УДК [578.834.1+616-036.21]-053.2-02-092+616-036.22
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.86.55.002

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И COVID-19 У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

© Тамара Васильевна Косенкова[1], Владимир Николаевич Тимченко[2], Светлана Леонидовна Баннова[2], Татьяна Маратовна Чернова[2], Мария Александровна Шакмаева[2], Оксана Владимировна Булина[2], Ирина Анатольевна Егорова[2, 3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

[3] Городская поликлиника № 24, детское поликлиническое отделение № 18. 190013, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 123

Контактная информация:
Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6022-3420
SPIN: 3719-3172

Для цитирования: Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Чернова Т.М., Шакмаева М.А., Булина О.В., Егорова И.А. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 1. Эпидемиология, этиология, патогенез. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 21–38. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.55.002

Поступила: 04.09.2024 **Одобрена: 17.10.2024** **Принята к печати: 16.12.2024**

РЕЗЮМЕ. В лекции представлены данные об эпидемиологии коронавирусов как возбудителей сезонных респираторных вирусных инфекций у детей, а также о вирусе SARS-CoV-2, который вызвал пандемию COVID-19. Приведена классификация, морфология и структура сезонных коронавирусов. Показаны источник, пути передачи возбудителя при новой коронавирусной инфекции, уделено внимание роли COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Описаны особенности строения SARS-CoV-2, его антигенные детерминанты, обеспечивающие проникновение вируса в клетки-мишени, а также основные и альтернативные механизмы проникновения вируса в клетки. Указаны клетки-мишени, которые высоко экспрессируют рецепторы входа для SARS-CoV-2. Подробно представлен патогенез новой коронавирусной инфекции, а также патоморфологические изменения в органах и тканях при COVID-19 у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *COVID-19, дети, этиология, эпидемиология, патогенез*

CORONAVIRUS INFECTION AND COVID-19 IN CHILDREN. PART 1. EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS

© Tamara V. Kosenkova[1], Vladimir N. Timchenko[2], Svetlana L. Bannova[2], Tatyana M. Chernova[2], Maria A. Shakmaeva[2], Oksana V. Bulina[2], Irina A. Egorova[2, 3]

[1] Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[3] City Polyclinic N 24 Children's Polyclinic Department N 18. 123 Obvodny Canal Emb., Saint Petersburg 190013 Russian Federation

Contact information:
Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases with the Clinic. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6022-3420 SPIN: 3719-3172

For citation: Kosenkova TV, Timchenko VN, Bannova SL, Chernova TM, Shakmaeva MA, Bulina OV, Egorova IA. Coronavirus infection and COVID-19 in children. Part 1. Epidemiology, etiology, pathogenesis. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(4):21–38. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.55.002

Received: 04.09.2024 **Revised: 17.10.2024** **Accepted: 16.12.2024**

ABSTRACT. The lecture presents data on the epidemiology of coronaviruses as causative agents of seasonal respiratory viral infections in children, as well as the SARS-CoV-2 virus, which caused the COVID-19 pandemic. The classification, morphology and structure of seasonal coronaviruses are given. The source and transmission routes of the pathogen in a new coronavirus infection are shown, attention is paid to the role of COVID-19 as an infection associated with healthcare. The structural features of SARS-CoV-2, its antigenic determinants that ensure penetration of the virus into target cells, as well as the main and alternative mechanisms of virus penetration into cells are described. Target cells that highly express entry receptors for SARS-CoV-2 are indicated. The pathogenesis of the new coronavirus infection, as well as pathomorphological changes in organs and tissues in COVID-19 in children, are presented in detail

KEYWORDS: *COVID-19, children, etiology, epidemiology, pathogenesis*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Коронавирусы (возбудители сезонных вирусных инфекций у детей) — группа вирусов, вызывающих зоонозные инфекции, передающиеся между животными (млекопитающие, птицы, земноводные и, предположительно, рептилии) и людьми; относятся к роду *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*, отряд *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, подсемейство *Coronavirinae* [1]. Могут вызывать эпидемические (и даже пандемические) процессы, при этом заболевание протекает с мультисистемным поражением различной степени тяжести [2]. В настоящее время известно более 40 видов коронавирусов, список которых постоянно пополняется вследствие спонтанных мутаций, поэтому все виды коронавирусов потенциально могут быть опасными для человека. Выделяют четыре подсемейства коронавирусов: ***Alphacoronavirus*** (входят 2 подрода, в каждый входит по одному виду коронавирусов, имеющих медицинское значение, — подрод *Davinalovirus* включает вид *HCoV 229E*, подрод *Setracovirus* — вид *HCoV NL63*), ***Betacoronavirus*** (входят 5 видов коронавирусов, имеющих медицинское значение, которые разделены на 3 подрода: в подрод *Embecovirus* входят два вида — *HCoV HKU1*, *HCoV OC43*; подрод *Merbecoronavirus* включает один вид *MERS-CoV*; подрод *Sarbecovirus* содержит два вида — *SARS-CoV* и *SARS-CoV-2*), ***Gammacoronavirus*** *и* ***Deltacoronavirus*** [1, 3]. Сегодня для людей опасность представляют *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*.

Впервые коронавирус выделен A.F. Schalk, M.C. Hawn (1931) и описан как вирус инфекционного бронхита у цыплят [4]. Первые публикации о респираторных заболеваниях, вызванных коронавирусами у человека, относятся к 1965 г., когда появилось описание острой респираторной инфекции (ОРИ) у ребенка (Великобритания) с выделением возбудителя — *α-коронавируса* группы 1, вначале описанного как изолят B814, затем определенного как HCoV-229E human coronavirus, вызывающего заболевание *коронавирус человека 229E*, а в 1967 г. K. Mcintosh обнаружил коронавирус в культуре клеток трахеи [5–8]. В 1968 г. коронавирусы были объединены в группу *Coronavirus* [7], которая в 1971 г. появилась в каталогах Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses — ICTV), а в 1976 г. таксономический ранг с рода повысился до семейства [2]. В 1996 г. на X Международном вирусологическом конгрессе была предложена таксономическая группа — отряд, названный *Nidovirales* (от лат. *nidos* — гнездо). В 1967–1972 гг. зафиксирован ряд случаев ОРИ у взрослых, возбудителем которых оказался β-коронавирус (*HCoV-OC43 из группы 2-й линии A, human coronavirus OC43*). В 2004 г. были выделены коронавирусы HCoV-HKU1 линии А группы 2 *β-коронавирусов* и HCoV-NL-63, а в 2005 г. — HcoV HKU1 [2].

До 2004 г. было известно о существовании четырех представителей семейства *Coronavirinae*, подсемейства *Orthocoronavirinae* (*HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1, HCoV OC43)*, которые, циркулируя круглогодично, вызывали от 15 до 30% ежегодных случаев ОРИ, протекавших, как правило, с поражением верхних дыхательных путей легкой или средней степени тяжести, летальных исходов не было установлено [9–11]. Однако в 2003–2004 гг. в Китае отмечена вспышка атипичной пневмонии коронавирусной этиологии, которая получила название SARS (severe acute respiratory syndrome — тяжелый острый респираторный синдром), и выделен *β-коронавирус SARS-CoV* группы 2 линии B (резервуар — летучие мыши). Через 8 лет в Саудовской Аравии (г. Джидда, 2012) при исследовании назофарингеального смыва, взятого от мужчины с ОРИ, выделен *β-коронавирус SARS-CoV* группы 2 линии С — *MERS-CoV (*от англ. middle east respiratory syndrome coronavirus — MERS-CoV coronavirus*,* резервуар — одногорбые верблюды), вызвавший ближневосточный респираторный синдром (middle east respiratory syndrome — MERS). Оба вируса обладали способностью к эпидемическому распространению, а в мире были зарегистрированы вспышки коронавирусной инфекции, при этом смертность пациентов (среди которых встречались и лица моложе 18 лет) во время первой вспышки была около 10% (подтверждена причина смерти 774 человек в 37 странах мира), во время второй — доходила до 40% (до 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов от MERS), что навсегда закрепило за коронавирусной инфекцией статус *жизнеопасной*. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано, но MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [2, 8, 12].

ПАНДЕМИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

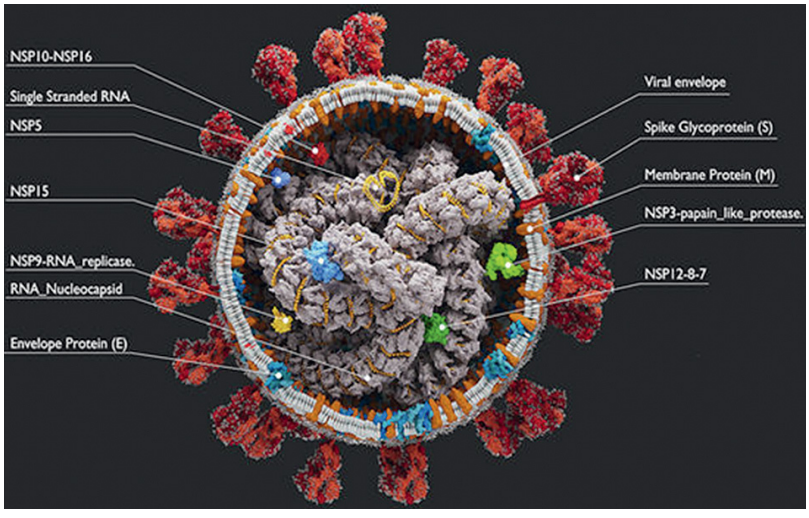
Новый коронавирус, вышедший в циркуляцию среди людей в конце 2019 г., которому Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus*, отнесен ко II группе

патогенности) [13–15] является высокогомологичной копией SARS-CoV (на 79%) и MERS-CoV (на 50%), однако с меньшей степенью тяжести вызываемых им заболеваний и более низкими показателями летальности, определил ***пандемию новой коронавирусной инфекции***, которая началась 8 декабря 2019 г. в провинции Хубэй (г. Ухань) Китайской Народной Республики, где официально был зарегистрирован первый случай заболевания человека, вызванный неизвестным возбудителем, а 7 января 2020 г. был идентифицирован новый вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, получивший временное название *2019-nCoV* (от англ. novel coronavirus 2019). Уже 10 января 2020 г. Genbank впервые опубликован полный геном штамма вируса 2019-nCoV (*Wuhan-Hu-1* под номером MN908947, RefCeq NC_045512), а 30 января 2020 г. при большом количестве инфицированных людей и летальных исходов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила происходящую вспышку, вызванную вирусом 2019-nCoV, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, и переименовала вирус 2019-nCoV в вирус *SARS-CoV-2* (от англ. severe acute respiratory syndrome 2 — SARS coronavirus 2), а 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной *SARS-CoV-2*, — COVID-19 (Coronavirus disease — 2019) и 11 марта 2020 г. объявила о пандемии [16, 17].

Основные варианты SARS-CoV-2 за время пандемии эволюционировали от пре-альфа, альфа и дельта до омикрона, высокотрансмиссивные варианты которого привели к увеличению заболеваемости и госпитализации детей во многих странах мира, в том числе и в России [18, 19]. Дети становились главным источником распространения вируса, т.к. его выделение в окружающую среду происходит не только в инкубационном периоде, но и в течение 7–14 дней после полного разрешения клинической картины заболевания. По мере смены вариантов доминирующих штаммов вируса тяжесть заболевания у детей значительно изменилась, и к 2021 г. у большинства пациентов наблюдались легкие симптомы (58%) или их отсутствие (36%), а показатели госпитализации снизились с 10 до 0,2%. К началу мая 2023 г. эпидемическая ситуация по COVID-19 была оценена ВОЗ как благоприятная, что позволило снять режим международной чрезвычайной ситуации и 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии.

МОРФОЛОГИЯ И СТРУКТУРА КОРОНАВИРУСОВ И ВИРУСА SARS-CoV-2

Анализ генома SARS-CoV-2 показал, что он очень похож на геном коронавируса летучих мышей, а рецептор-связывающий домен спайкового гликопротеина — на коронавирус малайского панголина. И поэтому, вероятно, SARS-CoV-2 произошел от CoV, полученного от летучих мышей, и передался людям через неизвестного промежуточного хозяина-млекопитающего, возможно, малайского панголина. Кроме того, сайт расщепления спайкового белка



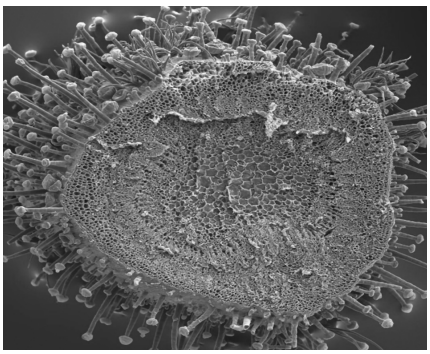


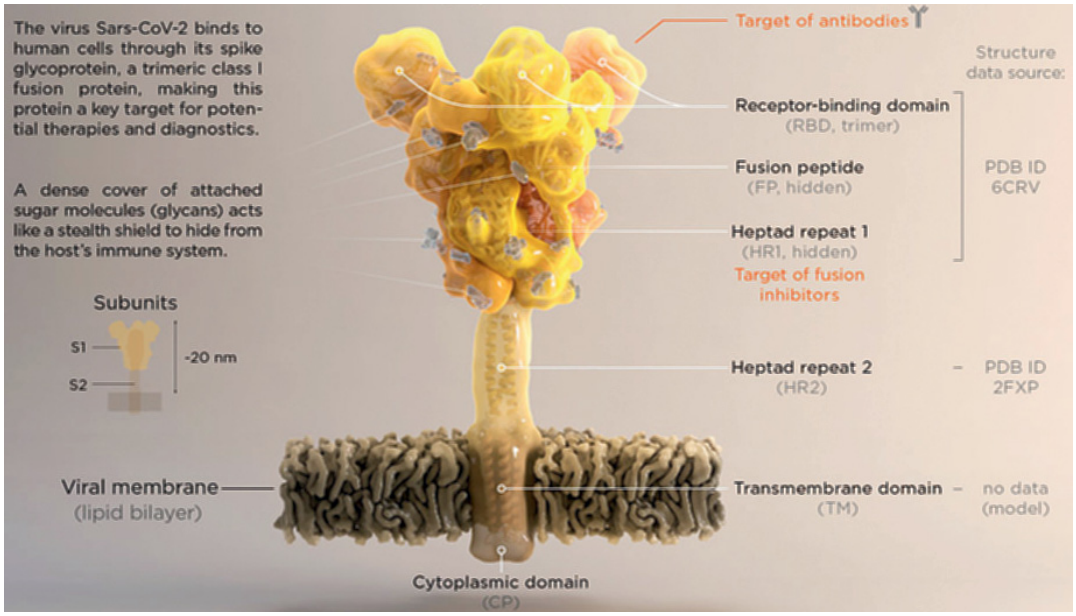
Рис. 1. Строение коронавирусов (Источник: https://img-new.cgtrader.com/items/2534580/8fe84e53e0/large/corona-virus-scientifically-accurate-3d-model-3d-model-obj-fbx-blend-abc-gltf-usdz.jpg)

Fig. 1. The structure of coronaviruses (Source: https://img-new.cgtrader.com/items/2534580/8fe84e53e0/large/corona-virus-scientifically-accurate-3d-model-3d-model-obj-fbx-blend-abc-gltf-usdz.jpg)

S1/S2 SARS-CoV-2 приобрел фуриновый сайт, который отсутствует у летучих мышей и панголинов, что может свидетельствовать о естественном отборе либо у животного-хозяина до зоонозного переноса, либо у человека после зоонозного переноса [20].

Все коронавирусы обладают одинаковыми морфологическими свойствами и структурой, хотя у некоторых видов отличия существуют (рис. 1) [2].

Вирионы HCoV имеют сферическую форму с диаметром от 80 до 229 нм и являются самыми крупными среди РНК (RNA)-вирусов. RNA коронавирусов имеет спиральную симметрию, располагается внутри ***нуклепротеина***, который формирует ***нуклеокапсид***, покрытый ***суперкапсидной оболочкой***, состоящей из бислоя липидов, под которым располагаются **структурные белки*: спайк-протеин*** (SP, от англ. spikes – шип, 150–220 кДа) располагается на поверхности билипидной оболочки вируса в виде булавоподобных отростков, что придает вирусу форму короны, является гликопротеином, создающим тримеры в виде пепломеров, которые формируют «зубцы короны» и обеспечивают проникновение вируса в клетку; ***М-белок*** (23–25 кДа) – трансмембранный гликопротеин, обеспечивает форму вириона, контролирует размер частиц, эффективность сборки и находится глубже SP; ***N-белок*** (50–60 кДа) по химической структуре является фосфорилированным белком и защищает RNA вируса, сохраняя его в устойчивом состоянии внутри вирусной оболочки; ***Е-белок***



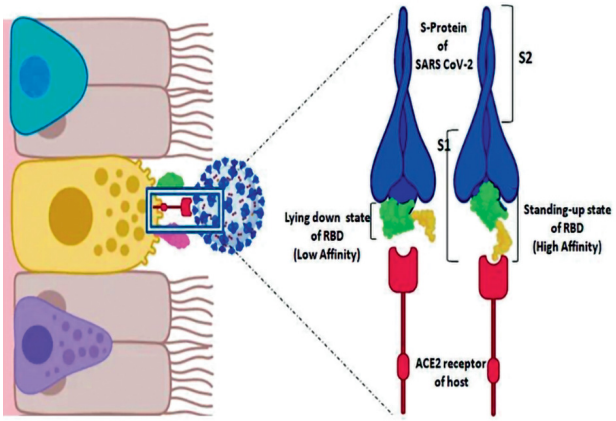


Рис. 2. Строение спайк-протеина (SP) вируса SARS-CoV-2 (Источник: https://svrobo.org/where-are-the-robots-when-you-need-them/)

Fig. 2. Structure of the spike protein (SP) of the SARS-CoV-2 virus (Source: https://svrobo.org/where-are-the-robots-when-you-need-them/)

(9–12 кДа) оболочечный, примыкает к нуклеокапсиду, выявляется только среди вирусов подсемейства *Orthocoronavirinae*, его пентамеры формируют ионные каналы и являются важным фактором патогенности, может соединяться с белками, регулирующими гены, изменять паттерн активации генов человека и участвовать в сборке вириона и выходе вириона за пределы клетки. У некоторых коронавирусов (*HCoV-OC43* и *HCoV-HKU1*) определяется дополнительно поверхностный белок — ***гемагглютинин-эстераза*** (HE-белок, 9–12 кДа), по химической структуре являющийся гликопротеином [2, 4, 8, 9, 20]. Вирусы, обладающие HE-белком, имеют гемагглютинирующую и эстеразную активности, которые используют в качестве механизма проникновения в клетки-мишени. ***У всех особо опасных вирусов — SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 — белок*** **HE** ***отсутствует*** [2].

SARS-CoV-2 имеет четыре консервативных структурных белка (SP, E, M и N) [21] и вспомогательные белки (3a, 6, 7a, 7b, 8b, 9b), которые могут влиять на инфекционность и патогенность (например, 3a и 7a активируют ионные каналы, повышают активность фактора NF-κB и усиливают индукцию апоптоза клетки-мишени хозяина) вируса [22]. SP SARS-CoV-2 — тримерный гликопротеин (молекулярная масса 6–8 млн Да), имеет три домена: *эктодомен* (поддомены S1 — рецептор-связывающая субъединица, и S2 — мембранно-связанная субъединица), *трансмембранная область и внутриклеточный домен*, который имеет короткий внутриклеточный хвост [23]. S1 SP содержит N (N-terminal domain — NTD) и C (C-domain — CTD) домены [22] (рис. 2).

При этом S1-CTD действует как рецептор-связывающий домен (RBD), который взаимодействует с ACE-2 (цинкзависимая пептидаза ренин-ангиотензиновой системы) — рецептором входа для SP. RBD SP определяет вирусный тропизм и инфекционность, а также отвечает за прикрепление вируса к мембране клетки-мишени и проникновение в клетку. Следовательно, любая мутация RBD может оказать значительное влияние на связывание SARS-CoV-2 с рецептором [22]. Домен S2 представляет собой субъединицу слияния мембран и содержит пептид слияния (FP), гептад-повтор 1 (HR1), центральную спираль (CH), коннекторный домен (CD), гептад-повтор 2 (HR2) и трансмембранный домен (TM). S2 имеет два участка спайности, один на границе S1/S2 (R685), а второй на S2 (R815). HRs тримеризуются, образуя спиральную структуру, и подтягивают оболочку вируса, а также бислой мембраны клетки-хозяина на близкое расстояние, способствуя их слиянию [22]. В месте соединения S1 и S2 субъединиц SP находится *«фуриновый сайт»*, который расщепляется фурином — протеазой клетки-хозяина, содержащейся в лизосомах, что значительно упрощает взаимодействие SP с TMPRSS2 (трансмембранной сериновой протеазой 2) и увеличивает скорость проникновения вируса в клетку.

CTD домен — рецептор-связывающий домен для SARS-CoV-2, который распознает в качестве рецептора входа **ACE2** [24, 25] — *цинкзависимую пептидазу ренин-ангиотензиновой системы* — трансмембранный гликопротеин I типа [12], который функционирует как монокарбоксипептидаза, катализирующая расщепление ангиотензина II (Ang II — ответственный за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона и, кроме того, оказывающий прооксидантное и провоспалительное действие) с образованием гептапептида ангиотензина 1–7 (Ang 1–7 — противостоит действию пептида Ang II, вызывая вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты) [12].

Для эффективного проникновения вируса в клетку требуется активация SP TMPRSS2 [26], его расщепление и присоединение к активным зонам ACE2. TMPRSS2 имеет три функциональных домена и опосредует первое расщепление SP на границе S1–S2 (R685) и второе — на участках S2' (R815) [27]. Помогает проникновению вируса в клетку его рецептор-связывающий домен (RBD), который SARS-CoV-2 выбрасывает при захвате клетки и который более эффективно «цепляется» за ACE2, что позволяет вирусу в 4 раза быстрее проникать в клетку, чем SARS-CoV [28].

Примечание. Вариант "Омикрон" и его разновидности («Кентавр», «Ниндзя» и др.) характеризуются пониженным связыванием SP с TMPRSS2 и наличием в SP множественных мутаций (17 — в RBD; 8 — в NCD, при этом оба домена являются иммунодоминантными мишенями для нейтрализующих антител, вырабатываемых вакцинами против COVID-19 и антител у переболевших; 10 мутаций в области SP, контактирующей с рецептором ACE2, сочетающиеся с его 2,4-кратным снижением способности связываться с растворимыми sACE2 и расщепляться фурином; высокая стабильность SP, трудность в отщеплении S1; мутации в S2 и др.). Это делает штамм наиболее трансмиссивным среди всех вариантов SARS-CoV-2, что приводит к снижению его вирулентности, способствует легкой и быстрой инвазии в клетки-мишени, а также повышает устойчивость вируса к вакцинам, нейтрализующим антителам [29–31].

ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

Источник инфекции — больной человек и/или находящийся в инкубационном периоде, а также бессимптомный носитель. Наибольшую опасность для окружающих представляет больной человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни. **Передача возбудителя** осуществляется в основном ***воздушно-капельным*** (при кашле, чихании, разговоре) на близком (менее 2 метров) расстоянии [32]; ***воздушно-пылевым***, реже — ***контактным*** (при рукопожатии и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком) путями, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом [1, 33].

Подавляющее большинство заражений возникает при контакте с клинически манифестированными случаями в семейных кластерах (75–85%), возможна передача инфекции от детей с бессимптомным течением взрослым [34]. Возможны также: **фекально-оральный путь**, т.к. RNA SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий у 8 из 10 обследованных детей-пациентов в течение нескольких недель после выздоровления и нормализации мазков из носоглотки [35]; **половой** — у 15,8% заболевших в сперме был выявлен вирус, при этом 26,7% из них находились в острой стадии инфекции, а 8,7% считались выздоровевшими [36]; **трансплацентарный**, при этом в основе вертикальной передачи вируса от матери к плоду лежит плацентарная васкулопатия (материнская виремия, плацентарная инфекция приводят к воспалению плаценты и неонатальной виремии) [37–39]. Возможность вертикальной трансмиссии составляет 5,3%, частота рождения COVID-19-позитивных новорожденных — 8% [40]. RNA вируса или антитела к SARS-CoV-2 обнаруживаются во влагалищной жидкости (4,6%), пуповинной крови (6%), пуповине (6%), тканях плаценты (12%), амниотической жидкости (5,6%), грудном молоке (5%) [41]. Наличие у новорожденных от матерей с COVID-19 сразу после рождения ПЦР-положительных мазков из зева, а также SARS-CoV-2 вирус-специфических антител IgM и IgG в крови подтверждает возможность вертикальной передачи инфекции [42, 43]. При этом IgM-антитела не способны проникать через плаценту, что может свидетельствовать о внутриутробном инфицировании ребенка. Частота инфицированных новорожденных была практически в 2 раза выше при кесаревом сечении (5,3%), чем при вагинальных родах (2,7%) [44].

Примечание. **Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи.** Медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт. Риск реализации воздушно-капельного, пылевого и контактно-бытового путей передачи возбудителя повышается в условиях несоблюдения требований санитарно-противоэпидемического режима, правил эпидемиологической безопасности, в том числе использования средств индивидуальной защиты. Существует также риск формирования эпидемических очагов COVID-19 в организованных коллективах и коллективах организаций закрытого типа при несоблюдении мер профилактики инфекции.

Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды от нескольких часов до 3 суток, при этом в высушенном виде — до 3 суток, в жидкой среде — до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH4 и pH11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C — в течение 45 минут, при 70 °C — в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации [16].

Вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2, которые высоко экспрессируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, ротовой полости, языка, слюнных железах, что объясняет потерю обоняния, нарушение вкусовых восприятий при развитии клинических симптомов COVID-19 [12]; в конъюнктиве глаз [16]; в эпителии бронхов и легких, но в альвеолоцитах экспрессия ACE2 значительно выше, чем в бронхах, при этом альвеолоциты II типа, продуцирующие сурфактант, экспрессируют ACE2 в 83% случаев по отношению к альвеолоцитам I типа [45]; в эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной, подвздошной и прямой кишки, что объясняет возникновение у пациентов абдоминального и диспептического синдромов [46, 47]; в проксимальных канальцах почек, мочевого пузыря [12, 47–49]; в кардиомиоцитах, в мембране перицитов, которые регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера и просвет сосудов [12, 46]; на синтициотрофобласте (СТБ), ворсинчатом цитотрофобласте (ВТБ), вневорсинчатом на

трофобласте (ВВТБ), эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов и децидуальных клетках плаценты [50], в клетках пуповины [51]; в эпителии и строме эндометрия в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации [52], в эндометрии и влагалище; в тканях молочных желез, что не исключает возможность инфицирования грудного молока [53, 54].

Примечание. Эндотелиальные клетки, фибробласты, периваскулярные макрофаги **не экспрессируют ACE2**, но синтезируют фактор VWF (фактор Виллебранда, плазменный гликопротеин, который прикрепляет тромбоциты к участку сосуда с повреждением). Перициты, которые в норме не контактируют с цельной кровью, при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 создают возможность влияния на функции сосудистого эндотелия, что существенно изменяет тромбогенетическую функцию крови [55]. ACE2 не экспрессируется в печени, гепатоцитах, клетках Купфера, но обнаруживается в холангиоцитах [46].

Наиболее часто SARS-CoV-2 взаимодействует с бокаловидными клетками эпителия носовых ходов, альвеолоцитами II типа и энтероцитами. При этом глутамиламинопептидаза может быть вторым вероятным рецептором для вируса [10]. ACE2, TMPRSS2 и FURIN коэкспрессируются в легочной ткани человека, поэтому размножение SARS-CoV-2 значительно выше в легких. При инокуляции вируса в дыхательные пути происходит: *подавление активности мукоцилиарного клиренса* за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия, что приводит к гибели эпителиоцитов; *разрушение системы сурфактанта* (его продукции и функции), что ведет к коллапсу альвеол, а в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); *повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол* [3]. В эпителиальных клетках кишечника экспрессируются сразу две сериновые протеазы — TMPRSS2 и TMPRSS4, а их совместная коэкспрессия также способствует наиболее выраженной агрессии со стороны SARS-CoV-2 [56, 87], что может объяснить очень частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, именно с кишечных проявлений.

Следствием связывания NTD SP SARS-CoV-2 с mACE2 является протеолитическая активация шиповидных белков протеазами клетки-хозяина и проникновение комплекса SARS-CoV-2/ACE2 в клетку с помощью механизмов слияния мембраны вириона с мембраной клетки-хозяина или путем эндоцитоза [57]. После первичного взаимодействия между доменом S1 и ACE2 сегмент S2 опосредует слияние мембраны клетки-хозяина и вирусной мембраны, что позволяет геному RNA вируса SARS-CoV-2 проникать внутрь клеток хозяина, после чего происходит репликация вирусной RNA, сборка новых вирионов и выход их из клетки. Новые вирусные частицы высвобождаются во внеклеточное пространство посредством экзоцитоза. ACE2 рецептор интернализуется инфицированной клеткой, следствием чего является его подавление [57].

Примечание. **Описаны альтернативные механизмы проникновения вируса в клетки-мишени:** использование катепсина L (CTSL), который обеспечивает проникновение вируса в клетку через образование эндосом; с участием фурина, эластазы, фактора X или трипсина, которые подготавливают SP, расщепляя его на более мелкие фрагменты [58]; через протеазу ADAM17 (расщепляет ACE2); используя корецепторы нейропилина-1 (NRP1), сульфат гепарина (HS), которые способствуют связыванию между SP и ACE2 [59]; путем связывания с лектинами иммунных клеток С-типа (DC-SIGN, Langerin, MGL, MR, Dectin-1 и Mincle), которые экспрессируются дендритными клетками и макрофагами, что приводит к подавлению их функции, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов и индукцию апоптоза Т-лимфоцитов, следствием чего может стать иммунный ответ в виде цитокинового шторма [60]; путем взаимодействия с полисахаридами бактерий легочного микробиома [61, 62], способных вызывать инфекции дыхательных путей; связываясь с антигеном мембраны клетки-мишени — белком CD147 (базигином), который способствует проникновению вируса в клетки путем эндоцитоза, его экспрессия повышает восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 [63, 64]. Несмотря на то что CD147 не связывается с ACE2, сайленсинг CD147 снижает уровень ACE2 с помощью пока еще неизвестного механизма [61, 65, 66]) и выполняет огромное количество физиологических функций в организме, в том числе и активацию экстраклеточных матричных металлопротеиназ, которые обеспечивают перестройку межклеточного вещества в тканях [66]; связанный с глюкозой белок 78 (GRP78) способствует проникновению вируса, действуя как рецептор или стабилизируя связывание между SP и ACE2 [67, 68] (как CD147, так и GRP78 являются опухолевыми маркерами [69], что объясняет, почему онкологические пациенты имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19); путем взаимодействия коронавирусного белка Orf9b с шаперонным белком митохондрий человека (TOM70), что оказывает влияние на синтез IFN I типа и повышает репликацию вируса SARS-CoV-2 [70]. Этот ва-

риант белкового взаимодействия является общим для всех трех эпидемически значимых коронавирусов: SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2, что позволяет считать данный тип связывания (Orf9b-TOM70) патогенетически важным и обусловливающим не только недостаточность, но и извращенность врожденного иммунного ответа и интерфероногенеза в первые сутки течения COVID-19, следствием чего являются неконтролируемая репликация, накопление вирусных частиц и усиление вирусной нагрузки с последующим развитием гипервоспалительного иммунного ответа к 7–10-му дню заболевания COVID-19. Все факторы, регулирующие экспрессию гена ACE2, способствуют более эффективному проникновению вируса в клетки. SARS-CoV-2 также может осуществлять инвазию в клетки-мишени через механизмы блокирования гемоглобина (β-1 цепи), связывания порфирина и ингибирования синтеза гема, что оказывает влияние на характер иммунного ответа [71]. Все альтернативные механизмы инвазии вируса SARS-CoV-2 не только значительно повышают его взаимодействие с клетками-мишенями, но и могут определять возможность вертикальной передачи инфекции от матери к плоду.

SARS-CoV-2 может подавлять экспрессию ACE2, напрямую связываясь с рецептором на эндотелиальных клетках, что приводит к чрезмерной активации оси ACE2/Ang II/AT1 и ингибированию оси ACE2/Ang-(1-7)/MasR, следствием чего является развитие сосудистых патологических изменений, таких как повышенная проницаемость, воспалительная реакция и окислительный стресс. Это приводит к нарушению функции эндотелия и деградации белков эндотелиального соединения, в том числе и нарушению гематоэнцефалического барьера, что способствуют экстравазации жидкости и развитию вазогенных отеков [72]. Доказана также возможность специфического поражения вирусом лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом, что лежит в основе прогностически неблагоприятной лимфопении, синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин ДВС-синдрома).

Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости приводит к поражению головного мозга. Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим прежде всего через обонятельный нерв, так и о поражении клеток слизистой оболочки носа.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного синдрома (синдрома активации макрофагов). При этом цитокиновый шторм является предиктором летальности у пациентов с COVID-19 [74].

Примечание. При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и адаптивного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GKSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GMKSF), тумор-некротизирующий фактор альфа (TNF-α), IFN-α и IFN-β и других, а также маркеров воспаления (CRP, ферритин). У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода [16, 75–77].

Выраженность воспалительного ответа при COVID-19 зависит, с одной стороны, от вирулентности возбудителя, а с другой — от иммунорезистентности организма хозяина. При низковирулентных штаммах SARS-CoV-2 местом первичной фиксации вируса служат клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, что приводит к развитию легких, порой бессимптомных инфекций [78]. Высоковирулентный штамм SARS-CoV-2 поражает альвеолоциты II типа и запускает секрецию большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF-α и др.), в меньшей степени активирует секрецию TNF-α и IL-6 и совсем минимально — IFNα/β [79, 80], следствием чего является тяжелая легочная дисфункция из-за воспаления и отека, вызванных вирусной пролиферацией в легочной ткани, что, в конечном итоге, нарушает альвеолярный газообмен, приводя к гипоксии, в том числе и цереброваскулярной [81].

Промежуточным продуктом репликации SARS-CoV-2 является образование двуспиральной RNA (ssRNA), которая запускает активацию противовирусной программы в клетке, следствием чего является индукция экспрессии более 300 IFN I-связанных генов (ISG), которые в совокупности и определяют противовирусный статус клетки через синтез огромного количества противовирусных

белков, цито- и хемокинов, а также интерферон-связанных ферментов, что ведет к ингибированию распространения вируса. При этом SP SARS-CoV-2 является *ключевым ингибитором активации синтеза IFN I,* блокируя индукцию синтеза IFN, что препятствует запуску врожденного противовирусного иммунного ответа и делает пациента с COVID-19 безоружным перед инфекцией [21].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ COVID-19

При патологоанатомическом исследовании ткани легкого специфические макроскопические признаки COVID-19 не установлены, хотя морфологическая картина может рассматриваться как характерная [16]. *Для поражения легких при COVID-19 характерны: выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, с замедлением кровотока, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния.*

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать от полиорганного тромбоза, развивающегося при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА).

Вирус SARS-CoV-2 выявляется в реснитчатых клетках бронхов, эпителии бронхиол, в альвеолоцитах и макрофагах, а также в эндотелии сосудов.

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки, возможно, и аутоиммунное) *повреждение эндотелия*, получившее название *SARS-CoV-2-ассоциированая эндотелиальная дисфункция* и, даже эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции — основа характерной для COVID-19 тромботической микроангиопатии преимущественно легких, реже — других органов (миокарда, головного мозга, почек и др.), и тромбоза крупных артерий и вен (нередко с тромбоэмболией). Не исключают возможность активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV-2 как важной причины развития синдрома гиперкоагуляции.

Выявлены *изменения и в других органах*, которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции или иммунными нарушениями: *кишечнике* (катаральный и геморрагический гастроэнтероколит, ишемические поражения), *головном мозге и мягкой мозговой оболочке* (энцефалит, менингит, гипоксические и ишемические поражения), сердце (миокардит, острый коронарный синдром), *поджелудочной железе, почках, селезенке, яичках*.

Описаны типичные для COVID-19 *кожные проявления* — от геморрагического синдрома до высыпаний различного вида, патогенез которых не ясен. Есть данные, что SARS-CoV-2 способен активировать предшествующие хронические инфекционные процессы.

Во второй части лекции будут описаны клиническая картина, диагностика и лечение коронавирусной инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):3–8. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
2. Хайтович А.Б. Коронавирусы (таксономия, структура вируса). Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;10(3):69–80. http://doi.org/10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81.

3. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Яноковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(2):87–93. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
4. Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks. J Am Vet Med Assoc. 1931;78:19.
5. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high roportion of patients with colds. Lancet. 1966;1(7428):76–77. http://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
6. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. Вопросы вирусологии. 2020;65(1):6–15. https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
7. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., Hamre D., Hofstad M.S., Mallucci L., McIntosh K., Tyrrell D.A.J. Virology: Coronaviruses. Nature. 1968;220:650. https://doi.org/10.1038/220650b0.
8. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. Br Med J 1965;1:1467–1470. https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467.
9. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:190–193. https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734.
10. Bruckova M., McIntosh K., Kapikian A.Z., Chanock R.M. The adaptation of two human coronavirus strains (OC38 and OC43) to growth in cell monolayers. Proc Soc Exp Biol Med. 1970;135(2):431–435. https://doi.org/10.3181/00379727-135-35068.
11. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Писарева М.М. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. Детские инфекции. 2021;20(1):5–11. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11.
12. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. Zdorov'e Rebenka. 2020;15(2):133–144. https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
13. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424–432. https://doi.org/10.1002/jmv.25685.
14. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potentialvaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):1–9. https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772.
15. Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian M. Mbano, Vincent N. Miao, Constantine N. Tzouanas et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. Cell. 2020;181(5):1016–1035. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035.
16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Версии 1-18 (2020–2023 гг.)
17. Mattiuzzi C., Lippi G. Timeline analysis of clinical severity of COVID-19 in the general population. Eur J Intern Med. 2023;110:97–98. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.12.007.
18. Peng Zhang, Mingwei Wei, Pengfei Jing, Zhuopei Li, Jingxin Li, Fengcai Zhu. COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines. Chin Med J (Engl). 2022;135(11):1314–1324. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002169.
19. Wenping Gong, Seppo Parkkila, Xueqiong Wu, Ashok Aspatwar SARS-CoV-2 variants and COVID-19 vaccines: Current challenges and future strategies Int Rev Immunol. 2023;42(6):393–414. https://doi.org/10.1080/08830185.2022.2079642.
20. Swapnil B. Kadam, Geetika S. Sukhramani, Pratibha Bishnoi, Anupama A. Pable, Vitthal T. Barvkar SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. J Basic Microbiol. 2021;61(3):180–202. https://doi.org/10.1002/jobm.202000537.
21. Raul S. Freitas, Tyler F. Crum, Kislay Parvatiyar. SARS-CoV-2 Spike Antagonizes Innate Antiviral Immunity by Targeting Interferon Regulatory Factor 3. Front Cell Infect Microbiol. 2022;10(11):789462. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.789462.
22. Ming-Chun Yang, Yu-Tsun Su, Ping-Hong Chen, Ching-Chung Tsai, Ting-I Lin, Jiunn-Ren Wu Changing patterns of infectious diseases in children during the COVID-19 pandemic Front Cell Infect Microbiol. 2023;29(13):1200617. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1200617.
23. Daniel Wrapp, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett, Jory A. Goldsmith1, Ching-Lin Hsieh, Olubukola Abio. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260–1263. https://doi.org/10.1126/science.abb2507.
24. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARSCoV- Spike Glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281–292.e6. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058.

25. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):1620. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9.
26. Waradon Sungnak, Ni Huang, Christophe Bécavin, Marijn Berg, Rachel Queen, Monika Litvinukova et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nature Medicine. 2020;26(5):681–687. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6.
27. Чернова Т.М., Иванов Д.О., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Булина О.В., Базунова И.Ю., Жеребцова А.А., Мурашева К.Д. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса. Детские инфекции. 2023;22(2):5–11. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11.
28. Renhong Yan, Yuanyuan Zhang, Yaning Li, Lu Xia, Yingying Guo, Qiang Zhou Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444–1448.
29. Алексеева Е.И., Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Афуков И.И., Белевский А.С., Буланов А.Ю. и др. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2021.
30. Shelley Riphagen, Xabier Gomez, Carmen Gonzalez-Martinez, Nick Wilkinson, Paraskevi Theocharis. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607–1608. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
31. Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A., Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;2;117(22):11875–11877. https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117.
32. Zhang Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702.
33. Jasper Fuk-Woo Chan, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514–523. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
34. Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y., Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. J Infect Dis. 2020;221(11):1757–1761. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077.
35. Li Diangeng, Jin Meiling, Bao Pengtao Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e208292. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
36. Albert L. Hsu, Minhui Guan, Eric Johannesen, Amanda J. Stephens, Nabila Khaleel, Nikki Kagan, Breanna C. Tuhlei, Xiu-Feng Wan. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. J Med Virol. 2021;93(2):1038–1044. https://doi.org/10.1002/jmv.26386.
37. David A. Schwartz, Denise Morotti. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. Viruses. 2020;12(11):1308. https://doi.org/10.3390/v12111308.
38. Alexandre J. Vivanti, Christelle Vauloup-Fellous, Sophie Prevot, Veronique Zupan, Cecile Suffee, Jeremy Do Cao, Alexandra Benachi & Daniele De Luca. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11:3572. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6.
39. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S. A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021;2:e2208. https://doi.org/10.1002/rmv.2208.
40. Wu Y., Liu C., Dong L. et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. BJOG. 2020;5. https://doi.org/10.1111/1471–0528.16276.
41. Patanè L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(3):100145. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145.
42. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C. et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-from an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020;323(18):1846–1848. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621.
43. Walker K.F., O'Donoghue K., Grace N., Dorling J., Comeau J.L., Li W., Thornton J.G. Maternal transmission

of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. BJOG. 2020;127(11):1324–1336. https://doi.org/10.1111/1471-0528.16362.
44. Kenrie P.Y. Hui, Man-Chun Cheung, Ranawaka APM. Perera, Ka-Chun Ng, Christine HT. Bui, John CWHo et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(7):687–695. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4.
45. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R. et al. The Sinai Immunology Review Project, Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity. 2020;52(6):910–941. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002.
46. Srikanth Umakanthan, Pradeep Sahu, Anu V Ranade, Maryann M. Bukelo, Joseph Sushil Rao, Lucas Faria Abrahao-Machado, Samarika Dahal, Hari Kumar, Dhananjaya Kv. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020;96(1142):753–758. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234.
47. Hao Xu, Liang Zhong, Jiaxin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwen Li, Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12(1):8. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.
48. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185–192. https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0.
49. Liqun He, Maarja Andaloussi Mäe, Lars Muhl, Ying Sun, Riikka Pietilä, Khayrun Nahar, Elisa Vázquez Liébanas, Malin Jonsson Fagerlund, Anders Oldner, Jianping et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 — implications for microvascular inflammation. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500.
50. Li M., Chen L., Zhang J., Xiong C., Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. PLoS One. 2020;15:e0230295. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295.
51. Vento-Tormo R., Efremova M., Botting R.A., Turco M.Y., Vento-Tormo M., Meyer K.B., Park J.E., Stephenson E., Polanski K., Goncalves A. et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. Nature. 2018;563:347–353. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6.
52. Charlotte Steenblock, Nicole Toepfner, Felix Beuschlein, Nikolaos Perakakis, Ranjit Mohan Anjana, Viswanathan Mohan, Nitish R Mahapatra, Stefan R Bornstein. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(4):101761. https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101761.
53. Wu Yanting and Liu, Chen and Dong, Lan and Zhang, Chenjie and Chen, Yang and Liu, Jun and Zhang, Chen and Duan, et al. Viral Shedding of COVID-19 in Pregnant Women. 2020. https://doi.org/10.2139/ssrn.3562059
54. Scorzolini L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastri E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;16:ciaa445. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445.
55. Jie Yan, Juanjuan Guo, Cuifang Fan, Juan Juan, Xuechen Yu, Jiafu Li, Ling Feng et al. COVID-19 in pregnant women, a report based on 116 cases. Amer J Obstet Gynecol. 2020;223(1):111.el-111.e14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014.
56. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Singh Malik Y.S., M Iqbal Yatoo M.I., Bonilla-Aldana K.D., Alfonso J Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A Comparative Overview. Infez Med. 2020;28(2):174–184.
57. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154:23–32. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089.
58. Soll D., Beer F., Spranger L. et al. Effects of weight loss on adipose and muscular neuropilin 1 mRNA expression in obesity: potential implication in SARS-CoV-2 infections? Obes Facts. 2022;15(1):90–98. https://doi.org/10.1159/000520419.
59. Oz M., Lorke D.E., Kabbani N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor. Pharm Ther. 202:221:107750. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107750.
60. Hui Zeng, Chen Xu, Junli Fan, Yueting Tang, Qiaoling Deng, Wei Zhang, Xinghua Long. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 2020;323(18):1848–1849. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861.
61. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement Stem Cell Rev Rep. 2020;16(3):434–440. https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7.
62. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2018;4:22–30. https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-22-30.

63. Anthony J. Carlos, Dat P. Ha, Da-Wei Yeh, Richard Van Krieken, Chun-Chih Tseng, Pu Zhang et al. The chaperone GRP78 is a host auxiliary factor for SARS-CoV-2 and GRP78 depleting antibody blocks viral entry and infection. J Biol Chem. 2021;296:100759. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100759.
64. Dat P. Ha, Richard Van Krieken, Anthony J. Carlos, Amy S. Lee. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. J Infect. 2020;81(3):452–482. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.017.
65. Claudio Fenizia, Silvia Galbiati, Claudia Vanetti, Riccardo Vago, Mario Clerici, Carlo Tacchetti, Tiziana Daniele. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2. Cells. 2021;10(6):1434. https://doi.org/10.3390/cells10061434.
66. Ke Wang, Wei Chen, Zheng Zhang, Yongqiang Deng, Jian-Qi Lian, Peng Du, Ding Wei, Yang Zhang et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther. 2020;4,5(1):283. https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x.
67. Dat P. Ha, Richard Van Krieken, Anthony J. Carlos, Amy S. Lee. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. J Infect. 2020;81(3):452–482. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.017.
68. Jiewen Fu, Binghui Song, Jiaman Du, Shuguang Liu, Jiayue He, Ting Xiao et al. Impact of BSG/CD147 gene expression on diagnostic, prognostic and therapeutic strategies towards malignant cancers and possible susceptibility to SARS-CoV-2. Mol Biol Rep. 2023;50(3):2269–2281. https://doi.org/10.1007/s11033-022-08231-1.
69. David E. Gordon, Joseph Hiatt, Mehdi Bouhaddou, Veronica V. Rezelj, Svenja Ulferts, Hannes Braberg et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. Science. 2020;eabe9403. https://doi.org/10.1126/science.abe9403.
70. He-wei Jiang, Hai-nan Zhang, Qing-feng Meng, Jia Xie, Yang Li, Hong Chen, Yun-xiao Zheng, Xue-ning Wang, Huan Qi, Jing Zhang, Pei-Hui Wang, Ze-Guang Han and Sheng-ce Tao. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. Cellular & Molecular Immunology. 2020;17:9. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8.
71. Fabrizio Chiodo, Sven C.M. Bruijns, Ernesto Rodriguez, R.J. Eveline Li, Antonio Molinaro, Alba Silipo, Flaviana Di Lorenzo et al. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. Bio Rxiv. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092478.
72. Mohammed Alsharifi, Matthias Regner, Robert Blanden, Mario Lobigs, Eva Lee, Aulikki Koskinen and Arno Müllbacher. Exhaustion of Type I Interferon Response following an Acute Viral Infectio. J Immunol. 2006;177(5):3235–3241.
73. Spoulou V., Noni M., Koukou D., Kossyvakis A., Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. Eur J Pediatr. 2021:1–5. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04042-x.
74. Spoulou V., Noni M., Koukou D., Kossyvakis A., Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. Eur J Pediatr. 2021:1–5. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04042-x.
75. Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Борзакова С.Н., Юдина А.Е., Миронова А.К., Винокуров А.В. Особенности клинических проявлений и терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей раннего возраста в период распространения варианта «Омикрон». Практика педиатра. 2022;2:60–64.
76. Fang F., Luo X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58(2):81–85. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.
77. Lishen Wang, Zhihan Wang, Rui Huang, Weishuai Li, Dongming Zheng. SARS-CoV-2 may play a direct role in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19: A CARE-compliant case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2024;103(5):e37192. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000037192.
78. Singhal T.A. Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281–286. https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6.
79. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. Cell Host Microbe. 2016;19(2):181–193. https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007.
80. Dorjee K., Kim H., Bonomo E., Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. PLoS One. 2020;15(12):e0243191. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243191.
81. Mohammed Alsharifi, Matthias Regner, Robert Blanden, Mario Lobigs, Eva Lee, Aulikki Koskinen and Arno Müllbacher. Exhaustion of Type I Interferon Response following an Acute Viral Infectio. J Immunol. 2006;177(5):3235–3241.

REFERENCES

1. Romanov B.K. Coronavirus infection COVID-2019. Safety and risk of pharmacotherapy. 2020;8(1):3–8. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8. (In Russian).

2. Khaytovich A.B. Coronaviruses (taxonomy, virus structure). Krymskiy zhurnal Eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny. 2020;10(3):69–80. https://doi.org/10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81. (In Russian).
3. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yanokovskaya Ya.D., Burova S.V. Novel coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. Arkhiv" vnutrenney meditsiny. 2020;10(2):87–93. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93). (In Russian).
4. Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks. J Am Vet Med Assoc. 1931;78:19.
5. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high roportion of patients with colds. Lancet. 1966;1(7428):76–77. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
6. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva Ye.I. Etiology of the COVID-19 epidemic outbreak in Wuhan (Hubei Province, People's Republic of China) associated with the 2019-CoV virus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons from the SARS-CoV epidemic. Voprosy virusologii. 2020;65(1):6–15. https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1–6-15. (In Russian).
7. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., Hamre D., Hofstad M.S., Mallucci L., McIntosh K., Tyrrell D.A.J. Virology: Coronaviruses. Nature. 1968;220:650. https://doi.org/10.1038/220650b0.
8. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. Br Med J. 1965;1:1467–1470. https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467.
9. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:190–193. https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734.
10. Bruckova M., McIntosh K., Kapikian A.Z., Chanock R.M. The adaptation of two human coronavirus strains (OC38 and OC43) to growth in cell monolayers. Proc Soc Exp Biol Med. 1970;135(2):431–435. https://doi.org/10.3181/00379727-135-35068.
11. Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Pisareva M.M. Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. Detskiye infektsii. 2021;20(1):5–11. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11. (In Russian).
12. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivuša E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. Zdorov'e Rebenka. 2020;15(2):133–144. https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598. (In Russian).
13. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424–432. https://doi.org/10.1002/jmv.25685.
14. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potentialvaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):1–9. https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772.
15. Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian M. Mbano, Vincent N. Miao, Constantine N. Tzouanas et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon- Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. Cell. 2020;181(5):1016–1035. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035.
16. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), Versii 1-18 (2020–2023 rr.). (In Russian).
17. Mattiuzzi C., Lippi G. Timeline analysis of clinical severity of COVID-19 in the general population. Eur J Intern Med. 2023;110:97–98. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.12.007.
18. Peng Zhang, Mingwei Wei, Pengfei Jing, Zhuopei Li, Jingxin Li, Fengcai Zhu. COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines. Chin Med J (Engl). 2022;135(11):1314–1324. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002169.
19. Wenping Gong, Seppo Parkkila, Xueqiong Wu, Ashok Aspatwar SARS-CoV-2 variants and COVID-19 vaccines: Current challenges and future strategies Int Rev Immunol. 2023;42(6):393–414. https://doi.org/10.1080/08830185.2022.2079642.
20. Swapnil B. Kadam, Geetika S. Sukhramani, Pratibha Bishnoi, Anupama A. Pable, Vitthal T. Barvkar SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. J Basic Microbiol. 2021;61(3):180–202. https://doi.org/10.1002/jobm.202000537.
21. Raul S. Freitas, Tyler F. Crum, Kislay Parvatiyar. SARS-CoV-2 Spike Antagonizes Innate Antiviral Immunity by Targeting Interferon Regulatory Factor 3. Front Cell Infect Microbiol. 2022;10(11):789462. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.789462.
22. Ming-Chun Yang, Yu-Tsun Su, Ping-Hong Chen, Ching-Chung Tsai, Ting-I Lin, Jiunn-Ren Wu Changing patterns of infectious diseases in children during the COVID-19 pandemic Front Cell Infect Microbiol. 2023;29(13):1200617. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1200617.
23. Daniel Wrapp, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett, Jory A. Goldsmith1, Ching-Lin Hsieh, Olubukola Abio. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260–1263. https://doi.org/10.1126/science.abb2507.
24. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARSCoV- Spike Glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281–292.e6. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058.

25. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):1620. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9.
26. Waradon Sungnak, Ni Huang, Christophe Bécavin, Marijn Berg, Rachel Queen, Monika Litvinukova et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nature Medicine. 2020;26(5):681–687. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6.
27. Chernova T.M., Ivanov D.O., Pavlova Ye.B., Timchenko V.N., Barakina Ye.V., Bulina O.V., Bazunova I.YU., Zherebtsova A.A., Murashova K.D. Impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolitan area. Detskiye infektsii. 2023;22(2):5–11. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11. (In Russian).
28. Renhong Yan, Yuanyuan Zhang, Yaning Li, Lu Xia, Yingying Guo, Qiang Zhou Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020:367(6485)1444–1448.
29. Alekseyeva Ye.I., Antsiferov M.B., Aronov L.S., Afukov I.I., Belevskiy A.S., Bulanov A.Yu. i dr. Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Pod red. A.I. Khripuna. Moscow: NIIOZMM DZM; 2021. (In Russian).
30. Shelley Riphagen, Xabier Gomez, Carmen Gonzalez-Martinez, Nick Wilkinson, Paraskevi Theocharis. Hyper inflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607–1608. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
31. Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(22):11875–11877. https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117.
32. Zhang Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702.
33. Jasper Fuk-Woo Chan, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514–523. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
34. Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y., Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. J Infect Dis. 2020;221(11):1757–1761. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077.
35. Li Diangeng, Jin Meiling, Bao Pengtao Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e208292. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
36. Albert L. Hsu, Minhui Guan, Eric Johannesen, Amanda J. Stephens, Nabila Khaleel, Nikki Kagan, Breanna C. Tuhlei, Xiu-Feng Wan. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. J Med Virol. 2021;93(2):1038–1044. https://doi.org/10.1002/jmv.26386.
37. David A. Schwartz, Denise Morotti. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. Viruses. 2020;15,12(11):1308. https://doi.org/10.3390/v12111308.
38. Alexandre J. Vivanti, Christelle Vauloup-Fellous, Sophie Prevot, Veronique Zupan, Cecile Suffee, Jeremy Do Cao, Alexandra Benachi & Daniele De Luca. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11:3572. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6.
39. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S. A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021;2:e2208. https://doi.org/10.1002/rmv.2208.
40. Wu Y., Liu C., Dong L. et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. BJOG. 2020;5. https://doi.org/10.1111/1471–0528.16276.
41. Patanè L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(3):100145. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145.
42. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C. et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-from an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020:12;323(18):1846–1848. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621.
43. Walker K.F., O'Donoghue K., Grace N., Dorling J., Comeau J.L., Li W., Thornton J.G. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for

such transmission: A systematic review and critical analysis. BJOG. 2020;127(11):1324–1336. https://doi.org/10.1111/1471-0528.16362.
44. Kenrie P.Y. Hui, Man-Chun Cheung, Ranawaka APM. Perera, Ka-Chun Ng, Christine HT. Bui, John CWHo et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(7):687–695. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4.
45. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R. et al. The Sinai Immunology Review Project, Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity. 2020;52(6):910–941. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002.
46. Srikanth Umakanthan, Pradeep Sahu, Anu V Ranade, Maryann M. Bukelo, Joseph Sushil Rao, Lucas Faria Abrahao-Machado, Samarika Dahal, Hari Kumar, Dhananjaya Kv. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020;96(1142):753–758. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234.
47. Hao Xu, Liang Zhong, Jiaxin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwen Li, Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral. Sci. 2020;12(1):8. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.
48. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185–192. https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0.
49. Liqun He, Maarja Andaloussi Mäe, Lars Muhl, Ying Sun, Riikka Pietilä, Khayrun Nahar, Elisa Vázquez Liébanas, Malin Jonsson Fagerlund, Anders Oldner, Jianping et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 — implications for microvascular inflammation. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500.
50. Li M. Chen L., Zhang J., Xiong C., Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. PLoS One. 2020;15:e0230295. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295.
51. Vento-Tormo R., Efremova M., Botting R.A., Turco M.Y., Vento-Tormo M., Meyer K.B., Park J.E., Stephenson E., Polanski K., Goncalves A. et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. Nature. 2018;563:347–353. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6.
52. Charlotte Steenblock, Nicole Toepfner, Felix Beuschlein, Nikolaos Perakakis, Ranjit Mohan Anjana, Viswanathan Mohan, Nitish R Mahapatra, Stefan R Bornstein. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(4):101761. https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101761.
53. Wu Yanting and Liu, Chen and Dong, Lan and Zhang, Chenjie and Chen, Yang and Liu, Jun and Zhang, Chen and Duan, et al. Viral Shedding of COVID-19 in Pregnant Women. 2020. https://doi.org/10.2139/ssrn.3562059.
54. Scorzolini L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastri E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;16:ciaa445. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445.
55. Jie Yan, Juanjuan Guo, Cuifang Fan, Juan Juan, Xuechen Yu, Jiafu Li, Ling Feng et al. COVID-19 in pregnant women, a report based on 116 cases. Amer J Obstet. Gynecol. 2020;223(1):111.el-111.e14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014.
56. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Singh Malik Y.S., M Iqbal Yatoo M.I., Bonilla-Aldana K.D., Alfonso J Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A Comparative Overview. Infez Med. 2020;28(2):174–184.
57. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154:23–32. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089.
58. Soll D., Beer F., Spranger L. et al. Effects of weight loss on adipose and muscular neuropilin 1 mRNA expression in obesity: potential implication in SARS-CoV-2 infections? Obes Facts. 2022;15(1):90–98. https://doi.org/10.1159/000520419.
59. Oz M., Lorke D.E., Kabbani N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor. Pharm Ther. 202:221:107750. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107750.
60. Hui Zeng, Chen Xu, Junli Fan, Yueting Tang, Qiaoling Deng, Wei Zhang, Xinghua Long. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 2020;323(18):1848–1849. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861.
61. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Stem Cell Rev Rep. 2020;16(3):434–440. https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7.
62. Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Pozhilenkova Ye.A., Belova O.A., Salmina A.B. Polyfunctionality of CD147 and new possibilities for diagnostics and therapy. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2018;4:22–30. https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-22-30. (In Russian).
63. Anthony J. Carlos, Dat P. Ha, Da-Wei Yeh, Richard Van Krieken, Chun-Chih Tseng, Pu Zhang et al. The chaperone GRP78

is a host auxiliary factor for SARS-CoV-2 and GRP78 depleting antibody blocks viral entry and infection. J Biol Chem. 2021;296:100759. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100759.
64. Dat P. Ha, Richard Van Krieken, Anthony J. Carlos, Amy S. Lee. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. J Infect. 2020;81(3):452–482. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.017.
65. Claudio Fenizia, Silvia Galbiati, Claudia Vanetti, Riccardo Vago, Mario Clerici, Carlo Tacchetti, Tiziana Daniele. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2. Cells. 2021;10(6):1434. https://doi.org/10.3390/cells10061434.
66. Ke Wang, Wei Chen, Zheng Zhang, Yongqiang Deng, Jian-Qi Lian, Peng Du, Ding Wei, Yang Zhang et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther. 2020;4,5(1):283. https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x.
67. Dat P. Ha, Richard Van Krieken, Anthony J. Carlos, Amy S. Lee. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. J Infect. 2020;81(3):452–482. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.017.
68. Jiewen Fu, Binghui Song, Jiaman Du, Shuguang Liu, Jiayue He, Ting Xiao et al. Impact of BSG/CD147 gene expression on diagnostic, prognostic and therapeutic strategies towards malignant cancers and possible susceptibility to SARS-CoV-2. Mol Biol Rep. 2023;50(3):2269–2281. https://doi.org/10.1007/s11033-022-08231-1.
69. David E. Gordon, Joseph Hiatt, Mehdi Bouhaddou, Veronica V. Rezelj, Svenja Ulferts, Hannes Braberg et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. Science. 2020;eabe9403. https://doi.org/10.1126/science.abe9403.
70. He-wei Jiang, Hai-nan Zhang, Qing-feng Meng, Jia Xie, Yang Li, Hong Chen, Yun-xiao Zheng, Xue-ning Wang, Huan Qi, Jing Zhang, Pei-Hui Wang, Ze-Guang Han and Sheng-ce Tao. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. Cellular & Molecular Immunology. 2020;17:9. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8.
71. Fabrizio Chiodo, Sven C.M. Bruijns, Ernesto Rodriguez, R.J. Eveline Li, Antonio Molinaro, Alba Silipo, Flaviana Di Lorenzo et al. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. Bio Rxiv. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092478.
72. Mohammed Alsharifi, Matthias Regner, Robert Blanden, Mario Lobigs, Eva Lee, Aulikki Koskinen and Arno Müllbacher. Exhaustion of Type I Interferon Response following an Acute Viral Infectio. J Immunol. 2006;177(5):3235–3241.
73. Spoulou V., Noni M., Koukou D., Kossyvakis A., Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. Eur J Pediatr. 2021:1–5. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04042-x.
74. Spoulou V., Noni M., Koukou D., Kossyvakis A., Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. Eur J Pediatr. 2021:1–5. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04042-x.
75. Osmanov I.M., Mazankova L.N., Borzakova S.N., Yudina A.Ye., Mironova A.K., Vinokurov A.V. Features of clinical manifestations and therapy of a new coronavirus infection (COVID-19) in young children during the spread of the Omicron variant. Praktika pediatra. 2022;2:60–64. (In Russian).
76. Fang F., Luo X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58(2):81–85. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.
77. Lishen Wang, Zhihan Wang, Rui Huang, Weishuai Li, Dongming Zheng. SARS-CoV-2 may play a direct role in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19: A CARE-compliant case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2024;103(5):e37192. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000037192.
78. Singhal T.A. Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281–286. https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6.
79. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. Cell Host Microbe. 2016;19(2):181–193. https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007.
80. Dorjee K., Kim H., Bonomo E., Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. PLoS One. 2020;15(12):e0243191. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243191.
81. Mohammed Alsharifi, Matthias Regner, Robert Blanden, Mario Lobigs, Eva Lee, Aulikki Koskinen and Arno Müllbacher. Exhaustion of Type I Interferon Response following an Acute Viral Infectio. J Immunol. 2006;177(5):3235–3241.