



FLM.KZ

ОО СРО Федерация Лабораторной медицины



*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Кафедра микробиологии*

Коронавирус: вчера, сегодня, завтра



АЛМАТЫ – 2021

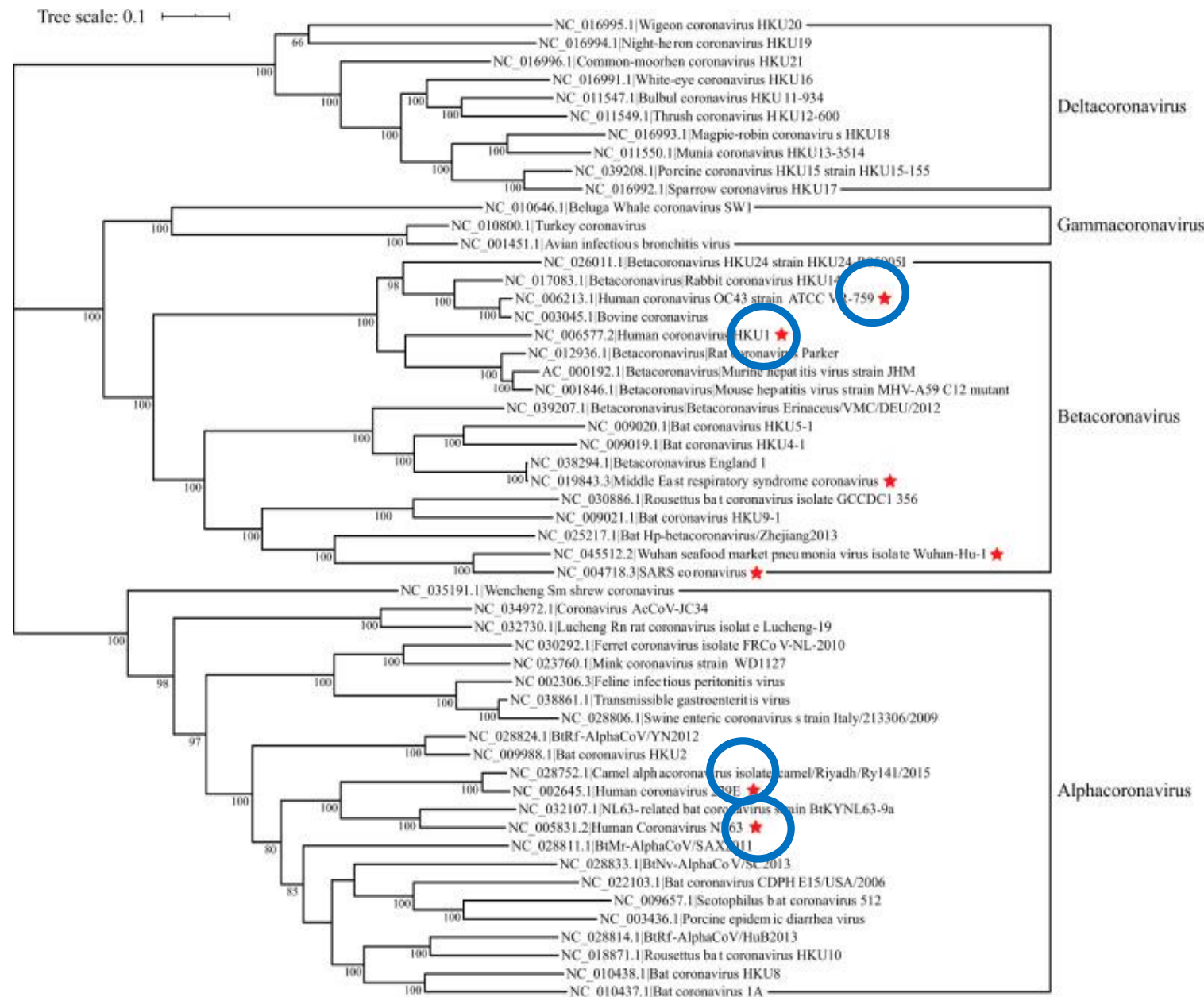
Филогенетическое дерево коронавирусов

Коронавирусы - **CoV**;
Подсемейство **Coronavirinae**,
Семейство **Coronaviridae**,
Отряд **Nidovirales**
Подразделяются на четыре рода.

Вирусы этого семейства имеют широкий спектр животных-хозяев, и зоонозная передача между видами является обычным явлением.

НCoV-229Е, НCoV-OC43, НCoV-NL63 и НCoV-НКУ1 - коронавирусы человека, которые циркулируют в человеческой популяции на протяжении веков.

Они вызывают около 30% инфекций верхних дыхательных путей у взрослых



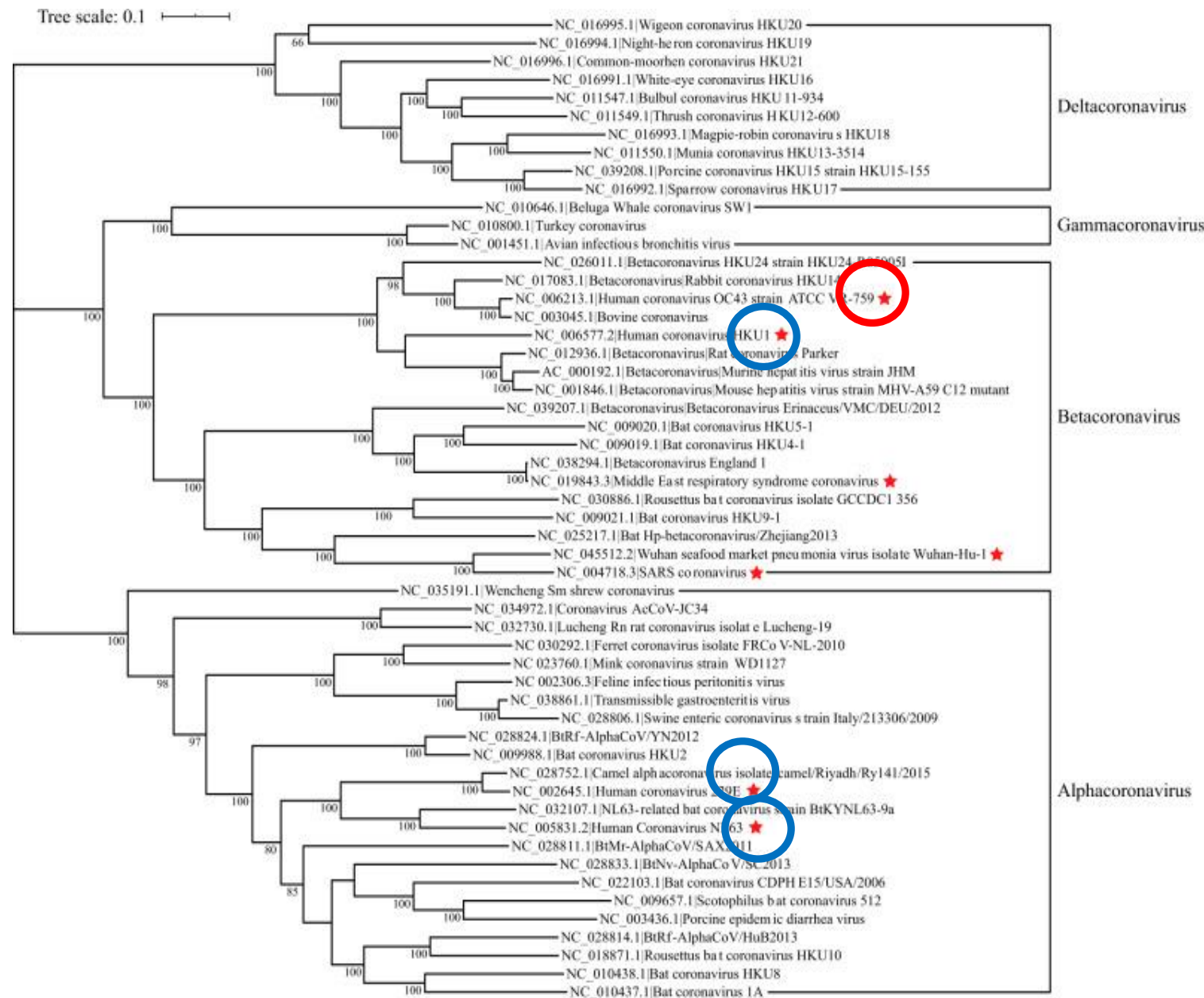
Филогенетическое дерево коронавирусов

NCov-OC43

TOUT LE MONDE L'A (ter) L'INFLUENZA!



La Ronde des Médecins et des Potards.



Филогенетическое дерево коронавирусов

Коронавирусы - **CoV**;
Подсемейство **Coronavirinae**,
Семейство **Coronaviridae**,
Отряд **Nidovirales**
Подразделяются на четыре рода.

Вирусы этого семейства имеют широкий спектр животных-хозяев, и зоонозная передача между видами является обычным явлением.

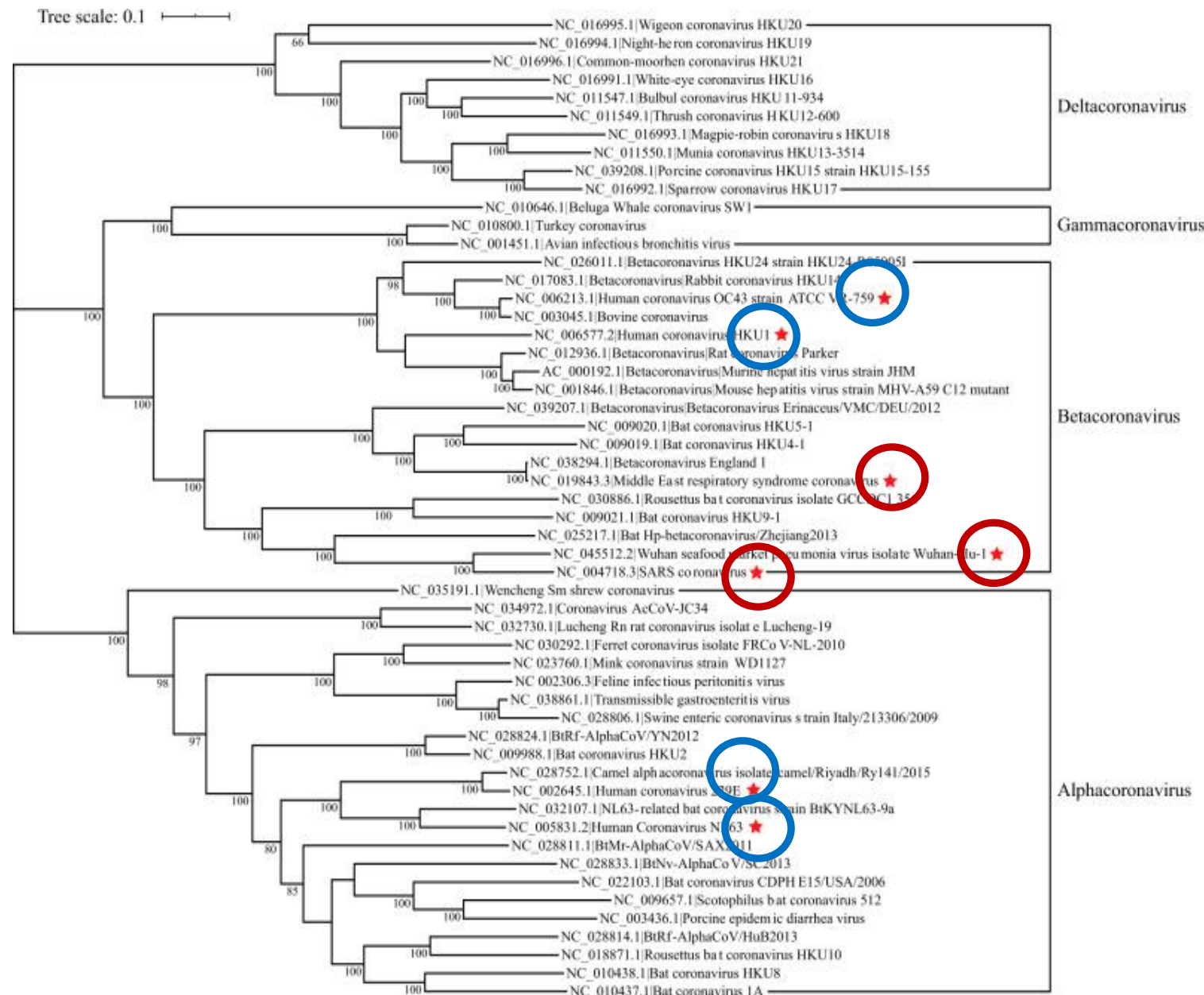
НCoV-229Е, НCoV-OC43, НCoV-NL63 и НCoV-НКУ1 - коронавирусы человека, которые циркулируют в человеческой популяции на протяжении веков.

Три новых коронавируса:

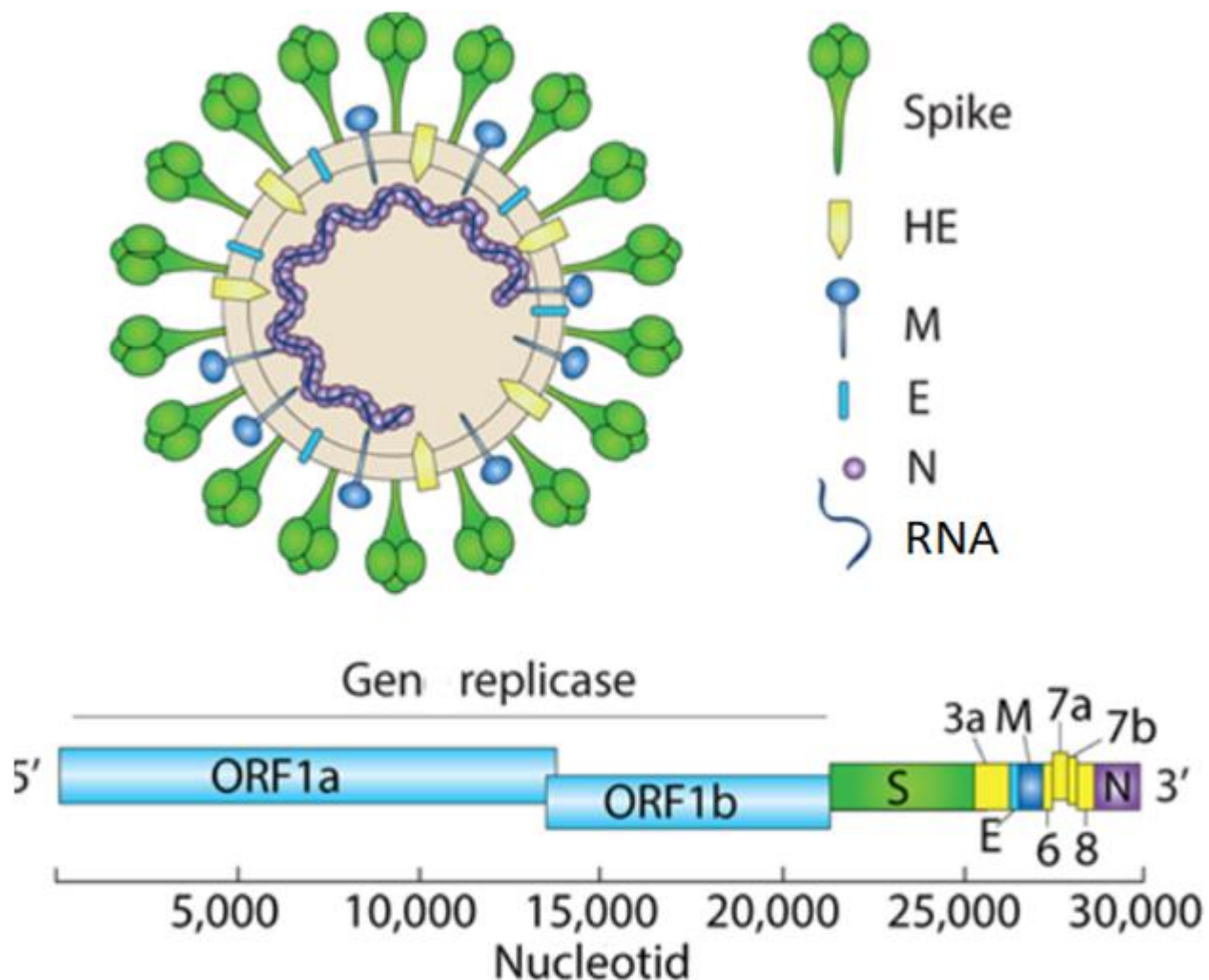
SARS-COV

MERS-COV

SARS-COV-2



Структура коронавирусов



Имеют самый большой геном среди всех РНК-вирусов - около 30 т.п.н.

Две трети коронавирусного генома кодируют неструктурные белки, ответственные за репликацию вируса, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, протеазы и геликазу.

3'-конец генома кодирует четыре основных структурных протеина коронавируса: шипика (S), мембраны (M), оболочки (E) и нуклеокапсида (N).

Происхождение SARS-COV2 ???

Расследование первых случаев **SARS-COV-2 в городе Ухань** показало, что не все пациенты имели прямую связь с рынком животных. Появление симптомов около 1 декабря 2019 г. указывает на то, что они могли заразиться инфекцией от потенциально необнаруженных случаев до декабря 2019 г.

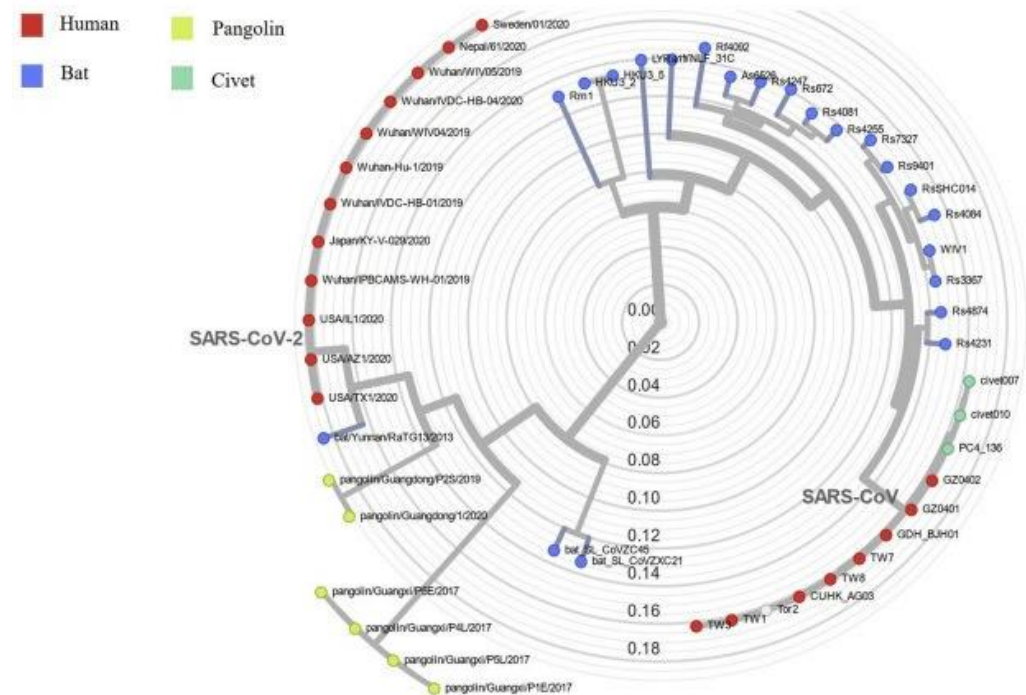
Вирус **SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1** на **96% идентичен RaTG13**, коронавирусу летучих мышей, принадлежащему к подроду *Sarbecovirus* (род *Betacoronavirus*), выделенному в 2013 г. в **Юньнань, Китай**.

Обнаружен новый коронавирус летучих мышей **RmYN02** из провинции **Юньнань**, в некоторых частях генома имеет более высокое сходство с **SARS-CoV-2**. Оба вируса несут множественные аминокислотные вставки на стыке субъединиц **S1** и **S2** шипа.

Вставки в спайковые белки могут естественным образом и независимо происходить среди бета-коронавирусов, инфицирующих животных и людей.

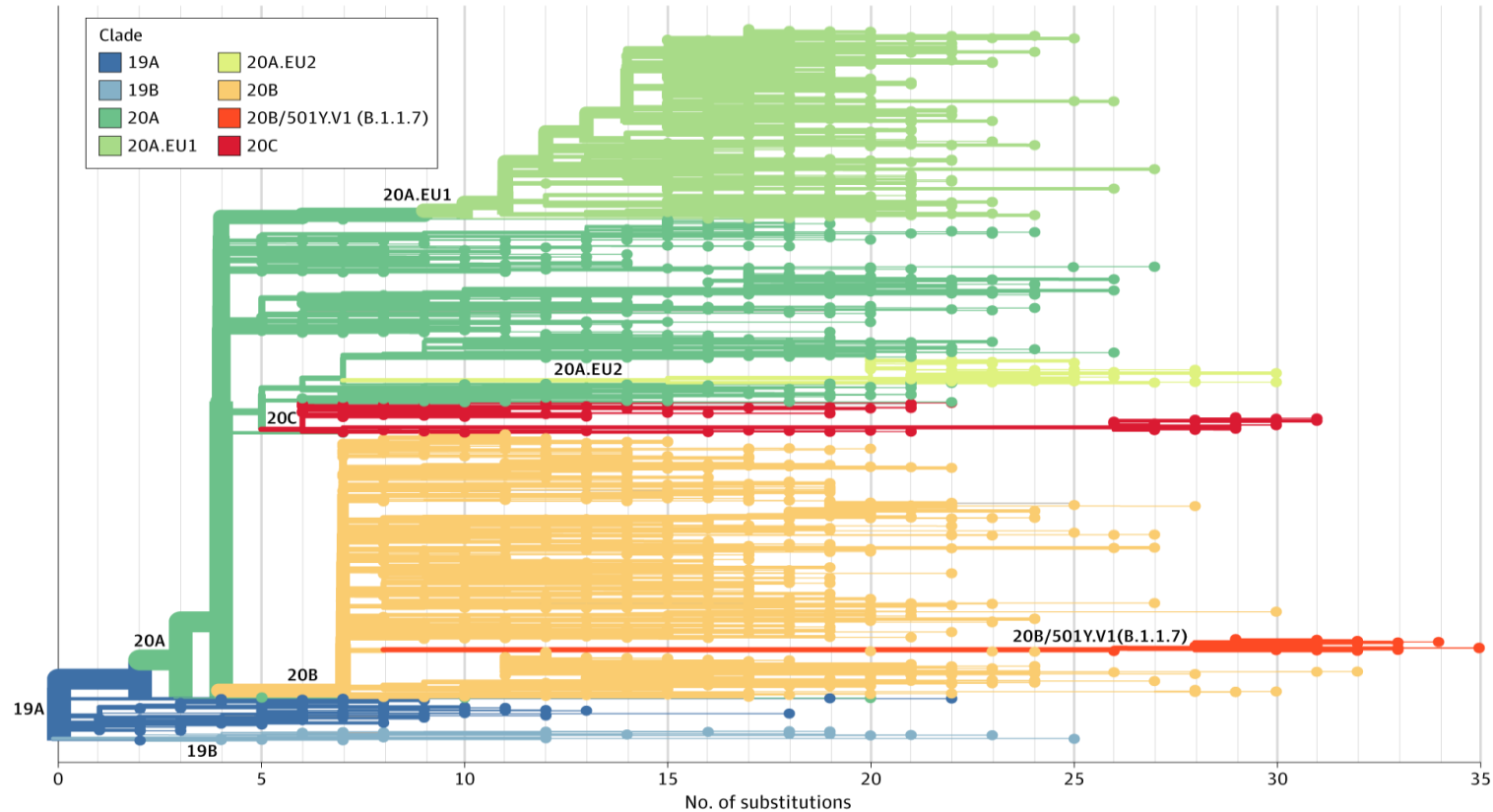
Но SARS-CoV-2 не является рекомбинантом какого-либо коронавируса, о котором сообщалось до сих пор.

Наличие в S белке сайта расщепления фурином у SARS-CoV-2 и его отсутствие в других бета-коронавирусах указывает на новый этап в эволюции!

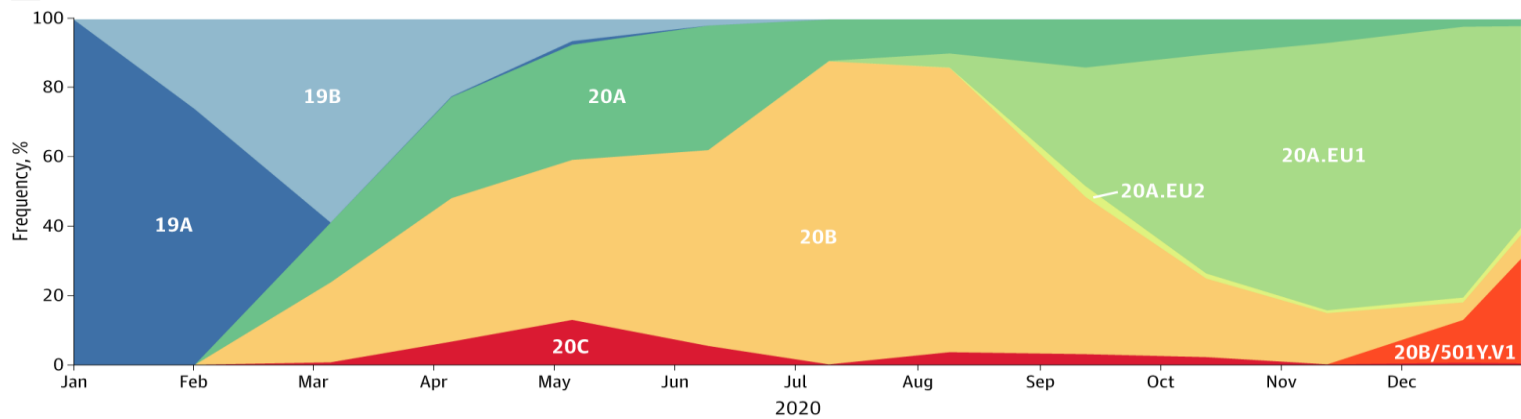


Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? (JAMA. 2021;325(6):529-531. doi:10.1001/jama.2020.27124)

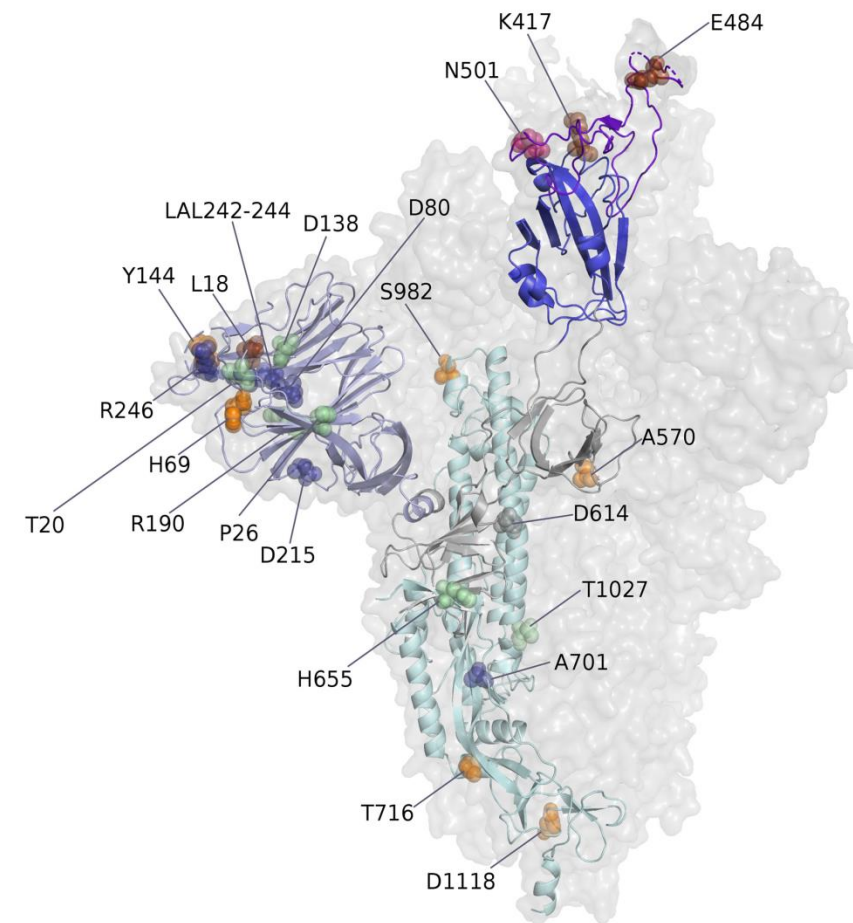
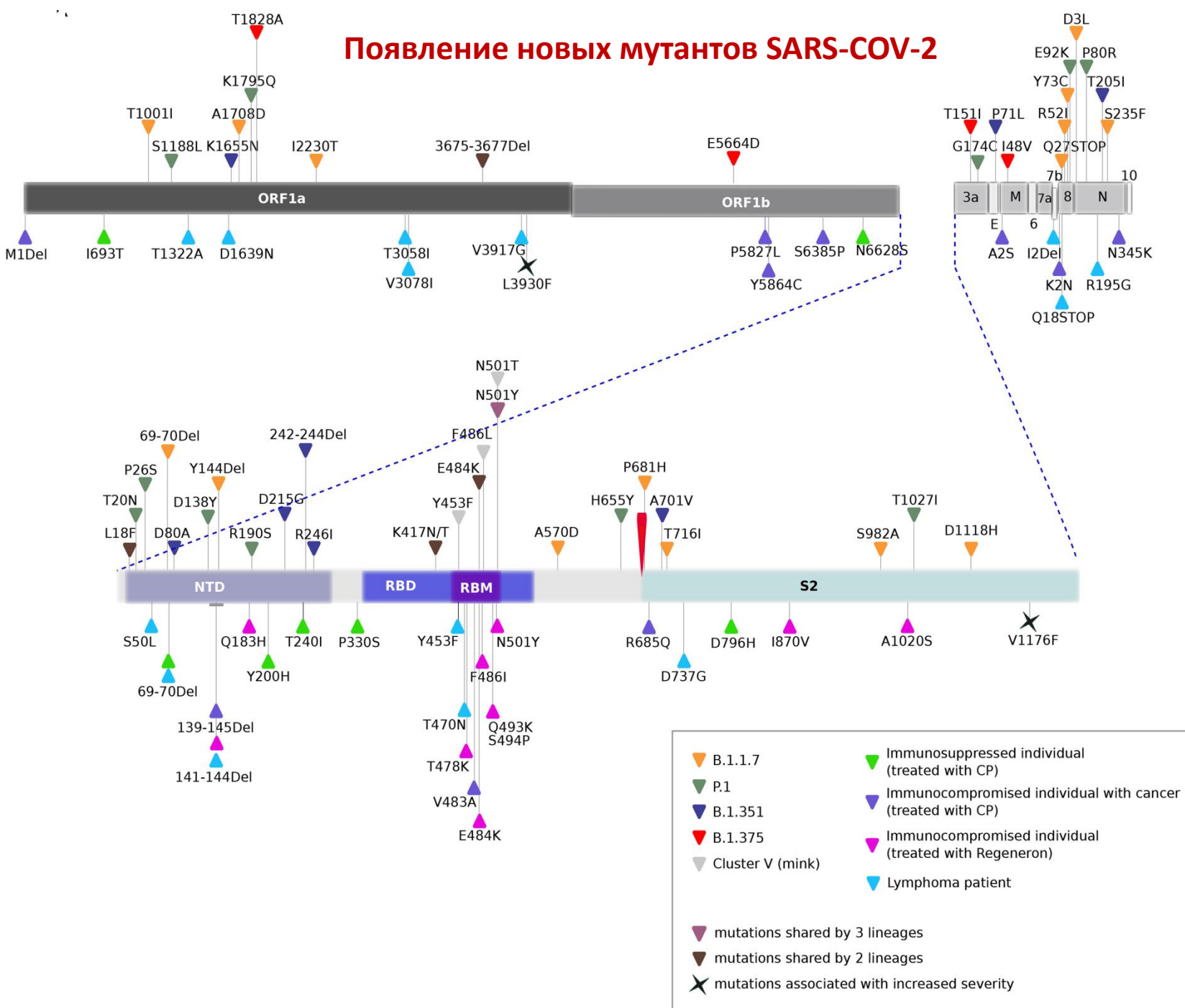
A Phylogenetic tree of circulating lineages of SARS-CoV-2 in the United Kingdom



B Frequencies of circulating lineages of SARS-CoV-2 over time

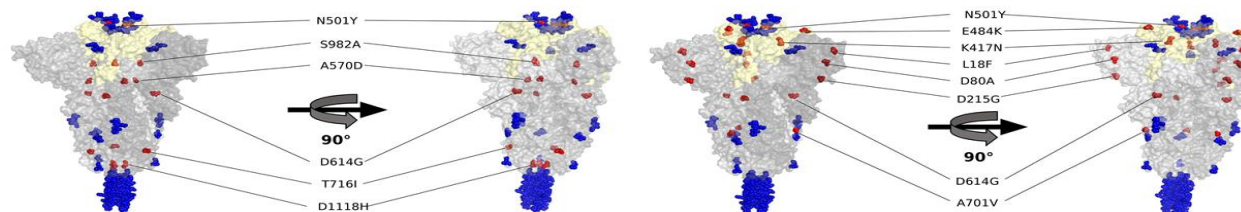


Появление новых мутантов SARS-COV-2



В.1.1.7 – вариант Британский
В.1.177 – вариант Испанский
В.1.351 – вариант Южноафриканский
В.1.1.28.1 – вариант Бразильский
В.1.617 – вариант Индийский

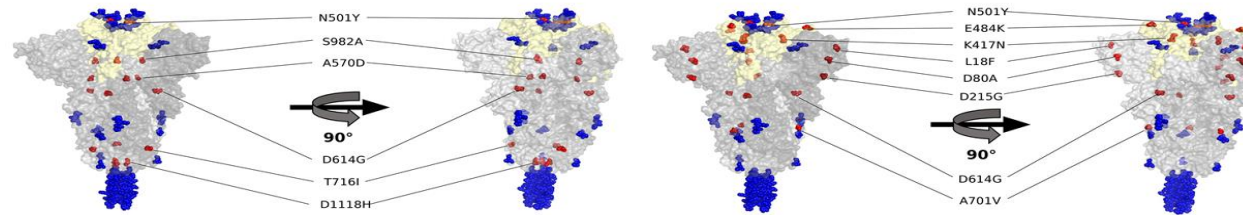
Линии SARS COV2 - Варианты беспокойства (VOC)



Код ВОЗ	Классификация			Дополнительные мутации	Источник образца	Свойства
	PANGO	GISAID	Nextstrain			
Альфа	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+ S: 484K + S: 452R	Великобритания, сентябрь 2020	Более трансмиссивен и на 35% более летальный, чем вирус дикого типа
Бета	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH / 501Y.V2	20H (V2)	+ S: L18F	ЮАР, май-2020	Более трансмиссивен и устойчив к лечению ковидной плазмой
Гамма	P.1 P.1.1 P.1.2	GR / 501Y.V3	20J (V3)	+ S: 681H	Бразилия, ноябрь-2020	Более трансмиссивен и устойчив к иммунитету
Дельта	B.1.617.2 AY.1 AY.2 AY.3	G / 478K.V1	21A	+ S: 417N	Индия, октябрь-2020	Повышенная на 50% трансмиссивность. Способен ускользать от иммунитета.

Линии SARS COV2 – Варианты интереса (VOI)

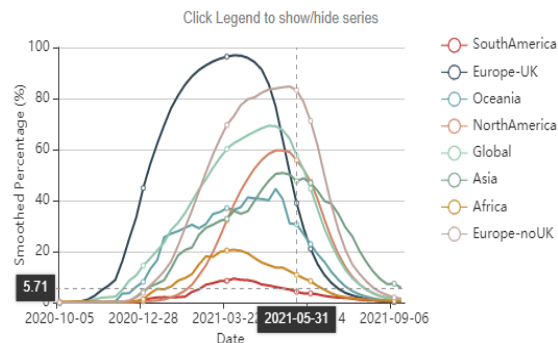
Вирусы с мутациями, влияющими на трансмиссивность, тяжесть заболевания, ускользание иммунитета и диагностики



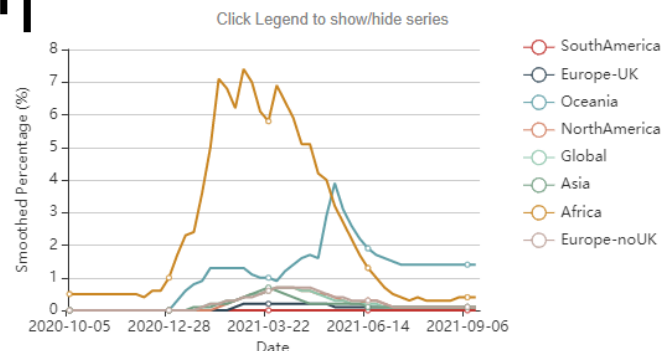
Код ВОЗ	Классификация			Источник Вируса
	PANGO	GISAID	Nextstrain	
Эта	B.1.525	G / 484K.V3	21D	Несколько стран, декабрь 2020 г.
Йота	B.1.526	GH / 253G.V1	21F	Соединенные Штаты Америки, ноябрь 2020 г.
Каппа	B.1.617.1	G / 452R.V3	21B	Индия, октябрь-2020
Лямбда	C.37	GR / 452Q.V1	21G	Перу, декабрь 2020 г.

α

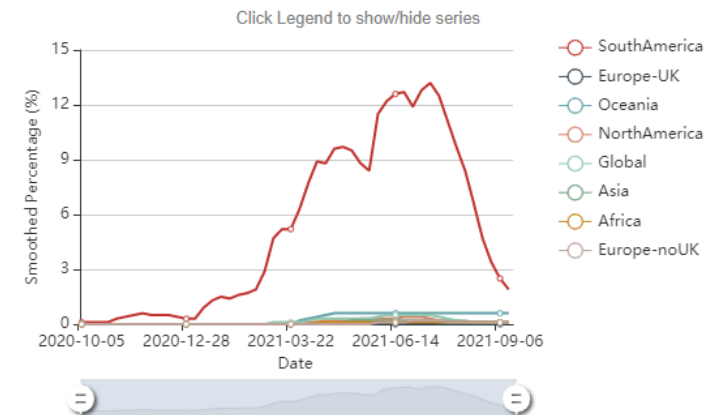
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 η

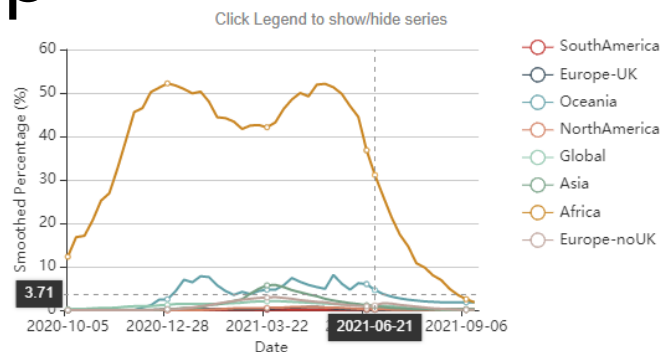
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 Λ

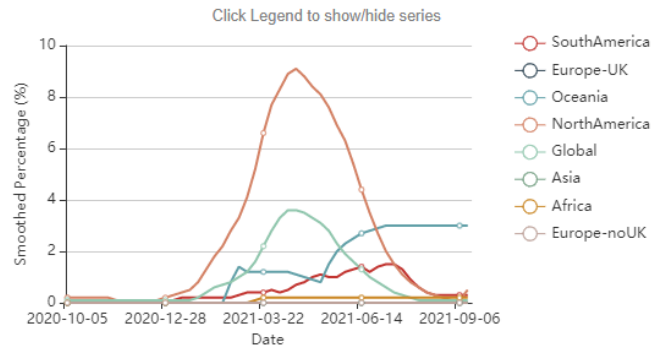
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 β

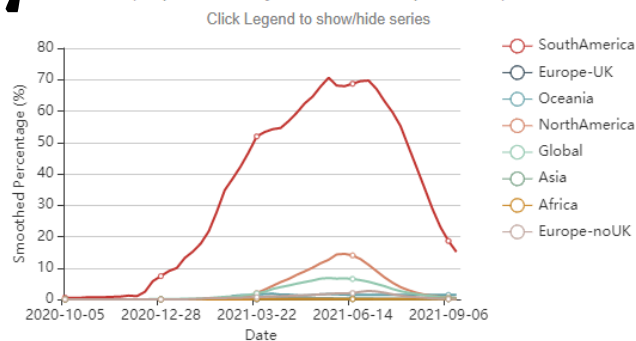
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 ι

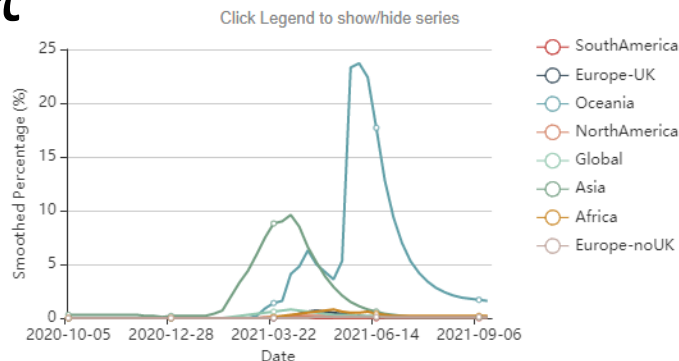
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 γ

Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 $\varkappa$

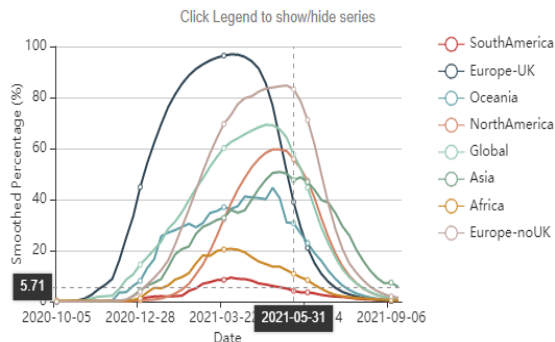
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)



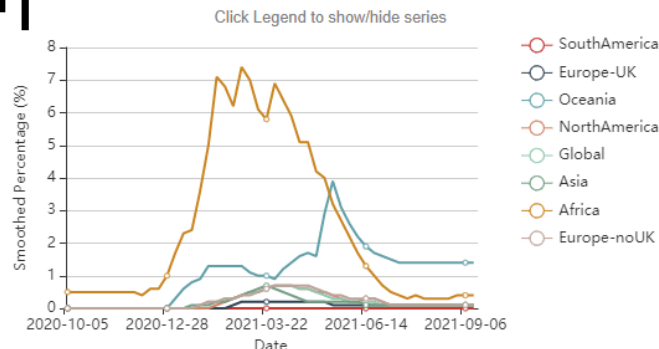
<https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>

α

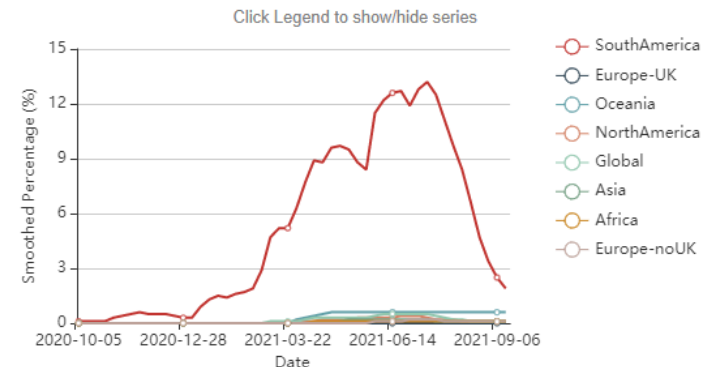
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 η

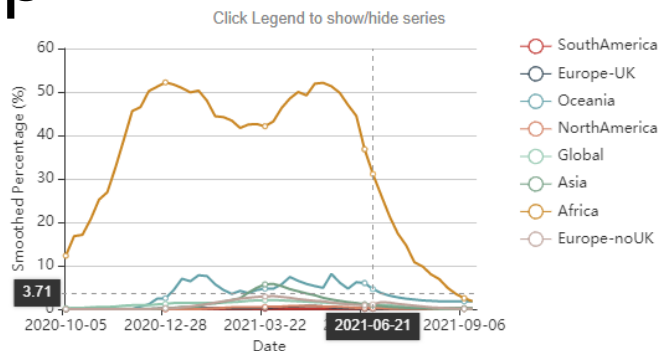
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 Λ

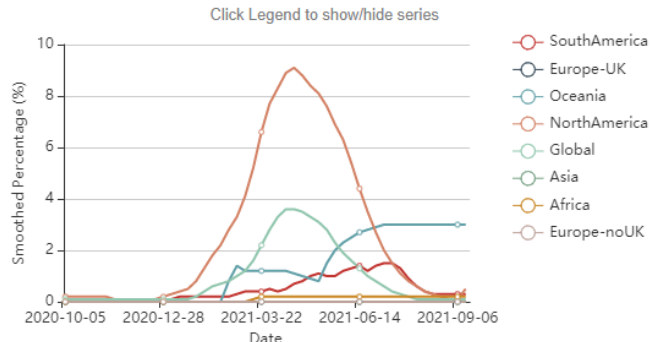
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 β

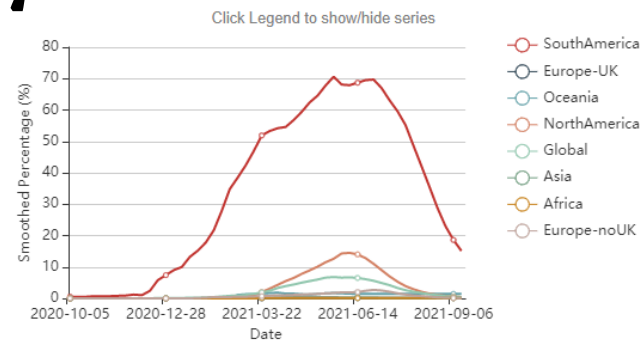
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 ι

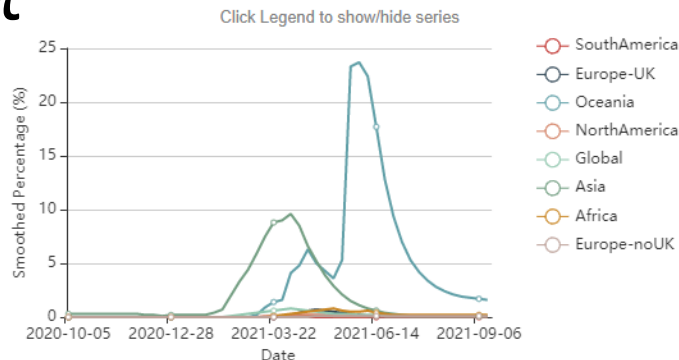
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 γ

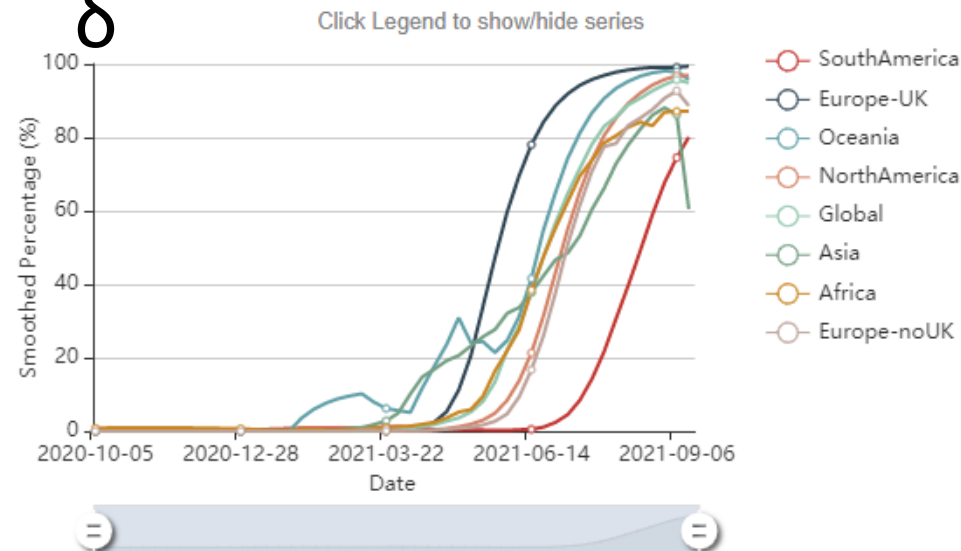
Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 $\varkappa$

Relative Variant Genome Frequency per Region
(exponentially smoothed alpha=0.3)

 δ

Relative Variant Genome Frequency per Region (exponentially smoothed alpha=0.3)



<https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>

ПЦР диагностика SARS-CoV2

Метаанализ 16 уникальных исследований, включивших **5922** пациента.

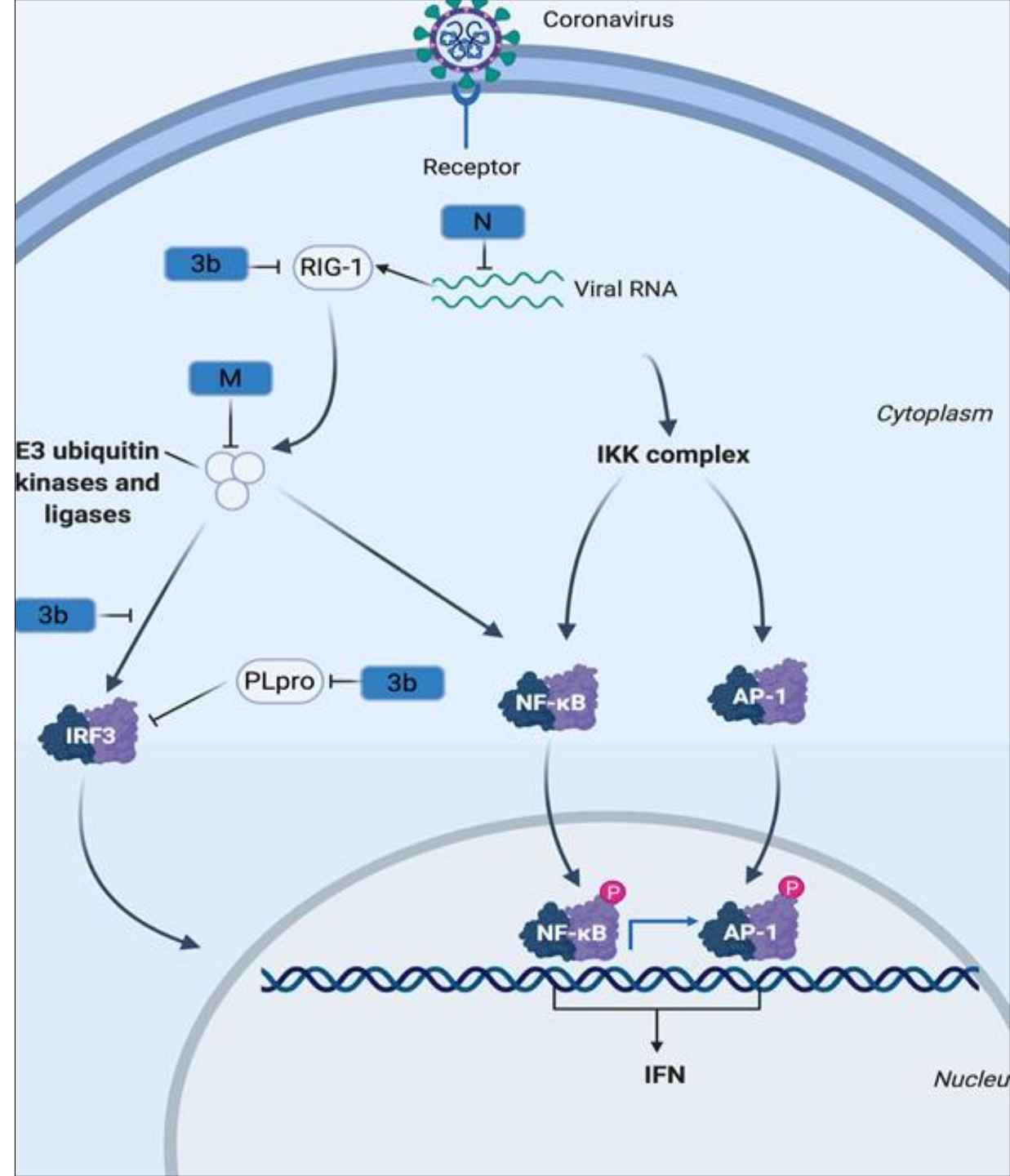
Вид образца	Чувствительность	Специфичность
ПЦР слюна	83,2	99,2
ПЦР мазок из носоглотки	84,8	98,9

Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. Published online January 15, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876

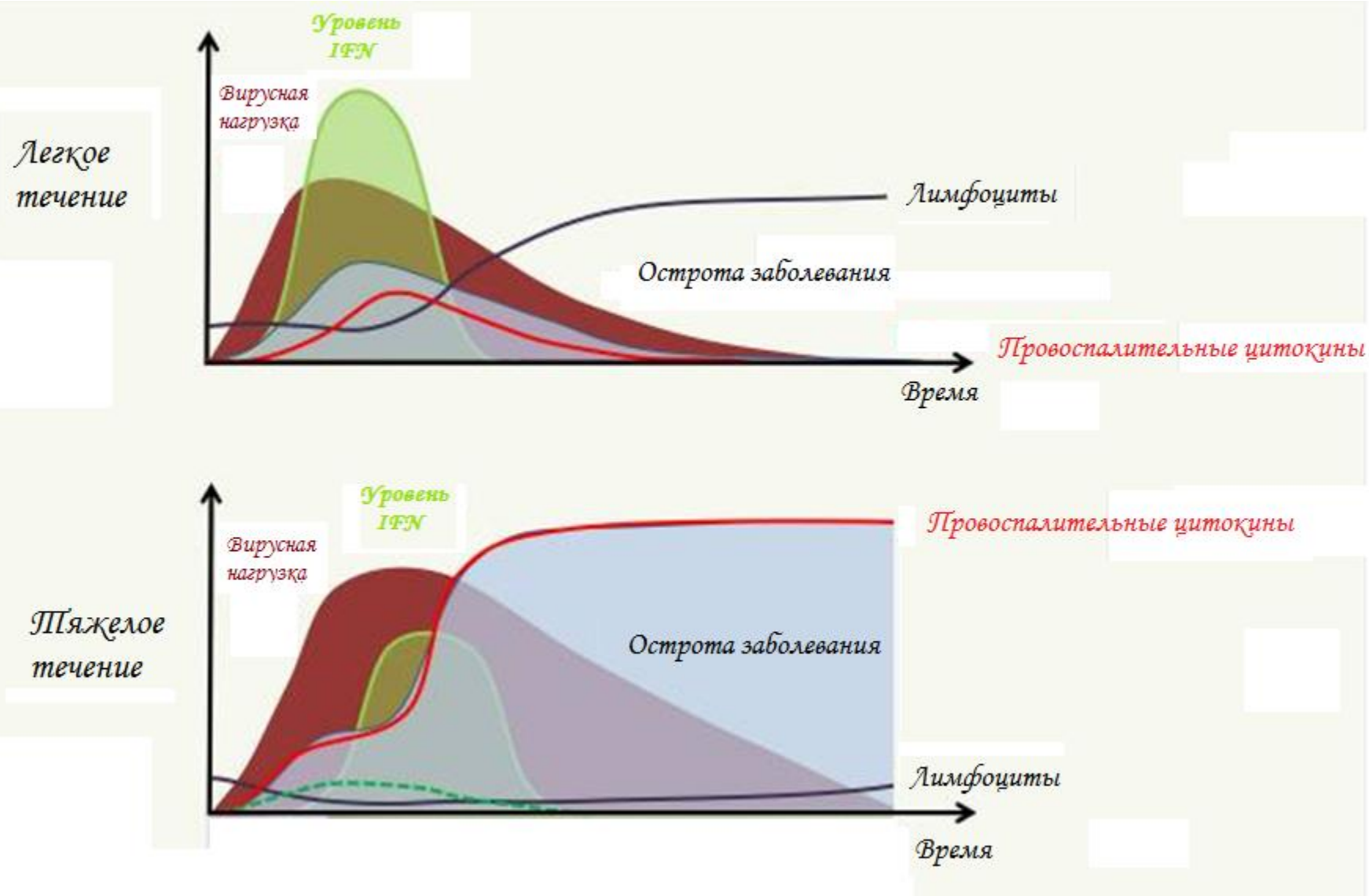
Механизмы вирулентности SARS-COV2

Белки SARS-CoV-2 повышают или понижают регуляцию ~ 100 киназ человека, участвующих в клеточной физиологии, метаболизме и иммунной активации, обеспечивая:

- ✓ **Уход от распознавания PRR** посредством образования двойных мембранных везикул, несущих вирусный репликационный комплекс;
- ✓ **Снижение передачи сигналов PRR**, блокируя передачу сигналов RIG-1;
- ✓ **Подавление индукции интерферона** путем ингибирования передачи сигналов STING;
- ✓ **Блокада передачи сигналов интерферона** посредством подавления экспрессии IFNAR и фосфорилирования STAT-1;
- ✓ **Блокада передачи сигналов NF-κB** белками.



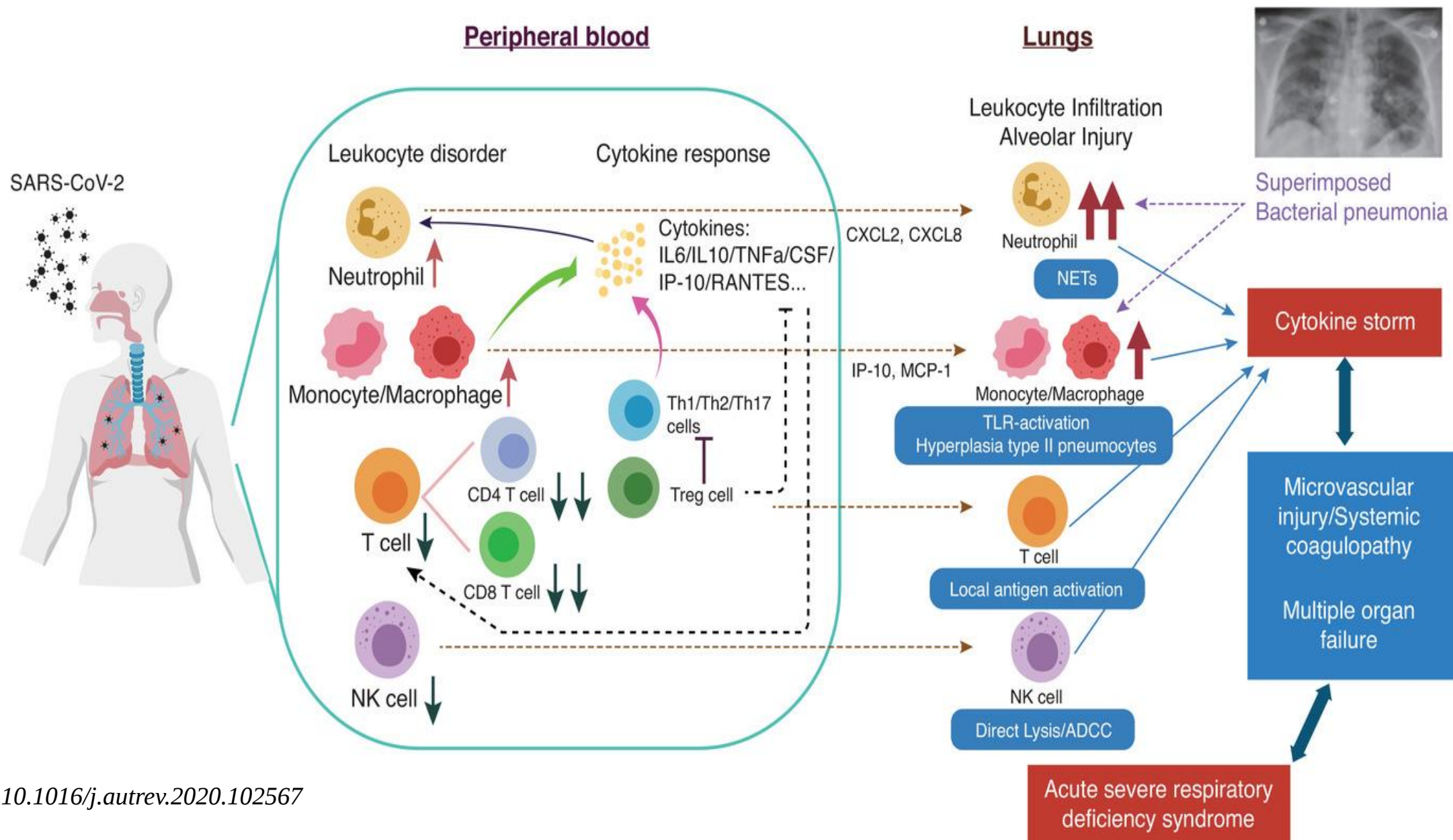
Иммунный профиль в зависимости от тяжести заболевания



Y. Jamilloux, T. Henry, Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions Autoimmun Rev. 2020 Jul; 19(7): doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567

P. Monk, R. Marsden. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial . doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7

Механизмы вирулентности SARS-COV2



Иммуногенетические основы COVID-19

В Норвегии 4 пациента мужского пола, возраста от 21 до 32 лет, без серьезных хронических заболеваний в анамнезе, заразившись SARS-CoV2 имели тяжелую форму заболевания.

Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких составила 10 дней (от 9 до 11); один пациент умер.

Секвенирование всего экзона пациентов и сегрегация среди доступных членов семьи выявили варианты **TLR7 с потерей функции**:

- у двух пациентов была идентифицирована наследуемая по материнской линии 4-нуклеотидная делеция (с.2129_2132del; [Gln710Argfs * 18]);
- два других пациента имели миссенс-вариант (с.2383G> T; p. [Val795Phe]).

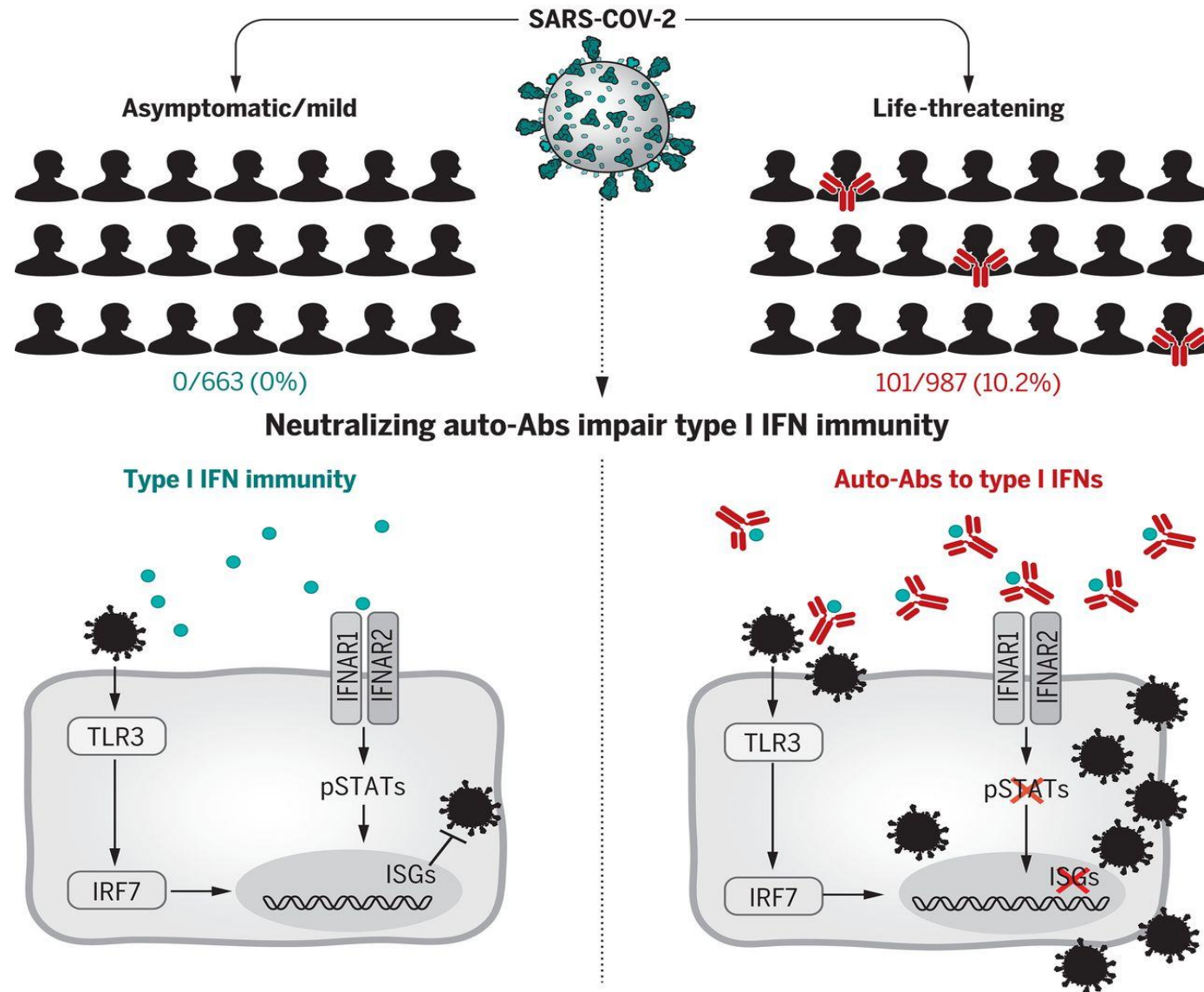
В другом исследовании показана роль мутации генов белков в цепи синтеза и рецепции интерферонов: IFNAR1, TLR3, UNC93B1, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1 и IFNAR2.

Иммуногенетические основы COVID-19

Ген-мутация	Изменение функции	Связанные заболевания
IL6 -174C	Увеличивают экспрессию IL6	Гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ожирение
IL10 -1082G / IL10 -592C / IL10 -819C	Увеличивает экспрессию IL-10	Диабет, сердечно-сосудистые заболевания
IL12B + 1188A	Увеличивает экспрессию IL12B	Диабет, астма

- de Meira Leite, Mauro et al. "Predictive immunogenetic markers in COVID-19." *Human Immunology*, 20 Jan. 2021, doi:10.1016/j.humimm.2021.01.008

Аутоиммунный компонент COVID-19

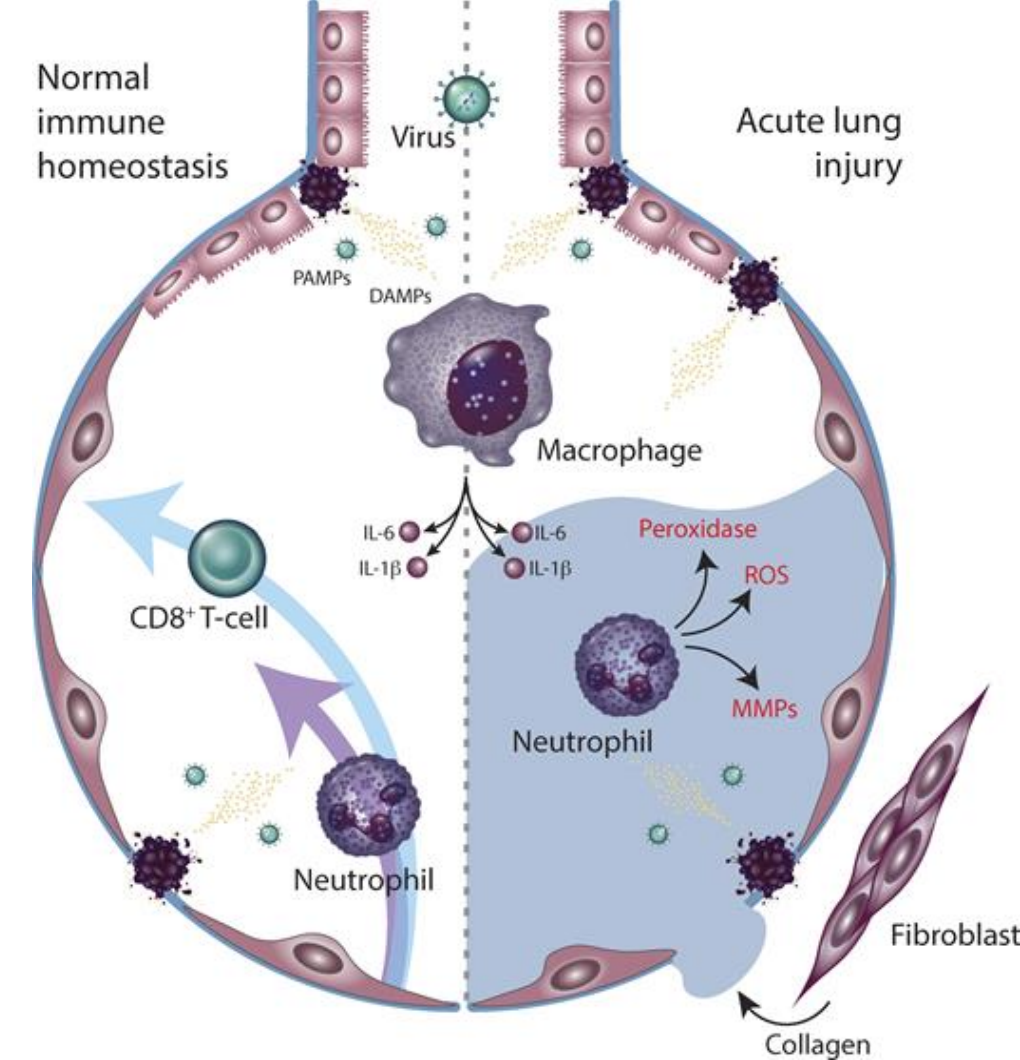


Аутоиммунный компонент COVID-19

У пациентов с тяжелым течением заболевания выявлялись антитела против фосфолипидов:

- антикардиолипидовые IgG, IgM и IgA;
- анти – $\beta 2$ гликопротеин I IgG, IgM и IgA;
- антифосфатидилсерин/протромбин IgG и IgM.

- ✓ Антифосфолипидные аутоантитела присутствовали в 52% образцов сыворотки.
- ✓ Более высокие титры антител были связаны с гиперактивностью нейтрофилов, более тяжелым течением заболевания.



The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man

K. A. CALLOW¹*, H. F. PARRY², M. SERGEANT¹ AND D. A. J. TYRRELL¹

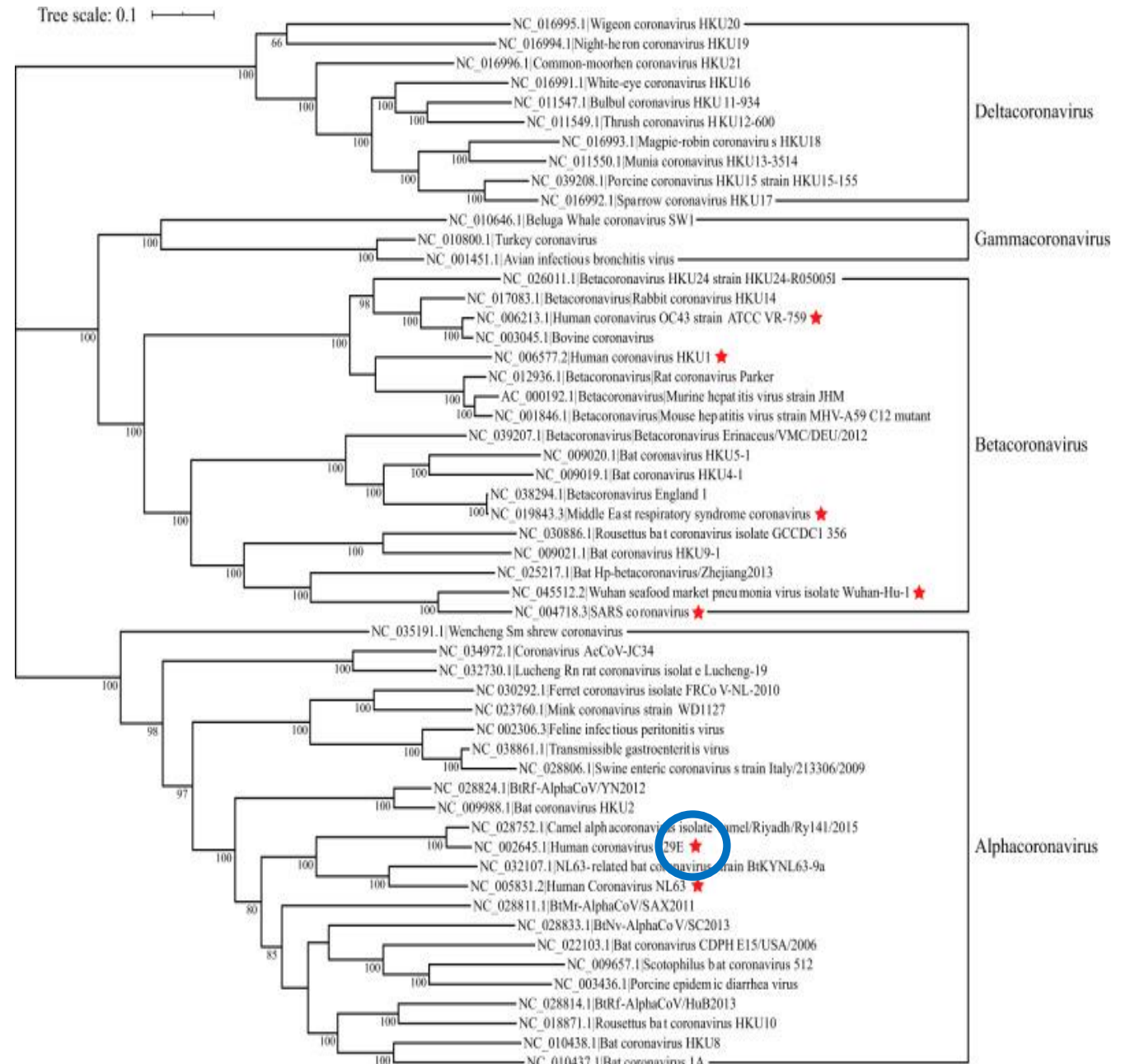
¹MRC Common Cold Unit, Harvard Hospital, Coombe Road, Salisbury, Wiltshire SP2 8BW, UK

²Department of Pathology, Salisbury Infirmary, Salisbury, Wiltshire, UK

(Accepted 10 May 1990)

SUMMARY

After preliminary trials, the detailed changes in the concentration of specific circulating and local antibodies were followed in 15 volunteers inoculated with coronavirus 229E. Ten of them, who had significantly lower concentrations of pre-existing antibody than the rest, became infected and eight of these developed colds. A limited investigation of circulating lymphocyte populations showed some lymphocytopenia in infected volunteers. In this group, antibody concentrations started to increase 1 week after inoculation and reached a maximum about 1 week later. Thereafter antibody titres slowly declined. Although concentrations were still slightly raised 1 year later, this did not always prevent reinfection when volunteers were then challenged with the homologous virus. However, the period of virus shedding was shorter than before and none developed a cold. All of the uninfected group were infected on re-challenge although they also appeared to show some resistance to disease and in the extent of infection. These results are discussed with reference to natural infections with coronavirus and with other infections, such as rhinovirus infections.

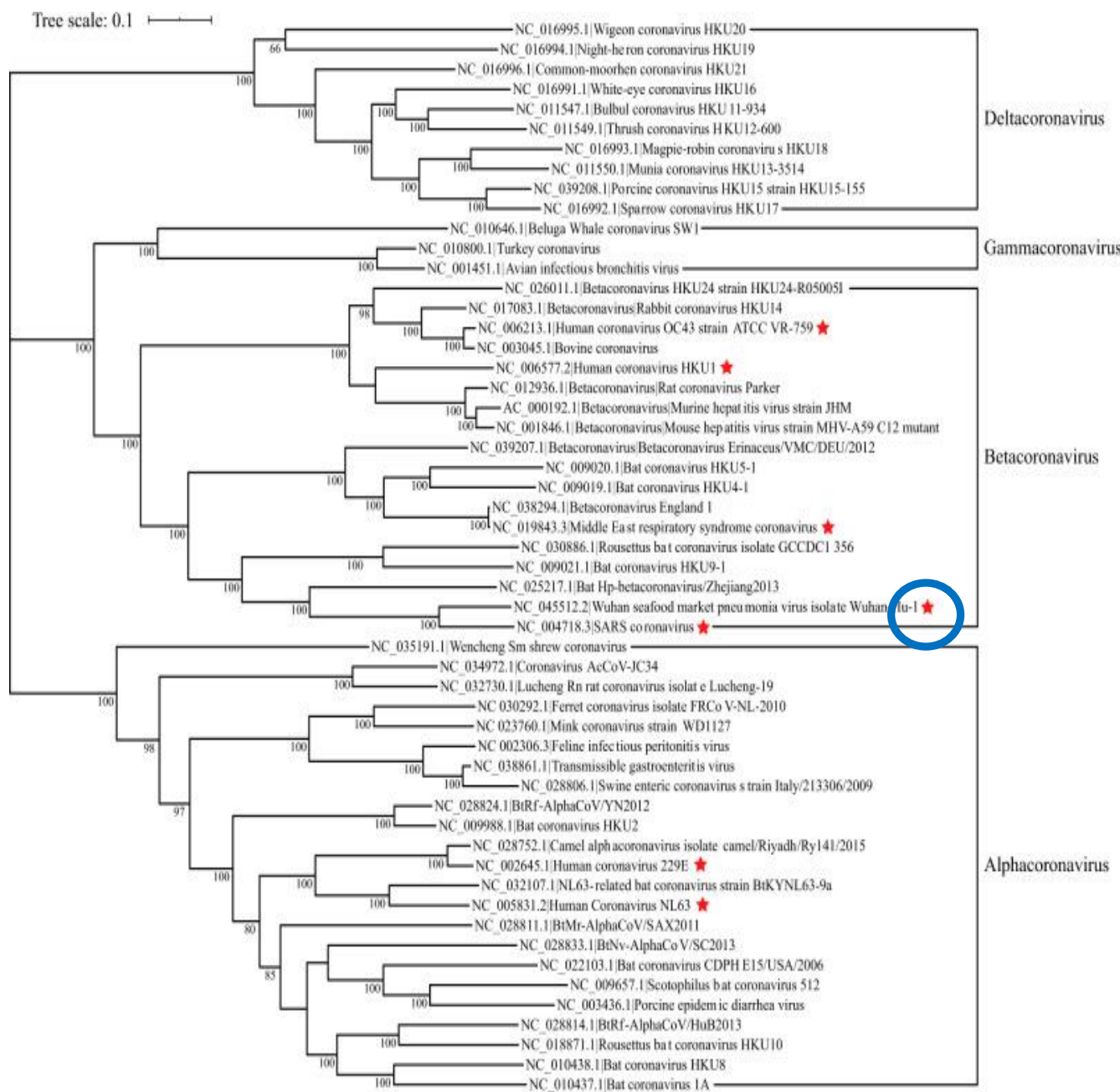


RESEARCH LETTER

Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy

During the follow-up (mean [SD], 280 [41] days) 5 reinfections (0.31%; 95% CI, 0.03%-0.58%) were confirmed in the cohort of 1579 positive patients. Most of these patients were evaluated, treated, and followed in hospitals or dedicated COVID-19 ambulatories.⁶ Only 1 was hospitalized, and 4 patients had a close relationship (2 patients work in hospitals, 1 patient underwent transfusions every week, and 1 patient retired in a nursing home) with health facilities. The mean (SD) interval between primary infection and reinfection was longer than 230 (90) days.

Of 13 496 persons who initially were not infected with SARS-CoV-2, 528 (3.9%; 95% CI, 3.5%-4.2%) subsequently developed a primary infection. The incidence density per 100 000 person days was 1.0 (95% CI, 0.5-1.5) for reinfections compared with 15.1 (95% CI, 14.5-15.7) for new infections, while the incidence rate ratio adjusted for age, sex, ethnicity, and the sanitarian area was 0.07 (95% CI, 0.06-0.08). After analyzing the cumulative incidence during follow-up, we confirmed that the 2 cohorts were significantly different (hazard ratio, 0.06; 95% CI, 0.05-0.08; log-rank test $P < .001$) (Figure).



Novel Canine Coronavirus Isolated from a Hospitalized Pneumonia Patient, East Malaysia

Anastasia N Vlasova, PhD, Annika Diaz, Debasu Damtie, MS, Leshan Xiu, MS, Teck-Hock Toh, MD, Jeffrey Soon-Yit Lee, MD, Linda J Saif, PhD, Gregory C Gray, MD 

[Author Notes](#)

Clinical Infectious Diseases, ciab456, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab456>

Published: 20 May 2021 **Article history** ▼

Abstract

Background

During the validation of a highly sensitive pan-species coronavirus (CoV) semi-nested RT-PCR assay, we found canine CoV (CCoV) RNA in nasopharyngeal swabs from eight (2.5%) of 301 patients hospitalized with pneumonia during 2017–18 in Sarawak, Malaysia. Most patients were children living in rural areas with frequent exposure to domesticated animals and wildlife.

Methods

Specimens were further studied with universal and species-specific CoV and CCoV one-step RT-PCR assays, and viral isolation was performed in A72 canine cells. Complete genome sequencing was conducted using Sanger method.

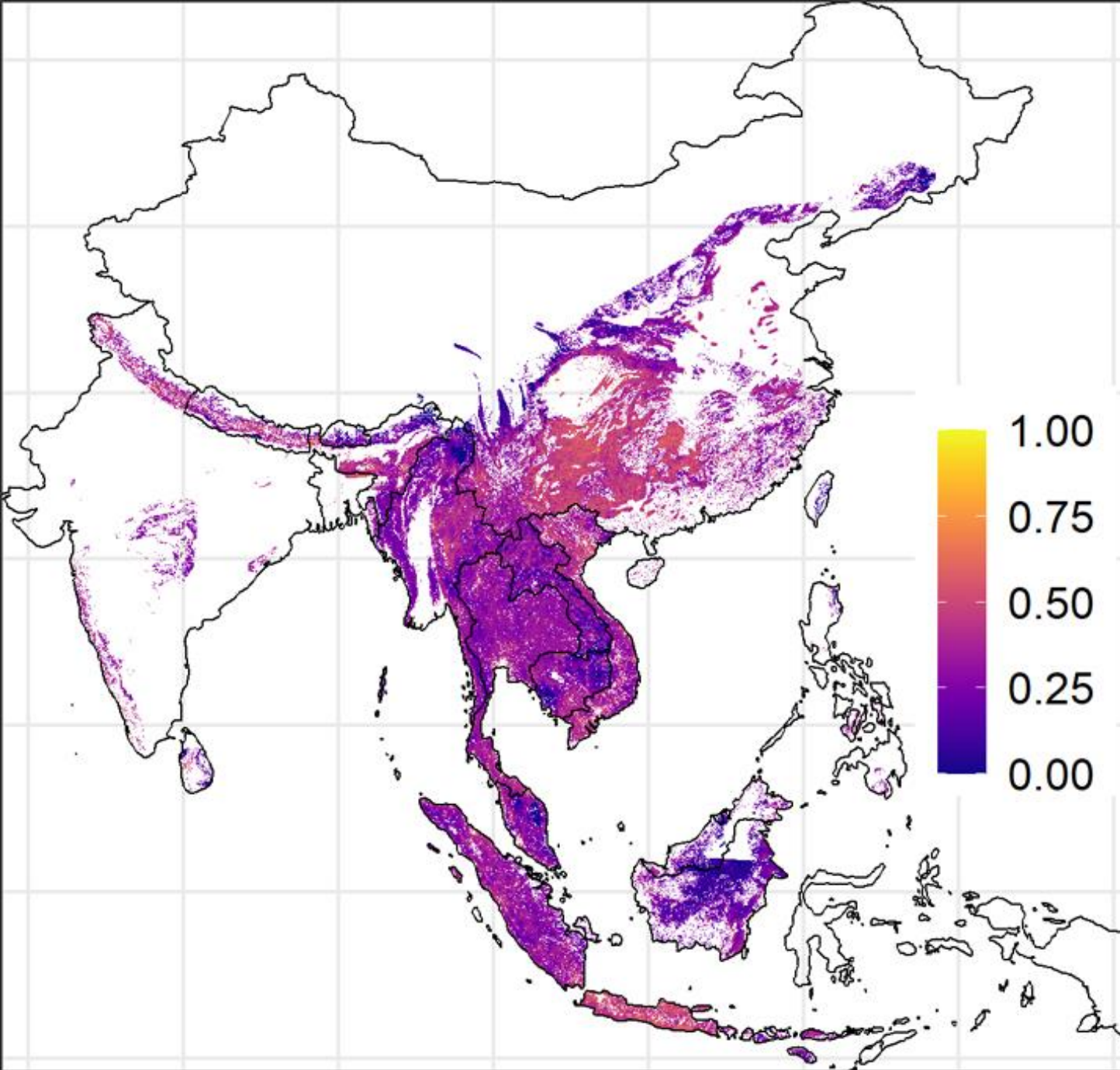


Новый рекомбинантный альфа-коронавирус собак и кошек (генотип II), который назвали [CCoV-HuPn-2018](#). Большая часть генома CCoV-HuPn-2018 связана с [CCoV TN-449](#).

Кроме того:

- ген S1 более идентичен с [CCoV-UCD-1](#)
- ген S2 с кошачьим [CoV WSU 79-1683](#)

CCoV-HuPn-2018 имеет [делецию 36 нуклеотидов](#) в белке N и наличием полноразмерного [неструктурного белка 7b](#), который может иметь клиническое значение.



Карта составленная по материалам исследования показывает относительный риск вторичного распространения коронавирусов, связанных с тяжелым острым респираторным синдромом. Китай и страны Юго-Восточной Азии являются потенциальными очагами заражения людей. CA SÁNCHEZ *ET AL.* , MEDRXIV (2021) 10.1101 / 2021.09.09.21263359



Last Updated at (M/D/YYYY)

21.09.2021, 17:21

Total Cases

939 065

Total Deaths

15 503

Total Vaccine Doses Administered

13 536 123

28-Day Cases

122 344

28-Day Deaths

3 129

28-Day Vaccine Doses Administered

2 052 473

Cases | Deaths by

Country/Region/Sovereignty

South Africa

28-Day: 185 529 | 6 632

Totals: 2 884 134 | 86 216

Italy

28-Day: 149 737 | 1 559

Totals: 4 638 516 | 130 354

Iraq

28-Day: 146 172 | 1 607

Totals: 1 981 493 | 21 911

Spain

28-Day: 141 182 | 2 564

Totals: 4 935 534 | 85 901

Serbia

28-Day: 127 960 | 590

Totals: 879 342 | 7 846

Kazakhstan

28-Day: 122 344 | 2 848

Totals: 939 065 | 15 503

Sri Lanka

28-Day: 111 654 | 4 658

Totals: 506 009 | 12 218

Canada

28-Day: 108 551 | 672

Totals: 1 590 263 | 27 492

Morocco

28-Day: 106 429 | 2 069

Totals: 920 374 | 13 958



Case-Fatality Ratio by

Country/Region/Sovereignty

Kazakhstan

1.65%



Esri, FAO, NOAA

Powered by Esri

Admin0

Admin1

Admin2

28-Day

Totals

Incidence

Case-Fatality Ratio

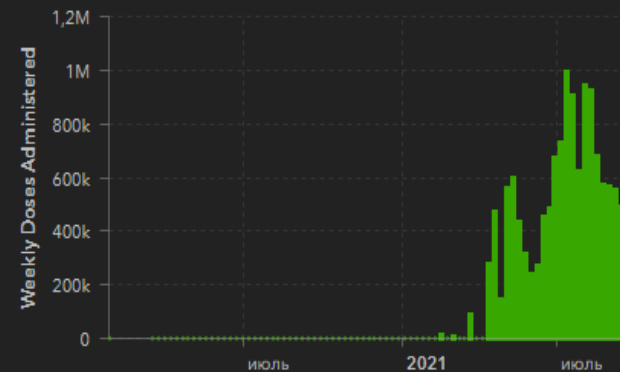
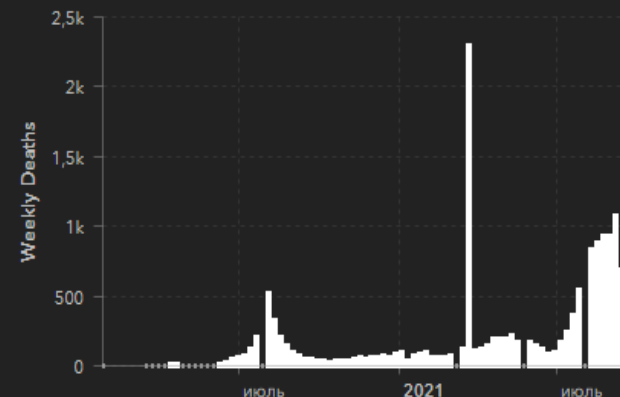
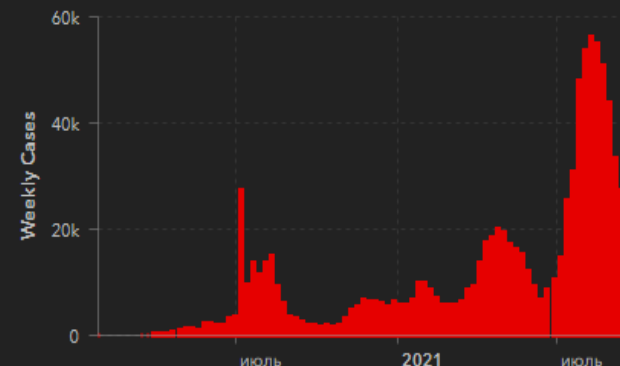
Global Vaccinations

US Vaccinations

Terms of Use

Weekly

Daily



ВАКЦИНЫ ПРОТИВ SARS-CoV2

170 Вакцин находится в разработке.

Основные технологии:

- векторные (вирусные),
- липосомные (РНК-вакцины),
- инаktivированные (традиционные),
- ДНК вакцины.

Иммунизация парентеральная – не дает стерильного иммунитета, но защищает от тяжелого COVID-19.

The Oxford University-AstraZeneca



технология: Viral Vector (генетически модифицированный вирус)
эффективность: 62-90%
испытание: 3 фазы завершено
заказчики: EU (400млн), US(300млн), UK(100млн)
цена: 4\$
нужно доз: 2

Pfizer-BioNTech



технология: mRNA
эффективность: 95%
испытания: 3 фазы завершено
заказчики: EU(200 млн), US (100 млн)
цена: 20\$ за дозу
нужно доз: 2

Sinovac



технология: Inactivated vaccine (использует мертвый вирус для активации иммунитета)
эффективность: 50-70%
испытания: идет 3 фаза
заказчики: Индонезия (40 млн) Филиппины (25 млн)
цена: 5\$ за дозу
нужно доз: 2

Sputnik V (by Russia's Gamaleya Institute)



технология: Adenoviral Vector Based Platform
эффективность: 91.4%
испытания: идет 3 фаза
заказчики: Бразилия (10 млн), Аргентина (10 млн), Индия (контракт на 100 млн доз)
цена: 10\$ за дозу
нужно доз: 2

Moderna



технология: mRNA
эффективность: 95%
испытания: прошла все 3 фазы
заказчики: EU (160 млн), США (100 млн), Канада (40 млн)
цена: 33\$ за дозу
нужно доз: 2

Johnson & Johnson



технология: использует Adenovirus для доставки материала и активации иммунного ответа
эффективность: будет известно в конце Января
испытания: идет 3 стадия
заказчики: EU (160 млн), США (100 млн), Канада (40 млн)
цена: в районе 10\$
нужно доз: 1



An aerial photograph of a large parking lot. Numerous cars are parked in a highly organized, grid-like pattern, forming a large, stylized 'U' shape. The cars are mostly white and dark-colored, with a few red and blue ones visible. The parking lot is paved with light-colored asphalt. In the background, there are some trees and a road with a crosswalk. The text 'СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ' is overlaid in the center of the image.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ