

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020



Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (*Nidovirales*, *Coronaviridae*, *Coronavirinae*, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV

Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И.

Институт вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Результаты сравнительного филогенетического, вирусологического, эпидемиологического, экологического и клинического изучения тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС) (SARS-2002), ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) (MERS-2012) и эпидемической вспышки острого респираторного заболевания (COVID-19) в 2019–2020 гг. в г. Ухань (Хубэй, Китайская Народная Республика, КНР) позволили сделать следующие выводы:

- этиологическим агентом COVID-19 является коронавирус (вирус 2019-CoV), филогенетически близкий к возбудителю ТОРС (вирус SARS-related human CoV) и родственным ему коронавирусам, изолированным от летучих мышей (вирусы SARS-related bat CoV). Эти вирусы относятся к подроду *Sarbecovirus* рода *Betacoronavirus*, подсемейства *Orthocoronavirinae*, семейства *Coronaviridae* (*Coronavirinae*: *Nidovirales*). Следовательно, эпидемическая вспышка острого респираторного заболевания COVID-19 является вариантом ТОРС (КНР, 2002) и отличается от БВРС (Саудовская Аравия, 2012), вызванного другим коронавирусом, относящимся к подроду *Merbecovirus* того же рода;
- согласно результатам филогенетического анализа 35 различных бетакоронавирусов (*Betacoronavirus*), изолированных в 2002–2019 гг. от людей и из природных источников, природным резервуаром коронавируса 2019-nCoV, также как и вируса SARS-related human CoV, являются летучие мыши рода *Rhinolophus* (*Rhinolophidae*), но, возможно, и представители других родов. Дополнительным резервуаром вируса могут служить употребляемые в пищу промежуточные виды животных (змеи, циветты, ежи, барсуки и т.д.), заражение которых происходит при поедании инфицированных летучих мышей. SARS-подобные вирусы циркулировали среди летучих мышей в межэпидемическом периоде (2003–2019 гг.);
- сезонные коронавирусы (подрод *Duvinacovirus*, род *Alphacoronavirus*) циркулируют в настоящее время (ноябрь 2019 г. – январь 2020 г.) в Европейской части, на Урале, в Сибири и на Дальнем Востоке России, наряду с вирусами гриппа А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В, а также другими шестью вирусами, вызывающими острые респираторные вирусные инфекции (вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено-, рино-, бока-, и метапневмовирусы).

Ключевые слова: обзор; коронавирус; *Betacoronavirus*; ТОРС, БВРС, SARS-CoV; MERS-CoV; 2019-nCoV; COVID-19, летучие мыши; экология; секвенирование; филогенетика.

Для цитирования: Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (*Nidovirales*, *Coronaviridae*, *Coronavirinae*, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6-15.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>

Для корреспонденции: Львов Дмитрий Константинович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель отдела экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: dk_lvov@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.01.20

Принята в печать 29.01.20

Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (*Nidovirales*, *Coronaviridae*, *Coronavirinae*, *Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak

Lvov D.K., Alkhovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I.

D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia

Results of analysis of phylogenetic, virological, epidemiological, ecological, clinical data of COVID-19 outbreaks in Wuhan, China (PRC) in comparison with SARS-2002 and MERS-2012 outbreaks allow to conclude:

- the etiological agent of COVID-19 is coronavirus (2019-CoV), phylogenetically close to the SARS-CoV, isolated from human, and SARS-related viruses isolated from bats (SARS-related bat CoV viruses). These viruses belong to the *Sarbecovirus* subgenus, *Betacoronavirus* genus, *Orthocoronavirinae* subfamily, *Coronaviridae* family (*Cornidovirineae*: *Nidovirales*). COVID-19 is a variant of SARS-2002 and is different from MERS-2012 outbreak, which were caused by coronavirus belonged to the subgenus *Merbecovirus* of the same genus;
- according to the results of phylogenetic analysis of 35 different betacoronaviruses, isolated from human and from wild animals in 2002-2019, the natural source of COVID-19 and SARS-CoV (2002) is bats of *Rhinolophus* genus (*Rhinolophidae*) and, probably, some species of other genera. An additional reservoir of the virus could be an intermediate animal species (snakes, civet, hedgehogs, badgers, etc.) that are infected by eating of infected bats. SARS-like coronaviruses circulated in bats in the interepidemic period (2003-2019);
- seasonal coronaviruses (subgenus *Duvinacovirus*, *Alphacoronavirus*) are currently circulating (November 2019 – January 2020) in the European part of Russia, Urals, Siberia and the Far East of Russia, along with the influenza viruses A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and B, as well as six other respiratory viruses (HPIV, HAoV, HRSV, HRV, HBoV, and HMPV)

Keywords: review; *Coronaviridae*; *Betacoronavirus*; SARS-CoV; MERS-CoV; 2019-nCoV; COVID-19, bats; ecology; sequencing; phylogenetic.

For citation: Lvov D.K., Alkhovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 on Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (*Nidovirales*, *Coronaviridae*, *Coronavirinae*, *Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2020; 65(1): 6-15.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>

For correspondence: Dmitry K. Lvov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Ecology of Viruses, Head of Ecology and Epidemiology of Influenza Center, D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. E-mail: dk_lvov@mail.ru.

Information about authors:

Lvov D.K., <https://orcid.org/0000-0001-8176-6582>

Alkhovskiy S.V., <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>

Kolobukhina L.V., <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>

Burtseva E.I., <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 January 2020

Accepted 29 January 2020

Введение

Коронавирусы (CoV; семейство *Coronaviridae*) принадлежат к отряду *Nidovirales*, который объединяет крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы. На фотографиях, полученных с использованием криогенной электронной микроскопии, вирион коронавируса имеет практически сферическую форму (120–160 нм) с характерными выростами – пепломерами (15–20 нм), формирующими зубчатое обрамление вокруг вирионов (отсюда название: коронавирусы, от лат. *Corona*). Геном коронавируса представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности длиной около 30 тыс. н.о., что является максимальным размером среди всех известных РНК-содержащих вирусов. Геном коронавируса имеет сложную генную организацию (рис. 1). Большую часть генома с 5'-стороны занимают гены 1a и 1b, которые транслируются в виде одного полипротеина pp1a1b (ORF1ab) и кодируют белки репликационного комплекса. Многочисленные гены, расположенные в оставшейся 3'-части генома, ко-

дируют структурные белки вириона и вспомогательные неструктурные белки. В настоящее время к отряду *Nidovirales* относятся три семейства. Современная таксономия семейства *Coronaviridae* включает два подсемейства и 8 родов [1–5]. Коронавирусы распространены повсеместно и инфицируют млекопитающих (включая человека), птиц, рыб, ракообразных и насекомых (табл. 1, см. рис. 1). Природным резервуаром ряда коронавирусов из родов *Alpha-* и *Betacoronavirus* являются летучие мыши (отряд рукокрылые, *Chiroptera*) родов *Chaerophon*, *Eptesicus*, *Glossophaga*, *Myotis*, *Miniopterus*, *Nyctalus*, *Pipistrellus*, *Rhinolophus*, *Rousettus*, *Tylonycteris*.

Коронавирусы человека (штамм HCoV229E, *Alphacoronavirus*) впервые были выделены D. Tyrrell и M. Вуно в 1965 г. от больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Ряд вирусов родов *Alpha-* и *Betacoronavirus* вызывают тяжёлые инфекции животных: свиней (трансмиссивный гастроэнтерит, эпизоотическая диарея, торовирусная

Таблица 1. Таксономическая структура подсемейства *Orthocoronavirinae* семейства *Coronaviridae* (подотряд *Cornidovirineae*, отряд *Nidovirales*)

Table 1. Taxonomy of the subfamily *Orthocoronavirinae* (*Coronaviridae* family,suborder *Cornidovirineae*, order *Nidovirales*)

Род Genus	Подрод Subgenus	Вид Species	Вирусы Viruses	Хозяева Hosts
<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Colacovirus</i>	<i>Bat coronavirus CDPHE15</i>	Bat coronavirus CDPHE15/USA/200	Млекопитающие (человек, летучие мыши, свиньи, собаки, кошки, лошади, мыши) Mammals (human, bats, pigs, dogs, cats, horses, mice)
		<i>Bat coronavirus HKU10</i>	Myotis lucifugus coronavirus Hipposideros bat coronavirus HKU10 Rousettus bat coronavirus HKU10	
	<i>Decacovirus</i>	<i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013</i>	BtMs-AlphaCoV/GS2013 BtRf-AlphaCoV/HuB2013	
		<i>Human coronavirus 229E</i>	Alfa CoV1 HCoV229E-human coronavirus 229E	
	<i>Duvinacovirus</i>	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i>	Lucheng Rn rat coronavirus	
	<i>Luchacovirus</i>	<i>Ferret coronavirus</i>	Ferret enteric coronavirus	
	<i>Minacovirus</i>	<i>Mink coronavirus 1</i>		
	<i>Minunacovirus</i>	<i>Miniopterus bat coronavirus 1</i>	Mi-BatCoV1 (Miniopterus bat coronavirus 1)	
		<i>Miniopterus bat coronavirus HKU8</i>	Miniopterus bat coronavirus HKU8	
	<i>Myotacovirus</i>	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i>	Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013	
	<i>Nyctacovirus</i>	<i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013</i>	Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013	
	<i>Pedacovirus</i>	<i>Porcine epidemic diarrhea virus</i>	PEDV (porcine epidemic diarrhea virus) и др.	
		<i>Scotophilus bat coronavirus 512</i>	Bat coronavirus (BtCoV/512/2005)	
	<i>Rhinacovirus</i>	<i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i>	Bat coronavirus HKU2	
	<i>Setracovirus</i>	<i>Human coronavirus NL63</i>	Human coronavirus 1196/2001/NL	
		<i>NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b</i>	NL63-related bat coronavirus	
<i>Tegacovirus</i>	<i>Alphacoronavirus 1</i>	Canine coronavirus Feline coronavirus Swine enteric coronavirus Transmissible gastroenteritis virus		
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	<i>China Rattus coronavirus HKU24</i>	Rat coronavirus HKU24	Млекопитающие (человек, крупный рогатый скот, верблюды, лошади, свиньи, барсуки, циветты, мыши, летучие мыши) Mammals (human, cattle, camels, horses, pigs, badgers, civets, mice, bats)
		<i>Human coronavirus HKU</i>	Human coronavirus OC 43,	
		<i>Murine coronavirus</i>	Murine coronavirus	
	<i>Hibecovirus</i>	<i>Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013</i>	Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013	
	<i>Merbecovirus</i>	<i>Hedgehog coronavirus 1</i>	Betacoronavirus Erinaceus/VMC/DEU/2012	
		<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i>	MERS-CoV MERS-CoV-related bat Pipistrellus kuhlii Italy 2011, MERS-CoV-related Bat Hypsigo savii Italy 2011, MERS-CoV-related Camelus dromedaries Saudi Arabia 2013 и др.	
		<i>Pipistrellus bat coronavirus HKU5</i>	Bat coronavirus HKU5-1	
	<i>Tylonycteris bat coronavirus HKU4</i>	<i>Tylonycteris bat coronavirus HKU4</i>	Bat coronavirus HKU4-1	
		<i>Rousettus bat coronavirus GCCDC1</i>	Rousettus bat coronavirus	
	<i>Nobecovirus</i>	<i>Rousettus bat coronavirus HKU9</i>	Bat coronavirus HKU9-1	
<i>Sarbecovirus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>	Wuhan seafood market coronavirus 2019-nCoV SARS-related human coronavirus Urbani, SARS-related Rhinolophus bat coronavirus Rp3/2004, SARS-related Rhinolophus bat coronavirus RF1/2007, SARS-related Rhinolophus bat coronavirus Rm1/2005, SARS-related Rhinolophus bat coronavirus HKU3/24/2005, SARS-related palm civet coronavirus SZ/2003, SARS-related Chinese ferret badger coronavirus, CFB/Sz/94/03 и др.		

Продолжение табл. 1 см. на стр. 9

Род Genus	Подрод Subgenus	Вид Species	Вирусы Viruses	Хозяева Hosts
<i>Deltacoronavirus</i>	<i>Andecovirus</i>	<i>Wigeon coronavirus HKU20</i>	Infectious bronchitis virus Beaudette	Птицы Birds
		<i>Buldecovirus</i>	<i>Bulbul coronavirus HKU11</i>	
	<i>Coronavirus HKU15</i>	Porcine coronavirus HKU15		
	<i>Munia coronavirus HKU13</i>	Munia coronavirus HKU13		
	<i>White-eye coronavirus HKU16</i>	White-eye coronavirus HKU16		
	<i>Herdecovirus</i>	<i>Night heron coronavirus HKU19</i>	Night-heron coronavirus HKU19	
	<i>Moordecovirus</i>	<i>Common moorhen coronavirus HKU21</i>	Common-moorhen coronavirus HKU21	
<i>Gammacoronavirus</i>	<i>Cegacovirus</i>	<i>Beluga whale coronavirus SW1</i>	Beluga whale coronavirus SW1	Киты Whales
	<i>Igacovirus</i>	<i>Avian coronavirus</i>	ACoV (avian coronavirus)	Птицы Birds

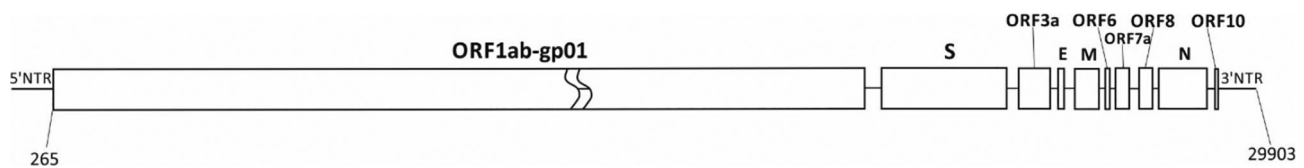


Рис. 1. Структура генома коронавируса 2019-nCoV. Геном представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности. Большую часть генома с 5'-стороны занимают гены 1a и 1b, которые транслируются в виде одного полипротеина (ORF1ab) и кодируют белки репликазного комплекса (РНК-зависимая РНК-полимераза, протеаза, хеликаза, праймаза и др.). Многочисленные гены, расположенные в оставшейся 3'-части генома, кодируют структурные белки вириона (S, E, M, N) и вспомогательные неструктурные белки.

Fig. 1. Genome organization of new 2019-nCoV virus. The genome of the virus is ss(+)RNA. The majority of the genome at the 5' part is occupied by 1a and 1b ORF, which are translated as a single polyprotein (ORF1ab) and encode proteins of the replicase complex (RNA-dependent RNA polymerase, protease, helicase, primase, etc.). The genes located in the 3' part of the genome encode structural proteins of the virion (S, E, M, N) and non-structural auxiliary proteins.

диарея), крупного рогатого скота (диарея, поражение респираторного тракта), лошадей (торовирусная инфекция Берне), собак (энтерит), кошек (инфекционный перитонит), мышей и крыс (инфекционный гепатит, сиалодакриoadенит), птиц (инфекционный бронхит кур) [1–8]. Неклассифицированный коронаподобный вирус Рунде (RNDV) был изолирован в 1977 г. из клещей *Ixodes uriae*, собранных в гнездовых колониях морских птиц на о. Рунде (север Норвегии) [9].

Сезонная коронавирусная инфекция у людей регистрируется в течение года, преимущественно среди детей младшего возраста, с эпидемическим подъёмом зимой и ранней весной. Коронавирусная инфекция ассоциирована с несколькими вирусами (HCoV229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43) рода *Alphacoronavirus* (см. табл. 1) [2]. Среди других возбудителей ОРВИ коронавирусная инфекция составляет до 10% и часто является причиной внутригоспитальных вспышек в детских клиниках. Как правило, сезонные коронавирусы поражают эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, обладая также нейротропностью. Инкубационный период – 2–3 сут; начало острое, с сухим кашлем, першением в горле, лихорадкой, ринитом, иногда с диареей с благоприятным исходом [10, 11].

Тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС, SARS)

Возбудитель ТОРС (вирус SARS-related human coronavirus Urbani – SARS-CoV) относится к роду *Betacoro-*

navirus (см. табл. 1). Заболевание, впервые возникшее в ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун, было описано итальянским врачом С. Urbani, заразившимся и погибшим в процессе лечения пациентов. Прототипный штамм выделенного вируса получил название в его честь [12]. Источником заражения людей, вероятно, стали употребляемые в пищу гималайские цветоты *Paguma larrata* [13], а также енотовидные собаки *Nyctereutes procyonoides*, бирманские хорьковые барсуки *Melogale personata* и др. [1, 14, 15]. Однако дальнейшие исследования показали, что природные очаги вируса SARS-CoV, как и многих других коронавирусов, связаны с представителями отряда рукокрылых (*Chiroptera*), в первую очередь с летучими мышами. От летучих мышей SARS-CoV-подобные вирусы изолировали, в основном от подковоносов *Rhinolophus*, а также от видов, принадлежащих к другим родам, в Азии (прежде всего в Китае), Африке, Австралии, Европе, Америке [1, 2, 14, 16–23]. Популяционный транзит SARS-CoV-подобных коронавирусов происходит от летучих мышей (природные очаги) к мелким млекопитающим, употребляющим их в пищу (экологически связанным с ними) с дальнейшим распространением среди людей, главным образом респираторным путём, реже – алиментарным.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к августу 2003 г. было зарегистрировано 8098 случаев ТОРС с 4–11% летальностью [24]. Наибольшее количество заболевших выявлено в Китайской Народной Республике (КНР), Сингапу-

ре и Канаде. Распространение вируса происходило из Юго-Восточной Азии по международным авиалиниям в связи с коротким инкубационным периодом (2–3 сут) [24–27]. Распространение заболевания происходило в основном в госпитальных условиях. Один больной в среднем заражал трёх-четырёх контактных лиц [28]. 60% всех летальных случаев пришлось на медицинских работников. При тяжёлых формах с пневмонией развивается диффузное поражение альвеол за счёт нарушения целостности их стенок, повышения проницаемости капиллярной мембраны с последующим отёком лёгких, развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз [26, 29, 30]. В основе патогенеза острого повреждения лёгких лежит пропотевание плазмы и форменных элементов крови в альвеолы и интерстиций лёгких.

Начало болезни острое: озноб, температура тела 38–39 °С, головная боль, слабость, мышечные боли, кашель, боли в горле, ринит [29]. На 3-й – 7-й день болезни развивается респираторная фаза с признаками поражения нижних дыхательных путей, с усилением кашля, появлением одышки, чувства нехватки воздуха. При аускультации на фоне ослабленного дыхания прослушиваются влажные хрипы. Нарастают гипоксия и гипоксемия. На рентгенограмме выявляются мультифокальные, имеющие тенденцию к сливной инфильтраты. В $\frac{1}{3}$ случаев появляются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея. В 10% случаев развивается синдром острого повреждения лёгких с сухим кашлем, одышкой, тахипноэ и тахикардией, высокой температурой, снижением артериального давления, угнетённым дыханием, сменой алкалоза на ацидоз, нарастанием отёка лёгких, острой дыхательной недостаточностью с неблагоприятным исходом. Хотя специфических противовирусных препаратов в настоящее время не разработано, в нескольких исследованиях показано, что коронавирусы чувствительны к высоким дозам интерферона (препараты Вэллферон, Бетаферон, интерферон альфа-2b и др.) и рибавирина [31, 32].

Ближневосточный респираторный синдром (БВРС, MERS-CoV)

Первые случаи заболевания БВРС у людей были зарегистрированы в восточной части Саудовской Аравии в сентябре 2012 г. Завозные случаи выявлены в других странах Ближнего Востока (Иордания, Катар, Объединённые Арабские Эмираты), в Северной Африке (Тунис), в Европе (Франция, Германия, Великобритания, Италия) и в Америке (США, Канада) [33]. Эпизодические случаи отмечены и в Саудовской Аравии. На декабрь 2019 г. подтверждены 2484 случая, из которых 857 (34,5%) закончились летальным исходом.

Заражение происходит через продукты жизнедеятельности летучих мышей, являющихся природным резервуаром вируса, а также, возможно, через промежуточных хозяев – верблюдов [34, 35]. Среди людей установлена прямая передача, особенно медицин-

ским работникам, тесно контактирующим с больными. Клиническая картина при БВРС принципиально не отличается от ТОРС. Возбудитель БВРС (вирус MERS-CoV) также относится к роду *Betacoronavirus*, подроду *Merbecovirus* (см. табл. 1).

Следует иметь в виду, что ряд видов отряда рукокрылых (*Chiroptera*), подобно птицам, осуществляют ежегодные сезонные миграции, зимую в том числе в пределах ареала природных очагов вируса БВРС [36]. Таким образом, вирус, помимо экспорта с инфицированными людьми, может попасть на территорию РФ и с летучими мышами. Не случайно все эпидемические вспышки возникали осенью, в период миграции летучих мышей. Такая же ситуация характерна для вспышек новых вариантов гриппа птиц, которые происходят во время или после массовой миграции, когда наблюдаются высокая концентрация животных в местах зимовок и перемешивание популяций.

Новый коронавирус 2019-nCoV (COVID-19)

Вспышка заболевания зарегистрирована в декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, КНР) [37], хотя первые случаи были зафиксированы ещё в ноябре 2019 г. Вспышка имеет тенденцию к распространению на другие 30 городов КНР, включая Пекин и Шанхай [38]. Инфицированные пациенты выявлены не менее чем в 40 странах Азии, Америки, Европы и Австралии; в Российской Федерации выявлены два случая. В КНР и ряде других стран к 01.03.2020 зарегистрировано более 80 тыс. случаев с 2,0% летальностью. В Ухане и ещё в 17 городах объявлен карантин, туда направлено дополнительно порядка 4000 медицинского персонала, включая 450 военных врачей, за 2 нед построены две современные боксированные больницы, каждая на 1000 коек. В КНР предприняты быстрые и жёсткие меры, направленные на ограничение распространения инфекции и минимизацию последствий. Между тем Минсельхоз КНР объявил о новой вспышке гриппа А (H5N1) среди домашних птиц в провинции Хунань, пограничной с Хубэй (случаев заболевания людей пока не выявлено). ВОЗ на 30.01.2020 объявила чрезвычайную медицинскую ситуацию на международном уровне.

Первичным источником инфекции на первом этапе исследований считали морепродукты на пищевом рынке, где продают много других продуктов животного происхождения, в частности змей (вторая гипотеза о первичном источнике). Однако, как показывает анализ данных по филогенетике выделенных штаммов, первичным природным резервуаром, подобно вирусам SARS-CoV и MERS-CoV, являются тяготеющие к жилью человека виды летучих мышей (рис. 2). Основное значение имеют подковоносы (*Rhinolophidae*, *Rhinolophus*), в том числе большой подковонос *R. ferrumequinum* (Schreber, 1775). Ареал большого подковоноса включает Европу, Крым, Кавказ, Среднюю Азию, Северную Африку, Северную Индию, Китай, Корею и Японию [36]. В Российской Федерации он распространён вплоть до 44°с.ш., образует колонии до 500 особей, обычно с трёхцветной ночницей

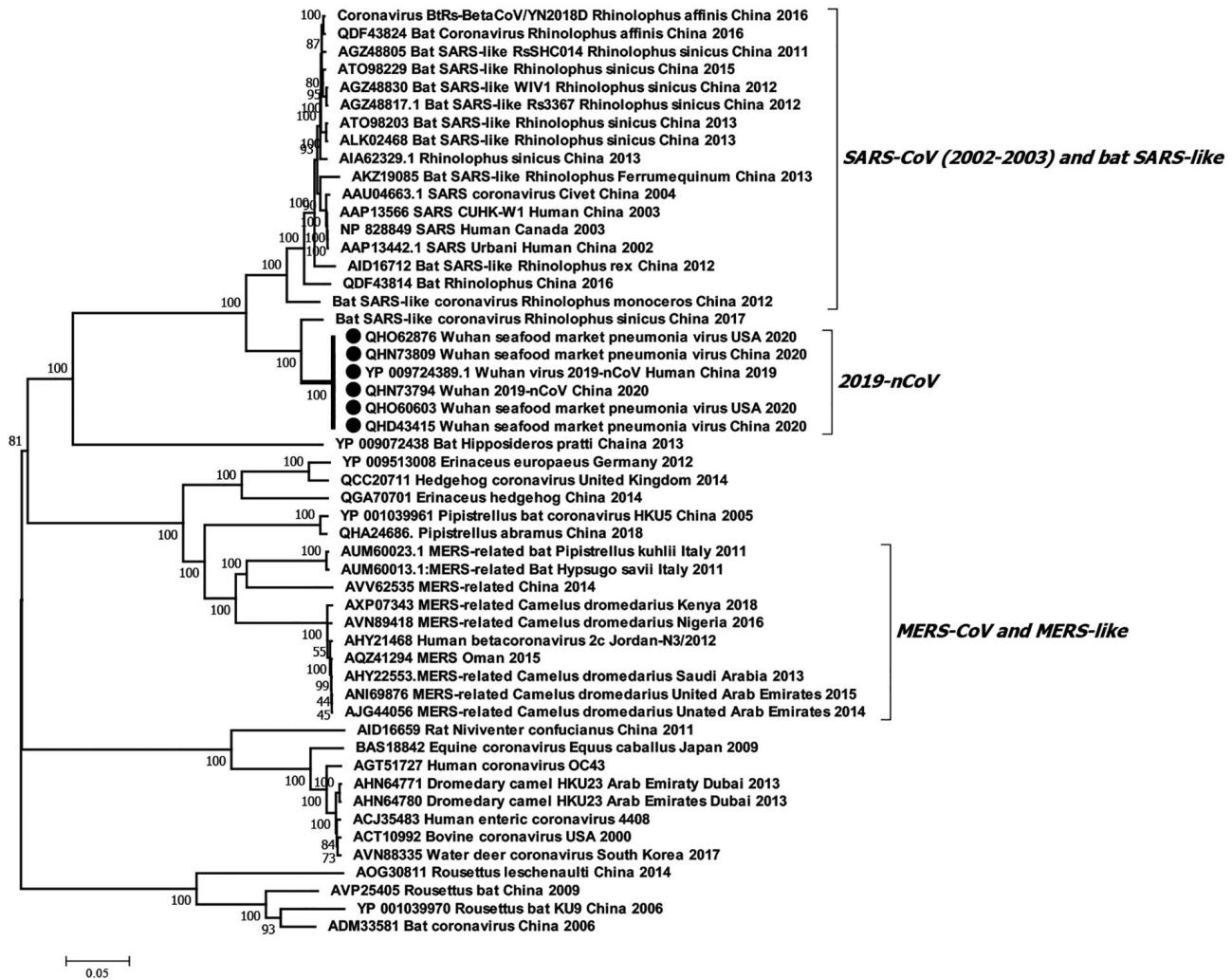


Рис. 2. Филогенетическая структура рода *Betacoronavirus* (*Coronaviridae: Nidovirales*) с указанием положения нового коронавируса 2019-nCoV.

Fig. 2. Phylogenetic tree of the *Betacoronavirus* genus. The strains of new coronavirus 2019-nCoV are marked with dots.

(*Myotis emarginatus*, E. Geoffroy, 1806), тяготеет к жилию человека, совершает сезонные миграции. В местах зимовок скапливается до 500 особей, половину из них составляет молодняк, не имеющий иммунитета к инфекциям. Вирусы выделены от летучих мышей в 2011 г. (1), в 2012 г. (4), в 2013 г. (4), в 2015 г. (1), в 2016 г. (2) и в 2017 г. (1). Это значит, что вирус продолжал циркулировать в КНР среди летучих мышей, главным образом среди видов рода *Rhinolophus* в межэпидемический период при отсутствии заболеваемости среди людей. В 2006–2014 гг. в КНР изолировали три штамма *Betacoronavirus* от летучих мышей рода *Rousettus* (см. рис. 2).

Европейское региональное бюро ВОЗ разработало ряд документов для обеспечения готовности стран региона к противодействию новой опасности в случае дальнейшего распространения вируса. Подготовлены оценка экспресс-рисков по состоянию на 22.01.2020; рекомендации по определению случаев заболевания для эпидемиологического надзора [39], клиническо-

му ведению тяжёлых больных, стандартному набору документации и медицинских изделий для противодействия болезни [40, 41]; руководство по снижению риска передачи инфекции от животных к человеку на рынках живых животных [39], по диагностическим процедурам [40–43]. Использование лабораторных методов (ОТ-ПЦР в реальном времени) абсолютно необходимо, поскольку выявлены случаи инapparантного течения болезни [44].

В Российской Федерации на 4-й неделе 2020 г. (с 20 по 26 января) активно циркулировали вирусы гриппа А (H1N1)pdm09, H3N2 и В с единичными летальными исходами, а также другие возбудители ОРВИ: респираторно-синцициальный вирус, риновирусы, аденовирусы, вирус парагриппа, бокавирусы, метапневмовирусная и микоплазменная инфекции. Выявлены единичные находки сезонного представителя коронавирусов (*Alphacoronavirus*) (данные Центра экологии и эпидемиологии гриппа Национального центра по гриппу, сотрудничающего с ВОЗ, Ин-

Таблица 2. ПЦР-диагностика в базовых лабораториях с 1 ноября 2019 г. по 31 января 2020 г.
Table 2. PCR-diagnostic of influenza and ARVI in Collaborative Centers (01.11.2019-31.01.2020)

Регион Region	Федеральный округ Federal district	Сотрудничающий центр Collaborative Center	Грипп Influenza			всего положительных (total positive)	обследовано (investigated)	корона-вирусы* (Alpha-coronaviruses)	парагрипп (parainfl.)	адено-вирусы (Adeno, HAdV)	Острые респираторные вирусные инфекции ARVI					всего положительных (total positive)
			A	H1N1 Pdm2009	H3N2						B	респираторно-синцитиальный вирус (Resp. Syn., HRSV)	риновирусы (Rhino, HRV)	бока-вирусы (Boca, HBoV)	метапневмо-вирусы (meta-pneumo, HMPV)	
Европейская часть РФ European part	Северо-Западный Northwestern	Великий Новгород Viliky Novgorod	299	2	-	3	5	86	-	-	-	5	-	-	-	5
		Центральный Central	469	10	113	4	127	254	3	1	2	6	9	5	-	26
	Центральный Central	Липецк Lipetsk	773	-	3	-	3	773	-	17	19	3	8	10	-	57
		Владимир Vladimir	303	-	7	1	19	27	138	10	4	-	12	7	-	33
	Приволжский Volga	Ярославль Yaroslavl	285	-	7	2	8	17	250	9	23	31	20	16	-	105
		Пенза Penza	271	-	41	-	7	48	114	-	1	1	11	-	-	18
	Уральский Ural	Чебоксары Cheboksary	374	-	17	-	16	33	0	-	-	-	-	-	-	0
		Оренбург Orenburg	1181	15	100	-	28	143	1181	13	4	45	76	13	4	180
Сибирь Siberia	Западно-Сибирский Siberian	Томск Tomsk	174	-	3	-	6	9	180	19	10	11	29	6	3	94
		Дальневосточный Far Eastern	1420	-	24	39	363	426	1420	21	11	13	69	3	22	140
Итого: Total:	из числа обследованных, абс из числа положительных, % Positive, %	Биробиджан Birobidzhan	614	-	5	6	3	14	614	55	5	6	94	26	11	200
		итого: Total investigated	6163	25	322	52	583	982	4872	145	79	121	334	86	40	864
			2,5	32,8	5,3	59,4	100	6,8	16,8	9,1	14,0	38,7	10,0	4,6	100	

Примечание. *все случаи коронавирусной инфекции связаны с сезонными вирусами рода *Alphacoronavirus*.
Note. * All cases of coronavirus infection are associated with seasonal viruses of the genus *Alphacoronavirus*.

Таблица 3. Сравнительные показатели заболеваемости и смертности людей от зоонозных вирусов, принадлежащих семействам *Coronaviridae* (*Betacoronavirus*) и *Orthomyxoviridae* (*Influenza A virus*), в 2002–2019 гг.**Table 3.** Morbidity and mortality of humans associated with zoonotic viruses (*Coronaviridae* (*Betacoronavirus*), and *Orthomyxoviridae* (*Influenza A virus*)) in 2002–2019

Семейство Family	Род Genus	Подрод Subgenus	Вирус Virus	Период, годы Period	Число заболевших Number of infected	Летальность, % Mortality, %	Район возникно- вения Place of origin	Природный резервуар Natural source
<i>Coronaviri- dae</i>	<i>Betacorona- virus</i>	<i>Merbeco- virus</i>	MERS-CoV	2012–2019	2,5 тыс. 2,5 ths	35	Саудовская Аравия + 26 стран Saudi Arabia + 26 countries	Летучие мыши (<i>Pip- istrellus</i> и др.) Bats (<i>Pipistrellus</i> and other)
			SARS-relat- ed CoV	2002–2003	8,5 тыс. 8,5 ths	11	КНР + 20 стран PRC + 20 coun- tries	Летучие мыши (<i>Rhino- lophus</i> и др.) Bats (<i>Rhinolophus</i> and other)
		COVID-19	2019–...	Более 90 тыс. More than 90 ths	3	КНР+ 70 стран PRC + 70 coun- tries	Летучие мыши Bats (<i>Rhinolophus</i> and other)	
<i>Orthomyxo- viridae</i>	<i>Influenza virus A</i>		H5N1	2003–2019	861	53	КНР + 17 стран PRC + 17 coun- tries	Птицы (водного комплекса) Water complex birds
			H5N6	2014–2019	24	29	КНР PRC	Птицы Birds
			H7N9	2013–2019	1568	39	КНР PRC	Птицы (водного ком- плекса) Water complex birds
			H9N2	2015–2019	28	0	КНР PRC	Птицы (водного ком- плекса) Water complex birds

ститут вирусологии им. Д.И. Ивановского, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (ЦЭЭГ)) (табл. 2).

Блестящая работа китайских вирусологов в кратчайшие сроки обеспечила изоляцию возбудителя и его молекулярно-генетическую характеристику после секвенирования полного генома (MN908947.3). Свободный доступ к этим результатам позволил немедленно разработать диагностические тест-системы, на основе ОТ-ПЦР в режиме реального времени. К концу января 2020 г. эти тест-системы, разработанные в вирусологическом центре «Вектор» Роспотребнадзора, уже широко использовались для скрининга подозрительных на 2019-nCoV больных. На конец января 2020 г. в Российской Федерации выявлено по одному заболевшему в Забайкалье и в Тюменской области. Решением Президента РФ В.В. Путина создан штаб по профилактике завоза 2019-CoV в Россию во главе с вице-премьером Т.А. Голиковой. В него вошли руководитель Роспотребнадзора, главный государственный санитарный врач РФ А.Ю. Попова, министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко и др. Утверждены временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Анализ филогенетических данных позволил отнести новый вирус 2019-nCoV к роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* в группу SARS-related human coronavirus, куда входят и многочисленные штаммы, изолированные от летучих мышей (SARS related *Rhinolophus bat coronavirus* RF1 и др.) (см. табл. 1, рис. 2).

Обсуждение

Анализ данных по филогенетике возбудителей ТОРС (SARS), БВРС (MERS) и COVID-19 позволяет расценивать возникшую в декабре 2019 г. в Ухане коронавирусную инфекцию как вариант ТОРС со сравнимыми показателями вирулентности, развития эпидемической ситуации и особенностями клинических проявлений. Генетическая близость вируса COVID-19 с SARS-подобными вирусами летучих мышей (SARS-related human coronavirus и SARS-related *Rhinolophus bat coronavirus* RF1), изолированными от нескольких видов рода *Rhinolophus*, позволяет предположить их основную роль в сохранении вирусных популяций в природных очагах. Другие позвоночные, имеющие непосредственные экологические связи с летучими мышами (циветты, змеи и др., поедающие летучих мышей), служат в качестве промежуточных хозяев. В случае их использования в пищевых целях они могут стать источниками заражения людей.

С представителями отряда рукокрылых (*Chiroptera*; подотряд летучих мышей *Microchiroptera*) тесно связаны коронавирусы рода *Betacoronavirus* (SARS-CoV, COVID-19 из подрода *Sarbecovirus*, MERS-CoV из подрода *Merbecovirus*), а также ряд представителей рода *Alphacoronavirus* (подрода *Colacovirus*, *Dacacovirus*, *Minunacovirus*, *Myotacovirus*, *Nyctacovirus*, *Rhinacovirus*) (см. табл. 1). Наряду с отсутствием острых клинических проявлений инфекции это свидетельствует о древних (возможно, с эпох палеоцена –

эоцена, 60–70 млн лет назад) тесных экологических связей летучих мышей и вирусов подсемейства *Orthocoronavirinae*. Такая связь установлена с нетопырями (*Pipistrellus*) у MERS-related вирусов (*Merbecovirus*), а у SARS-related и COVID-19 – с подковоносами (*Rhinolophidae*, *Rhinolophus*).

Принятые в Российской Федерации меры по профилактике завоза вируса, безусловно, важны. Вместе с тем они не могут полностью предотвратить случаи заноса вируса инфицированными людьми, во время инкубационного периода, или имеющими стёртые и иннапаратные формы заболевания. Задача осложняется и тем, что события разворачиваются на фоне сезонной эпидемии гриппа с одновременной циркуляцией вирусов гриппа А (H1N1)pdm09, H3N2) и В, вызывающих в том числе и тяжёлые формы заболевания с летальным исходом, а также 8 других респираторных вирусов, включая сезонный коронавирус (*Alphacoronavirus*) (см. табл. 2).

В 2002–2019 гг. в мире зарегистрировано по крайней мере 7 эпидемических ситуаций (в основном в КНР), связанных с зоонозными коронавирусами (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*) и вирусами гриппа (*Orthomyxoviridae*, *Influenza A virus*). Число заболевших превысило 100 тыс., летальность варьировала от 2 до 50% (табл. 3), отмечена угроза возникновения пандемий [45]. Очевидно, что подобные ситуации будут возникать и в обозримом будущем [46–49]. Это требует объединения международных действий для комплексной разработки специалистами (эпидемиологами, экологами, вирусологами, клиницистами, организаторами здравоохранения) планов в целях минимизации последствий возникновения новых и вновь возвращающихся (emerging-reemerging) инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3-10, 12-24, 27-31, 33-35, 37-45, 48, 49 см. REFERENCES)

- de Groot R.J., Baker S.C., Baric R., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., et al. Family Coronaviridae. In: King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London: Elsevier; 2012: 806-28.
- L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu. Coronavirusy (Coronaviridae). In: L'vov D.K., ed. *Virology Guide. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013: 211-8. (in Russian)
- Perlman S., Gallagher T., Snijder E.J. *Nidoviruses*. Washington: ASM press; 2008.
- Woo P.C., Lau S.K., Huang Y., Yuen K.Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2009; 234(10): 1117-27. DOI: <http://doi.org/10.3181/0903-MR-94>
- Cowley J.A., Dimmock C.M., Spann K.M., Walker P.J. Gill-associated virus of *Penaeus monodon* prawns: an invertebrate virus with ORF1a and ORF1b genes related to arteri- and coronaviruses. *J. Gen. Virol.* 2000; 81(Pt. 6): 1473-84. DOI: <http://doi.org/10.1099/0022-1317-81-6-1473>
- Decaro N., Buonavoglia C. An update on canine coronaviruses: viral evolution and pathobiology. *Vet. Microbiol.* 2008; 132(3-4): 221-34. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.06.007>
- Cavanagh D. Coronaviruses in poultry and other birds. *Avian Pathol.* 2005; 34(6): 439-48. DOI: <http://doi.org/10.1080/03079450500367682>
- Chu D.K., Leung C.Y., Gilbert M., Joyner P.H., Ng E.M., Tse T.M., et al. Avian coronavirus in wild aquatic birds. *J. Virol.* 2011; 85(23): 12815-20. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.05838-11>
- Traavik T., Mehl R., Kjeldsberg E. "Runde" viurs, a coronavirus-like agent associated with seabirds and ticks. *Arch. Virol.* 1977; 55(1-2): 25-38. DOI: <http://doi.org/10.1007/bf01314476>
- Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J., Legrand-Quillien M.C., Picard B., Payan C., et al. Outbreaks of human coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167(12): 1427-34. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00431-008-0687-0>
- Kolobukhina L.V., L'vov D.K. Koronavirusnaya infektsiya, tyazhelyy ostryy respiratornyy sindrom. In: L'vov D.K., ed. *Virology Guide. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013: 588-92. (in Russian)
- Xu J., Hu J., Wang J., Han Y., Hu Y., Wen J., et al. Genome organization of the SARS-CoV. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2003; 1(3): 226-35. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1672-0229\(03\)01028-3](http://doi.org/10.1016/s1672-0229(03)01028-3)
- Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676-9. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1118391>
- Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., Lau C.C., Tsang A.K., Lau J.H., et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012; 86(7): 3995-4008. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
- Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L., et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003; 302(5643): 276-8. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1087139>
- Annan A., Baldwin H.J., Corman V.M., Klose S.M., Owusu M., Nkrumah E.E., et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(3): 456-9. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1903.121503>
- Balboni A., Battilani M., Prosperi S. The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus. *New Microbiol.* 2012; 35(1): 1-16.
- Wang L.F., Shi Z., Zhang S., Field H., Daszak P., Eaton B.T. Review of bats and SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(12): 1834-40. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1212.060401>

19. Dominguez S.R., O'Shea T.J., Oko L.M., Holmes K.V. Detection of group 1 coronaviruses in bats in North America. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(9): 1295-300.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1309.070491>
20. Gloza-Rausch F., Ipsen A., Seebens A., Gottsche M., Panning M., Drexler J.F., et al. Detection and prevalence patterns of group I coronaviruses in bats, northern Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(4): 626-31.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1404.071439>
21. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S., Huang Y., Tsoi H.W., Wong B.H., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(39): 14040-5.
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
22. Tong S., Conrardy C., Ruone S., Kuzmin I.V., Guo X., Tao Y., et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(3): 482-5.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1503.081013>
23. Zhou P., Li H., Wang H., Wang L.F., Shi Z. Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus ORF3b homologues display different interferon antagonist activities. *J. Gen. Virol.* 2012; 93(Pt. 2): 275-81.
DOI: <http://doi.org/10.1099/vir.0.033589-0>
24. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003. Available at: https://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/
25. Pokrovskiy V.I., Maleev V.V., Kisilev O.I. *Coronavirus SARS is the Causative Agent of SARS. Temporary Guidelines [Koronavirus SARS – vozбудitel' atipichnoy pnevmonii. Vremenyie metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2003. (in Russian)
26. Chuchalin A.G. Syndrome of acute lung injury. *RMZh.* 2006; 14(22): 1582. (in Russian)
27. Riley S., Fraser C., Donnelly C.A., Ghani A.C., Abu-Raddad L.J., Hedley A.J., et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science.* 2003; 300(5627): 1961-6.
DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1086478>
28. Lipsitch M., Cohen T., Cooper B., Robins J.M., Ma S., James L., et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003; 300(5627): 1966-70.
DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1086616>
29. Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T., Chen Y.C., Wang J.L., Yu C.J., et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(5): 818-24.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1005.030640>
30. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(20): 1967-76.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
31. Tan E.L., Ooi E.E., Lin C.Y., Tan H.C., Ling A.E., Lim B., et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(4): 581-6.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1004.030458>
32. Deryabin P.G., Zarubaev V.V. Regarding the Coronavirus infection and prospects for prevention and treatment by recombinant human interferon alpha-2b medications. *Infektsionnye bolezni.* 2014; 12(3): 32-4. (in Russian)
33. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* 2013; 87(14): 7790-2.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01244-13>
34. Reusken C.B., Haagmans B.L., Muller M.A., Gutierrez C., Godeke G.J., Meyer B., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(10): 859-66.
DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70164-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70164-6)
35. Perera R.A., Wang P., Gomaa M.R., El-Shesheny R., Kandeil A., Bagato O., et al. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(36): pii20574.
DOI: <http://doi.org/10.2807/1560-7917.es2013.18.36.20574>
36. Strelkov P.P. Otryad Chiroptera, Blumenbach, 1779 – Rukokrylye. In: Gromov I.M., Baranova G.I., eds. *Catalog of Mammals of the USSR. Pliocene – the Present.* Leningrad: Nauka; 1981: 31-53. (in Russian)
37. Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV). Available at: [https://www.who.int/internal-publications-detail/surveillance-case-definitions-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(ncov\)](https://www.who.int/internal-publications-detail/surveillance-case-definitions-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(ncov))
38. Disease commodity package – Novel Coronavirus (nCoV). Available at: [https://www.who.int/publications-detail/disease-commodity-package--novel-coronavirus-\(ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/disease-commodity-package--novel-coronavirus-(ncov))
39. WHO recommendations to reduce risk of transmission of emerging pathogens from animals to humans in live animal markets. Available at: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/who-recommendations-to-reduce-risk-of-transmission-of-emerging-pathogens-from-animals-to-humans-in-live-animal-markets>
40. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
41. European surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>
42. European Virus Archive – GLOBAL. Available at: <https://www.european-virus-archive.com/>
43. Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RTPCR. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d-99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn=d381fc88_2
44. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports (WHO). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
45. WHO, Western Pacific Region. Avian Influenza Weekly Update 2019. Available at: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14328>
46. L'vov D.K. Influenza and other new and recurring infections of Northern Eurasia: global implications. In: *Federal Health Directory of Russia. Volume 11 [Federal'nyy spravochnik zdravoohraneniya Rossii. Tom 11]*. Moscow; 2010: 209-19. (in Russian)
47. L'vov D.K., Borisevich S.V., Al'khovskiy S.V., Burtseva E.I. Actual approaches to the analysis of viral genomes for biosafety. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019; 8(2): 96-101.
DOI: <http://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012> (in Russian)
48. L'vov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology.* London: Academic Press, Elsevier; 2015.
49. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report - 40 (29 February 2020).