося багато людей, і деякі фахівці побоюються, що більшість уже має антитіла до Ad-5, а тому цей вектор може бути недостатньо ефективним. Хоча вакцина викликала імунну відповідь, однак поки що є дані лише за короткий період і неясно, яким виявиться тривалий захист. Крім болю в місці ін'єкції, близько половини учасників повідомили також про підвищення температури, втому та головний біль, а приблизно кожен п'ятий відчував біль у м’язах. Учасники знали, яку дозу вакцини вони отримують – низьку, середню або високу, що, можливо, вплинуло на їхню оцінку побічних ефектів. І хоча цей вектор добре випробуваний у генній терапії, виробляти його у великих кількостях може бути проблематично [185]. Після завершення II фази ви-пробувань вакцина CanSino Biologics 25 червня 2020 р. отримала дозвіл на використання її протягом року для військових Китаю [225].

Ще одним прикладом вакцини на основі аденовірусів, що отримала дозвіл на використання, є російська вакцина проти COVID-19, розроблена Науково-дослідним інститутом епідеміології та мікробіології ім. М.Ф. Гамалеї в Москві. В цій вакцині використовують два різних аденовіруси, які експресують протеїн S SARS-CoV-2: перша доза вакцини містить аденовірус Ad26 (що використовується також у вакцині проти COVID-19 фармацевтичної компанії Johnson & Johnson та її дочірньої компанії Janssen), друга доза вакцини містить аденовірус Ad5 (як і в експериментальній вакцині китайської компанії CanSino Biologics). Вакцина була введена 76 добровольцям на ранніх стадіях у рамках двох випробувань, але результати цих випробувань та інших доклінічних досліджень не опубліковані. Фаза III випробувань планувалося провести в Об'єднаних Арабських Еміратах, Саудівській Аравії та інших країнах. Несподівано 11 серпня 2020 р. Президент Росії Володимир Путін оголосив, що державний регулятор охорони здоров'я Росії став першим у світі, хто затвердив вакцину проти COVID-19 для широкого використання, хоча випробування III фази вакцини ще не завершені. Планується, що вакцина буде поступово вводитися громадянам, в першу чергу, медичним працівникам та вчителям. Вчені у всьому світі та ВООЗ засудили це рішення як поспішне, небезпечне і неетичне, що може не тільки загрожувати здоров'ю та життю людей, які отримають вакцину, а й у разі негативних наслідків, підірве довіру до вакцинації проти COVID-19 і ще більше посилить анти-вакцинні настрої у світі [226].

Вакцини на основі протеїнів вірусу SARS-CoV-2 *(рис. 10).* У вакцині NVX-CoV2373 від американської компанії Novavax як антиген використовують рекомбінантний шипуватий протеїн SARS-CoV-2 у префузійному стані. Рекомбінантний протеїн експресується в генетично сконструйованих клітинах Sf9 комах. Правильно складений та посттрансляційно модифікований протеїн включено в композицію з наночастинок разом з ад'ювантом Matrix-M на основі сапоніну цієї ж компанії. Основними перевагами цієї вакцини є можливість швидкого її розроблення і налагодження виробництва [183]. Платформу Novavax раніше було протестовано в I, II і III фазах кількох випробувань

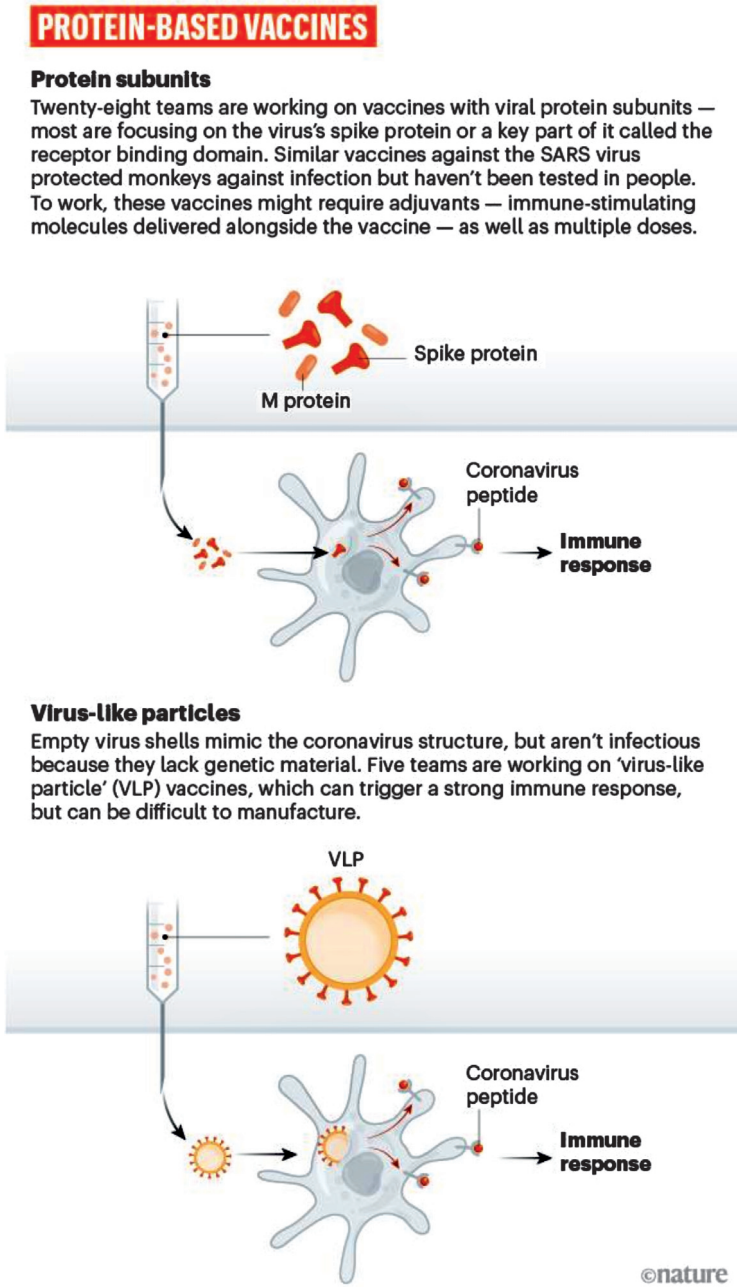


Рис. 10. Принцип дії вакцин на основі протеїнів (взято зі статті [185])

для сезонного грипу, Еболи та РСВ, і, схоже, вона є безпечною. В серпні 2020 р. були опубліковані результати I фази випробувань вакцини NVX-CoV2373, які продемонстрували її безпечність, та розпочався набір 2200 добровольців з різних країн для проведення II фази випробувань, результати яких можуть з'явитися до кінця 2020 р. [244].

Вакцини на основі вірусу SARS-CoV-2 *(рис. 11).* Втім, більшість нині відомих вакцин зроблено на основі ослабленого чи інактивованого збудника хвороби. Саме такий підхід використала китайська компанія Sinovac Biotech з Пекіну, яка почала випробування вакцини CoronaVac (раніше – PiCoVacc) на основі інактивованого SARS-CoV-2 [173]. III фаза випробування у Бразилії має завершитися наприкінці 2020 р. Група українських фармацевтичних компаній

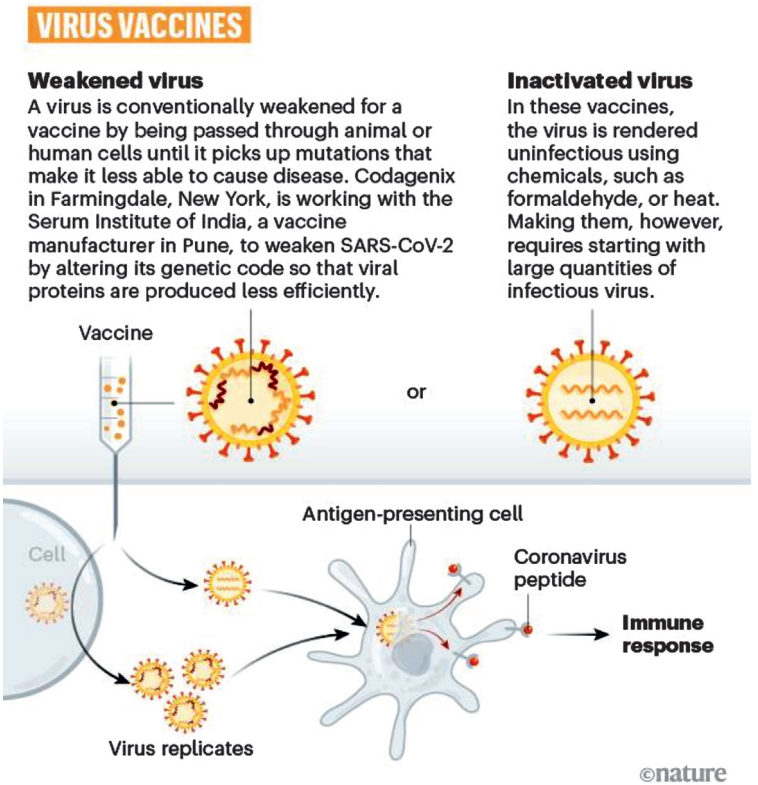


Рис. 11. Принцип дії вакцин на основі вірусів (взято зі статті [185])

Лекхім підписала з Sinovac Biotech ексклюзивну дистриб'юторську угоду на поставку вакцини проти SARS-CoV-2 в Україну і вже розпочала проектування потужностей для її виробництва у м. Харкові [224].

Ще одна китайська компанія Sinopharm зареєструвала два клінічних випробування вакцин, розроблених також на основі інактивованого вірусу, однак точно невідомо, чи це випробування двох різних вакцин, чи однієї. Крім того, повідомляють про початок випробувань для вакцини на основі ослабленого вірусу грипу, адаптованого до експресії поверхневого білка вірусу SARS-CoV-2, проте деталей про цю вакцину відомо дуже мало [183].

Дослідження ефективності різних шляхів введення вакцини, яка кодує протеїн S SARS-CoV-2, на мавпах і трансгенних мишах, що мають людський рецептор ACE2, показали, що інтраназвльна форма вакцини може бути ефе-ктивнішою за ін'єкційну форму. Так, у мишей, яких вакцинували шляхом ін'єкції, після зараження SARS-CoV-2 в легенях не знаходили вірусу, але виявляли невелику кількість вірусної РНК. На противагу цьому, миші, яким вакцину вводили інтраназально, мали абсолютно чисті легені. Таким чином, назальна вакцина повністю запобігала зараженню [259].

Незважаючи на певні успіхи доклінічних та клінічних випробувань, фахівці все ж доволі стримано ставляться до можливості швидкого виходу вакцини на ринок. Вони пояснюють, що потрібно бути обережними через безпрецедентно стислі терміни випробувань вакцин, створених за «прискореним» принципом, щоб не було потім розчарувань, як з вакциною проти СНІДу, яку так і не вдалося створити через особливості ВІЛ. Саме таку думку докладно і аргументовано виклав у липневому номері журналу Scientific American [194] видатний американський учений Вілліам Хезелтайн, з яким мені пощастило познайомитися у Гарвардському університеті ще у 1981 р. Подібні побоювання ґрунтуються на тому, що давно відомі коронавіруси «спотворюють» імунну систему так, що навіть після того, як організм позбудеться збудника, він може знову заразити його і викликати хворобу. Будова SARS-CoV-2 вказує на те, що під час створення вакцини можуть виникати серйозні перешкоди. Так, деякі хворі на COVID-19

виробляють нейтралізувальні антитіла, здатні вбити вірус, але не всі. Отже, чи буде вакцина стимулювати продукування таких антитіл у всіх людей, досі невідомо. Незрозуміло також, як довго ці антитіла можуть захищати від інфекції. Побоювання виникають і стосовно ад'ювантів, які додають до вакцин, оскільки вони викликали серйозні побічні ефекти, в деяких випадках навіть у молодих здорових людей. Слід зазначити, що деякі великі фармацевтичні компанії, у боротьбі за лідерство намагаються приховати інформацію про побічні ефекти своїх вакцин за допомогою різних методів: оприлюднення вибіркових даних у прес-релізах і створення «рожевої картини» у масмедіа, порівняння побічних ефектів вакцин не з плацебо, а з вакцинами проти інших інфекцій, видалення з публікацій будь-яких згадок про використання під час випробувань знеболюючих і жарознижуючих засобів (наприклад, ацетамінофену) тощо [217].

Така стратегія лише все більше підсилює скептицизм, анти-вакцинні настрої і може серьйозно зашкодити розповсюдженню вакцини у світі та боротьбі з COVID-19. Особливо, якщо врахувати, що останнім часом прибічники антивакцинного руху почали більш активно розповсюджувати через соціальні мережі глобальну дезінформацію щодо вакцини проти COVID-19. Зокрема, вони стверджують, що вакцина містить мізки мавп, є розробкою ЦРУ для захоплення влади над світом або утворює невидимі тату для стеження за людьми.

Незважаючи на відсутність здорового глузду у подібних заявах, кількість людей, що відмовляються від вакцинації, постійно зростає. Згідно з опитуванням CNN у травні 2020 р. третина американців заявила, що не будуть вводити вакцину проти коронавірусу, навіть якщо вона буде дешева і широко доступна [227]. Тому уряди, ЗМІ, громадські організації країн повинні докласти зусиль для проведення освітньої кампанії для протидії пропаганді.

ВООЗ вважає, що потрібно протестувати якомога більшу кількість вакцин, оскільки не можна передбачити заздалегідь, скільки з них виявляться перспективними [195]. Зараз на сайті ВООЗ є інформація про 180 можливих вакцин від COVID-19, 35 із них уже проходять клінічні випробування, 145 – доклінічні [196].

З огляду на викладені вище дані про шляхи і стан створення вакцини проти SARS-CoV-2 (чи COVID-19) можна дійти висновку, що раніше чи пізніше вакцину все ж вдасться зробити, причому, напевно, буде запропоновано кілька досить ефективних вакцин. Сподіваємося, що такі вакцини будуть доступні не лише в багатих державах, які виділяють великі кошти на їх розроблення, а й, як наполягають ООН і ВООЗ, у всьому світі, незалежно від економічного стану країн. Водночас ми маємо усвідомлювати, що навіть ефективні вакцини викликатимуть імунітет не у всіх імунізованих людей. Вчені сподіваються на вакцину проти коронавірусу, яка буде ефективною щонайменше на 75%, але вона також буде прийнятною у випадку 50% чи 60% ефективності. У FDA заявили, що дадуть дозвіл на використання вакцини проти COVID-19, якщо вона буде безпечною та ефективною принаймні на 50% (приблизно нарівні з вакциною проти грипу) [230]. Крім того, досі невідомо, як довго залишатиметься ефект від вакцинації і чи не виявиться потрібним проводити ревакцинацію щороку, якщо SARS-CoV-2 продовжуватиме циркулювати у світі. Зазначені проблеми стануть викликом для медиків та біологів уже найближчим часом.

Крім участі у змаганнях зі створення специфічної вакцини проти SARS-CoV-2, вчені досліджують також можливість неспецифічного підсилення імунітету проти COVID-19 при використанні вакцин проти інших захворювань (туберкульозу, поліомієліту тощо), а також генетично модифікованих імунних клітин [185].

Було помічено, що SARS-CoV-2 поширюється нібито повільніше в країнах, у яких проводилася профілактика туберкульозу серед населення з використанням вакцини БЦЖ (BCG – bacillus Calmette-Guerin) [197]. Давно відомо, що вакцина БЦЖ поліпшує імунітет проти деяких вірусів. У США її використовують для лікування раку сечового міхура, ефективно стимулюючи імунну систему для боротьби з раковими клітинами [198]. Нещодавно було показано, що вакцина БЦЖ знижує смертність від сепсису новонароджених завдяки швидкій індукції нейтрофілів [199]. А в експериментах in vivo підтверджено, що БЦЖ спричиняє епігенетичне перепрограмування моноцитів людини, внаслідок якого індукуються цитокіни, зокрема IL-1b, що є важливим

для розвитку противірусних імунних реакцій [200]. Дитячий науково-дослідний інститут Мердока в Мельбурні (Австралія) з 27 березня 2020 р. проводить випробування вакцини БЦЖ як профілактичного засобу проти COVID-19, у яких беруть участь 10 000 медичних працівників з Австралії, Іспанії та Нідерландів [201]. Водночас публікації щодо ефекту BCG на SARS-CoV-2 та COVID-19 наводять суперечливі дані – є результати, що підтверджують такий вплив, і навпаки, ті, що засвідчують його відсутність [202–205]. Нещодавно оприлюднені результати клінічних випробувань компанії Trained Therapeutix Discovery (Даллас, Техас, США) свідчать, що тренований завдяки використанню вакцинації БЦЖ імунітет може зменшити на 80% інфекційні захворювання дихальних шляхів (у тому числі COVID-19) серед людей похилого віку [219].

Ідею застосування живої вакцини від поліомієліту для захисту від COVID-19 у США активно пропагує Костянтин Чумаков – директор підрозділу з вакцинних досліджень FDA. Він є сином відомих радянських вірусологів Михайла Чумакова та Марини Ворошилової, які у 1959 р. вперше випробували на своїх трьох дітях живу вакцину проти поліомієліту, розроблену Альбертом Сейбіним (американським вірусологом єврейського походження, що емігрував з Росії у 1921 р.). Потім вони провели її масштабні випробування в СРСР та описали появу у вакцинованих тимчасового захисту проти інших вірусних інфекцій, ймовірно, завдяки стимулюванню імунної системи [206]. Костянтин Чумаков разом з Робертом Галло нещодавно опублікували статтю в Science [202], у якій вказують на можливість боротьби з COVID-19 за допомогою вакцин, які не є специфічними до COVID-19, але можуть запобігати інфікуванню вірусом SARS-CoV-2 та/чи полегшувати перебіг захворювання через неспецифічну стимуляцію імунітету пацієнтів. До таких вакцин належать атенуйовані (живі, але ослаблені) вакцини проти туберкульозу (BCG), кашлюку або поліомієліту. До речі, Роберт Галло (Robert Gallo) – вірусолог, імунолог, онколог, один з найвідоміших учених світу, який відкрив структуру вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та винайшов інтерлейкін-2 (IL-2). Він, безсумнівно, здобув би Нобелівську премію, якби не скандал, спричинений суперечкою за авторство відкриття вірусу ВІЛ з Люком

Монтаньє. Мені пощастило бути знайомим з професором Галло та відвідати його лабораторію в 1981 р., коли він працював у Національному інституті раку в Бетесді (США).

Математичні моделі епідемічного процесу та перспективи виходу з карантину. Перші результати резонансного дослідження методами моделювання було представлено 16 лютого 2020 р. у звіті національної лабораторії Imperial College Великої Британії [207]. На основі розподіленої стохастичної моделі проведено прогностичний аналіз поширення COVID-19 з урахуванням параметрів поширення захворювання, які було виміряно на початковому етапі розвитку пандемії, переважно в Китаї і Південній Кореї. Модель продемонструвала катастрофічні для систем охорони здоров'я США і Великої Британії наслідки сценарію «без контрзаходів» – 2,5 млн і 500 тис. померлих відповідно, що кардинально вплинуло на зміну державної політики цих країн щодо протидії епідемії.

Від початку епідемії вже опубліковано десятки наукових робіт, присвячених розробленню прогностичних моделей, методів прогнозування поширення COVID-19 і калібрування параметрів цих моделей за даними статистики захворювань. Порівняльний аналіз методів і моделей за даними з різних регіонів Китаю [208] показав, що найуспішнішими в прогнозуванні за статистичними критеріями виявилися кілька варіантів епідеміологічних компартментних моделей класу SEIR (Susceptible, Exposed, Infected, and Resistant), які використовують у більшості розвинених країн. Важливою перевагою SEIR-моделей є можливість моделювання сценаріїв впливу впровадження чи скасування карантину та інших контрзаходів, а також можливість використання як параметрів моделей медичної інформації, такої як інкубаційний період, середній час одужання тощо.

З урахуванням цих факторів та успішного досвіду впровадження моделей класу SEIR в інших країнах робоча група при Президії НАН України розробила модель SEIR_U для розрахунку балансових відношень для кількох компартментів основних категорій населення під час епідемії: S – сприйнятливих до захворювання; E – уражених, але без проявів хвороби; I – інфікованих з підтвердженою хворобою, які можуть інфікувати інших; R – тих, що вже не

можуть захворіти, оскільки мають імунітет до хвороби, чи померли. Поточна реалізація моделі SEIR_U, дає змогу враховувати наявність безсимптомних хворих, має 3 рівні складності перебігу COVID-19 для хворих з симптомами і дозволяє обчислювати кількість пацієнтів, що перебувають на госпіталізації [209].

За допомогою моделювання було оцінено тривалість інкубаційного періоду, що дозволило органам охорони здоров'я прийняти рішення про 14-денний карантин (хоча до цих результатів слід відноситись з обережністю, оскільки деякі люди можуть поширювати хворобу і після 14-го дня). Зараз математичні моделі використовуються не тільки для оцінювання параметрів поширення коронавірусу, а й для вивчення можливих майбутніх сценаріїв, ретроспективної оцінки ефективності конкретних втручань та визначення перспективних стратегій.

До того ж активно розробляються цифрові технології розпізнавання облич у масках [247], визначення відстані між людьми за допомогою ехолокації для контролю за соціальним дистанціюванням [248], тощо. Багато країн зараз почали розробляти та впроваджувати програми цифрового відстеження контактів інфікованих осіб. Однак цифровому відстеженню контактів перешкоджають технічні та етичні виклики, зокрема можливість точного визначення близькості між особами та зберігання такої інформації у спосіб, що гарантує конфіденційність. Отже, хоча моделювання є цінним інструментом для перевірки нових ідей, воно повинно супроводжуватися ретельним розглядом практичних можливостей [233].

Епідеміологічні заходи, які на сьогодні є головною зброєю в боротьбі з пандемією COVID-19, справляють негативний вплив на економіку і викликають значне занепокоєння в суспільстві. Тому уряди багатьох країн завчасно склали та оприлюднили поетапні плани виходу з карантину, які визначають умови впровадження кожного етапу послаблення карантинних вимог, а також план дій для поступового відновлення секторів економіки, які постраждали найбільше.

Прикладом такого плану є Дорожня карта виходу з карантину проти COVID-19 у США [210], яка складається з 4 етапів (фаз).

Фаза I. Повільне поширення. Епідемія COVID-19 поширюється в США у всіх штатах. Щоб її уповільнити, запроваджено заходи соціального дистанціювання, яких потрібно дотримуватися в кожному штаті доти, доки поширення значно не сповільниться, а інфраструктура не стане здатною утримувати під контролем спалах та забезпечувати догляд за хворими.

Фаза II. Зняття обмежень штат за штатом. Окремі штати зможуть перейти до фази II, коли вони будуть здатні безпечно діагностувати, лікувати та ізолювати всіх хворих на COVID-19 і відстежувати їхні контакти. Під час цієї фази школи та підприємства можуть знову відкритися, і поетапно відновлюватиметься нормальне життя. Однак деякі заходи фізичного дистанціювання все ще потрібно застосовувати (наприклад, зберігається заборона на масові зібрання), щоб запобігти повторному сплеску поширення інфекції. Для осіб віком понад 60 років, осіб, які страждають на хронічні захворювання, та інших груп населення, що мають підвищений ризик розвитку COVID-19, обмежувальні заходи зберігаються.

На високому рівні має бути громадська гігієна. Слід проводити ретельне прибирання в місцях скупчення людей та дезінфекцію поверхонь, яких часто торкаються. Також потрібно активно виявляти та ізолювати хворих і відстежувати їхні контакти. На початку фази II громадськості пропонується обмежувати збори; рекомендовано також носити тканинні немедичні маски для обличчя, щоб зменшити ризик безсимптомного поширення. Хворим слід залишатися вдома і здати тест на COVID-19. Тестування має стати більш поширеним аж до діагностики у лікарняних кабінетах за допомогою POC-тестів. Якщо в межах штату є відмінності, зняття обмежень може відбуватися на регіональному рівні за відповідної координації.

Фаза III. Формування імунітету та скасування дистанціювання. Фізичне дистанціювання та інші заходи фази II можна відмінити тоді, коли стануть доступними безпечні та ефективні інструменти для зменшення ризику поширення COVID-19: лікування терапевтичними засобами, які здатні врятувати пацієнтів з серйозними проявами захворювання або запобігти тяжкому перебігу COVID-19 у пацієнтів, що входять до груп ризику; або проведення безпечної та ефективної вакцинації проти COVID-19.

Фаза IV. Відновлення до наступної пандемії. Після того, як епідемію COVID-19 вдасться перемогти, потрібно переконатися, що США готові до виникнення нової загрози інфекційних захворювань. Для цього знадобляться інвестиції в наукові та дослідницькі ініціативи, розширення інфраструктури громадського здоров'я та мережі медичних закладів, збільшення кількості зайнятих у цих сферах, а також організація чіткої управлінської структури для реалізації планів готовності.

Крім того, в документі окреслено кроки, які можна вжити для контролю епідемії, зокрема перехід до інструментів і підходів, орієнтованих на інфікованих людей, а не на пом'якшення наслідків епідемії серед цілих груп населення в регіонах, де неконтрольовано поширюється інфекція. Також запропоновано вимірювати всі показники, необхідні для визначення моментів, коли можна здійснювати ці переходи та послаблювати обмежувальні заходи.

Країни Євросоюзу також розробили та реалізовують плани виходу з карантину. Першими цей процес розпочали Австрія, Чехія і Данія, а також Італія, Іспанія, Франція, Німеччина, Греція, Польща і Португалія [211]. В Україні 24 квітня 2020 р. було оприлюднено план поетапного виходу з карантину, що складався з п'яти етапів [212], згідно з яким перший етап послаблення карантинних заходів розпочався з 11 травня, другий – з 22 травня, а третій – з 1 червня 2020 р. [213]. Однак офіційне послаблення карантинних заходів, настання літа і сезону відпусток сприяло збільшенню кількості порушень правил дотримання карантину серед населення та зростанню захворюваності на COVID-19 в Україні (як і у деяких європейських країнах). Хочеться вірити, що українці не допустять негативного сценарію розвитку подій і усвідомлять необхідність дотримання соціального дистанціювання та використання засобів індивідуального захисту в громадських місцях, незважаючи на послаблення карантину, а також адаптуються до так званої «економіки недоторканності», в умовах якої ми будемо змушені жити ще тривалий час.

Що ж нас чекає у майбутньому? Вчені пророкують, що станом на червень 2021 р. у всьому світі буде інфіковано 250 млн. людей, а 1,75 млн. помруть. Вірус SARS-CoV-2 не зникне і продовжить поступово поширюватися, періодичні

введення жорсткого карантину стануть звичною справою. Вакцина проти COVID-19 буде забезпечувати захист на пів року, однак її розповсюдження буде сповільнене укладанням міжнародних угод. Майбутнє значною мірою залежатиме від того, наскільки ми будемо відновлювати соціальні контакти і чи зможемо продовжити дотримуватися профілактичних заходів. Якщо імунітет до вірусу SARS-CoV-2 триватиме менше року, то щорічні сплески COVID-19 можуть спостерігатися до 2025 року або довше.

Зараз епідемічна ситуація з COVID-19 значно відрізняється в різних країнах. Такі країни, як Китай, Нова Зеландія і Руанда, досягли низького рівня захворюваності після жорстких заходів і зараз послаблюють обмеження, спостерігаючи за окремими спалахами. Одним із ефективних способів стримання пандемії є відстеження контактів, однак воно повинне бути швидким та ефективним: для контролю спалаху необхідно відстежити 80% контактів протягом декількох днів. В інших країнах (США, Бразилія) захворюваність швидко зростає після того, як уряди занадто швидко зняли карантин або взагалі не вводили його по всій країні.

Під час послаблення карантину людям здається, що епідемія закінчується, хоча це не так. Насправді ризик зараження є більшим, ніж люди можуть собі уявити. Так, вчені Массачусетського технологічного інституту (MIT) в Кембриджі (США), проаналізувавши дані тестувань щодо COVID-19 з 84 країн, виявили, що рівень інфікування був у 12 разів вищим, а смертність на 50% вища, ніж повідомлялося офіційно. Хоча слід зауважити, що поведінка людей щодо дотримання заходів безпеки в людних місцях (соціального дистанціювання, миття рук, носіння масок) все ж таки змінилася: за результатами досліджень, проведених в Мекиці, після послаблення карантину 70% населення продовжили дотримуватися профілактичних заходів.

Очікується, що з настанням осені та зими у країнах з помірним і холодним кліматом епідемічна ситуація з COVID-19 може загостритись, як це відбувається щороку у випадку інших респіраторних вірусів людини. Сухе зимове повітря покращує їх стабільність і передачу, а також порушує імунний захист дихальних шляхів. Крім того, в холодну погоду люди частіше залишаються в приміщенні, де є великий ризик передачі вірусів повітряно-крапельним

шляхом. Висловлюються побоювання, що одночасне інфікування різними вірусами (SARS-CoV-2, грипом, іншими коронавірусами людини та респіраторно-синцитіальним вірусом – RSV) може збільшити кількість важких випадків і погіршити епідемічну ситуацію. Адже поки що залишається невідомим, чи може зараження іншими коронавірусами людини забезпечити якісь захист від SARS-CoV-2.

Для припинення пандемії SARS-CoV-2 повинен бути ліквідований у всьому світі, що, на думку більшості вчених, майже неможливо, або люди повинні сформувати достатній імунітет у відповідь на інфекцію або вакцину. Дослідження показують, що рівень захищеності від SARS-CoV-2 в 11 європейських країнах становить 3–4%, а у Сполучених Штатах – від 1% до 6,9%. Проте будь-які сценарії майбутнього залишаються лише здогадами, оскільки з такою пандемією людство стикається вперше, а COVID-19 за своїми епідемічними особливостями сильно відрізняється від пандемічного грипу [264].

На завершення варто ще раз повторити вже добре відомі істини. Пандемія COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, призвела до глобальної світової кризи, безпрецедентної за своїми наслідками для систем охорони здоров'я, економіки, соціального життя людей. Подальший розвиток ситуації залежить, з одного боку, від еволюції цього вірусу (зростання чи зниження його агресивності, контагіозності, впливу на організм людини), а з іншого – від успішності зусиль людства щодо стримання поширення вірусу, дотримання комплексу протиепідеміологічних заходів, створення ефективних противірусних препаратів, діагностикумів, вакцин. З великою ймовірністю SARS-CoV-2 (чи його похідні) можуть стати супутниками нашого життя на довгі роки, і людству потрібно пристосуватися до відповідних змін у повсякденному житті.

Карантин відіграв позитивну роль у стриманні пандемії в переважній більшості країн світу, зокрема й в Україні, де його було введено вчасно. Зараз відбувається послаблення карантинних заходів, яке на перших етапах супроводжується збільшенням кількості інфікованих. Однак, головною запорукою успішного проходження цього етапу є посилення контролю (і самоконтролю) за виконанням вимог в умовах послабленого карантину.

Від автора.

Наостанок хочу нагадати слова Алена Лешнера, почесного генерального директора Американської асоціації сприяння розвитку науки, які відображують очевидний для кожного з нас факт: «Після пандемії COVID-19, яка істотно і негативно вплинула на підготовку нової генерації молодих учених, науку необхідно зробити сильнішою, і наше завдання тепер – надати їм всіляку допомогу задля майбутнього науки» [214].

Автор висловлює щиру подяку видатному українському дипломату, письменнику і вченому Юрію Миколайовичу Щербаку за передмову і визначному українському вченому-імунологу, академіку НАН і НАМН України Володимиру Павловичу Широбокову за післямову до цієї брошури, подяку за їхню безкорисливу працю (уважне прочитання та аналіз тексту книги) та за дружні і добрі слова на адресу автора і про його роботу.

Моя глибока і щира подяка також моїм колегам – старшим науковим співробітникам відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, кандидатам біологічних наук Світлані Романюк і Ярославі Максимович за надзвичайно цінну допомогу в підготовці матеріалів до статті, а доктору фізико-математичних наук Ігореві Бровченку за інформацію щодо математичних моделей епідемічного процесу.

ПІСЛЯМОВА

Талановита за формою і глибока за науковим змістом робота академіка С.В.Комісаренка «Світова коронавірусна криза» вкрай актуальна і може розглядатися як узагальнення сучасного світового досвіду з найбільш жагучої проблеми, своєрідним дороговказом для науковців і практикуючих лікарів.

Бути першим завжди важко і відповідальне, а якщо це стосується проблеми світового рівня – вдвічі. С.В.Комісаренко, будучі авангардним вченим імунологом і біохіміком, досвідченим політичним діячом, лікарем за фахом, блискуче проаналізував найновіші вірусологічні, імунологічні і епідеміологічні наукові дані, проблему в цілому і оформив ці матеріали у формі стислої монографії.

Після ознайомлення з монографією С.В.Комісаренка у свідомого читача формується нове бачення проблеми COVID-19, виникає багато питань і роздумів відносно не тільки цієї конкретної інфекції: про причини появи емерджентних інфекцій, які почастішали останніми десятиріччями; які закономірності їх розвитку; що чекає людство у майбутньому. Думаю, що раптова поява нових збудників інфекційних захворювань, які мають певний історичний для них резервуар в біосфері, долають видовий бар'єр і набувають здатність уражати людину, нового для них господаря, – завжди супроводжувало людство.

Актуальність емерджентних інфекцій посилилась в останні десятиріччя завдяки потужному тиску людини на біосферу, що призвело до величезних екологічних зсувів: окупація нових природних територій, колосальні техногенні впливи, різке збільшення людської популяції, урбанізація, інтенсивні транспортні, в тому числі трансконтинентальні, сполучення – все це та багато інших факторів змінюють існуючу гармонію природи, приводять до видового біосферного дисбалансу.

Вважають, що новий збудник набуває здатність долати видовий бар'єр і уражати нового господаря. Безумовно, це вірно. Разом з цим, залишаються невідомими механізми цього процесу, природа так званого видового, або конституційного, імунітету, що є великою науковою проблемою.

Кожна інфекція має свій історичний шлях розвитку, про що писали ще корифеї мікробіологічної науки – Л.Пастер, І.І.Мечников та ін. Кожна інфекція має свій «історичний онтогенез» - історичний початок, руйнівний для господаря, поступове пристосування збудника і господаря один до одного, перехід інфекції в персистентну форму.

Збудники нових, емерджентних, інфекцій, а саме до таких відноситься SARS-CoV-2, після долання видового бар'єру поводять себе агресивно відносно нових господарів, часто викликають їх масову загибель. Це явище людство спостерігає зараз на прикладі SARS-CoV-2. Жартуючи, можна сказати що наш COVID пішов тільки в дитячий садочок. Отже людство приречене достатньо тривалий час співіснувати зі збудником COVID-19, якщо не буде застосована ефективна вакцинна профілактика, або не знайдені ефективні протикоронавірусні препарати. На останнє у мене особисто більше сподівань.

Безумовно, SARS-CoV-2 може принести ще багато «сюрпризів». Зокрема, з епідеміологічної позиції мене бентежать численні повідомлення про знаходження геному збудника в стічних водах, у фекальних масах хворих і перехворівших. Якщо буде доведений фекально-оральний механізм передачі (широко представлений при коронавірусних інфекціях тварин), це докорінне поміняє епідеміологічну концепцію.

У будь якому випадку нова, смертельна для людства, пандемія потребує величезної мобілізації ресурсів і доводить першорядне значення для сучасного світу таких наук, як вірусологія, імунологія,, епідеміологія, інфектологія в цілому.

Згадаємо героїзм медичних працівників у боротьбі з епідемією, їх жертвування собою для спасіння хворих. Вже на сучасному, початковому, етапі розвитку пандемії в Україні катастрофічно не вистачає інфекціоністів, гігієністів і епідеміологів. У нас, нажаль, зруйнована санітарно-епідеміологічна служба. Намагання її реанімації обмежене недостачею або відсутністю лікарів відповідного профілю. В медичних університетах ліквідовані медико-профілактичні факультети. Все це надзвичайно гостро ставить проблеми загальнодержавного рівня.

Я захоплений науковим внеском академіка С.В.Комісаренка, і вважаю, що його монографія «Світова коронавірусна криза» буде поштовхом для розв'язання багатьох питань, пов'язаних з пандемією COVID-19.

Академік НАН і НАМН України ***В.П.Широбоков*** *–*
завідувач кафедрою мікробіології, вірусології
та імунології Національного медичного
університету ім.О.О.Богомольця

Serhiy V. Komisarenko
Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv)

World Coronavirus Crisis

The article provides a broad and thorough analysis of the current situation regarding the COVID-19 pandemic. The origin and structure of SARS-CoV-2 virus, ways of infection, features of the disease, COVID-19 diagnosis, the use of pharmaceuticals for the disease treatment, the formation of immunity against SARS-CoV-2, vaccines and the effectiveness of anti-epidemic quarantine measures are examined. The use of mathematical modeling of the epidemic process and the prospects of quarantine ending are discussed.

Keywords: COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 coronavirus, ways of infection, COVID-19 diagnosis, anti-viral immunity, vaccines, models of the epidemic process.

REFERENCES. [СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. 1. Reimann H.A. Landmark article Dec 24, 1938: An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. JAMA. 1984. 251(7): 936–944. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.251.7.936

2. Severe acute respiratory syndrome. https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome

3. Middle East respiratory syndrome. https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome

4. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

5. In Ukraine – the first case of coronavirus. Ukrayinska pravda. March 3, 2020 (in Ukrainian). https://www.pravda.com.ua/news/2020/03/3/7242332/

[В Україні – перший випадок коронавірусу. Українська правда. 3 березня 2020.]

6. Wee S.-L., McNeil D.G.Jr. China Identifies New Virus Causing Pneumonialike Illness. https://www.nytimes.com/2020/01/08/health/china-pneumonia-outbreak-virus.html

7. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020. 395(10224): 565–574. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8

8. Beaudette F.R., Hudson C.B. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1937. 90: 51–58.

9. Tyrrell D.A., Bynoe M.l. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. Br. Med. J. 1965. 1(5448): 1467–1470. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467

10. Woo P.C., Lau S.K., Huang Y., Yuen K.Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. Exp. Biol. Med. (Maywood). 2009. 234(10): 1117–1127. DOI: https://doi.org/10.3181/0903-mr-94

11. Derek Wong's Virology. http://virology-online.com/viruses/CORZA4.htm

12. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus SARS-CoV-2. https://nextstrain.org/groups/blab/sars-

like-cov

13. Davidson H. First Covid-19 case happened in November, China government records show – report. https://www.theguardian.com/world/2020/mar/13/first-covid-19-case-happened-in-november-china-government-records-show-report

14. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. 395(10223): 497–506. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

15. Osborne H. Coronavirus Outbreak May Have Started As Early As September, Scientists Say. https://www.newsweek.com/coronavirus-outbreak-september-not-wuhan-1498566

16. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020. 579(7798): 270–273. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

17. Readfearn G. How did coronavirus start and where did it come from? Was it really Wuhan's animal market? https://www.theguardian.com/world/2020/apr/28/how-did-the-coronavirus-start-where-did-it-come-from-how-did-it-spread-humans-was-it-really-bats-pangolins-wuhan-animal-market

18. Liu P., Jiang J.Z., Wan X.F., Hua Y., Li L., Zhou J., Wang X., Hou F., Chen J., Zou J., Chen J. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? PLoS Pathog. 2020. 16(5): e1008421. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008421

19. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat. Med. 2020. 26(4): 450–452. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9

20. Shinkman P.D. U.S. Spy Agencies Weigh In on Coronavirus Rumors. https://www.usnews.com/news/national-news/articles/2020-04-30/coronavirus-not-man-made-director-of-national-intelligence-says

21. Sanger D.E. Pompeo Ties Coronavirus to China Lab, Despite Spy Agencies' Uncertainty. https://www.nytimes.com/2020/05/03/us/politics/coronavirus-pompeo-wuhan-china-lab.html

22. Pennisi E. How bats have outsmarted viruses – including coronaviruses – for 65 million years. Science. Jul. 22, 2020. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abd9595

23. Scudellari M. The sprint to solve coronavirus protein struc-

tures – and disarm them with drugs. Nature News. 15 May 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01444-z

24. Zhang L., Lin D., Sun X. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. Science. 2020. 368(6489): 409–412. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

25. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020. 579(7798): 265–269. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3

26. Schmidt A., Wolff M.H., Weber O. Coronaviruses with special emphasis on first insights concerning SARS. Springer, 2005. 232 p. DOI: https://doi.org/10.1007/b137625

27. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020. 367(6483): 1260–1263. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb2507

28. Zhang X., Li Sh., Niu Sh. ACE2 and COVID-19 and the Resulting ARDS. Postgrad. Med. J. 2020. 96(1137): 403–407. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137935

29. Watanabe Ya., Allen J.D., Wrapp D., McLellan J.S., Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science. 2020. 369(6501): 330–333. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb9983

30. Hoffman M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

31. Sakai K., Ami Y., Tahara M. et al. The Host Protease TMPRSS2 Plays a Major Role in in Vivo Replication of Emerging H7N9 and Seasonal Influenza. Viruses J. Virol. 2014. 88(10): 5608–5616. DOI: https://doi.org/10.1128/JVI.03677-13

32. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) Coronavirus: Glycan Shield and Structure Prediction of Spike Glycoprotein and Its Interaction With Human CD26. Emerg. Microbes Infect. 2020. 9(1): 601–604. DOI: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565

33. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. bioRxiv. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345

34. Castelvetri L.C., Ojha R., Pedro L.D. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. BioRxiv preprint. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.07.137802

35. Jia Y., Shen G., Zhang Y., Huang K.-S., Ho H.-Y., Hor W.-S., Yang C.-H., Li C., Wang W.-L. Analysis of the mutation dynamics of SARS-CoV-2 reveals the spread history and emergence of RBD mutant with lower ACE2 binding affinity. BioRxiv. 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.09.034942

36. Zhang L., Jackson C.B., Mou H., Ojha A., Rangarajan E.S., Izard T., Farzan M., Choe H. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. BioRxiv. June 12, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.12.148726

37. Thao T.T.N., Labroussaa F., Ebert N. et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2294-9

38. Sun J., Zhuang Zh., Zheng J. et al. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. Cell. 2020. 182: 1–10. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010

39. Gaglia M., Lakdawala S. What we do and do not know about COVID-19's infectious dose and viral load. https://theconversation.com/what-we-do-and-do-not-know-about-covid-19s-infectious-dose-and-viral-load-135991

40. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020. 323(18): 1843–1844. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786

41. Meyerowitz E.A., Richterman A.G., Quick M.P.H. A Summary of the COVID-19 Literature So Far. Medscape. May 18, 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/930588

42. To K.K., Tsang O.T., Chik-Yan Y.C. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clinical Infectious Diseases. 2020. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149

43. Sex and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/imm/covid-sex-guidance.pdf

44. Mandavilli A. Infected but Feeling Fine: The Unwitting Coronavirus Spreaders. The New York Times. July 9, 2020. https://www.nytimes.com/2020/03/31/health/coronavirus-asymptomatic-transmission.html

45. Petri W. Infected with the coronavirus but not showing

symptoms? A physician answers 5 questions about asymptomatic COVID-19. The Conversation. https://theconversation.com/infected-with-the-coronavirus-but-not-showing-symptoms-a-physician-answers-5-questions-about-asymptomatic-covid-19-137029

46. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I., Lloyd-Smith J.O., de Wit E., Munster V.J. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N. Engl. J. Med. 2020. 382(16): 1564–1567. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

47. Sungnak W., Huang N., Becavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., Talavera-Lopez C., Maatz H., Reichart D., Sampaziotis F., Worlock K.B., Yoshida M., Barnes J.L., Lung H.C.A. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat. Med. 2020. 26: 681–687. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6

48. All Your Coronavirus Questions, Answered. Time. May 8, 2020. https://time.com/5820118/coronavirus-questions-answered/

49. Lewis D. Is the coronavirus airborne? Experts can't agree. Nature News. April 2, 2020. https://www.nature.com/articles/d41586-020-00974-w

50. Harrison L. Speech May Spread More COVID-19 Than Feces. Medscape. 19 May 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/930799

51. Coronavirus: WHO rethinking how Covid-19 spreads in air. BBC News. 8 July 2020. https://www.bbc.com/news/world-53329946

52. Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Survival in Relation to Temperature and Humidity and Potential for Seasonality for the COVID-19 Pandemic (April 7, 2020). https://www.nap.edu/read/25771/chapter/1

53. Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html

54. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak

55. Estimating the number of infections and the impact of non-

pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-30-COVID19-Report-13.pdf

56. Mizutani T. Signal transduction in SARS-CoV-infected cells. Ann. NY Acad. Sci. 2007. 1102: 86–95. DOI: https://doi.org/10.1196/annals.1408.006

57. Zimmer C. DNA Inherited From Neanderthals May Increase Risk of Covid-19. The New York Times. July 4, 2020. https://www.nytimes.com/2020/07/04/health/coronavirus-neanderthals.html

58. Osterweil N. Case Fatality Rate for COVID-19 Near 1.4%, Increases With Age. https://www.medscape.com/viewarticle/927870

59. Rabin R.C. In Italy, Coronavirus Takes a Higher Toll on Men. https://www.nytimes.com/2020/03/20/health/coronavirus-italy-men-risk.html

60. Wenham C., Smith J., Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. Lancet. 2020. 395(10227): 846–848. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2

61. Coronavirus in NY: Cases, maps, charts and resources. https://www.syracuse.com/coronavirus-ny/

62. Wadman M. Sex hormones signal why virus hits men harder. Science. 2020: 368(6495): 1038–1039. DOI: https://doi.org/10.1126/science.368.6495.1038

63. Zaiets K., Padilla R. Coronavirus, diabetes, obesity and other underlying conditions: Which patients are most at risk? https://www.usatoday.com/in-depth/news/2020/04/15/coronavirus-risk-90-patients-had-underlying-conditions/2962721001/

64. Mallapaty S. Mounting clues suggest the coronavirus might trigger diabetes. https://www.nature.com/articles/d41586-020-01891-8

65. Tan T., Khoo B., Mills E.G. et al. Association Between High Serum Total Cortisol Concentrations and Mortality From COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. 8(8): 659-660. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3

66. Balfour H. Blood test could identify those most at risk from COVID-19. Drug Target Review. 22 May 2020. https://www.drugtargetreview.com/news/61778/blood-test-could-identify-those-most-at-risk-from-covid-19/

67. Yan L., Zhang H.-T., Goncalves J. et al. An interpretable

mortality prediction model for COVID-19 patients. Nat. Mach. Intell. 2020. 2: 283–288. DOI: https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7

68. Yong Sh.J. Vitamin D as an Independent Risk Factor for COVID-19 Death. https://medium.com/microbial-instincts/lack-of-vitamin-d-as-an-independent-risk-factor-for-covid-19-death-82365d0520fa

69. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? The Lancet. 2020. 8(4): E21. DOI: https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8

70. Sama I.E., Ravera A., Santema B.T. et al. Circulating Plasma Concentrations of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Men and Women With Heart Failure and Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors. Eur. Heart J. 2020. 41(19): 1810–1817. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373

71. Murray S. New Evidence Concerning Safety of ACE Inhibitors, ARBs in COVID-19. https://www.pharmacytimes.com/news/new-evidence-concerning-safety-of-ace-inhibitors-arbs-in-covid-19

72. de Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Council on Hypertension of the European Society of Cardiology. 13 Mar 2020. https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang

73. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and Other SARS-CoV-2 Associated Molecules in Tissues and Immune Cells in Health and in Asthma, COPD, Obesity, Hypertension, and COVID-19 Risk Factors. Allergy. 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/all.14429

74. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf

75. Liu R., Wang Y., Li J., Han H., Xia Z., Liu F., Wu K., Yang L., Liu X., Zhu C. Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19. Clin. Chim. Acta. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.019

76. Ying T., Li W., Dimitrov D.S. Discovery of T-Cell Infection and Apoptosis by Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

J. Infect. Dis. 2016. 213(6): 877–879. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiv381

77. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. Autoimmun. Rev. 2020. 19(6): 102538. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538

78. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). (Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020).

79. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. The American Journal of Emergency Medicine. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048

80. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020. 40(5): 998–1004. DOI: https://doi.org/10.1111/liv.14435

81. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. The Lancet. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1

82. Kwon D. From Headaches to 'COVID Toes,' Coronavirus Symptoms Are a Bizarre Mix. Blood clots and inflammation may underlie many of these complications. https://www.scientificamerican.com/article/from-headaches-to-covid-toes-coronavirus-symptoms-are-a-bizarre-mix1/

83. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Revista de Neurologia. 2020. 70(9): 311–322. DOI: https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179

84. Brooks M. COVID-19 Tied to Wide Range of Neuropsychiatric Complications. Medscape. June 29, 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/933136

85. Cormier Z. How Covid-19 can damage the brain. BBC News. 23 June 2020. https://www.bbc.com/future/article/20200622-the-long-term-effects-of-covid-19-infection

86. Yasgur B.S. Three Stages to COVID-19 Brain Damage, New Review Suggests. Medscape. June 29, 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/933131

87. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? Swiss Med. Weekly. 2020. 150: w20249.

DOI: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20249

88. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance

89. Summary table of available protocols in this document. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouse-assays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2

90. SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline. https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/

91. Coronavirus Testing Picks Up in the U.S. Following Slow Start. https://www.diagnosticsworldnews.com/news/2020/03/17/coronavirus-testing-picks-up-in-the-u.s.-following-slow-start

92. Liuqian L., Shulun H., Wei H. 14% of Recovered Covid-19 Patients in Guangdong Tested Positive Again. https://www.caixinglobal.com/2020-02-26/14-of-recovered-covid-19-patients-in-guangdong-tested-positive-again-101520415.html

93. Omer S.B., Malani P., Del Rio C. The COVID-19 Pandemic in the US: A Clinical Update. JAMA. 2020. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.5788

94. Parry R.L. Coronavirus patients can't relapse, South Korean scientists believe. https://www.thetimes.co.uk/article/coronavirus-patients-cant-relapse-south-korean-scientists-believe-rkm8zm7d9

95. Ukraine has developed test systems to detect antibodies to coronavirus. The Day. April, 13, 2020. (in Ukrainian). https://day.kyiv.ua/uk/news/130420-ukrayina-rozrobyla-test-systemy-dlya-vyznachennya-antytil-do-koronavirusu

[Україна розробила тест-системи для визначення антитіл до коронавірусу. День. 13.04.2020.]

96. Sona Nanotech Inc. Buy. http://cdn.ceo.ca.s3-us-west-2.amazonaws.com/1f8c1h6-SONA.SNANF.Initiation.Maxim.040220.pdf

97. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. https://www.nature.com/articles/d41587-020-00010-2

98. Fletcher E.R., Vijay S.L. New COVID-19 Rapid Diagnostic Approved On 'GeneXpert' TB Platform; Could Pave Way For More Testing In Low- & Middle-Income Countries. https://healthpolicy-watch.org/new-covid-19-rapid-test-approved-for-genexpert-tb-platform-could-pave-way-for-more-testing-in-low-middle-income-coun-

tries/

99. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Antigen Test to Help in the Rapid Detection of the Virus that Causes COVID-19 in Patients. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes

100. Sofia 2 SARS antigen FIA. https://www.quidel.com/immunoassays/rapid-sars-tests/sofia-2-sars-antigen-fia

101. Medical Companies Win Approval for Rapid Coronavirus Tests. https://www.wsj.com/articles/medical-companies-win-approval-for-rapid-coronavirus-tests-11585586147

102. Broughton J.P., Deng X., Yu G. et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. Nat. Biotechnol. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4

103. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA. 2020. 323(18): 1824–1836. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019

104. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. Science. 2020. 367(6485): 1412–1413. DOI: https://doi.org/10.1126/science.367.6485.1412

105. Rodell C.B. An ACE therapy for COVID-19. https://stm.sciencemag.org/content/12/541/eabb5676

106. Leslie M. Biologists invent a new way to fight viruses with llama blood and molecular superglue. https://www.sciencemag.org/news/2020/05/biologists-invent-new-way-fight-viruses-llama-blood-and-molecular-super-glue

107. Mulligan M.J., Lyke K.E., Kitchin N. et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. MedRXiv. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570

108. Ravichandran S., Coyle E.M., Klenow L. et al. Antibody signature induced by SARS-CoV-2 spike protein immunogens in rabbits. Sci. Transl. Med. 2020. 12(550): eabc3539. DOI: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc3539

109. Wang C., Li W., Drabek D., Okba N.M.A., van Haperen R., Osterhaus A.D.M.E., van Kuppeveld F.J.M., Haagmans B.L., Grosveld F., Bosch B.J. A human monoclonal antibody blocking

SARS-CoV-2 infection. Nat. Commun. 2020. 11(1): 2251. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y

110. Chi X., Yan R., Zhang J. et al. A Neutralizing Human Antibody Binds to the N-terminal Domain of the Spike Protein of SARS-CoV-2. Science. 369(6504): 650–655. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc6952

111. Kramer J. Coronavirus Antibody Therapies Raise Hopes – and Skepticism. Scientific American. May 29, 2020. https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-antibody-therapies-raise-hopes-and-skepticism1/

112. Yuan M., Wu N.C., Zhu X., et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Science. 2020. 368(6491): 630–633. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb7269

113. Jee Ch. A trial is under way of the first new antibody medicine developed to treat COVID-19. https://www.technologyreview.com/2020/06/01/1002475/trial-new-antibody-medicine-developed-to-treat-covid-19/

114. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9

115. Kupferschmidt K. Scientists put survivors' blood plasma to the test. https://science.sciencemag.org/content/368/6494/922

116. Etherington D. FDA now allows treatment of life-threatening COVID-19 cases using blood from patients who have recovered. https://techcrunch.com/2020/03/24/fda-now-allows-treatment-of-life-threatening-covid-19-cases-using-blood-from-patients-who-have-recovered/

117. Demura M., Takada N. Blood plasma treatment for coronavirus set for Japan trial. https://asia.nikkei.com/Business/Health-Care/Blood-plasma-treatment-for-coronavirus-set-for-Japan-trial

118. Gharbharan A., Jordans C.C.E., van Kessel C.G. et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. MedRXiv. 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857

119. Biopharma encourages citizens who have undergone COVID-19 to become plasma donors for the development of drugs against coronavirus infection. Interfax-Ukraine. May, 8, 2020 (in Ukrainian). https://ua.interfax.com.ua/news/general/661051.html

[«Біофарма» закликає громадян, які перенесли COVID-19, ста-

вати донорами плазми для розробки ліків проти коронавірусної інфекції. Інтерфакс-Україна. 08.05.2020.]

120. Lovett S. Coronavirus: Men produce more COVID-19 antibodies than women, study shows. https://www.independent.co.uk/news/health/coronavirus-antibodies-men-women-blood-plasma-donor-a9579441.html

121. The fight against COVID-19 starts with you. https://www.covig-19plasmaalliance.org/en-US#recruitment

122. Al Idrus A. Takeda, CSL-led alliance and NIH to test COVID-19 plasma treatment this summer. https://www.fiercebiotech.com/biotech/takeda-csl-led-alliance-and-nih-to-test-plasma-treatment-summer

123. Cohen E. Human Trials Expected To Start Next Month For Covid-19 Treatment Derived From Cows' Blood. https://www.sabbiotherapeutics.com/2020/06/16/human-trials-expected-to-start-next-month-for-covid-19-treatment-derived-from-cows-blood/

124. Sheridan C. Convalescent serum lines up as first-choice treatment for coronavirus. https://www.nature.com/articles/d41587-020-00011-1

125. The first patient tests new drug against COVID-19. https://www.en.auh.dk/press-room/news-archive/2020/the-first-patient-tests-new-drug-against-covid-19/

126. Camostat Mesylate in COVID-19 Outpatients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353284

127. Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int. J. Antimicrob Agents. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938

128. Piller C. Former FDA leaders decry emergency authorization of malaria drugs for coronavirus. https://www.sciencemag.org/news/2020/04/former-fda-leaders-decry-emergency-authorization-malaria-drugs-coronavirus

129. Sciama Y. Is France's president fueling the hype over an unproven coronavirus treatment? https://www.sciencemag.org/news/2020/04/france-s-president-fueling-hype-over-unproven-coronavirus-treatment

130. Some Swedish hospitals have stopped using chloroquine to treat COVID-19 after reports of severe side effects. https://www.newsweek.com/swedish-hospitals-chloroquine-covid-

19-side-effects-1496368

131. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or

132. Remdesivir. https://en.wikipedia.org/wiki/Remdesivir#cite_note-:0-4

133. Yin W., Mao C., Luan X. et al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. Science. 2020. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc1560

134. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Woolner E., Perry J.K., Feng J.Y., Porter D.P., Gotte M. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. J. Biol. Chem. 2020. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679

135. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19

136. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016

137. FDA Allows For 'Emergency Use' of Remdesivir, Experimental Coronavirus Drug. https://time.com/5831062/fda-allows-emergency-use-remdesivir/

138. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment

139. Shimbun A. Japan approves remdesivir for COVID-19 despite uncertainties. http://www.asahi.com/ajw/articles/13358075

140. Taylor Ph. Remdesivir closes in on receiving first EU approval for treatment for COVID-19. https://www.pmlive.com/pharma_news/remdesivir_closes_in_on_receiving_first_eu_approval_for_treatment_for_covid-19_1343030

141. Ridgeback Biotherapeutics Announces Launch of Phase 2 Trials Testing EIDD-2801 as Potential Treatment for COVID-19. https://www.businesswire.com/news/home/20200619005038/en/Ridgeback-Biotherapeutics-Announces-Launch-Phase-2-Trials

142. Lopinavir/ritonavir. https://en.wikipedia.org/wiki/Lopinavir/ritonavir

143. Choy K.T., Wong A.Y., Kaewpreedee P. et al. Remdesivir, Lopinavir, Emetine, and Homoharringtonine Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Vitro. Antiviral Res. 2020. 178: 104786. DOI: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786

144. The WHO Solidarity Trial for COVID-19 treatments officially launched in Indonesia. https://www.who.int/indonesia/news/detail/24-04-2020-the-who-solidarity-trial-for-covid-19-treatments-officially-launched-in-indonesia

145. Li Y., Xie Z., Lin W. et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984

146. Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4

147. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19

148. Kadhim A.A.H., Hadi N.R., Abdulhussein M., Zamil S.T., Zamil S.T. Preprocessing of the Candidate Antiviral Drugs against COVID-19 in Models of SARS cov2 Targets. LPMA. 2020. 106(2): 240.

149. Rossignol J.F., Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of Taenia saginata and Hymenolepis nana infections. Am. J.Trop. Med. Hyg. 1984. 33: 511–512. DOI: https://doi.org/10.4269/ajtmh.1984.33.511

150. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020. 30(3): 269–271. DOI: https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0

151. Scientists Identify 69 Drugs to Test Against the Coronavirus. https://www.nytimes.com/2020/03/22/science/coronavirus-drugs-chloroquine.html

152. Jin Z., Du X., Xu Y. et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. Nature. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y

153. The Coronavirus Patients Betrayed by Their Own Immune Systems. https://www.nytimes.com/2020/04/01/health/coronavirus-cytokine-storm-immune-system.html

154. Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With COVID-19 Infection. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021

155. Sagonowsky E. Roche's Actemra falls short in Italian study in early-stage COVID-19 pneumonia. https://www.fiercepharma.com/pharma/roche-s-actemra-fails-italian-study-early-stage-covid-19-pneumonia

156. Horby P., Lim W.Sh., Emberson J. et al. RECOVERY Collaborative Group Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. MedRXiv. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273

157. Poperechna D. MOZ vneslo novyy preparat u protokol likuvannya COVID-19. Ukrayinska pravda. June 25, 2020. https://life.pravda.com.ua/health/2020/06/25/241465/

[Поперечна Д. МОЗ внесло новий препарат у протокол лікування COVID-19. Українська правда. 25 червня 2020.]

158. Yasgur B.S. Colchicine Promising in COVID-19 Treatment? https://www.medscape.com/viewarticle/933198

159. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086

160. Ioannou P. Rapid Response: Re: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19; An ambiguous correlation. https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1185/rr-0

161. Godoy M. Concerned About Taking Ibuprofen For Coronavirus Symptoms? Here's What Experts Say. https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/03/18/818026613/advice-from-france-to-avoid-ibuprofen-for-covid-19-leaves-experts-baffled

162. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous

M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013

163. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. 18(5): 1094–1099. DOI: https://doi.org/10.1111/jth.14817

164. Lugovskoy E.V., Kolesnikova I.N., Gritsenko P.G., Komissarenko S.V. Utilization of monoclonal antibodies for the quantification of molecular markers of hemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003. 1(Suppl. 1): CD084. (XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, UK, July 12-18, 2003.)

165. Lugovskoy E.V., Gritsenko P.G., Kolesnikova I.N., Zolotareva E.N., Chernishov V.I., Nieuwenhuizen W., Komisarenko S.V. Two monoclonal antibodies to D-dimer-specific inhibitors of fibrin polymerization.Thrombosis Research. 2004. 113(3-4): 251–259. DOI: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.03.005

166. Collaboration initiated to develop COVID-19 immunotherapy. https://www.drugtargetreview.com/news/58326/collaboration-initiated-to-develop-covid-19-immunotherapy/

167. Could T-cell immunotherapy be the answer to COVID-19? https://www.drugtargetreview.com/news/60482/could-t-cell-immunotherapy-be-the-answer-to-covid-19/

168. Borrell B. New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. Science. Apr. 26, 2020. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc4739

169. Koch S., Pong W. First up for COVID-19: nearly 30 clinical readouts before end of April. https://www.biocentury.com/article/304658/nearly-30-trials-for-covid-19-could-start-to-yield-data-in-the-next-couple-of-months

170. Lim G.Y. TCM and COVID-19: China conducting trials to test efficacy and safety of traditional herbal interventions. https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2020/04/06/TCM-and-COVID-19-China-conducting-trials-to-test-efficacy-and-safety-of-traditional-herbal-interventions

171. Chapin E. Artemisia Annua Could Be Promising Treatment for COVID-19. https://uknow.uky.edu/research/artemisia-annua-could-be-promising-treatment-covid-19

172. Wadman M. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? Science. 2020: 369(6500): 125–126. DOI: https://doi.org/10.1126/science.369.6500.125

173. Kupferschmidt K. These Drugs Don't Target the Coronavirus – They Target Us. https://www.sciencemag.org/news/2020/04/these-drugs-don-t-target-coronavirus-they-target-us

174. Lipsitch M. Who Is Immune to the Coronavirus? https://www.nytimes.com/2020/04/13/opinion/coronavirus-immunity.html

175. COVID-19 Antibodies Can Disappear After 2-3 Months, Study Shows. https://www.medscape.com/viewarticle/932671

176. To K.K.-W., Cheng V.Ch.-Ch., Cai J.-P. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Hong Kong and in residents evacuated from Hubei province, China: a multicohort study. Lancet Microbe. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30053-7

177. Dr. Fauci Explains The Timeline And Risks Of Creating A COVID-19 Vaccine. MSNBC. https://www.youtube.com/watch?v=ZrWAqpPGAxQ

178. CEPI. https://cepi.net/covid-19/

179. Berkley S. COVID-19 needs a big science approach. https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1407

180. Zheng M., Song L. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. Cell. Mol. Immunol. 2020. 17(5): 536–538. DOI: https://doi.org/10.1038/s41423-020-0385-z

181. Achenbach J. The coronavirus isn't mutating quickly, suggesting a vaccine would offer lasting protection. https://www.washingtonpost.com/health/the-coronavirus-isnt-mutating-quickly-suggesting-a-vaccine-would-offer-lasting-protection/2020/03/24/406522d6-6dfd-11ea-b148-e4ce3fbd85b5_story.html

182. Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine

183. Funk C.D., Laferriere C., Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. Front. Pharmacol. 2020. 11:937. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00937

184. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. Science. 2020. 368(6486): 14–16. DOI: https://doi.org/10.1126/science.368.6486.14

185. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020. 580: 576-577. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y

186. Gao Q., Bao L., Mao H. et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 2020. 369(6499): eabc1932. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc1932

187. Mueller S., Stauft C.B., Kalkeri R. et al. A codon-pair deoptimized live-attenuated vaccine against respiratory syncytial virus is immunogenic and efficacious in non-human primates. Vaccine. 2020. 38(14): 2943–2948. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.056

188. Yu J., Tostanoski L.H., Peter L. et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science. 2020. 20 May 2020: eabc6284. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc6284

189. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO. https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

190. Oxford COVID-19 vaccine to begin phase II/III human trials. http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-iiiii-human-trials

191. Lauerman J. Oxford, AstraZeneca Begin Advanced Trials of Covid Vaccine. Bloomberg. 22 May 2020. https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-05-22/oxford-astrazeneca-begin-advanced-trials-of-covid-vaccine

192. Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 20 July, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4

193. Zhu F.-C., Li Y.-H., Gua X.-H. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020. 395: 1845–1854. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3

194. Haseltine W.A. Lessons for COVID-19 from the Early Days of AIDS. Scientific American. July 6, 2020.https://www.scientifi-

camerican.com/article/lessons-for-covid-19-from-the-early-days-of-aids/

195. Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine

196. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO. 21 July, 2020. https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

197. Ramesh S. Can BCG vaccine protect against Covid-19? Here's why the excitement needs to be tempered. https://theprint.in/science/can-bcg-vaccine-protect-against-covid-19-heres-why-the-excitement-needs-to-be-tempered/401449/

198. Sparber S. Texas A&M researchers hope tuberculosis vaccine might prevent coronavirus deaths. https://www.krgv.com/news/texas-aandm-researchers-hope-tuberculosis-vaccine-might-prevent-coronavirus-deaths/

199. Brook B., Harbeson D.J., Shannon C.P. et al. BCG vaccination-induced emergency granulopoiesis provides rapid protection from neonatal sepsis. Sci. Transl. Med. 2020. 12(542): eaax4517. DOI: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax4517

200. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., Li Y., Wang S.Y., Oosting M., Kumar V., Xavier R.J., Wijmenga C., Joosten L.A.B., Reusken C.B.E.M., Benn C.S., Aaby P., Koopmans M.P., Stunnenberg H.G., van Crevel R., Netea M.G. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. Cell Host Microbe. 2018. 23(1): 89–100.e5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010

201. A $10M Grant Enables BCG Vaccine Trial to Expand Internationally, Enrol 10,000 Healthcare Workers. https://www.combacte.com/press-releases/11244/

202. Chumakov K., Benn C.S., Aaby P., Kottilil Sh., Gallo R. Can existing live vaccines prevent COVID-19? Science. 2020. 368(6496): 1187–1188. DOI: https://doi.org/0.1126/science.abc4262

203. Escobar L.E., Molina-Cruz A., Barillas-Mury C.BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). PNAS. 2020. 117(30): 17720–17726. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2008410117

204. Hamiel U., Kozer E., Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in

BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. JAMA. 2020. 323(22): 2340–2341. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8189

205. Woodley M. Healthcare workers trial TB vaccine for coronavirus protection. newsGP. 27 Mar 2020. https://www1.racgp.org.au/newsgp/clinical/healthcare-workers-to-trial-tuberculosis-vaccine-f

206. Kramer A.E. Decades-Old Soviet Studies Hint at Coronavirus Strategy. https://www.nytimes.com/2020/06/24/world/europe/vaccine-repurposing-polio-coronavirus.html

207. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf

208. Yang Y.Q., Sun Q., Wang Y.X., et al. Epidemic situation analysis and trend forecast of New Coronavirus Pneumonia (NCP) in Chongqing (in Chinese). Journal of Chongqing Normal University (Natural Science). 2020. 37(1). DOI: https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20024034

209. Brovchenko I. Development of the mathematical model of Covid-19 epidemic spread in Ukraine. Svitohliad. 2020. 2(82): 2–14. (in Ukrainian). https://www.mao.kiev.ua/biblio/jscans/svitogliad/svit-2020-15-2/svitoglyad-2020-2-2-brovchenko.pdf

[Бровченко І. Розробка математичної моделі поширення епідемії Covid-19 в Україні. Світогляд. 2020. Т. 2, № 82. С. 2–14.]

210. National coronavirus response: A road map to reopening. https://www.aei.org/research-products/report/national-coronavirus-response-a-road-map-to-reopening/

211. European countries are easing quarantine restrictions. http://lowcostavia.com.ua/europe-poslablyuye-karantynni-obmezhennya/

[Країни Європи послаблюють карантинні обмеження. Lowcost Avia. 5 травня 2020.]

212. Prime Minister Denys Shmyhal unveils a step-by-step quarantine exit plan. Government of Ukraine. Official website. April 24, 2020. https://www.kmu.gov.ua/en/news/premyer-ministr-denis-shmigal-predstaviv-poetapnij-plan-znyattya-obmezhen

[Прем'єр-міністр Денис Шмигаль представив поетапний план зняття обме-жень. https://www.kmu.gov.ua/news/premyer-ministr-

denis-shmigal-predstaviv-poetapnij-plan-znyattya-obmezhen]

213. Ukrayina perekhodyt do nastupnoho etapu poslablennya karantynu. Ukrayinska pravda. June 1, 2020. (in Ukrainian). https://www.pravda.com.ua/news/2020/06/1/7253960/

[Україна переходить до наступного етапу послаблення карантину. Українська правда. 1 червня 2020.]

214. Leshner A. Restart science stronger after COVID-19. Science. 2020. 369(6502): 262. DOI: https://doi.org/10.1126 / science.abd5780

215. Atyeo C., Fischinger S., Zohar T. et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. Immunity. 2020. Jul 30:S1074-7613(20)30327-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020.

216. Qin J., You C., Lin Q. et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. Sci Adv. 2020. 6(33):eabc1202. DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1202.

217. Bastian H. Covid-19 vaccines with 'minor side effects' could still be pretty bad. https://www.wired.com/story/covid-19-vaccines-with-minor-side-effects-could-still-be-pretty-bad/

218. Mallapaty S. The coronavirus is most deadly if you are older and male - new data reveal the risks. Nature. 2020. 585(7823):16-17. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-020-02483-2.

219. Landmark trial shows trained immunity reduces respiratory infections in the elderly by 80%. https://www.ktvn.com/story/42573300/landmark-trial-shows-trained-immunity-reduces-respiratory-infections-in-the-elderly-by-80

220. Hardingham-Gill T. The odds of catching Covid-19 on an airplane are slimmer than you think, scientists say. https://edition.cnn.com/travel/article/odds-catching-covid-19-flight-wellness-scn/index.html

221. Grubaugh N.D., Hanage W.P., Rasmussen A.L. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. Cell. 2020. 182(4):794-795. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040.

222. COVID-19 and Animals. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html

223. Grimm D. What does the COVID-19 summer surge mean for your cats and dogs? https://www.sciencemag.org/news/2020/08/

what-does-covid-19-summer-surge-mean-your-cats-and-dogs

224. «Лекхим-Харьков» приступил к проектированию мощностей для производства профилактических вакцин. https://www.lekhim.ua/ru/news/lekhim-harkov-pristupil-k-proektirovaniyu-moshchnostey-dlya-proizvodstva-profilakticheskih-0

225. Ad5-nCoV COVID-19 vaccine. https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/ad5-ncov-covid-19-vaccine

226. Callaway E. Russia's fast-track coronavirus vaccine draws outrage over safety. https://www.scientificamerican.com/article/russias-fast-track-coronavirus-vaccine-draws-outrage-over-safety/

227. Cohen E., Vigue D. US government slow to act as anti-vaxxers spread lies on social media about coronavirus vaccine. https://edition.cnn.com/2020/08/12/health/anti-vaxxers-covid-19/index.html

228. Mateus J., Grifoni A., Tarke A. et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. Science. 2020. Aug 4:eabd3871. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abd3871

229. Wallace-Wells D. The Good (But Not Great) News About T-Cells and Herd Immunity. https://nymag.com/intelligencer/2020/08/reasons-for-covid-19-optimism-on-t-cells-and-herd-immunity.html

230. Davis Ch. Dr. Fauci predicts drugmakers will likely produce 1 billion COVID-19 vaccines by the end of 2021 https://www.businessinsider.com/fauci-drugmakers-will-have-1-billion-covid-vaccines-by-2021-2020-8

231. Service R.F. AI invents new 'recipes' for potential COVID-19 drugs. https://www.sciencemag.org/news/2020/08/ai-invents-new-recipes-potential-covid-19-drugs

232. Groth L. New COVID-19 Side Effect Troubles Even Doctors. https://www.msn.com/en-us/health/medical/new-covid-19-side-effect-troubles-even-doctors/ar-BB17vTrH

233. Metcalf C.J.E., Morris D.H., Park S.W. Mathematical models to guide pandemic response. Science. 2020. 369(6502):368-369. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abd1668.

234. Patterson E.I., Elia G., Grassi A. et al. Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. bioRxiv. 2020. Jul 23;2020.07.21.214346. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214346

235. Willingham E. Genes may influence COVID-19 risk, new

studies hint. https://www.scientificamerican.com/article/genes-may-influence-covid-19-risk-new-studies-hint

236. To K.K., Hung I.F., Ip J.D. et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis. 2020. Aug 25:ciaa1275. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275.

237. Guglielmi G. The explosion of new coronavirus tests that could help to end the pandemic. Nature. 2020. 583(7817):506-509. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-020-02140-8.

238. Drug candidate outperforms remdesivir as COVID-19 antiviral in cell assays. https://www.drugtargetreview.com/news/69240/drug-candidate-outperforms-remdesivir-as-covid-19-antiviral-in-cell-assays/

239. Wu C., Liu Y., Yang Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B. 2020. 10(5):766-788. DOI: https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008.

240. Halford B. Can Pepcid treat COVID-19? https://cen.acs.org/pharmaceuticals/Pepcid-treat-COVID-19/98/i25#:~:text=It%27s%20a%20small%20study%2C%20and,people%20who%20have%20COVID-19.

241. What's New in the Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/

242. Disappointing Results From First Phase 3 Trial of Tocilizumab for COVID-19. https://www.idse.net/Covid-19/Article/07-20/Disappointing-Results-From-First-Phase-3-Trial-of-Tocilizumab-for-COVID-19/59141

243. Interferons (Alfa, Beta). https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interferons/

244. Carlson R. NVX-CoV2373 SARS-CoV-2 Vaccine. https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/nvx-cov2373-sars-cov-2-vaccine

245. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. Endocrinology. 2020. 161(9):bqaa127. DOI: https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa127.

246. Orlov M., Wander P.L., Morrell E.D. et al. A Case for Targeting Th17 Cells and IL-17A in SARS-CoV-2 Infections. J Immunol. 2020.

205(4):892-898. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000554.

247. Loey M., Manogaran G., Taha M.H.N., Khalifa N.E.M. A hybrid deep transfer learning model with machine learning methods for face mask detection in the era of the COVID-19 pandemic. Measurement (Lond). 2021. 167:108288. DOI: https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.108288.

248. Cogley M. 'Bat-like' sensor could help social distancing. https://www.telegraph.co.uk/technology/2020/06/06/bat-like-sensor-could-help-maintain-social-distancing-offices/

249. Zimmer M.A., Zink A.K., Weiber C.W. et al. Hypernatremia-a manifestation of COVID-19: a case series. A A Pract. 2020. 14(9):e01295. DOI: https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001295.

250. Kang Z., Luo S., Gui Y. et al. Obesity is a potential risk factor contributing to clinical manifestations of COVID-19. Int J Obes. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41366-020-00677-2

251. Bansal R., Gubbi S., Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. Endocrinology. 2020.161(10):bqaa112. DOI: https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa112

252. Finkel Y., Mizrahi O., Nachshon A. et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. Nature. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2739-1.

253. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016

254. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023.

255 anthropozoonotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms. bioRxiv. 2020. 09.01.277152. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.09.01.277152

256. Gudbjartsson D.F., Norddahl G.L., Melsted P. et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med. 2020. Sep 1. 10.1056/NEJMoa2026116. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116

257. Hurst J.H., Heston S.M., Chambers H.N. et al. SARS-CoV-2

infections among children in the biospecimens from respiratory virus-exposed kids (BRAVE Kids) study. medRxiv. 2020. 08.18.20166835; DOI: https://doi.org/10.1101/2020.08.18.20166835

258. Raisi-Estabragh Z., McCracken C., Bethell M.S. et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. J Public Health (Oxf). 2020. 42(3):451-460. DOI: https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa095

259. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P. et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. Cell. 2020. Aug 19. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026

260. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. bioRxiv. 2020. 06.25.169946; DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.25.169946

261. Dasgupta A. Is a Bradykinin Storm Brewing in COVID-19? https://www.the-scientist.com/news-opinion/is-a-bradykinin-storm-brewing-in-covid-19--67876?fbclid=IwAR3rfjXquUU_fh9yKKyLfvAcyZyqXs2Na0NV2uT9b9-ZV0V0ppI06X_AHzg

262. Menendez C.A., Bylehn F., Perez-Lemus G.R. et al. Molecular characterization of ebselen binding activity to SARS-CoV-2 main protease. Sci Adv. 2020. 6(37): eabd0345. DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0345.

263. Shental N., Levy S., Wuvshet V. et al. Efficient high-throughput SARS-CoV-2 testing to detect asymptomatic carriers. Sci Adv. 2020. 6(37): eabc5961. DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5961

264. Scudellari M. How the pandemic might play out in 2021 and beyond. https://www.nature.com/articles/d41586-020-02278-5

265. Brooks M. Vitamin D deficiency may boost COVID-19 risk. https://www.medscape.com/viewarticle/936928

266. Ledford H. Coronavirus reinfections: three questions scientists are asking. https://www.nature.com/articles/d41586-020-02506-y

267. Hanke L., Vidakovics Perez L., Sheward D.J. et al. An alpaca nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by blocking receptor interaction. Nat Commun. 2020. 11(1):4420. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-18174-5.

268. Doheny K. Low-dose radiation therapy may help COVID-19 patients. https://www.webmd.com/lung/news/20200618/low-dose-radiation-therapy-may-help-covid-patients

269. Watson S. Coronavirus on Surfaces: What's the Real Risk? https://www.webmd.com/lung/news/20200903/coronavirus-on-surfaces-whats-the-real-risk

270. Brooks M. Six potential treatments for COVID-19 identified. https://www.medscape.com/viewarticle/936912

271. Callaway E. The coronavirus is mutating – does it matter? https://www.nature.com/articles/d41586-020-02544-6

272. Study maps how COVID-19 infects various organs in the body. https://www.drugtargetreview.com/news/70070/study-maps-how-covid-19-infects-various-organs-in-the-body/

273. McNamara D. Infectious COVID-19 can persist in gut for weeks. https://www.medscape.com/viewarticle/937256

274. Nature NEWS 18 September 2020. COVID. https://www.nature.com/articles/d41586-020-00502-w.

275. Coronaviruses cause respiratory infections in humans. https://www.nature.com/articles/d41586-020-00262-7?utm_source=twt_nnc&utm_medium=social&utm_campaign=naturenews&sf229556213=1

276. https://globalhealthnewswire.com/research/2020/05/07/coronavirus-structure-clue-to-high-infection-rate

277. doi: 10.3389/fimmu.2020.01531.

278. COVID-19. Analysing the Threat. Eds: A.Lele, K. Roy, 2020, ISBN 978-93-90095-07-0)

Наукове видання

Комісаренко Сергій Васильович

СВІТОВА КОРОНАВІРУСНА КРИЗА

Технічний редактор В. Бихун

Художнє оформлення та верстання А. Брем

Підп. до друку 18.09.2020. Формат 64х90/16.
Папір крейдований. Друк офсетний
Ум. друк. арк. 8,03. Тираж 1000 прим. Зам. № 9/3

ФОП Бихун В.Ю.
Видавництво «ЛАТ & К»
01601, м. Київ, вул. Леонтовича, 9.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 181 від 15.09.2000 р.
тел./факс: +380 44 235 00 09
моб.: +380 50 310 22 04
email: lk@ukr.net

9 786177 824267

Академік НАН і НАМН України
КОМІСАРЕНКО
Сергій Васильович –
академік-секретар Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України,
директор Інституту біохімії ім.О.В.Палладіна НАН України.
Голова Комісії з біобезпеки і біозахисту при РНБО України

Посол України, письменник,
доктор меднаук **Ю.М.Щербак**:
«…Боротьба проти небезпечної інфекції – в самому розпалі. Книга С.В. Комісаренка – драматичний документ цієї боротьби, …хочу зазначити, що її автор – одна з найяскравіших постатей сучасної української науки»

Член-кор. НАМН України **В.І.Задорожна:**
: *«…зараз змогла загрузити в телефон Вашу книгу і не можу відірватися. Читаю з захопленням»*

Член-кор. НАМН України **М.Г.Проданчук:**
«…Чудова і корисна робота»

Член-кор. НАМН України **Р.С.Стойка:**
«…дякую за Вашу працю з підготовки книги, яку не знаю, чи хтось в Україні зробив би краще за Вас. Це – Ваша удача»

Член-кор. НАМН України **В.О.Іваниця:**
«…дуже вдячний за таку цікаву і так чудово написану книгу... Це, як на мене, найбільш інформативна публікація як про вірус SARS-CoV-2, так і про пандемію COVID-19. Буду рекомендувати її для наших викладачів, науковців та студентів. І що дуже важливо, написана так, що буде зрозумілою і цікавою для пересічного читача»

Академік НАН і НАМН України
В.П.Широбоков:
«…робота академіка С.В.Комісаренка «Світова коронавірусна криза» вкрай актуальна і може розглядатися як узагальнення сучасного світового досвіду з найбільш жагучої проблеми, своєрідним дороговказом для науковців і практикуючих лікарів. С.В.Комісаренко блискуче проаналізував найновіші вірусологічні, імунологічні і епідеміологічні наукові дані, проблему в цілому і … після ознайомлення з монографією …у свідомого читача формується нове бачення проблеми COVID-19… Я захоплений науковим внеском академікаС.В.Комісаренка, і вважаю, що його монографія…буде поштовхом для розв'язання багатьох питань, пов'язаних з пандемією COVID-19.

Член-кор. НАМН України
Б.М.Маньковський:
«…книга - очень интересная и блестяще подготовленная!»