

## І. В. Дзюблик, О. В. Кукало НОВІ КОРОНАВІРУСИ ЛЮДИНИ ТА ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

### НОВЫЕ КОРОНАВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И. В. Дзюблик, О. В. Кукало

Резюме

Одиннадцать новых респираторных вирусов, вызывающих заболевания органов дыхания человека, были открыты с начала двадцать первого века. Среди них наиболее опасны два коронавируса человека: SARS-CoV, являющийся причиной развития Тяжелого острого респираторного синдрома, и MERS-CoV, возбудитель Ближневосточного респираторного синдрома. Оба вируса вызывают заболевания органов дыхания с высокой летальностью. В статье охарактеризованы структура, таксономическое положение, ключевые биологические и молекулярно-генетические свойства этих коронавирусов. Значительное внимание уделено особенностям распространения вирусов, а также этиологической диагностике и клиническим симптомам коронавирусных инфекций.

**Ключевые слова:** коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV, Тяжелый острый респираторный синдром, Ближневосточный респираторный синдром, этиологическая диагностика.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 4, С. 53–59.

Дзюблик Ірина Володимирівна  
Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика  
Завідуюча кафедрою вірусології  
Доктор медичних наук, професор  
9, вул. Дорогожицька, 04112, м. Київ, Україна  
тел. (044) 456-28-89; idzyublyk@ukr.net

### NEW HUMAN CORONAVIRUSES AND RESPIRATORY TRACT DISEASES

I. V. Dziublyk, O. V. Kukalo

Abstract

Eleven new viruses, causing respiratory tract diseases were discovered during the first 15 years of 21st century. Two coronaviruses SARS-CoV, causing Severe Acute Respiratory Syndrome and MERS-CoV, causing Middle East Respiratory Syndrome, are among the most dangerous of them. Both viruses cause respiratory tract diseases, associated with high mortality. The article describes the structure, taxonomy, key biological and molecular-genetic properties of these coronaviruses. A special emphasis is made on circulation of viruses in the environment as well as on etiological diagnosis and clinical features of coronavirus infections.

**Key words:** coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome, Middle East Respiratory Syndrome, etiological diagnosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 4: 53–59.

Iryna V. Dziublyk  
National medical academy for advanced  
training named after P. L. Shupik,  
Chief of Department of virology  
Doctor of medicine, professor  
9, Dorogozhytska str., 04112, Kyiv, Ukraine  
Tel. (044) 456-28-89, idzyublyk@ukr.net

Роль вірусів у виникненні та розвитку інфекційних захворювань органів дихання людини невідомо зростає. Тільки на початку 21 століття з'явилося 11 нових респираторних вірусів, більшість з яких здатні викликати тяжкі захворювання органів дихання, що нерідко завершуються летально [1]. Серед них велике занепокоєння викликають нові коронавируси людини, які отримали назву SARS-CoV (від англ. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus) і MERS-CoV (від англ. Middle East respiratory syndrome Coronavirus) [3]. Обидва віруси спричиняють захворювання органів дихання з високими показниками летальності. Вірус SARS-CoV зумовлює розвиток *Тяжкого гострого респираторного синдрому* (ТГРС), а коронавірус MERS-CoV — *Близькосхідний респираторний синдром* (БСРС).

Від початку появи ТГРС в 2002 році, а потім БСРС в 2012 році, спеціалісти ВООЗ суттєво підвищити рівень епідеміологічної безпеки по відношенню до збудників цих тяжких захворювань людини, а інтенсивне вивчення нових представників родини Coronaviridae призвело до стрімкого накопичення наукових даних щодо їх молекулярної біології, особливостей епідеміології, клініки, етіологічної діагностики та лікування. Аналогічно тому, як це відбувалось практично з усіма новими респираторними вірусами, відкритими за останні 15 років, найбільш вірогідним може бути виявлення нових випадків SARS-CoV або MERS-CoV на ранніх стадіях інфекції саме уважними

медиками, а не через систему дозорного епідеміологічного нагляду. Відтак, підвищення рівня знань практичного лікаря, його інформованість про нові коронавируси та захворювання, що вони викликають, можуть стати найбільш дієвим інструментом, що дозволить вчасно та оперативно виявити хворого на ТГРС або БСРС та надати йому відповідну допомогу.

### Коротка історична довідка

Перший коронавірус людини було виділено у 1965 році вченими D. Tyrrell та M. Вупое від хворих на гостру респираторну вірусну інфекцію (ГРВІ). Два роки по тому К. McIntosh виділив штами коронавірусів в культурі тканин трахеї [1]. Самостійна родина коронавірусів (Coronaviridae) була сформована у 1968 році. Це досить велика родина РНК-вмісних вірусів, що здатні спричиняти широкий спектр захворювань органів дихання та шлунково-кишкового тракту. З точки зору сучасної таксономії вірусів родина Coronaviridae включає в себе дві підродини — Coronavirinae та Torovirinae. Підродина Coronavirinae поєднує в собі більше десятка вірусів, що викликають захворювання у людей та тварин. У відповідності до генетичних та антигенних властивостей підродина Coronavirinae поділена на 4 роди, які відповідно мають назву Alpha-, Beta-, Gamma- та Delta-coronavirus. Підродина Torovirinae поєднує у собі два роди: Torovirus та Vafinivirus, проте тільки представники роду торовірусів викликають захворювання у людини (табл. 1).

Таблиця 1

Таксономічне положення коронавірусів людини

Підродина	Рід	Підрід	Вірус	Основні клінічні симптоми	
Coronavirinae		AlphaCoronavirus	Коронавірус людини NL63 (HCoV NL63 - human coronavirus NL63)	Ураження верхніх дихальних шляхів та ШКТ	
			Коронавірус людини 229E (HCoV229E - human coronavirus 229E)		
		Betacoronavirus	A	Бетакоронавірус 1 (BetaCoV 1- Beta coronavirus 1)	Ураження верхніх дихальних шляхів
				Коронавірус людини HKU1 (HCoV HKU1- human coronavirus HKU1)	Ураження верхніх дихальних шляхів
			B	ТОРС –асоційований коронавірус (SARS-CoV — SARS- coronavirus)	Летальна пневмонія
			C	БСПС-асоційований коронавірус (MERS-CoV –MERS- coronavirus)	Летальна пневмонія
		D	Коронавірус кажанів HKU9 (Ro-BatCoV HKU9- Rousettus bat coronavirus HKU9)		
Torovirine	Torovirus		Торовірус людини (HToV — human torovirus)	Ураження верхніх дихальних шляхів та ШКТ	

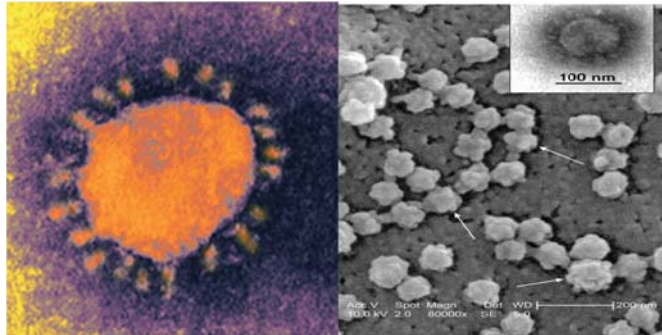


Рис. 1. Електроннограма коронавірусу людини 229Е.

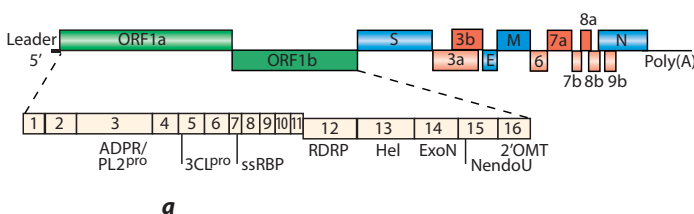
Торовіруси за морфологією дещо відрізняються від інших коронавірусів. На ЕМ-фотографіях вони мають вигляд диску або кільця (торус — кругла основа архітектурної колонії) із щільною периферією та електроннопрозорим центром.

Виступи у коронавірусів утворені тримерами вірус-специфічного білку S (180–220 кДа, 1128–1472 а.о.) та чітко означені на ЕМ-фотографіях, нагадуючи сонячну корону, що знайшло своє віддзеркалення у назві родини (від лат. Corona — корона). Під суперкапсидною оболонкою розташовані трансмембранні білки М та Е. Пентамери білку Е (9–12 кДа, 74 –109 а.о.) приймають участь у формуванні іонних каналців і виконують надзвичайно важливу функцію, пов’язану з вірулентністю збудника. Серцевина віріону представлена нуклеокапсидом із спіральним типом симетрії (білок N + РНК) та розмірами 60–70 нм у діаметрі. У представників підродини Coronavirinae роду Betacoronavirus наявний додатковий поверхневий глікопротеїд HE, який проявляє гемаглютинуючу та естеразну активність. Геном коронавірусів представлений одноланцюговою лінійною молекулою РНК з позитивною полярністю (РНК+). Послідовність основних генів наступна:5’-RdRp-HE-S-E-M-N-3’(рис. 2).

Встановлено, що геномна РНК (гРНК) вірусу SARS-CoV має 29 727 пар нуклеотидів та 11 рамок зчитування (ORF). Геноми 4-х охарактеризованих на сьогодні штамів SARS-CoV різняться

між собою за 24 позиціями нуклеотидів, а також мають певні відмінності від геному MERS-CoV та геномів інших добре вивчених коронавірусів людини і тварин [9, 12]. До важливої особливості геному SARS-CoV належить висока частота рекомбінацій молекули РНК. Найбільшу генетичну спорідненість SARS-CoV має з коронавірусами котів, великої рогатої худоби та свиней. Філогенетичне дерево коронавірусів представлено на рис. 3.

Вивчення філогенетичного дерева MERS-CoV дозволило визначити не тільки особливості генетичної спорідненості, але й час появи цього нового збудника в популяції людей — це



а

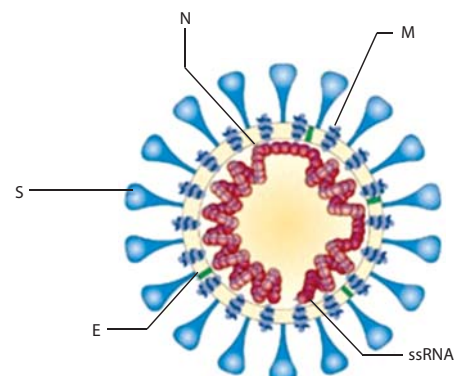


Рис. 2. Схема будови коронавірусу (а — геном, б — вірусна частинка).

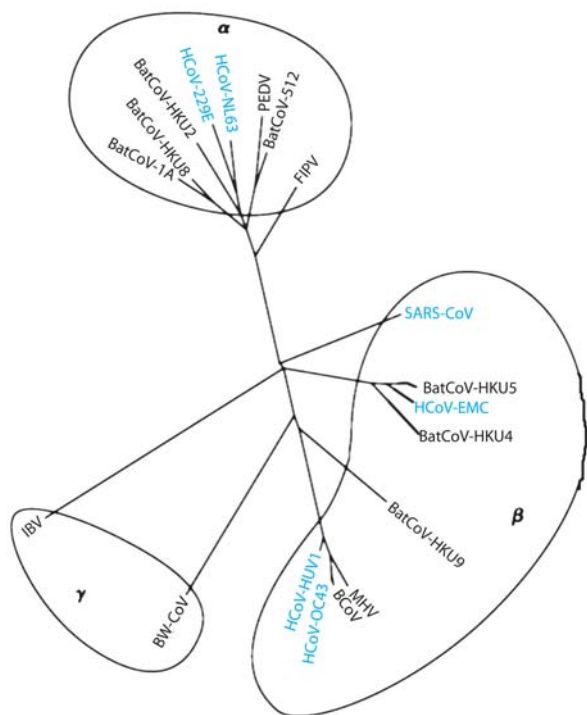


Рис. 3. Філогенетичне дерево коронавірусів [22].

сталось в середині 2011 року. Крім того, з'ясувалося, що цей вірус потрапив до людини від окремого роду кажанів — нетопирів за посередництва іншого третього виду ссавців.

Вивчення чутливості SARS-CoV до дії фізико-хімічних чинників показало, що при кімнатній температурі він зберігає інфекційну активність у випорожненнях при потрапленні їх на одяг — 12 годин, скло — 96 годин та папір — 36 годин. У сечі вірус зберігається 24 годин, а у слині — до 72 годин. Тривалість збереження SARS-CoV у випорожненнях залежить від рН середовища. Так, при рН 6,7 (випорожнення дитини) він зберігається 3 годин, при рН 8,0 (нормальна консистенція) — 6 годин, при рН 9,0 (рідкі, діарейні) — практично 4 доби. Вірус стійкий до дії 0,5 % розчину фенолу впродовж 20 хвилин, перманганату калію у розведенні 1:20 000 — 20 хвилин, до 0,5 % розчину трипсину — 60 хвилин. SARS-CoV чутливий до дії хлорвмісних сполук, ацетону, 10 % розчину формальдегіду, 2 % розчину фенолу, етанолу (75 % розчин). Інфікуюча доза вірусу не визначена. Аналогічної інформації щодо MERS-CoV на часі ще недостатньо.

Вірус SARS-CoV можна виділити та накопичити в умовах *in vitro*. На сьогодні розроблені та вже працюють стандарти ВООЗ щодо техніки культивування SARS-CoV в культурах клітин VERO, LLC-MK2 та FRhk-4 (рис. 4).

В умовах організму основними клітинами-мішенями для коронавірусів є епітеліальні клітини та макрофаги, що мають на своїй поверхні спеціальні рецептори, які розпізнає та з якими взаємодіє поверхневий білок S вірусу. Адсорбція коронавірусів на чутливих клітинах триває 20-60 хвилин. Репродукція відбувається в цитоплазмі без участі ядра. Проникнення, роздягання вірусу та синтез вірусних специфічних білків тривають 4-7 годин. Складання вірусних часток відбувається на ендоплазматичних мембранах у навколоядерній зоні клітини. Вихід вірусу з клітини відбувається шляхом брунькування без модифікації клітинної мембрани (рис. 5).

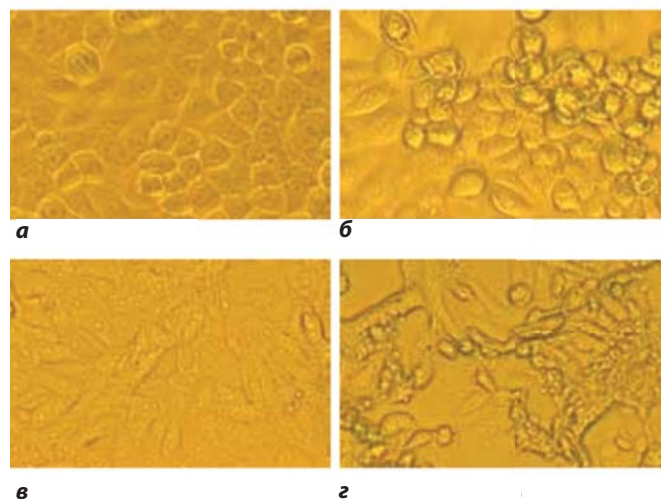


Рис. 4. Цитопатична дія SARS-CoV в культурах клітин LLC-MK2 та Vero (а — контроль культури клітин LLC-MK2; б — цитопатична дія в культурі клітин LLC-MK2; в — контроль культури клітин Vero; г — цитопатична дія в культурі клітин Vero).

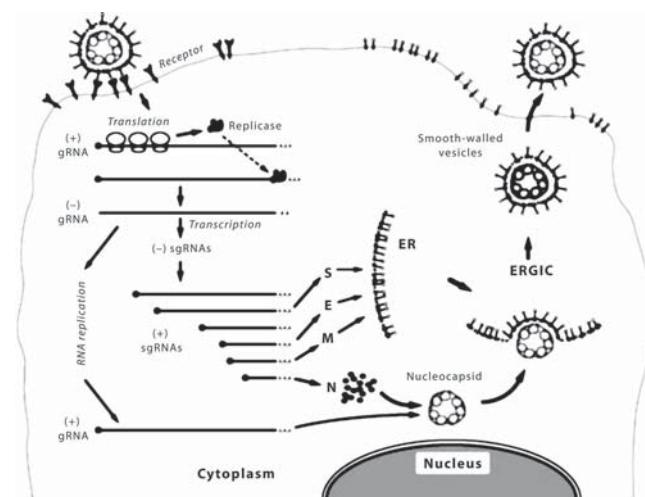


Рис. 5. Основні етапи репродукції коронавірусів[1].

### Тяжкий гострий респіраторний синдром

Тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС, SARS — Severe Acute Respiratory Syndrome) — нове висококонтагіозне респіраторне захворювання вірусної природи, яке вперше з'явилося 16 листопада 2002 року на території провінції Гуандун на півдні Китаю, а потім стрімко набуло пандемічного поширення на території ще 30 країн Європи, Азії, Північної та Південної Америки, Австралії. Нове вірусне захворювання уразило більше 8 тис. людей, з яких більше 700 осіб загинуло, оскільки катастрофічно не вистачало інформації про природу збудника, не існувало відповідної вакцини та ефективної етіотропної хіміотерапії. Ціною надзвичайних зусиль світової спільноти пандемічне поширення ТГРС було зупинено 5 липня 2003 року. Проте до кінця 2003 року було виявлено ще 2 випадки захворювання на ТГРС у співробітників вірусологічних лабораторій, що працювали над виділенням вірусу в культурі клітин. На початку 2004 року в Китаї були зареєстровані нові 4 випадки захворювання, у квітні цього ж року в Пекіні та в південнокитайській провінції Аньхой ще 9 випадків, в тому числі 1 летальний, джерела збудника інфекції при цьому встановлені не були. За останні роки спостерігається поширення ТГРС в країнах Азії (КНР, Гонконг,



Тайвань, Сінгапур, В'єтнам, Японія, Малайзія, Таїланд), Північної Америки (США, Канада), Південної Америки (Бразилія) та Південної Африки. Окремі випадки захворювання зареєстровані в таких країнах Європи як Франція, Німеччина, Італія, Ірландія, Румунія, Іспанія, Швейцарія та Велика Британія. З огляду на досить короткий інкубаційний період у більшості випадків захворювання поширюється з Південно-східного регіону Азії до інших континентів за рахунок авіаперевезень. Всього у 35 країнах світу було виявлено 8461 випадок ТГРС, з яких 916 закінчилися смертю хворих, летальність склала 10,83 % [3, 7, 8, 11, 16, 20, 26]. У Росії був виявлений лише один випадок захворювання ТГРС — хворий С. був госпіталізований до лікарні 8 травня і виписаний 11 червня 2003 року. В Україні не було зареєстровано жодного випадку ТГРС.

Вважають, що резервуаром збудника в природі є кажани (Chiroptera: Mikrochiroptera) [23, 28]. Від кажанів вірус може передатися до хижих ссавців родини вівєрових, найімовірніше до циветів, а вже від них — до людини. Джерелом збудника інфекції для людини є хворий на ТГРС.

Вірус SARS-CoV потрапляє в навколишнє середовище із респіраторним секретом, слиною, сечею та фекаліями хворого на ТГРС. Найбільша небезпека пов'язана із респіраторним секретом, в якому знаходиться максимальна кількість вірусу. У фекаліях та сечі хворого концентрація вірусу значно менша.

Вірус передається повітряно-крапельним шляхом та при контакті із біологічними рідинами організму хворого. Враховуючи наявність вірусу у фекаліях, уточнюється можливість реалізації фекально-орального механізму передачі інфекції. Проте сьогодні все більше дослідників вважають, що, на відміну від коронавірусів тварин, для SARS-CoV фекально-оральний механізм передачі не має великого значення для поширення.

У лікувальних установах чинниками передачі SARS-CoV можуть бути система вентиляції, апарати штучного дихання, медичний інструментарій, що контактує зі слизовими оболонками людини, предмети спільного вжитку. Період заразливості припадає на початок клінічних проявів і триває весь період розпалу хвороби. Передбачають, що в епідеміологічному плані хворий стає безпечним через 10 діб з моменту клінічного одужання. Питання про сприйнятливості до ТГРС певних груп людей та особливостей формування імунітету після перенесеної хвороби не вирішені. Професійними групами ризику щодо інфікування є медичні працівники, які надають допомогу хворим, а також персонал діагностичних та науково-дослідних лабораторій [32, 33].

Патогенез ТГРС вивчений недостатньо. Ймовірно, розвивається недостатність сурфактанту, що спричиняє гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих (ГРДСД). Вже через 5–7 днів від початку захворювання виникає пневмонія, спочатку вогнищева, яка швидко перетворюється на зливну дольову. Уражується система мононуклеарних фагоцитів (СМФ), розвивається лімфопенія, пригнічується синтез ендogenous інтерферону. Новий коронавірус має виразний імуносупресивний ефект, що обумовлює часте приєднання суперінфекції. Клінічні прояви цього захворювання не дозволяють лікарям визначити ознаку або характерний симптом, які були б притаманні саме або тільки ТГРС, виключаючи при цьому з високою вірогідністю альтернативний діагноз. Відповідно до визначення експертів ВООЗ, випадком підозрілим на ТГРС, слід вважати документально засвідчену гарячку (температура вище 38°C) та симптоми ураження нижніх дихальних шляхів (НДШ) у пацієнта. Дуже

важливим, ключовим фактором у постановці діагнозу мають такі деталі анамнезу, які свідчать про наявність підтвердженого контакту пацієнта із хворим на ТГРС або перебування в ендемічному за ТГРС регіоні.

1 травня 2003 року ВООЗ переглянула визначення та зробила наведені нижче уточнення. Випадок, підозрілий на ТГРС:

1) у пацієнта спостерігається гарячка (температура вище 38°C) та кашель + одна ознака або більше з тих, що наведені в дужках (підтверджений близький контакт із хворим, *підозрілим на ТГРС* або із хворим, що *вірогідно має ТГРС*);

2) пацієнт загинув внаслідок невідомої респіраторної інфекції; розтин не проводився з будь-якої причини.

Випадок вірогідного ТГРС:

1) випадок, підозрілий на ТГРС + рентгенологічні ознаки пневмонії чи ГРДСД;

2) випадок, підозрілий на ТГРС + позитивні результати одного або більше лабораторних тестів;

3) випадок, підозрілий на ТГРС + дані аутопсії, що підтверджують наявність ГРДСД невизначеної етіології.

Відповідно до результатів найбільш репрезентативного дослідження, проведеного у Гонконзі, в яке входило 1425 випадків захворювання на ТГРС, можна стверджувати, що інкубаційний період хвороби триває в середньому 6,4 дні (від 2 до 10 днів). Захворювання починається гостро з високої температури тіла (більше 38°C).

В клінічному перебігу виділяють *три фази*:

*1-а фаза* (продромальний період) характеризується гарячкою, міалгіями, слабкістю, головним болем, триває 3–7 днів. Респіраторні симптоми на початку захворювання виражені помірно. Як правило, на 2–7 добу з'являється непродуктивний кашель. Особливістю ТГРС є відсутність чхання та риніту у більшості хворих.

*2-а фаза* (через 3–7 днів після початку хвороби) для більшості хворих характеризується наростанням респіраторної симптоматики. Так, посилюється кашель, з'являється задишка, наростає гіпоксемія. Новий пік підвищення температури спостерігається у 85 % хворих в середньому через 8,9 діб після перших клінічних проявів захворювання, прогресування рентгенологічних ознак — у 80 % хворих в середньому на 7,4 добу. На 10–15 добу після появи перших симптомів захворювання спостерігається сероконверсія та зменшення вірусного навантаження в крові.

Приблизно у 20 % осіб захворювання переходить в *3-ю фазу* з розвитком ГРДСД та необхідністю в штучній вентиляції легень (ШВЛ). У деяких хворих може проявлятися виражена лімфопенія, нозокоміальний сепсис та поліорганна недостатність. Факторами ризику розвитку ГРДСД можуть бути похилий вік людини (більше 60 років), хронічний гепатит В (особливо у тих осіб, що лікувались ламівудином,  $p=0,001$ ). Впливом саме останнього фактору більшість дослідників пояснюють високу летальність від ТГРС серед хворих в південному Китаю, де широко розповсюджений хронічний гепатит В.

Розрахунки експертів ВООЗ показали, що летальність при ТГРС в різних вікових групах населення коливалась від 0 до 50 %, а в середньому цей показник складає 15 %.

### Близькосхідний респіраторний синдром (БСРС)

MERS-CoV вперше був виявлений в квітні місяці 2012 року в Саудівській Аравії та надзвичайно стрімко став поширюватися в світі, призводячи до виникнення у людини тяжкого гострого респіраторного захворювання, часто з летальними наслід-

ками, що отримало назву Близькосхідний респіраторний синдром (БСРС). Вже з вересня 2012 року ВООЗ стала проводити регулярний моніторинг випадків БСРС у повній відповідності із Міжнародними медико-санітарними правилами, а в травні 2013 року на спеціальному засіданні групи експертів Міжнародного комітету з таксономії вірусів MERS-CoV знайшов своє місце в таксономічній системі царства Virae [29].

На часі основна захворюваність на БСРС спостерігається в східній частині Саудівської Аравії. Завезені випадки захворювання виявлені в інших країнах Близького Сходу (в Йорданії, Катарі, ОАЕ), Північній Африці (в Тунісі), та в Європі — у Франції, Німеччині, Великій Британії та Італії. На 29.10.2013 були лабораторно підтверджені 145 випадків захворювання, з яких 62 (42,8 %) виявилися летальними. З вересня 2012 року по 15 червня 2015 року ВООЗ проінформувала про 1 334 лабораторно підтверджених випадків інфікування MERS-CoV у світі, з яких, щонайменше, 471 випадок завершився летально. До літа 2015 випадки БСРС були виявлені в 23 країнах світу, включаючи, зокрема, Саудівську Аравію, Велику Британію, Катар, Ємен, Об'єднані Арабські Емірати, Францію, Німеччину, Італію, Грецію, Туніс, Єгипет, Малайзію, Південну Корею. На 21 липня 2015 року зареєстровано 1 368 підтверджених випадків захворювання, пов'язаного із зараженням MERS-CoV, зокрема зафіксовано 490 смертей [4, 15, 17, 21, 24].

За результатами молекулярно-генетичних досліджень природним резервуаром збудника інфекції вважаються кажани. Не виключена можливість передачі вірусу MERS-CoV людині через продукти життєдіяльності кажанив, які мешкають поряд з людиною, наприклад на горищах житлових будівель. Зважаючи на те, що кажани багатьох видів здатні здійснювати сезонні міграції та зимувати на певних територіях, вірус може бути занесений і на територію інших країн світу, в тому числі в Україну. На часі жодного випадку в Україні не зареєстровано. Ряд досліджень вказують на наявність специфічних антитіл до збудника БКРС у верблюдів. Є припущення, що відсутність проявів хвороби дозволяє вважати верблюдів вторинним резервуаром MERS-CoV, адже випадки виділення вірусу у них непостійні, хоча його виділяли з сечі, крові, органів та м'яса цих тварин. Встановлена можливість передачі MERS-CoV від людини до людини при тісному контакті (в тому числі і медичним працівникам).

Багато ланок патогенезу БКРС ще не вивчені. В цілому патогенез БКРС, скоріше за все, схожий на патогенез ТГРС, хоча поки що не відмічені клінічно значущі супресивні властивості збудника БКРС, як це відомо для SARS-CoV [18].

БВРС — це гостре респіраторне вірусне захворювання, яке супроводжується гарячкою, кашлем, задишкою, утрудненим диханням і, в більшості клінічно підтверджених випадків, швидко переходить у тяжку первинну вірусну пневмонію [15]. У пацієнтів, які страждають хронічними захворюваннями органів дихання та серцево-судинної системи, метаболічним синдромом та імунodefіцитними станами різного генезу, часто на перший план в якості провідних симптомів виступають діарея та ниркова недостатність. ВООЗ рекомендує розглядати в якості можливого БВРС, що вимагає відповідного лабораторного підтвердження, всі випадки ГРВІ, ускладнені ГРДСД, при наявності епідеміологічних показань, а саме перебування на Близькому Сході протягом 14 днів до початку захворювання. Описано легкі та безсимптомні випадки захворювання, що викликає занепокоєння фахівців у зв'язку з можливістю прихованого поширення захворювання, хоча реальна оцінка ймовір-

ності такого сценарію досі залишається невизначеною. Через недавню появу БКРС у світі важко повноцінно описати клінічну симптоматику цього захворювання.

### Вірусологічна діагностика коронавірусних захворювань людини

Вірусологічна діагностика інфекції, зумовленої коронавірусами HCoV-229E, HCoV-NL63, BetaCoV1 та HCoV-HKU 1 проводиться у вірусологічних (спеціалізованих) лабораторіях. Клінічним матеріалом для дослідження є носоглоткові змиви та фекалії хворого. Вірус виявляють в культурі клітин за його цитопатичною дією (за ЦПД) та ідентифікують виділений збудник у реакції нейтралізації (РН). Важливо підкреслити, що виділення та ідентифікація коронавірусів класичними вірусологічними методами — це довготривалий процес, який може викликати значні труднощі [1]. Основним методом експрес-діагностики цих вірусів залишається метод флуоресціюючих антитіл (МФА) в прямому та непрямому варіантах. Метод доступний для діагностичних лабораторій, що оснащені люмінесцентним мікроскопом.

Для виявлення гРНК коронавірусів HCoV-229E, HCoV-NL63, BetaCoV1 та HCoV-HKU 1 вдаються до полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) у реальному часі. Метод надзвичайно важливий для ранньої діагностики [2, 10, 13, 14, 19].

Для постановки етіологічного діагнозу використовуються також різноманітні непрямі методи. Серед них імуноферментний аналіз (ІФА), що дозволяє визначити наявність антитіл класів IgM та IgG в плазмі або в сироватці крові. Незважаючи на те, що антитіла у деяких пацієнтів можуть визначитися у гострій фазі захворювання, а саме в перші два тижні після появи симптоматики, результати серологічного дослідження можна остаточно інтерпретувати тільки при роботі із парними сироватками, отриманими на початку та після 21 дня від початку захворювання. Сероконверсія від негативного до позитивного результату, або чотирикратне збільшення титру антитіл в пробах сироватки або плазми крові, відібраних відповідно у гострий період та в період реконвалісценції, свідчать про перенесену коронавірусну інфекцію. Негативні результати серологічних досліджень, тобто відсутність специфічних антитіл після 21-го дня від початку хвороби, виключають коронавірусну інфекцію [27].

За ознаками патогенності віруси SARS-CoV та MERS-CoV віднесено до II групи патогенності, тому робота із біологічним матеріалом з метою виділення штамів цих вірусів має проводитись із дотриманням правил та заходів біобезпеки, передбачених щодо мікроорганізмів II групи патогенності у відповідних акредитованих лабораторіях. Виділення та ізоляція штамів цих вірусів з метою рутинної етіологічної діагностики не рекомендується ВООЗ.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ етіологічна діагностика ТГРС та БСРС здійснюється методом ЗТ-ПЛР. Матеріалом для дослідження слугують кров, сеча, назальний секрет або носоглоткові змиви. Медичні працівники, що відбирають матеріал для дослідження, мають суворо дотримуватись відповідних заходів біобезпеки, включаючи застосування індивідуальних засобів захисту. Діючі рекомендації з інфекційного контролю та профілактики зараження віддзеркалені в документі Technical guidance — infection prevention and control на веб-сайті ВООЗ щодо цих коронавірусів. Там же наведені рекомендації щодо зберігання та транспортування біологічних зразків [32].

Роботи із біологічним матеріалом, що може містити в собі віруси SARS-CoV або MERS-CoV, включаючи екстракцію гРНК цих коронавірусів і постановку ЗТ-ПЛР необхідно проводити в лабораторіях 2-го рівня біологічної безпеки та в ламінарних шафах 1,2,3 класів мікробіологічної безпеки відповідно до розроблених рекомендацій ВООЗ з управління біологічними ризиками при роботі зі зразками, що містять новий коронавірус [35]. Подібне тестування здійснюють, як правило, лабораторії, що мають чималий досвід проведення таких досліджень. Для підтвердження позитивних результатів таких досліджень матеріал направляють до референс-лабораторії. ЗТ-ПЛР застосовують в моно- або мультиплексному форматі. Проведення ЗТ-ПЛР, специфічної по відношенню до гРНК, дозволяє ідентифікувати віруси SARS-CoV та MERS-CoV у деяких пацієнтів у перші 10 днів після виникнення лихоманки. Позитивний результат тесту вказує на те, що у представленому матеріалі присутня гРНК. Метод не дозволяє виявити живий вірус та дати його кількісну оцінку.

Причини негативного результату в ЗТ-ПЛР можуть бути такі:

- пацієнт не інфікований SARS-CoV або MERS-CoV, а захворювання викликане іншими інфекційними патогенами (віруси, бактерії, гриби) або неінфекційними причинами;

- результат тесту є хибнонегативним із-за недостатньої чутливості методу;

- в представлених зразках клінічного матеріалу відсутній вірус або його гРНК (вірус у біологічному матеріалі може бути наявним впродовж дуже короткого часу, що залежить від різновиду біологічного матеріалу).

Негативний результат, отриманий методом ЗТ-ПЛР, не виключає ТГРС або БСРС.

### Етіотропна терапія і профілактика ТГРС та БСРС

На сьогодні все ще не одержано остаточної відповіді на те, якими препаратами лікувати хворих на ТГРС, не створений

остаточний протокол лікування. В численних доклінічних дослідженнях були протестовані в умовах *in vitro* щонайменше два десятка антивірусних препаратів, серед яких 7 були на основі інтерферону, 5 належали до аналогів аномальних нуклеозидів, 3 інгібітори протеаз, решта — інгібітори полімераз та нейрамінідази. Є результати експериментальних досліджень на мавпах, що свідчать про ефективність застосування комбінації препаратів інтерферону з глюко-кортикостероїдами при ТГРС.

Аналізуючи представлені в літературі наукові дані відносно етіотропного лікування ТГРС антивірусними препаратами можна дійти до висновку, що не виявлені такі антивірусні препарати, висока ефективність яких в лікуванні ТГРС була б безперечно доведена. А все це означає, що і пошук, і перспективи успішної, можливо виснажливої, боротьби із ТГРС ще попереду.

Достовірні дані про клінічну ефективність противірусних препаратів при лікуванні БСРС відсутні. Різні підходи до етіотропної терапії БВРС вивчалися в умовах *in vitro* в пермісивних культурах клітин. Огляд літератури, виконаний Міжнародним консорціумом ISARIC показав, найбільш доказову базу мають дослідження терапевтичної ефективності сироватки крові реконвалесцентів, проте остаточного висновку ще немає. На часі Міжнародним консорціумом ISARIC готує протоколи клінічного ведення пацієнтів з БСРС.

Основні методи профілактики є неспецифічними, передбачають госпіталізацію хворого, використання індивідуальних масок одноразового вживання, обмеження контактів людей в умовах напруженої епідемічної ситуації, використання лікарських засобів, що активізують систему неспецифічного захисту.

В даний час вакцинопрофілактика проти коронавірусних інфекцій, включаючи особливо небезпечні ТГРС і БВРС, не розроблена.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses [Text] / San Diego, CA: Academic Press, 2012.
2. Peiris, J. S. M. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome [Text] / J. S. M. Peiris, S. T. Lai, L. M. Poon [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 1319–1325.
3. Drosten, C. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [Text] / C. Drosten, S. Ginther, W. Preiser [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 967–976.
4. Rota, P. A. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome [Text] / P. A. Rota, M. S. Oberste, S. S. Monroe [et al.] // *Science*. — 2003. — Vol. 300. — P. 1394–1399.
5. Woo, P. C. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features [Text] / P. C. Woo, M. Wang, S. K. Lau [et al.] // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81. — P. 1574–1585.
6. Vijgen, L. A pan-coronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses [Text] / L. Vijgen, E. Mols, E. Keyaerts [et al.] // *Methods Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 454. — P. 3–12.
7. Peiris, J. S. Severe acute respiratory syndrome [Text] / J. S. Peiris, Y. Guan, K. Y. Yuen // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — Suppl: S88–S97.
8. Van der Hoek, L. Identification of a new human coronavirus [Text] / L. van der Hoek, K. Pyrc, M. F. Jebbink [et al.] // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 368–373.
9. Fouchier, R. A. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans [Text] / R. A. Fouchier, N. G. Hartwig, T. M. Bestebroer [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. — 2004. — Vol. 101. — P. 6212–6216.
10. Woo, P. C. Molecular diversity of coronaviruses in bats [Text] / P. C. Woo, S. K. Lau, K. S. Li [et al.] // *Virology*. — 2006. — Vol. 351. — P. 180–187.
11. Woo, P. C. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia [Text] / P. C. Woo, S. K. Lau, C. M. Chu [et al.] // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 884–895.
12. Kaw, G. J. Chest radiographic findings of a case of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore [Text] / G. J. Kaw, D. Y. Tan, Y. S. Leo // *Singapore Med. J.* — 2003. — Vol. 44. — P. 201–204.
13. Peiris, J. S. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [Text] / J. S. Peiris, C. M. Chu, V. C. Cheng [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 1767–1772.
14. Wong, R. S. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis [Text] / R. S. Wong, A. Wu, K. F. To [et al.] // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326. — P. 1358–1362.

### REFERENCES

1. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Academic Press, 2012.
2. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361:1319–1325.
3. Drosten C, Ginther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:967–976.
4. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300:1394–1399.
5. Woo PC, Wang M, Lau SK, et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *J. Virol.* 2007;81:1574–1585.
6. Vijgen L, Mols E, Keyaerts E, et al. A pan-coronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses. *Methods Mol. Biol.* 2008;454:3–12.
7. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.* 2004;10(Suppl): S88–S97.
8. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat. Med.* 2004;10:368–373.
9. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. 2004;101:6212–6216.
10. Woo PC, Lau SK, Li KS, et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology*. 2006;351:180–187.
11. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J. Virol.* 2005;79:884–895.
12. Kaw GJ, Tan DY, Leo YS. Chest radiographic findings of a case of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore. *Singapore Med. J.* 2003;44:201–204.
13. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767–1772.
14. Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003;326:1358–1362.
15. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill*. 2012;17:202–285.
16. Novel coronavirus infection — update — revised interim case definition. Geneva: World Health Organization. 2012.
17. Buchholz U, et al. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated

15. Corman, V. M. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction [Text] / V. M. Corman, I. Eckerle, T. Bleicker [et al.] // *Euro Surveill.* — 2012. — Vol. 17. — P. 202–285.
16. Novel coronavirus infection — update — revised interim case definition [Text] / Geneva: World Health Organization, 2012.
17. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October–November 2012 [Electronic resource] / U. Buchholz [et al.] Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20406>
18. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections [Electronic resource] / V. M. Corman [et al.] Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20334>
19. Full-genome deep sequencing and phylogenetic analysis of novel human betacoronavirus [Electronic resource] / M. Cotten [et al.] Available at: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1905.130057>
20. Lack of nasal carriage of novel corona virus (HCoV-EMC) in French Hajj pilgrims returning from the Hajj 2012, despite a high rate of respiratory symptoms [Electronic resource] / P. Gautret [et al.] Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12174/abstract?sessionid=53807513DCAB71E6CA099CE6DE6FB212.d02t03>
21. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus a report of nosocomial transmission [Electronic resource] / B. Guery [et al.] Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60982-4/abstract?rss=yes](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60982-4/abstract?rss=yes)
22. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation [Electronic resource] / B. Hijawi [et al.] Available at: <http://www.emro.who.int/emhjvolume-19-2013/volume-19-supplement-1-coronavirus/volume-19-supplement-1-coronavirus.html>
23. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections [Electronic resource] / Z. Memish [et al.] Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1303729#t=article>
24. Saudi Arabia and the emergence of a novel coronavirus [Electronic resource] / Z. Memish [et al.] Available at: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-supplement-1-coronavirus/volume-19-supplement-1-coronavirus.html>
25. Human Coronavirus EMC Does Not Require the SARS-Coronavirus Receptor and Maintains Broad Replicative Capability in Mammalian Cell Lines [Electronic resource] / B. Hijawi [et al.] Available at: <http://mbio.asm.org/content/3/6/e00515-12.full.html>
26. Pneumonia from Human Coronavirus in a Macaque Model [Electronic resource] / V. Munster [et al.] Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1215691#t=article>
27. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray [Electronic resource] / C. Reusken [et al.] Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20441>
28. Smith, C. Investing the role of bats in emerging Zoonoses — Bat coronavirus [Text] / C. Smith, H. Field, L. Wang // S. H. Newman, H. Field, J. Epstein, C. de Jong Ed., Food and Animal Organization of the United Nations. — Rome, Italy, 2011. — P. 102–122.
29. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia [Electronic resource] / A. Zaki [et al.] Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721>
30. WHO. Case-control study to assess potential risk factors related to human illness caused by novel coronavirus. 2013 [Electronic resource] Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/NovelCoronaCaseControlStudyPotentialRiskFactors\\_17May13.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/NovelCoronaCaseControlStudyPotentialRiskFactors_17May13.pdf)
31. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infections when novel coronavirus is suspected: What to do and what not to do. 2013 [Electronic resource] Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/InterimGuidance\\_ClinicalManagement\\_No velCoronavirus\\_11Feb13u.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/InterimGuidance_ClinicalManagement_No velCoronavirus_11Feb13u.pdf)
32. WHO. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of novel coronavirus (nCoV) infection Interim guidance. 2013 [Electronic resource] Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/IPCNCoVguidance\\_06May13.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/IPCNCoVguidance_06May13.pdf)
33. WHO. Interim surveillance recommendations for human infection with novel coronavirus. 2013 [Electronic resource] Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations\\_nCoVInfection\\_18May13.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations_nCoVInfection_18May13.pdf)
34. WHO. Laboratory testing for novel coronavirus Interim recommendations. 2012 [Electronic resource] Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/LaboratoryTestingNovelCoronavirus\\_21Dec12.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/LaboratoryTestingNovelCoronavirus_21Dec12.pdf)
35. WHO. Novel Coronavirus: Interim Recommendations for Laboratory Biorisk Management. 2013 [Electronic resource] Available at: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/NovelCoronavirus\\_InterimRecommendationsLaboratoryBiorisk\\_190213/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/NovelCoronavirus_InterimRecommendationsLaboratoryBiorisk_190213/en/index.html)
36. Всемирная организация здравоохранения. Международные медико-санитарные правила, Женева, 23 мая 2005 г. [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/897\\_007](http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/897_007) in a German hospital, October–November 2012. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20406>
18. Corman VM, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20334>
19. Cotten M, et al. Full-genome deep sequencing and phylogenetic analysis of novel human betacoronavirus. Available at: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1905.130057>
20. Gautret P, et al. Lack of nasal carriage of novel corona virus (HCoV-EMC) in French Hajj pilgrims returning from the Hajj 2012, despite a high rate of respiratory symptoms. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12174/abstract?sessionid=53807513DCAB71E6CA099CE6DE6FB212.d02t03>
21. Guery B, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus a report of nosocomial transmission. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60982-4/abstract?rss=yes](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60982-4/abstract?rss=yes)
22. Hijawi B, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. Available at: <http://www.emro.who.int/emhjvolume-19-2013/volume-19-supplement-1-coronavirus/volume-19-supplement-1-coronavirus.html>
23. Memish Z, et al. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1303729#t=article>
24. Memish Z, et al. Saudi Arabia and the emergence of a novel coronavirus. Available at: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-supplement-1-coronavirus/volume-19-supplement-1-coronavirus.html>
25. Hijawi B, et al. Human Coronavirus EMC Does Not Require the SARS-Coronavirus Receptor and Maintains Broad Replicative Capability in Mammalian Cell Lines. Available at: <http://mbio.asm.org/content/3/6/e00515-12.full.html>
26. Munster V, et al. Pneumonia from Human Coronavirus in a Macaque Model. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1215691#t=article>
27. Reusken C, et al. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20441>
28. Smith C, Field H, Wang L. Investing the role of bats in emerging Zoonoses — Bat coronavirus. S. H. Newman, H. Field, J. Epstein, C. de Jong Ed., Food and Animal Organization of the United Nations. Rome, Italy. 2011;102–122.
29. Zaki A, et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721>
30. WHO. Case-control study to assess potential risk factors related to human illness caused by novel coronavirus. 2013. Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/NovelCoronaCaseControlStudyPotentialRiskFactors\\_17May13.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/NovelCoronaCaseControlStudyPotentialRiskFactors_17May13.pdf)
31. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infections when novel coronavirus is suspected: What to do and what not to do. 2013. Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/InterimGuidance\\_ClinicalManagement\\_No velCoronavirus\\_11Feb13u.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/InterimGuidance_ClinicalManagement_No velCoronavirus_11Feb13u.pdf)
32. WHO. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of novel coronavirus (nCoV) infection Interim guidance. 2013. Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/IPCNCoVguidance\\_06May13.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/IPCNCoVguidance_06May13.pdf)
33. WHO. Interim surveillance recommendations for human infection with novel coronavirus. 2013. Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations\\_nCoVInfection\\_18May13.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations_nCoVInfection_18May13.pdf)
34. WHO. Laboratory testing for novel coronavirus Interim recommendations. 2012. Available at: [http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus\\_infections/LaboratoryTestingNovelCoronavirus\\_21Dec12.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/LaboratoryTestingNovelCoronavirus_21Dec12.pdf)
35. WHO. Novel Coronavirus: Interim Recommendations for Laboratory Biorisk Management. 2013. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/NovelCoronavirus\\_InterimRecommendationsLaboratoryBiorisk\\_190213/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/NovelCoronavirus_InterimRecommendationsLaboratoryBiorisk_190213/en/index.html)
36. *Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Mezhdunarodnyye medikosanitarnyye pravila, Zheneva, 23 maya 2005 g* (World Health Organization. International Health Regulations, Geneva, 23 May 2005). Available at: [http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/897\\_007](http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/897_007)