



КОМИСАРЕНКО
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 робочої групи НАН України з проблем (наслідків) поширення коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні

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

У статті наведено широкий і ґрунтовний аналіз поточної ситуації щодо пандемії COVID-19. Розглянуто питання походження та будови вірусу SARS-CoV-2, шляхів інфікування, особливостей перебігу захворювання, діагностики COVID-19, застосування фармацевтичних препаратів для лікування хвороби, формування імунітету проти SARS-CoV-2, створення вакцин та ефективності протиепідемічних карантинних заходів. Обговорено використання математичних моделей епідемічного процесу та перспектив виходу з карантину.

Вірус — це просто погані новини,
загорнуті у протейнову оболонку.

*Пітер Медавар,
лауреат Нобелівської премії 1960 р.*

Витрати на здоров'я людей —
це найкращі інвестиції.

Давно відома аксіома

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 цивет¹, що стали переносником вірусу від кажанів до людей. Усього протягом 2002–2004 рр. було зареєстровано 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 верблужий 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 здобуло назву *коронавірусна хвороба 2019 року — COVID-19* (Coronavirus disease 2019). Його збудником є коронавірус SARS-CoV-2. За пів року від моменту появи перших випадків інфікування SARS-CoV-2 вірус поширився у 188 країнах,

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.

інфікувавши понад 12 млн людей і спричинивши більш як 500 тис. 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 (на початок липня 2020 р.) було зареєстровано понад 52 тис. випадків зараження, з яких близько 1500 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 діагностиків і вакцин для боротьби з пандемією COVID-19.

Однак на сьогодні багато питань залишаються не вирішеними: 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 кодує найбільш імуногенні епітопи вірусу, які можуть увійти до складу вакцин, тощо.

Походження і будова вірусу SARS-CoV-2. Коронавіруси² вперше було виділено від курей у 1937 р. [8], а коронавірус людини вперше одержали з культури в'їчастого епітелію трахеї людського зародка у 1965 р. [9]. До 2003 р. було відомо 10 видів коронавірусів, серед яких 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 розпоча-

² Порядок *Nidovirales*, сімейство *Coronaviridae*, підсімейство *Orthocoronavirinae*.

ли 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 і/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 шляхів³ [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 летальними для людей (SARS-CoV-1, MERS-CoV і SARS-CoV-2).

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

За офіційними даними КНР, захворювання на COVID-19 було виявлено 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]. Виявилось, що є три типи вірусу: А, В і С, кожний наступний з яких походить від попереднього. Тип А 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 А було виявлено (7 з 11 ізолятів) у провінції Гуандун, розташованій у 500 милях від Уханя, однак у самому Ухані переважав вірус типу В. Коронавірус типу С 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 вересня 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 В.

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 панголіна (*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 еволю-

ція?», в якій стисло нагадати про еволюцію стосунків кажанів з різними вірусами, зокрема з коронавірусами [22]. 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 Ebola та ін. Кажани є одними з найчисленніших ссавців на Землі, їх налічується понад 1400 видів і вони становлять другу за різноманітністю групу ссавців [22]. 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 проти-вірусних 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. 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].

Усередині нуклеокапсиду є позитивний ланцюг поліаденильованої РНК довжиною приблизно 30 тис. нуклеотидів, що містить генетичну інформацію (описано 5 генів [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 коронавірусом [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 C-кінця прилягає трансмембранний «якір» та короткий C-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-пере-

творювальним енізимом 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 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 сериною протеазою з маловідомою біологічною функцією. При інфікуванні протеаза TMPRSS2, або фурін, 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 оболон-

ки 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 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 ангиогенезі, 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 взаємодіє з рецептором ACE2 на клітинах. Тому, з одного боку, такі мутації є менш небезпечними для людини, а з іншого — ставлять під сумнів ефективність створених 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 [36]. 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%. 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.

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, T7-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 проти-епідемічні 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.

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].

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, саме ця відмінність стала причиною значно більшого поширення коронавірусу під час нинішньої пандемії, викликаного 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 інфікова-

них 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.

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) під час розмови, співу та дихання. Досліджу-

ючи 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].

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. Ми пропонували керівництву апарату РНБО України прийняти рішення про встановлення озонаторів у громадському транспорті (вагонах метро, електричок, автобусах тощо) з огляду на те, що озон ефективно зне-

шкоджує віруси у повітрі та на поверхнях. На жаль, поки цю пропозицію не прийнято.

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 невинуватої 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 забезпечити тих, хто поруч, а також знезара-

ження 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 цитокинового «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 8 липня 2020 р. 4,6% (544 996/11 865 335), 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. Жіночий гормон естроген є стимулятором імунітету на відміну від чоловічого гормону — тестостерону, що гальмує імунний захист [62]. Напевне, поєднання всіх перелічених чинників і є причиною вищого ризику для чоловіків.

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].

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]. 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. 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. [68].

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].

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.

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 спри-

чинює 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]. Незважаючи на те, що вірус SARS-CoV-2 вважають переважно респіраторним захворюванням, він може завдати шкоди ниркам, печінці, серцю та й загалом — майже кожній системі органів.

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]. Нещодавно з'явилося 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].

Учені припускають, що різноманітні ураження при COVID-19 можна пояснити трьох-етапним 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].

Отже, в основі патогенезу COVID-19 лежить ураження клітин організму людини внаслідок двох 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 ураженню 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 взаємо-

діють 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 нейтралізуювальних 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 загальноприйнятні. Перша група тестів спрямована на пряме визначення РНК вірусу (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 пацієнта від кількох місяців до багатьох років.

ПЛР-тести для виявлення вірусу. На початку пандемії ВОЗ 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.

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 747 діагностичних засобів, з яких приблизно по 350 розробок становлять тести на основі імуноензимного аналізу і ПЛР-тести для виявлення РНК вірусу (і цей список постійно поповнюється).

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

Більшість доступних діагностичних засобів для виявлення генетичного матеріалу вірусу SARS-CoV-2 — це набори для гRT-PCR. Незважаючи на те, що одночасне виявлення кількох цільових послідовностей РНК коронавірусу за допомогою мультиплексної гRT-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)? Слід зазначити, що випадків зараження від таких пацієнтів не було зафіксовано. На сьогодні вважають, що принаймні 2–3 негативні результати ПЛР-тесту поспіль можуть свідчити про одужання пацієнта. При цьому 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].

Серологічні тести для виявлення протівірусних 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-й 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» вироб-

ництва 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 «НБК «Діа-профмед» розробили імуноензимний діагностичум 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 моноклональних антитіл, що розпізнають нуклеокапсидні протеїни N вірусів SARS-CoV-2, SARS-CoV поодиноці, 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 РОС- (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 Serheid була першою у США, яка отримала дозвіл від FDA на використання РОС-тестів. Розроблений нею тест на SARS-CoV-2 виконується на автоматизованих апаратах компанії GeneXpert Systems без надсилання зразків (назофарингеальних 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].

Нещодавно FDA надало дозвіл на РОС-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 РОС-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].

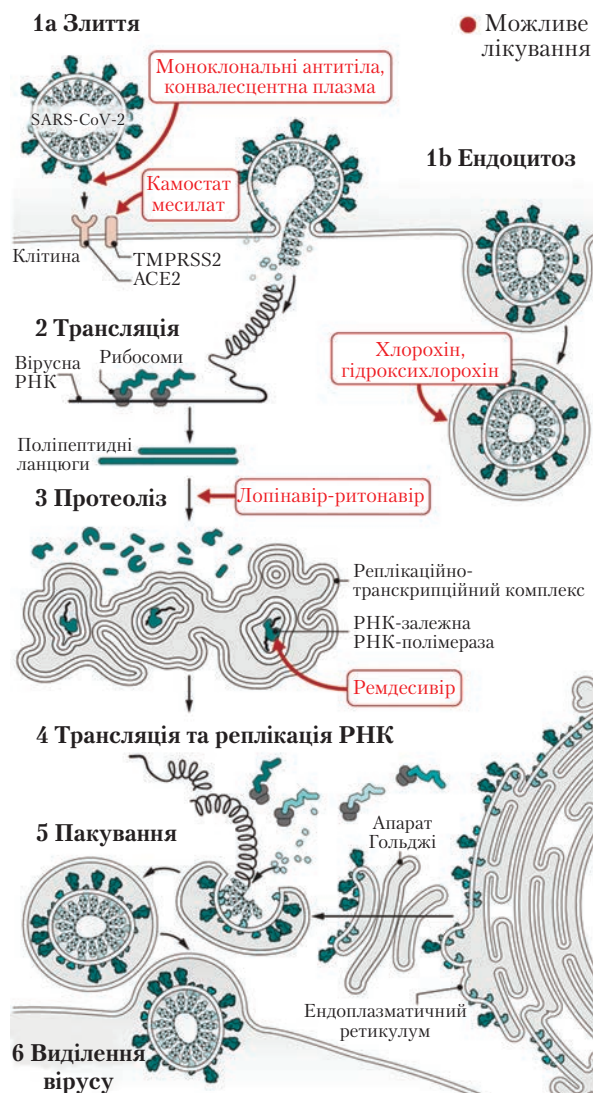


Рис. 1. Експериментальні стратегії лікування, за допомогою яких намагаються впливати на різні етапи циклу реплікації коронавірусу (взято зі статті [104])

Є відомості про розроблення ПОС-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 діагностичного з тривалістю аналізу 45 хв (разом з етапом виділення РНК). Цей діагностичний використовує зворотну транскрипцію вірусної РНК і спрощену методику ампліфікації нуклеїнових кислот (loop-mediated 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 IbaCas12a, що руйнує сусідні незв'язані ділянки одноланцюгової ДНК, після чого флуоресцентні молекули-репортери підтверджують наявність вірусної РНК [102].

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 ВОЗ 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 протівірусних), 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. 1). 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 нейтралізуючі 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).

Розроблення таких «таргетних» антитіл розпочалося відразу після публікації структу-

ри 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 розроблення 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 планується 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 планує розпочати клінічні випробування цього літа і Університет Вандербілта (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. починає 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 отримують 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 лікування 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 (ТАСО), 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 реконвалесцентної 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 нейтралізуювальних 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].

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 компа-

нія 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. розпочинає 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 нейтралізувати різні види коронавірусів, оскільки ідею створення універсальної вакцини проти коронавірусів варто все ж таки розглянути в найближчому майбутньому через високу ймовірність виникнення нових коронавірусних пандемій.

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 університеті (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 рН 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 протівірусної 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 *Ремдесивір* (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 Ремдесивіром, що дозволило краще зрозуміти механізм припинення ним елонгації вірусної РНК [133]. Інгібіторну дію Ремдесивіру на RNAdRNAp підтверджено *in vitro* для SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2 [134].

Було проведено кілька масштабних клінічних випробувань Ремдесивіру 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 Ремдесивір, 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 Ремдесивіру 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 Ремдесивіру для лікування COVID-19 в США [138], а згодом відповідні дозволи Ремдесивір 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 розпочне 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 Ремедезивіру, 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].

Іншим імовірним препаратом для лікування COVID-19, що привернув увагу вчених, став *Лопінавір-Ритонавір* (LPV/r) — комбінований протівірусний 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 протівірусною актив-

ністю, 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 пропускну 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*, 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].

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 пропонують використовувати такі імуносупресивні препа-

рати, 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 артрити, 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]. Препарат Актемра виробництва Roche (Швейцарія) також перебуває на останньому етапі кількох клінічних випробувань (у тому числі в комбінації з Ремдесивіром), однак попередні результати, отримані в Італії, не продемонстрували достатньої ефективності цього препарату при лікуванні COVID-19 [155].

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 про-

токолів лікування COVID-19 у багатьох країнах, зокрема й в Україні [157].

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 колонієстимулювального 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 виявилось 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 НСПЗ здатні погіршувати симптоми COVID-19 [161].

Оскільки процеси гіперкоагуляції і тромбоутворення відіграють важливу роль у патогенезі COVID-19, для лікування цього за-

хворювання 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 (LEAPS), яка сприяла розвитку протизапальної імуномодулюючої відповіді та завдяки пептидам з протеїну NP SARS-CoV-2 стимулювала CD8 T-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 T-клітин, які виявили високу ефективність при лікуванні раку, артриту та гепатиту В [167].

Несподівано перспективним може виявитися препарат Фамотидин проти печії, який є дешевим і широко доступним (зокрема, в Україні його виробляють кілька фармацевтичних

компаній) [168]. Препарат, який є інгібітором однієї з протеаз, важливої для реплікації вірусу, наразі проходить клінічні випробування в штаті Нью-Йорк на 1200 особах.

Іншими кандидатами на роль ліків від COVID-19, що беруть участь у випробуваннях, є вазодилататори, ліпоева 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 протималарійною активністю: артемізинін, що міститься у полину однорічному (*Artemisia annua*), та його синтетична похідна — артезунат [171] тощо.

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.

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 *geruposing*, 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 попереджа-

ють, 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 мультиорганичних 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 (протівірусним), 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 протівірусних (специфічних) антитіл.

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 кожно-

го 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 протівірусних антитіл (їх здатність інгібувати реплікацію вірусу) поступово знижувалася протягом усього періоду дослідження. Інші дані свідчать, що імунітет до SARS є довготривалим (до 10 років), тоді як імунітет до MERS зберігається значно коротший період часу [174]. 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.

На основі цих досліджень ми можемо робити припущення щодо формування імунітету в пацієнтів з COVID-19. Очевидно, що після інфікування SARS-CoV-2 більшість людей матимуть протівірусну імунну відповідь (у когось вона буде сильнішою, в когось слабшою). Можна вважати, що ця імунна реакція забезпечить певний захист людей у середньостро-

ковій 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, сприйнятною до зараження. Якщо колективний імунітет охопить значну частину популяції (понад 60%), то навіть без епідеміологічних заходів вірус не буде поширюватися так стрімко.

Хоча нещодавнє дослідження, проведене китайськими вченими, показало, що гуморальний імунітет проти SARS-CoV-2 має значно меншу тривалість — 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 переохворіли на COVID-19, мають позитивні результати тесту на противірусні антитіла і нібито можуть вільно подорожувати, працювати і не дотримуватися карантинних обмежень [175].

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 сприйнятною 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 сприйнятною 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. Наскіль-

ки великою має бути така більшість (можливо, 60–70%), залежить від інших особливостей інфекції, які залишаються поки невідомими.

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 проектами, як, наприклад, «Мангеттенський проект» з розроблення ядерної зброї, проект «Геном людини» або ЦЕРН. Подібний скоординований підхід до створення вакцини може не лише потенційно врятувати 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 стабільним, не схильним до значної кількості мутацій завдяки наявності

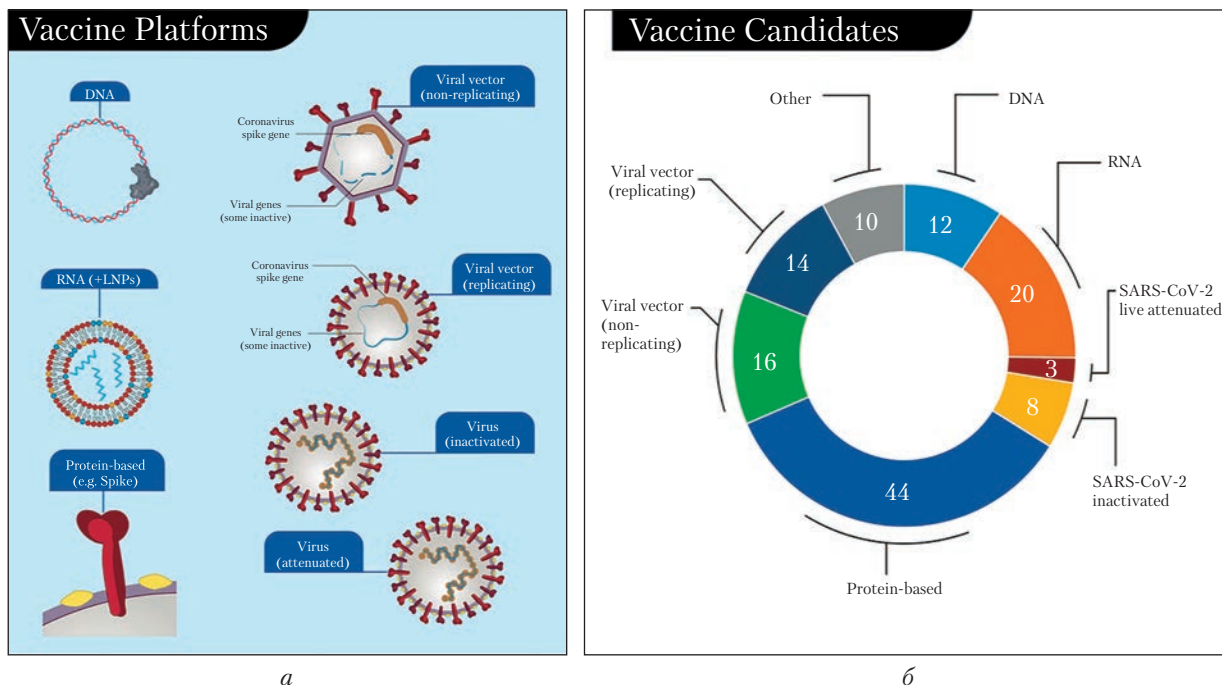


Рис. 2. Підходи до розроблення вакцини проти SARS-CoV-2: а – основні підходи; б – розподіл вакцин-кандидатів у групах з різними підходами (взято зі статті [183])

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 антитіло-залежне 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 біотех-

нологічна 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 150 прототипів вакцин, створених за різними принципами, з яких більш як 20 – проходять клінічні випробування.

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 нейтралізуючі 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 субодичні 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-

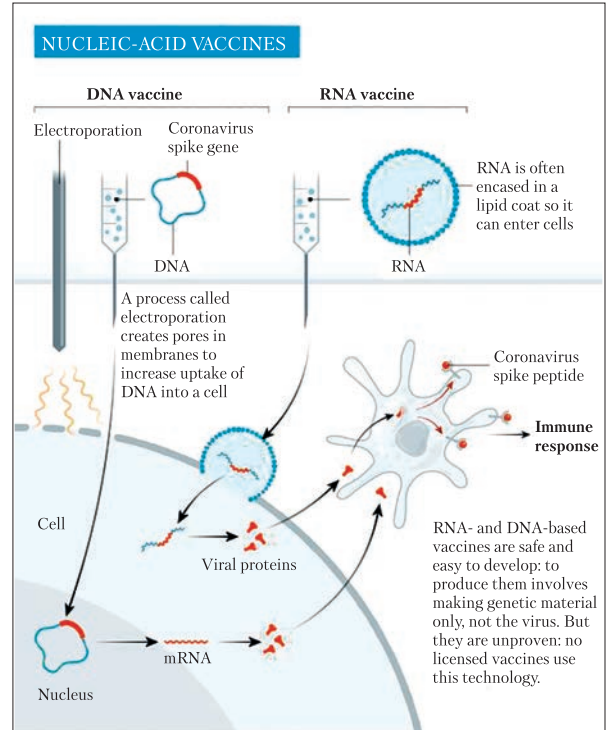


Рис. 3. Принцип дії вакцин на основі нуклеїнових кислот (взято зі статті [185])

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. 3).

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

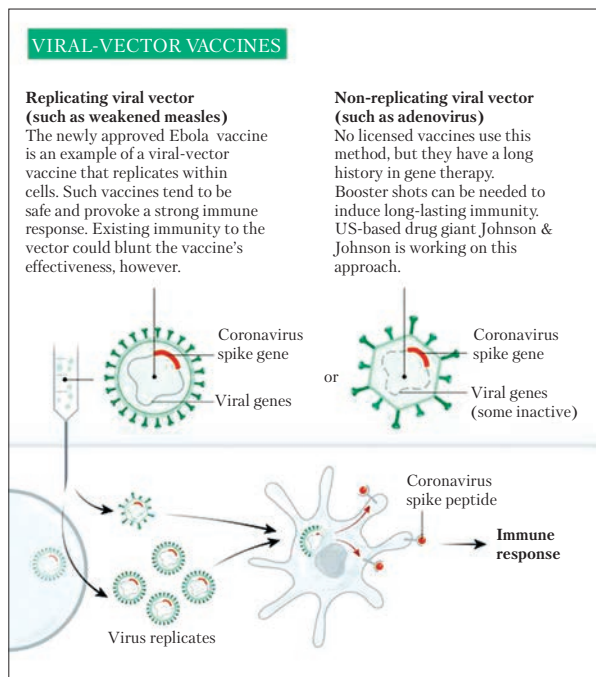


Рис. 4. Принцип дії вакцин на основі вірусних векторів (взято зі статті [185])

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 — VacTRL-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. 4). 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]. I фаза клінічного випробування 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.

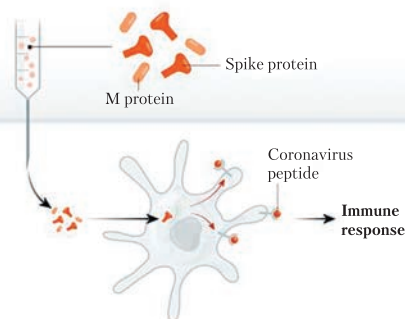
Китайські вчені опублікували результати ранніх досліджень іншого типу вакцини Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc., Китай) на основі рекомбінантного аденовірусу типу 5 (Ad-5), що також експресує шипуватий протеїн [193]. Дослідження, в яких брали участь 108 осіб, проводили в кількох лабораторіях. Ті, хто 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].

Вакцини на основі протеїнів вірусу SARS-CoV-2 (рис. 5). 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 компо-

PROTEIN-BASED VACCINES

Protein subunits

Twenty-eight teams are working on vaccines with viral protein subunits – most are focusing on the virus's spike protein or a key part of it called the receptor binding domain. Similar vaccines against the SARS virus protected monkeys against infection but haven't been tested in people. To work, these vaccines might require adjuvants – immune-stimulating molecules delivered alongside the vaccine – as well as multiple doses.



Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.

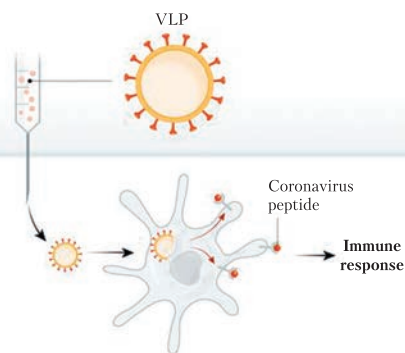


Рис. 5. Принцип дії вакцин на основі протеїнів (взято зі статті [185])

зицію 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 для сезонного грипу, Еболи та РСВ, і, схоже, вона є безпечною. Попередні дані I фази NVX-CoV2373 очікують у липні, а потім розпочнеться II фаза на 2200 добровольцях з різних країн, результати якої можуть з'явитися до кінця 2020 р.

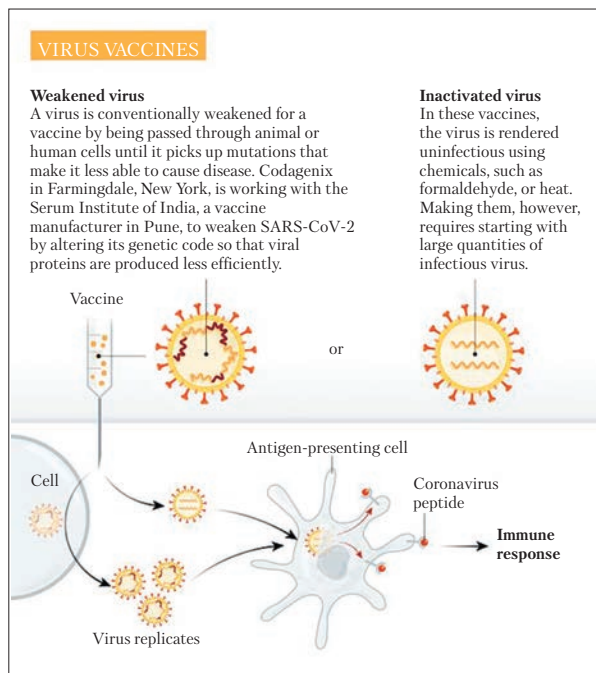


Рис. 6. Принцип дії вакцин на основі вірусів (взято зі статті [185])

Вакцини на основі вірусу SARS-CoV-2 (рис. 6). 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 має розпочатися наприкінці 2020 р.

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].

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 безпре-

цедентно 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 Вільям 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 нейтралізуювальні 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.

Однак 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 більш як 150 можливих вакцин від COVID-19, 21 з них уже проходять клінічні випробування, 139 — 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

викликати імунітет не у всіх імунізованих людей (можливо, у 70–80%). 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 індуюються цитокіни, зокрема IL-1b, що є важливим для розвитку протівірусних 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].

Ідею застосування живої вакцини від поліомієліту для захисту від COVID-19 у США активно пропагує Костянтин Чумаков – дирек-

тор 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 Ве-

ликої 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].

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 РОС-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 безпечно та ефективно 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 реалізують 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 каран-

тину 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.

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, діагностиків, 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. Обмежений обсяг публікації не дозволив навести багато важливого додаткового матеріалу, тому ця стаття є скороченим варіантом брошури, присвяченої біологічним і медичним аспектам SARS-CoV-2 та COVID-19, яку планується видати найближчим часом і розповсюдити серед членів НАН України і НАМН

України та медичних працівників, причетних до боротьби з COVID-19. 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 щире подяку своїм колегам, старшим науковим співробітникам відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, кандидатам біологічних наук С.І. Романюк і Я.С. Максимович за надзвичайно цінну допомогу в підготовці матеріалів до статті, доктору фізико-математичних наук І.О. Бровченку за інформацію щодо математичних моделей епідемічного процесу та академіку НАН України В.П. Широбову за правки у класифікації коронавірусів.

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

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 Pneumonia-like 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](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.I. 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](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 structures – 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. DOI: <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. Castelvetti 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., Labrousseau 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](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](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](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](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](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](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/sm.w.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/whoinhouseassays.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-rozrobila-test-systemy-dlya-vyznachennya-antyttil-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-countries/>
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, ставати 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. Sciamia 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](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., Abdulhusein 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 внесло новий препарат у протокол лікування COVID-19. *Українська правда.* 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., Kruijff 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., Komissarenko 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](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., Stauff 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-iii-iii-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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
193. Zhu F.-C., Li Y.-H., Gao 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](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.scientificamerican.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., Kottitil Sh., Gallo R. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science*. 2020. **368**(6496): 1187–1188. DOI: <https://doi.org/10.1126/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://www.1.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-obmezhenya/>
[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 обмежень. <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.ppravda.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>

Serhiy V. Komisarenko

Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3244-3194>

SCIENTIST'S PURSUIT FOR CORONAVIRUS SARS-COV-2, WHICH CAUSES COVID-19: SCIENTIFIC STRATEGIES AGAINST PANDEMIC

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.