

Л.Ф.Стовба, В.Н.Лебедев, А.А.Петров, В.М.Ручко, В.С.Кулиш, С.В.Борисевич

НОВЫЙ КОРОНАВИРУС, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЧЕЛОВЕКА

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны,
Сергиев Посад, Российская Федерация

Коронавирусы – это оболочечные вирусы с одноцепочечной «плюс» РНК, с размерами генома от 25 до 32 тыс. нуклеотидов, вызывающие респираторные и кишечные заболевания животных и человека. В обзоре рассмотрены случаи заболевания человека, вызванные новым коронавирусом (NCoV), возможные естественные резервуары возбудителя, механизмы передачи инфекции, некоторые характеристики этиологического агента заболевания, методы диагностики и идентификации возбудителя, полная последовательность генома и связь NCoV с известными коронавирусами.

Ключевые слова: коронавирус, резервуар возбудителя, механизм передачи инфекции, филогенетический анализ.

L.F.Stovba, V.N.Lebedev, A.A.Petrov, V.M.Ruchko, V.S.Kulich, S.V.Borisevich

Emerging Coronavirus Which Gives Rise to the Disease in Humans

The 48th Central Research Institute of the RF Ministry of Defense, Sergiev Possad, Russian Federation

Coronaviruses are enveloped viruses with a single-strand “+” RNA, its genome size varying from 25 to 32 thousands of nucleotides. They cause respiratory and intestinal diseases in animals and humans. The review contains the data on human infection cases induced by a new coronavirus (NCoV), as well as the information about probable natural agent reservoirs, mechanisms of transmission, some characteristic features of the etiological agent, methods of diagnostics and identification, complete genome sequence, and NCoV relation to the established coronaviruses.

Key words: coronavirus, agent reservoir, mechanism of transmission, phylogenetic analysis.

Ближневосточный респираторный синдром человека (Middle East Respiratory Syndrome – MERS) – новое особо опасное инфекционное заболевание, вызываемое представителем рода бетакоронавирусов.

В июне 2012 г. в клинику города Джидда был госпитализирован с острой пневмонией и почечной недостаточностью подданный Саудовской Аравии. В результате молекулярно-биологического изучения биопроб выделили новый коронавирус [44]. В сентябре 2012 г. от второго больного (подданного Саудовской Аравии), который путешествовал по территории Катара и был госпитализирован в клинику Лондона, идентифицирован этот же возбудитель [5]. Секвенирование ампликона в Медицинском центре Эразма (ЕМС) в городе Роттердам (Нидерланды) из проб первого больного позволило открыть новый патогенный для человека возбудитель, названный вирусом Ближневосточного респираторного синдрома – MERS-CoV (ранее встречающееся в литературе название – HCoV-EMC) [12]. Важно отметить, что после идентификации нового коронавируса специалистами NAMRU-3 ретроспективно изучены биопробы от людей в Иордании, погибших в марте–апреле 2012 г., и установлен факт их гибели именно от этого возбудителя [19].

С тех пор было зарегистрировано 182 случая Ближневосточного респираторного синдрома (таблица), 79 из которых закончились смертельным исходом (летальность 43,4 %).

Заболевание зарегистрировано в 6 странах

Аравийского полуострова, в основном в Саудовской Аравии. Также выявлено 12 завозных случаев в Европе (Великобритания, Германия, Франция, Италия, Испания) и Северной Африке (Тунис).

Свыше 80 % от всех заболеваний зарегистрированы в Саудовской Аравии (в 6 из 13 провинций)

Регистрация случаев Ближневосточного респираторного синдрома (MERS) у людей в мире (по состоянию на 7 февраля 2014 г.)

Государство	Количество, чел.		Летальность, %
	заболевших	погибших	
Заболееваемость на эндемичной территории			
Саудовская Аравия	146	62	42,1
Катар	9	3	33,3
ОАЭ	7	3	42,9
Оман	3	3	100,0
Иордания	3	3	100,0
Кувейт	2	0	0
<i>Всего:</i>	170	74	43,5
Завозные случаи инфекции			
Великобритания	3	2	66,7
Германия	2	1	50,0
Франция	2	1	50,0
Тунис	3	1	33,3
Италия	1	0	0
Испания	1	0	0
<i>Всего:</i>	12	5	41,7
<i>Итого:</i>	182	79	43,4

[2]. Тем не менее, данные серологических исследований, проведенных А.М. Zaki *et al.* [44], говорят об отсутствии циркуляции вируса среди населения этой страны. Группой повышенного риска являются люди с выраженным иммунным дефицитом или хроническими почечными или легочными заболеваниями. Так, во время самой большой вспышки MERS в г. Аль-Ахза в Саудовской Аравии заболело 23 человека [9]. У 74 % из них был диабет, у 52 – почечная недостаточность, у 43 – легочная недостаточность.

Инкубационный период заболевания, вызванного этим коронавирусом, составляет около 5 сут [3, 6].

В ходе проведенных эпидемиологических исследований выявлено не менее 8 кластеров заболевания, что позволяет считать доказанной возможность передачи инфекции от человека к человеку [11]. Передача вируса членам семей заболевших и медицинским работникам зафиксирована в 1–2 % случаев, что ниже, чем для других респираторных коронавирусов, выделенных от человека, в том числе и вируса тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Согласно последним данным, при вторичных контактах, т.е. у людей, заразившихся от первичного случая, заболевание протекает легче [3].

Наиболее вероятный путь передачи инфекции от человека к человеку – респираторный [20], что потенциально определяет возможность возникновения эпидемической вспышки с высокой летальностью. Случаи MERS в Англии, Франции, Германии, Италии и Тунисе отмечены у людей, посещавших Ближний Восток. Глобальный характер миграции людей в наше время может стать причиной появления MERS и на других континентах.

Этиологическим агентом Ближневосточного респираторного синдрома является коронавирус, выделенный от человека. Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов MERS-CoV является представителем группы С рода *Betacoronavirus*, подсемейства *Coronavirinae*, семейства *Coronaviridae*, порядка *Nidovirales* [20, 21, 22].

Возбудитель генетически близок к различным коронавирусам, выделяемым от летучих мышей, обитающих в Африке и Европе. По мнению многих ученых, его резервуаром могут быть летучие мыши, относящиеся к родам *Rousettus*, *Tylonycteris* и *Pipistrellus* [22, 24]. Имеется гипотеза о том, что предок MERS-CoV может существовать в насекомоядных летучих мышах Старого Света, принадлежащих к семейству *Vespertilionidae*, к которому принадлежат роды *Neoromicia* и *Pipistrellus*, и имеет африканское происхождение. Предполагаемый перенос предшественника MERS-CoV из Африки на Аравийский полуостров происходил параллельно переносу других возбудителей (например, вируса лихорадки долины Рифт из Восточной Африки, что привело к вспышке заболевания в Саудовской Аравии в 2000 г.) [18].

Поскольку есть данные о выделении MERS-CoV от верблюдов дромадеров, то не исключен механизм формирования эпидемического очага, при

котором резервуар возбудителя находится в насекомоядных летучих мышах, а промежуточным хозяином является такое синантропное животное как верблюд, который и представляет собой источник инфицирования человека. Это подтверждается тем фактом, что многие зарегистрированные первичные случаи MERS связаны с контактами заболевших с верблюдами [29, 35].

Определение потенциальной циркуляции MERS-CoV у верблюдов дромадеров показывает, что оба типа трансмиссии – зоонозный и от человека к человеку – вовлечены в передачу вируса [23, 24].

Генетическая изменчивость MERS-CoV обеспечивается высокой частотой рекомбинации РНК коронавирусов и способностью их больших геномов получать и терять домены [13, 24, 38]. Эти факторы способствуют появлению вирусов с новыми свойствами, которые способны адаптироваться к новым хозяевам и экологическим нишам, что служит иногда причиной эпидемий и эпизоотий.

Геном MERS-CoV представлен одноцепочечной «плюс» РНК, состоящей из 30119 нуклеотидов [11]. Гомология между изолятами, выделенными при первом зарегистрированном случае Ближневосточного респираторного синдрома человека в Саудовской Аравии и Англии, составляет 99,67 % (30021 нуклеотид из 30119) [28]. Геном включает 5 открытых рамок считывания, 4 из которых (расположенные, начиная с 5'-конца молекулы РНК, содержащие гены РНК-зависимой РНК-полимеразы и неструктурных вирусоспецифических белков) обладают высокой степенью гомологии. Основные различия в структуре генома между коронавирусами, представляющими одну и ту же монотипичную линию, наблюдаются в пределах открытой рамки считывания, расположенной около 3'-конца молекулы РНК. Гены неструктурных белков репликативного комплекса занимают две трети генома и транслируются в большой полипротеин, состоящий из 16 белков. Эти гены консервативны для всех коронавирусов. Так, при сравнении рассчитанной первичной структуры 16 неструктурных белков изолятов из Саудовской Аравии и Англии у 11 отсутствуют различия по предполагаемой первичной структуре белка, а у 5 (белки NSP2, NSP3, NSP4, NSP13 и NSP15) уровень различий не превышает 0,3 %.

Гены структурных белков, подобно другим коронавирусам, расположены на 3'-конце генома и включают ген нуклеокапсидного белка (N) с молекулярной массой (ММ) ~50 кДа, ген гликопротеина (S) с ММ ~90 кДа и гены двух мембранных белков (мембранного гликопротеина (M) с ММ ~23 кДа) и малого оболочечного белка (E) с ММ ~23 кДа. Кроме четырех основных генов структурных белков, существуют еще пять генов дополнительных белков, уникальных для MERS-CoV. Они имеют высокий уровень гомологии с аналогичными белками коронавирусов летучих мышей BtCoV-NK4 и BtCoV-NK5 [11].

Коронавирусы экспрессируют экзорибонуклеа-

зу, являющуюся неструктурным белком (nSP-14). Этот фермент необходим для обеспечения точности репликации и является высококонсервативным в пределах рода. Все биохимические и генетические данные подтверждают необходимость nSP-14 для считывания РНК. Последовательность РНК, кодирующая nSP-14, является ответственной за чувствительность к мутагенам. В частности, MERS-CoV резистентен к рибаверину и 5-фторурацилу [37].

Поскольку за адсорбцию и проникновение коронавируса в клетку отвечает гликопротеин S, который обуславливает круг хозяев и индукцию синтеза вируснейтрализующих антител, изучение данного белка MERS-CoV является приоритетным направлением. В связи с тем, что этот структурный белок играет такую важную роль в вирусной инфекции, он будет идеальной мишенью как при исследованиях по идентификации нейтрализующих антител с целью разработки вакцины, так и при исследованиях вирусных ингибиторов [29, 36].

Идентификация хозяйского клеточного рецептора, используемого MERS-CoV, обеспечит понимание патогенеза заболевания и позволит предложить эффективные способы лечения. Установлено, что рецептором для вхождения MERS-CoV в клетки служит дипептидил пептидаза-4 (DPP4) [32], в отличие от вируса ТОРС, который использует как рецептор ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [7]. DPP4 как рецептор для MERS-CoV был идентифицирован уже через 6 мес. после первого сообщения о выделении вируса [42]. DPP4 служит рецептором MERS-CoV как в клетках человека, так и в клетках летучих мышей, что является косвенным свидетельством возможности прямой передачи вируса в данной экологической цепочке [36]. Подобные молекулы используются и другими коронавирусами для внедрения в клетки.

Снижение содержания DPP4, которое отмечается в ходе инфицирования MERS-CoV, может влиять на состав иммунных клеток и утяжелять течение заболевания. DPP4 также расположен на иммунных клетках, включая Т-лимфоциты, и необходим для нормального их функционирования [43]. В то же время нет достаточных доказательств, что данные клетки играют значимую роль в патогенезе MERS.

Как и другие коронавирусы, MERS-CoV может мутировать в направлении адаптации к клеткам человека. Во время эпидемии ТОРС в 2002–2003 гг. установлено, что мутации, направленные на адаптацию возбудителя в человеческой популяции, группируются в области гена поверхностного гликопротеина, включая области, отвечающие за связывание с рецептором человека ACE2 [15]. Вполне вероятно, что геном MERS-CoV может подвергнуться мутациям, которые усилят его способность передаваться от человека к человеку и реплицироваться в инфицированных индивидах. Установлено, что мутация в гене S гликопротеина, приводящая к замене всего лишь одной аминокислоты в положении 1015 (аспарагин→треонин), обеспечива-

ет существенное расширение спектра чувствительных культур клеток.

При инфицировании человека MERS-CoV реплицируется в гладких эпителиальных клетках дыхательных путей (НАЕ), альвеолярных пневмоцитах II типа, микрососудистых эндотелиальных клетках, легочных фибробластах, причем наиболее эффективная репликация происходит в клетках НАЕ и культуре легочных фибробластов, затем следуют пневмоциты II типа и наименее эффективно вирус реплицируется в микрососудистых эндотелиальных клетках. При идентичных условиях вирус ТОРС эффективно реплицировался только в культурах клеток НАЕ. При инфицировании наблюдается быстро повышающийся синтез вирусной РНК и высвобождение вирусного потомства в высокой концентрации, что обуславливает цитопатическое действие (ЦПД). Уровень накопления возбудителя в клетках НАЕ достигает величин от $1,0 \cdot 10^6$ до $1,0 \cdot 10^7$ БОЕ/мл спустя 30 ч после инфицирования [8].

Для накопления возбудителя с целью последующей его идентификации используются постоянные культуры клеток почки африканской зеленой мартышки линии Vero и мышинных фибробластов (LLC-MK2). Электронная микроскопия инфицированных Vero клеток показала экстенсивные мембранные перестановки, в том числе и образование двухмембранных везикул. Индуцированное MERS-CoV цитопатическое действие (при множественности инфицирования от 0,1 до 10 ЦПД₅₀ на клетку) развивается на 7–14-е сутки. Уровень накопления возбудителя в данных культурах клеток превышает $1,0 \cdot 10^7$ ЦПД₅₀/мл [41].

Van Boheemen N. *et al.* [41] провели изучение репликативного цикла MERS-CoV в клетках Vero и гепатомы печени человека (Huh7). После репликации геномной РНК происходит трансляция репликационного полипротеина, впоследствии расщепляющегося на 16 неструктурных белков [17]. Они направляют дальнейшую репликацию генома и синтез субгеномных мРНК, с которых происходит трансляция структурных белков. В обеих клеточных линиях РНК определялась через 7 ч, и ее концентрация достигала максимума через 13 ч после инфицирования. Далее концентрация РНК в клетках Vero оставалась на более или менее постоянном уровне до 24 ч, а в клетках Huh7 наблюдалось снижение, что обуславливало более быстрое развитие цитопатологии в этой клеточной линии между 12 и 24 ч после инфицирования. Титры вируса в клетках Vero достигали значений от $5 \cdot 10^5$ до $5 \cdot 10^7$ БОЕ/мл. Из клеток Huh7 вирусное потомство высвобождалось значительно раньше, хотя окончательные титры через 24 ч были сравнимы с наблюдаемыми в клетках Vero.

Инфицирование многими коронавирусами может индуцировать образование синцития, обусловленного физиологической активностью вирусного шипикового белка при нейтральном pH [4]. В клетках Vero и карциномы легких человека (Calu3/2B4),

инфицированных различными коронавирусами, отчетливо выраженное ЦПД развивается на 2-й день после инфицирования, на 3-и сутки происходит полное разрушение монослоя клеток. В противоположность этому у клеток Vero E6, инфицированных MERS-CoV, только на 3-и сутки развивается умеренное ЦПД, а неполную гибель клеток наблюдают через 6 сут. Развитие ЦПД в инфицированных MERS-CoV Huh7 клетках происходит быстрее, чем в 3 других сравниваемых клеточных линиях (Calu3/2B4, Vero и Vero E6), образуется синцитий, а разрушение происходит через 17 ч. При небольшой множественности инфицирования образование синцития в клетках Huh7 является важным фактором в развитии ЦПД. Наличие экспрессии DPP4 в клетках Vero и Huh7 и уровни этой экспрессии коррелируют с чувствительностью клеток к MERS-CoV [34].

Для подращивания возбудителя с целью его последующей идентификации с помощью ОТ-ПЦР достаточно проводить культивирование в указанных культурах клеток в течение 24 ч [8]. Полученный вирусодержащий материал может быть использован как для непосредственного выявления возбудителя в исследуемой пробе (в том случае, когда концентрация последнего ниже порогового уровня чувствительности метода), так и для выявления специфических антител в традиционных серологических тестах.

По аналогии с другими коронавирусами человека, в частности вирусами ТОРС и HCoV-NKU1, перспективной для изучения нового возбудителя является культура клеток реснитчатого эпителия дыхательных путей человека [33]. Кроме того, установлена репликация MERS-CoV в клетках бронхиального эпителия, гладкого бронхиального эпителия, альвеолярного эпителия и, возможно, эндотелиальных клетках [40].

Роль клеточных культур в исследованиях, проводимых с MERS-CoV, важна потому, что до настоящего времени не выявлены мелкие лабораторные животные, которые могли бы быть успешно использованы в качестве тест-объектов при работе с возбудителем.

Изучение экспериментального MERS-CoV на различных видах наиболее широко применяемых в практике лабораторных животных дало следующие результаты. Безуспешными оказались попытки выявить репликацию этого вируса в стандартных лабораторных видах мышей *Mus mus musculus*, *M. m. domesticus* или *M. m. castaneus*, а также в иммунодефицитных мышях [7]. Резистентность мышей к возбудителю связана с отличиями человеческого и мышинного DPP4-рецептора, который разрушается при связывании [15]. Инфицирование MERS-CoV трансгенных мышей с интродуцированным человеческим рецептором DPP4 привело к развитию общей нейроинфекции [1, 27]. Это дает возможность использования трансгенных мышей для изучения вакцин и противовирусных средств.

У сирийских хомячков, инфицированных ин-

тратрахеально и аэрогенно, клинических признаков заболевания, репликации вируса, гистологических изменений, выброса цитокинов и сероконверсии не зарегистрировано. Нет данных об успешном воспроизведении инфекции при заражении африканских хорьков. Для инициации и усиления инфекции животных данных видов, видимо, необходимо, по аналогии с мышами, использовать трансгенных животных, у которых рецептор для вируса (человеческий DPP4) экспрессируется вместо соответствующего мышинного белка [30].

В настоящее время имеются данные об экспериментальном инфицировании макак резусов [30]. У них развивалась несмертельная пневмония средней тяжести, однако отсутствовали тяжелый респираторный синдром и почечные проявления, что делает необходимыми дополнительные исследования по поиску экспериментальных моделей. В силу этого охарактеризованные системы репликации MERS-CoV в культуре клеток будут основой изучения свойств вируса и его взаимодействия с хозяином, включая иммунный ответ.

Кроме поиска адекватных лабораторных моделей проведено сравнительное изучение устойчивости MERS-CoV в окружающей среде [43]. Она сопоставима с таковой для возбудителя ТОРС.

В настоящее время не существует специфических средств для лечения MERS-CoV инфекции, пригодных для клинического применения. Для этого возбудителя была продемонстрирована *in vitro* антивирусная активность циклоспорина А и рибавирина [14, 16]. Для ряда препаратов установлена противовирусная активность в опытах *in vitro*, при отсутствии таковой – в опытах *in vivo*. Противовирусная эффективность в опытах *in vivo* не показана даже для плазмы реконвалесцентов. Есть сообщения об отрицательном и даже вредном действии рибавирина и кортикостероидов [39].

Особенностью инфекционного процесса, вызванного MERS-CoV, является то, что вирус не индуцирует образование интерферона и других цитокинов в эпителиальных клетках дыхательных путей человека и культурах клеток [25, 45]. Утрата способности к индукции синтеза интерферона может затормозить специфическое вирусопосредованное ингибирование цитоплазматических регидоподобных факторов путем элиминации вирусных макромолекулярных белков внутри мембранных структур. Это свойство позволяет MERS-CoV реплицироваться в клетках хозяина до инициации иммунного ответа, что приводит к высоким концентрациям вируса в органах. С другой стороны, высокая чувствительность MERS-CoV к интерферону указывает на то, что введение интерферона I и III типов может эффективно снижать уровень репликации возбудителя в эпителии человеческих дыхательных путей, что определяет перспективы использования интерферона для профилактики и лечения заболевания MERS [10].

Проведено сравнительное изучение чувствитель-

ности MERS-CoV и возбудителя ТОРС к пегилированному интерферону (ПЭГ-IFN) в опытах *in vitro* [10]. Установлено, что MERS-CoV является чувствительным к действию ПЭГ-IFN. Если для вируса ТОРС на 2-е сутки индуцированное ЦПД снижалось при дозе ПЭГ-IFN 30 нг/мл, то для MERS-CoV соответствующий показатель составлял 1 нг/мл. Предварительная обработка клеток ПЭГ-IFN в концентрации 1000 нг/мл полностью предотвращала ЦПД в клетках, инфицированных вирусом ТОРС. Для MERS-CoV полное ингибирование ЦПД наблюдалось при более низких концентрациях – 3, 10 или 30 нг/мл при добавлении лекарства к клеткам до, на протяжении или после инфицирования, соответственно. Чувствительность MERS-CoV к экзогенному IFN предполагает применение его в будущем как терапевтического средства при появлении новых случаев заболевания.

Ранее показано, что репликация различных коронавирусов, включая возбудитель ТОРС, может ингибироваться иммуносупрессивным препаратом CsA [14, 31]. Антивирусный препарат CsA в микромолярных концентрациях ингибирует репликацию MERS-CoV в клетках Vero и Huh7, блокируя функциональное взаимодействие между вирусными белками и одним или несколькими циклофилинами [26]. Однако при этом какая-то небольшая часть MERS-CoV-инфицированных клеток устойчива к обработке, что поддерживает низкий уровень репликации вируса даже при высоких концентрациях CsA, что, в свою очередь, может привести к развитию устойчивости к CsA в культуре клеток.

Таким образом, появление новой инфекции, вызванной MERS-CoV, обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения характеристик возбудителя с целью выбора перспективных направлений разработки средств выявления и идентификации нового патогена, профилактики и лечения, что позволит предпринять эффективные противоэпидемические мероприятия.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Almazan F., De Diego M.L., Sola I., Zuniga S., Nieto-Torres J.L., Marquez-Jurado S., Andres G., Enjuanes L. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *mBio*. 2013; 4(5):e00650-13. doi: 10.1128/mBio.00650-13.
2. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeah A.A., Al-Rabiah F.A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(9):752–61.
3. Assiri A., McGeer A., Perl T.M., Price C.S., Al Rabeeah A.A., Cummings D.A., Alabdullatif Z.N., Assad M., Almulhim A., Makhdoom H., Madani H., Alhakeem R., Al-Tawfiq J.A., Cotten M., Watson S.J., Kellam P., Zumla A.I., Memish Z.A. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(5):407–16.
4. Belouzard S., Millet J.K., Licitra B.N., Whittaker G.R. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012; 4:1011–33.
5. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S., Aarons E., Tong C., Langrish C., Hoschler K., Brown K., Galiano M., Myers R., Pebody R.G., Green H.K., Boddington N.L., Gopal R., Price N.,

- Newsholme W., Drosten C., Fouchier R.A., Zambon M. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(40):pii 20290.
6. Cauchemez S., Fraser C., Van Kerkhove M.D., Donnelly C.A., Riley S., Rambaut A., Enouf V., van der Werf S., Ferguson N.M. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(1):50–6.
7. Cauchemez S., Van Kerkhove M.D., Riley S., Donnelly C.A., Fraser C., Ferguson N.M. Transmission scenarios for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and how to tell them apart. *Euro Surveill.* 2013; 18(24):pii 20503.
8. Chan K.H., Chan J.F., Tse H., Chen H., Lau C.C., Cai J.P., Tsang A.K., Xiao X., To K.K., Lau S.K., Woo P.C., Zheng B.J., Wang M., Yuen K.Y. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(1):130–40.
9. Chan J.F., Li K.S., To K.K., Cheng V.C., Chen H., Yuen K.Y. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? *J. Infect. Dis.* 2012; 205(4):477–89.
10. Chan P.K., Chan M.C. Tracing the SARS-coronavirus. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(Suppl 2):S118–21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.19.
11. Corman V., Eckerle I., Bleicker T., Zaki A., Landt O., Eschbach-Bladau M., Van Boheemen S., Gopal R., Ballhause M., Besterboer T.M., Muth D., Muller M.A., Drexler J.F., Zambon M., Osterhaus A.D., Fouchier R.M. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012; 17(39):pii 20285.
12. De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L., Fouchier R.A., Galiano M., Gorbalenya A.E., Memish Z.A., Perlman S., Poon L.L., Snijder E.J., Stephens G.M., Woo P.C., Zaki A.M., Zambon M., Ziebuhr J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J. Virol.* 2013; 87:7790–2.
13. De Groot R.J., Family Coronaviridae. In King AMQ, Adams M.J., Cartens E.B., Lefkowitz E.J., editors. Virus taxonomy, the 9th report of the international committee on taxonomy of viruses. San Diego, CA: Academic Press; 2012. P. 806–28.
14. De Wilde A.H., Raj V.S., Oudshoorn D., Bestebroer T.M., van Nieuwkoop S., Limpens R.W., Posthuma C.C., van der Meer Y., Bärceña M., Haagmans B.L., Snijder E.J., van den Hoogen B.G. MERS-coronavirus replication induces severe *in vitro* cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J. Gen. Virol.* 2013; 94:1749–60.
15. Deaths and severe adverse events associated with anesthesia-assisted rapid opioid detoxification – New York City, 2012. *MMWR*. 2013; 62(38):777–80.
16. Falzarano D., de Wit E., Martellaro C., Callison J., Munster V.J., Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci. Rep.* 2013; 3:1686.
17. Gorbalenya A.E., Enjuanes L., Ziebuhr J., Snijder E.J. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117:17–37.
18. Hashemi-Shahraki A., Heidarieh P., Azarpira S., Shojaei H., Hashemzadeh M., Tortoli E. Human Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Bat, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(10):1697–9.
19. Hijawi B., Abdallat M., Sayaydeh A., Alqasrawi S., Haddadin A., Jaarour N., Alsheikh S., Alsanouri T. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East. Mediterr. Health. J.* 2013; 19(1):12–20.
20. Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *Virol. J.* 2013; 10:66.
21. Lauber C., Gorbalenya A.E. Partitioning the genetic diversity of a virus family: approach and evaluation through a case study of picornaviruses. *J. Virol.* 2012; 86(7):3890–904.
22. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Crameri G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.F. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005; 310(5748):676–9.
23. Martina B.E.E., Haagmans B.L., Kuiken T., Fouchier R.A., Rimmelzwaan G.F., Van Amerongen G., Peiris J.S., Lim W., Osterhaus A.D. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature*. 2003; 425(6961):915.
24. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2006; 66:193–292.
25. Megan M.A., Akhlaghpour M., Neuman B.W., Buchmeier M.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio*. 2013; 4(4):pii e00524-13. doi: 10.1128/mBio.00524-13.
26. Nagy P.D., Wang R.Y., Pogany J., Hafren A., Makinen K. Emerging picture of host chaperone and cyclophilin roles in RNA virus replication. *Virology*. 2011; 411(2):374–82.

27. Nationwide Rubella Epidemic – Japan, 2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2013; 62(23):457–61.

28. Novel Coronavirus – Eastern Mediterranean (04): UK, person to person transmission suspected [Internet] 13 Feb 2013 (cited 13 Feb 2013). Archive Number: 20130213.1541531. Available from: <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20130213.1541531>.

29. Perera R., Wang P., Gomaa M., El-Shesheny R., Kandeil A., Bagato O., Siu L., Shehata M., Kayed A., Moatasim Y., Li M., Poon L., Guan Y., Webby R., Ali M., Peiris J., Kayali G. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(36):pii 20574.

30. Perlman S. The Middle East respiratory syndrome – how worried should we be? *mBio.* 2013; 4(4):e00531-13. doi: 10.1128/mBio.00531-13.

31. Pfefferle S., Schopf J., Kogl M., Friedel C.C., Muller M.A., Carbajo-Lozoya J., Stellberger T., von Dall’Armi E., Herzog P., Kallies S., Niemeyer D., Ditt V., Kuri T., Züst R., Pumpor K., Hilgenfeld R., Schwarz F., Zimmer R., Steffen I., Weber F., Thiel V., Herrler G., Thiel H.J., Schwegmann-Wessels C., Pöhlmann S., Haas J., Drosten C., von Brunn A. The SARS-coronavirus-host interaction: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. *PLoS Pathog.* 2011; 7(10):e1002331. doi: 10.1371/journal.ppat.1002331.

32. Puzelli S., Azzi A., Santini M.G., Di Martino A., Facchini M., Castrucci M.R., Meola M., Arvia R., Corcioli F., Pierucci F., Baretta S., Bartoloni A., Bartolozzi D., de Martino M., Galli L., Pompa M.G., Rezza G., Balocchini E., Donatelli I. Investigation of an imported case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection in Florence, Italy, May to June 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(34):pii 20564.

33. Pyrc K., Sims A.C., Dijkman R., Jebbink M., Long C., Deming D., Donaldson E., Vabtré A., Baric R., van der Hoek L., Pickles R. Culturing the unculturable: human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces progeny virions in human ciliated airway epithelial cell cultures. *J. Virol.* 2010; 84:11255–63.

34. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Muller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Fouchier R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251–4.

35. Reusken C.B., Haagmans B.L., Muller M.A., Gutierrez C., Godeke G.J., Meyer B., Muth D., Raj V.S., Vries L.S., Corman V.M., Drexler J.F., Smits S.L., Tahir Y.E., De Sousa R., van Beek J., Nowotny N., van Maanen K., Hidalgo-Hermoso E., Bosch B.J., Rottier P., Osterhaus A., Gortazar-Schmidt C., Drosten C., Koopmans M.P. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(10):859–66.

36. Scobey T., Yount B.L., Sims A.C., Donaldson E.F., Agnihotram S.S., Menachery V.D., Graham R.L., Swanstrom J., Bove P.F., Kim J.D., Grego S., Randell S.H., Baric R.S. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(40):16157–62.

37. Smith E.C., Blanc H., Vignuzzi M., Denison M.R. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: Evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog.* 2013; 9(8):e1003565.

38. Snijder E.J. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* 2003; 331:991–1004.

39. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; 3(9):e343.

40. To K.K., Hung I.F., Chan J.F., Yuen K.Y. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(Suppl 2):103–8.

41. Van Boheemen S., de Graaf M., Lauber C., Bestebroer T.M., Raj V.S., Zaki A.M., Osterhaus A.D., Haagmans B.L., Gorbalenya A.E., Snijder E.J., Fouchier R.A. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.* 2012; 3(6):pii e00473-12.

42. Van Doremalen N., Bushmaker T., Munster V.J. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill.* 2013; 18(38):pii 20590.

43. Wang N., Shi X., Jiang L., Zhang S., Wang D., Tong P., Guo D., Fu L., Cui Y., Liu X., Arledge K.C., Chen Y-H., Zhang L., Wang X. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Research.* 2013; 23:986–93.

44. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:1814–20.

45. Zhu X., Liu O., Du L., Lu L., Jiang S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(2):S142–8.

References

1. Almazan F., De Diego M.L., Sola I., Zuniga S., Nieto-Torres J.L., Marquez-Jurado S., Andres G., Enjuanes L. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *mBio.* 2013; 4(5):e00650-13. doi: 10.1128/mBio.00650-13.

2. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeah A.A., Al-Rabiah F.A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(9):752–61.

3. Assiri A., McGeer A., Peirl T.M., Price C.S., Al Rabeeah A.A., Cummings D.A., Alabdullatif Z.N., Assad M., Almulhim A., Makhdoom H., Madani H., Alhakeem R., Al-Tawfiq J.A., Cotten M., Watson S.J., Kellam P., Zumla A.I., Memish Z.A. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(5):407–16.

4. Belouzard S., Millet J.K., Licitra B.N., Whittaker G.R. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012; 4:1011–33.

5. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S., Aarons E., Tong C., Langrish C., Hoschler K., Brown K., Galiano M., Myers R., Pebody R.G., Green H.K., Boddington N.L., Gopal R., Price N., Newsholme W., Drosten C., Fouchier R.A., Zambon M. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(40):pii 20290.

6. Cauchemez S., Fraser C., Van Kerkhove M.D., Donnelly C.A., Riley S., Rambaut A., Enouf V., van der Werf S., Ferguson N.M. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(1):50–6.

7. Cauchemez S., Van Kerkhove M.D., Riley S., Donnelly C.A., Fraser C., Ferguson N.M. Transmission scenarios for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and how to tell them apart. *Euro Surveill.* 2013; 18(24):pii 20503.

8. Chan K.H., Chan J.F., Tse H., Chen H., Lau C.C., Cai J.P., Tsang A.K., Xiao X., To K.K., Lau S.K., Woo P.C., Zheng B.J., Wang M., Yuen K.Y. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients’ sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J. Infect.* 2013; 67:130–40.

9. Chan J.F., Li K.S., To K.K., Cheng V.C., Chen H., Yuen K.Y. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? *J. Infect.* 2012; 65:477–89.

10. Chan P.K., Chan M.C. Tracing the SARS-coronavirus. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(Suppl 2):S118–21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.19.

11. Corman V., Eckerle I., Bleicker T., Zaki A., Landt O., Eschbach-Bladau M., Van Boheemen S., Gopal R., Ballhause M., Besterboer T.M., Muth D., Muller M.A., Drexler J.F., Zambon M., Osterhaus A.D., Fouchier R.M. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012; 17(39):pii 20285.

12. De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L., Fouchier R.A., Galiano M., Gorbalenya A.E., Memish Z.A., Perlman S., Poon L.L., Snijder E.J., Stephens G.M., Woo P.C., Zaki A.M., Zambon M., Ziebuhr J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J. Virol.* 2013; 87:7790–2.

13. De Groot R.J., Family Coronaviridae. In King AMQ, Adams M.J., Cartens E.B., Lefkowitz E.J., editors. Virus taxonomy, the 9th report of the international committee on taxonomy of viruses. San Diego, CA: Academic Press; 2012. P. 806–28.

14. De Wilde A.H., Raj V.S., Oudshoorn D., Bestebroer T.M., van Nieuwkoop S., Limpens R.W., Posthuma C.C., van der Meer Y., Bárcena M., Haagmans B.L., Snijder E.J., van den Hoogen B.G. MERS-coronavirus replication induces severe *in vitro* cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J. Gen. Virol.* 2013; 94:1749–60.

15. Deaths and severe adverse events associated with anesthesia-assisted rapid opioid detoxification – New York City, 2012. *MMWR.* 2013; 62(38):777–80.

16. Falzarano D., de Wit E., Martellaro C., Callison J., Munster V.J., Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci. Rep.* 2013; 3:1686.

17. Gorbalenya A.E., Enjuanes L., Ziebuhr J., Snijder E.J. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117:17–37.

18. Hashemi-Shahraki A., Heidarieh P., Azarpira S., Shojaei H., Hashemzadeh M., Tortoli E. Human Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Bat, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(10):1697–9.

19. Hijawi B., Abdallat M., Sayaydeh A., Alqasrawi S., Haddadin A., Jaarour N., Alsheikh S., Alsanouri T. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East. Mediterr. Health J.* 2013; 19(1):12–20.

20. Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *Virol. J.* 2013; 10:66.

21. Lauber C., Gorbalenya A.E. Partitioning the genetic diversity of a virus family: approach and evaluation through a case study of picornaviruses. *J. Virol.* 2012; 86(7):3890–904.

22. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Cramer G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.F. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748):676–9.

23. Martina B.E.E., Haagmans B.L., Kuiken T., Fouchier R.A., Rimmelzwaan G.F., Van Amerongen G., Peiris J.S., Lim W., Osterhaus A.D. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 2003; 425(6961):915.

24. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2006; 66:193–292.

25. Megan M.A., Akhlaghpour M., Neuman B.W., Buchmeier M.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio.* 2013; 4(4):pii e00524-13. doi: 10.1128/mBio.00524-13.

26. Nagy P.D., Wang R.Y., Pogany J., Hafren A., Makinen K. Emerging picture of host chaperone and cyclophilin roles in RNA virus replication. *Virology.* 2011; 411(2):374–82.

27. Nationwide Rubella Epidemic – Japan, 2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2013; 62(23):457–61.
28. Novel Coronavirus – Eastern Mediterranean (04): UK, person to person transmission suspected [Internet] 13 Feb 2013 (cited 13 Feb 2013). Archive Number: 20130213.1541531. Available from: <http://www.promed-mail.org/direct.php?id=20130213.1541531>.
29. Perera R., Wang P., Gomaa M., El-Shesheny R., Kandeil A., Bagato O., Siu L., Shehata M., Kayed A., Moatasim Y., Li M., Poon L., Guan Y., Webby R., Ali M., Peiris J., Kayali G. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(36):pii 20574.
30. Perlman S. The Middle East respiratory syndrome – how worried should we be? *mBio.* 2013; 4(4):e00531-13. doi: 10.1128/mBio.00531-13.
31. Pfefferle S., Schopf J., Kogl M., Friedel C.C., Muller M.A., Carbajo-Lozoya J., Stellberger T., von Dall'Armi E., Herzog P., Kallies S., Niemeyer D., Ditt V., Kuri T., Züst R., Pumpor K., Hilgenfeld R., Schwarz F., Zimmer R., Steffen I., Weber F., Thiel V., Herrler G., Thiel H.J., Schwegmann-Wessels C., Pöhlmann S., Haas J., Drosten C., von Brunn A. The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. *PLoS Pathog.* 2011; 7(10):e1002331. doi: 10.1371/journal.ppat.1002331.
32. Puzelli S., Azzi A., Santini M.G., Di Martino A., Facchini M., Castrucci M.R., Meola M., Arvia R., Corcioli F., Pierucci F., Baretta S., Bartoloni A., Bartolozzi D., de Martino M., Galli L., Pomba M.G., Rezza G., Balocchini E., Donatelli I. Investigation of an imported case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection in Florence, Italy, May to June 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(34):pii 20564.
33. Pyrc K., Sims A.C., Dijkman R., Jebbink M., Long C., Deming D., Donaldson E., Vabret A., Baric R., van der Hoek L., Pickles R. Culturing the unculturable: human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces progeny virions in human ciliated airway epithelial cell cultures. *J. Virol.* 2010; 84:11255–63.
34. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Muller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Fouchier R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251–4.
35. Reusken C.B., Haagmans B.L., Muller M.A., Gutierrez C., Godeke G.J., Meyer B., Muth D., Raj V.S., Vries L.S., Corman V.M., Drexler J.F., Smits S.L., Tahir Y.E., De Sousa R., van Beek J., Nowotny N., van Maanen K., Hidalgo-Hermoso E., Bosch B.J., Rottier P., Osterhaus A., Gortazar-Schmidt C., Drosten C., Koopmans M.P. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(10):859–66.
36. Scobey T., Yount B.L., Sims A.C., Donaldson E.F., Agnihotram S.S., Menachery V. D., Graham R.L., Swanstrom J., Bove P.F., Kim J.D., Grego S., Randell S.H., Baric R.S. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(40):16157–62.
37. Smith E.C., Blanc H., Vignuzzi M., Denison M.R. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: Evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog.* 2013; 9(8):e1003565.
38. Snijder E.J. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* 2003; 331:991–1004.
39. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; 3(9):e343.
40. To K.K., Hung I.F., Chan J.F., Yuen K.Y. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(Suppl 2):103–8.
41. Van Boheemen S., de Graaf M., Lauber C., Bestebroer T.M., Raj V.S., Zaki A.M., Osterhaus A.D., Haagmans B.L., Gorbalenya A.E., Snijder E.J., Fouchier R.A. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.* 2012; 3(6):pii e00473-12.
42. Van Doremalen N., Bushmaker T., Munster V.J. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill.* 2013; 18(38):pii 20590.
43. Wang N., Shi X., Jiang L., Zhang S., Wang D., Tong P., Guo D., Fu L., Cui Y., Liu X., Arledge K.C., Chen Y.H., Zhang L., Wang X. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Research.* 2013; 23:986–93.
44. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:1814–20.
45. Zhu X., Liu O., Du L., Lu L., Jiang S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5(2):S142–8.

Authors:

Stovba L.F., Lebedev V.N., Petrov A.A., Ruchko V.M., Kulish V.S., Borisevich S.V. The 48th Central Research Institute of the RF Ministry of Defense. Sergiev Possad, Russian Federation.

Об авторах:

Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Ручко В.М., Кулиш В.С., Борисевич С.В. «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны. Российская Федерация, Сергиев Посад.

Поступила 12.02.15.