

Сирийские золотистые хомяки — модель для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении экспериментальной формы COVID-19

С. Я. ЛОГИНОВА, В. Н. ЩУКИНА, С. В. САВЕНКО, В. В. РУБЦОВ, *С. В. БОРИСЕВИЧ

ФГБУ «48 ЦНИИ Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия

Резюме

Введение. Вирусное заболевание COVID-19 вызвало чрезвычайную ситуацию мирового масштаба и привлекло к себе внимание специалистов здравоохранения и населения во всём мире. Значительный рост числа новых случаев инфицирования этим вирусом демонстрирует актуальность поиска лекарственных препаратов, эффективных в отношении данного возбудителя. Для оценки активности противовирусных препаратов необходима лабораторная модель. **Цель работы** — разработка экспериментальной модели, адекватно воспроизводящей ведущий синдром заболевания человека COVID-19. **Материал и методы.** Методы исследования: экспериментально-аналитические. Эксперименты проводили с использованием постоянной культуры клеток почки африканской зелёной мартышки — Vero C1008 и сирийских золотистых хомячков, перорально инфицированных различными вариантами вируса SARS-CoV-2. **Результаты.** Разработана модель экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомячков при пероральном инфицировании по комплексу показателей (клинико-вирусологических, гематологических и биохимических). Показано, что в результате инфицирования перорально в дозе 500 ИД₅₀ у животных развивается поражение лёгких, отмечается снижение количества лейкоцитов в крови, увеличение доли содержания юных и палочкоядерных форм нейтрофилов с одновременным уменьшением доли сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, увеличение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), увеличение концентрации в сыворотке крови мочевины, креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК). Для расчёта индекса тяжести заболевания и коэффициента лечебного действия служили следующие показатели: накопление вируса в лёгких, степень поражения лёгких (патологоанатомические изменения), уровни АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, мочевины, креатинина, относительное количество миелоцитов, юных, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, и лимфоцитов. **Заключение.** Предложенная модель экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомячков адекватно воспроизводит ведущий синдром заболевания (вирусную пневмонию) и позволяет проводить более объективную оценку эффективности противовирусных препаратов с расчётом индекса тяжести заболевания и коэффициента лечебного действия.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; *in vivo*; сирийские золотистые хомяки; противовирусная активность; индекс тяжести заболевания

Для цитирования: Логина С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В., Рубцов В. В., Борисевич С. В. Сирийские золотистые хомяки — модель для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении экспериментальной формы COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (5–6): 11–20. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-11-20>. EDN: SQSJXO.

Syrian Golden Hamsters — a Model for Assessing the Efficacy of Antiviral Drugs Against Experimental COVID-19

SVETLANA YA. LOGINOVA, VERONIKA N. SHCHUKINA, SERGEY V. SAVENKO, VLADIMIR V. RUBTSOV, *SERGEY V. BORISEVICH

48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia

Abstract

Introduction. The viral disease COVID-19 has caused a global emergency and attracted the attention of health professionals and the public worldwide. The significant increase in the number of new cases of infection with this virus demonstrates the relevance of finding medications effective against this pathogen. A laboratory model is needed to assess the activity of antiviral drugs. **The aim of this study** was to develop an experimental model that adequately reproduces the leading syndrome of the human disease COVID-19. **Material and methods.** Research methods: experimental and analytical. The experiments were conducted using a permanent culture of African green monkey kidney cells — Vero C1008, as well as Syrian golden hamsters orally infected with various variants of the SARS-CoV-2 virus. **Results.** A model of the experimental form

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: 48cnii@mil.ru



EDN: SQSJXO

*Correspondence to:
E-mail: 48cnii@mil.ru



of COVID-19 in Syrian golden hamsters with oral infection was developed based on a set of parameters (clinical, virological, hematological, and biochemical). It was shown that as a result of oral infection at a dose of 500 ID₅₀ animals developed lung damage, a decrease in the number of leukocytes in the blood, an increase in the proportion of young and band forms of neutrophils with a simultaneous decrease in the proportion of segmented neutrophils, lymphocytes, an increase in the activity of aspartate and alanine aminotransferases (AST and ALT), an increase in the concentration of urea, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH), and creatine phosphokinase (CPK) in the blood serum. The following indicators were used to calculate the disease severity index and the therapeutic effect factor: virus accumulation in the lungs, the degree of lung damage (pathological changes), the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatinine kinase, urea, creatinine, the relative number of myelocytes, young, band, segmented neutrophils, and lymphocytes. **Conclusion.** The proposed model of the experimental form of COVID-19 in Syrian golden hamsters adequately reproduces the leading syndrome of the disease (viral pneumonia) and allows for a more objective assessment of the effectiveness of antiviral drugs with the calculation of the disease severity index and the therapeutic effect coefficient.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; *in vivo*; Syrian golden hamsters; antiviral activity; disease severity index

For citation: Loginova S. Ya., Shchukina V. N., Savenko S. V., Rubtsov V. V., Borisevich S. V. Syrian golden hamsters — a model for assessing the efficacy of antiviral drugs against experimental COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 11–20. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-11-20>. EDN: SQSJXO.

Введение

Разработке эффективных методов профилактики и терапии опасных и особо опасных вирусных инфекций в настоящее время уделяется большое внимание, что связано с возможностью возврата как искоренённых инфекций (натуральная оспа), так и появлением новых заболеваний (тяжёлый острый респираторный синдром, МЕРС, COVID-19, грипп А (H5N1, H7N7)). Кроме того, наметилось биотехнологическое отставание России в области разработки и производства современных лекарственных средств, что несёт угрозу её биологической безопасности.

Методология оценки эффективности специфических средств медицинской защиты (НМСЗ) развивалась и совершенствовалась одновременно с поиском новых противовирусных препаратов. Основы были заложены В. М. Ждановым, Н. П. Чижевским, Г. А. Галеговым, В. И. Вотяковым, ещё в 70-е годы прошлого века [1–5].

В настоящее время сложилась общая методология изучения противовирусных препаратов, традиционно используемая многими исследователями. Основой оценки эффективности противовирусных препаратов в опытах на лабораторных животных является используемая лабораторная модель. Моделирование вирусных инфекций человека на лабораторных животных является сложной задачей, в основе решения которой лежит сходство патогенеза и клинических проявлений инфекции, а также пато-, гисто-, морфологических и других изменений. В соответствии с данной теорией, лабораторная модель инфекции для оценки противовирусной эффективности препаратов в опытах на лабораторных животных должна как можно точнее воспроизводить синдромы заболевания человека.

В настоящее время у нас в стране и за рубежом накоплен большой опыт моделирования экспериментальных форм особо опасных и опасных вирусных инфекций на лабораторных животных для доклинической оценки эффективности ле-

карственных средств. Моделирование инфекционного вирусного процесса с использованием лабораторных животных предполагает наличие обоснованных требований к оцениваемым проявлениям заболевания для последующего определения достоверности различий между совокупностью информативных признаков. В общем виде их можно свести к требованию изоморфизма модели оригиналу. Однако добиться полной тождественности модели и моделируемого объекта практически невозможно, что обусловлено имеющимися естественными анатомо-физиологическими различиями даже между близкородственными видами. Поэтому в основе моделирования патологических процессов находится воспроизведение основного звена патогенеза, реализация которого на клеточном уровне приводит к последующим проявлениям инфекционного процесса, как у человека, так и у модельного животного.

При выборе лабораторной модели необходимо учитывать факторы взаимодействия вирус-хозяин: вирулентность, патогенез, способ инфицирования. А также факторы взаимодействия препарат-лабораторное животное: адсорбцию и распределение, метаболизм и экскрецию, токсичность, способ и схему введения, дозу, продолжительность лечения.

Цель работы — разработка экспериментальной модели, адекватно воспроизводящей ведущий синдром заболевания человека COVID-19.

Материал и методы

Вирус. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант В (линия В.1.1, Ухань), полученный в 2020 году из ФГБУ ГНЦ ВБ «Вектор» (Роспотребнадзор); вариант hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V-2021 (генетической линии В.1.617. (индийский вариант) В. 1.617.3 — по классификации от 12.05.2021. (Дельта); вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (генетической линии В.1.1.529, Омикрон). Вирусы хранятся в Государственной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Культура клеток. В экспериментах использовали постоянную культуру клеток почки африканской зелёной мар- тышки — Vero C1008. В качестве ростовой и поддерживающей

использовали среду Игла (MEM) на солевом растворе Хенкса, содержащую соответственно 7,5 и 2% фетальной телячьей сыворотки.

Лабораторные животные. В работе были использованы сирийские золотистые хомяки (массой 45–50 г), полученные из филиала «Столбовая» (Московская обл.) ФГБУН ИЦБМТ ФМБА России.

Морские свинки массой 250 г, аутбредные мыши массой 10–12 г, полученные из вивария ФГБУ «48 ЦНИИ», обезьяны *Macaca rhesus* — из питомника Адлерского приматологического центра (г. Сочи).

Клинический осмотр. Отклонения от физиологической нормы.

Эвтаназия. Умерщвление методом цервикальной дислокации на 3-и, 6-е и 10-е сутки после заражения животных.

Макроскопический и гистологический анализ лёгких. Макроскопическое исследование лёгких проводили при визуальном осмотре. Фиксировали следующие факторы: структура ткани, цвет, видимые повреждения и пр. (табл. 1). При гистологическом исследовании окраску проводили гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Титрование вируса SARS-CoV-2. Оценку инфекционной активности вируса проводили в культуре клеток Vero C1008 по формированию негативных колоний под агаровым покрытием.

Критерии оценки тяжести течения инфекции у лабораторных животных по показателям: клинико-вирусологическим (обнаружение вируса в лёгких, патологоанатомические изменения в лёгких инфицированных животных, поведение, внешний вид), биохимическим (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, кретинкиназы, концентрации мочевины и креатинина), гематологическим (изменение элементов формулы крови). Индекс тяжести заболевания (ИТЗ).

Все опыты на животных были проведены в строгом соответствии с рекомендациями Национального стандарта Российской Федерации — ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [6].

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. Полученные результаты представляли в виде среднего $\pm$ ошибка репрезентативности ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}_x$) [7, 8].

Результаты и обсуждение

Были проведены исследования по изучению чувствительности лабораторных животных к различным вариантам вируса SARS-CoV-2 по наличию поражения органа-мишени лёгкого и выделению вируса. Было показано, что морские свинки, аутбредные мыши ICR, не чувствительны к вирусу при различных способах инфицирования (интраназальном, пероральном, внутрибрюшинном, внутримышечном). Обезьяны (*Macaca rhesus*) — при интраназальном заражении отвечали выработкой специфических антител, стрессовой лейкограммой. В лёгких аутбредных мышей ICR при интраназальном инфицировании вариантом Омикрон вирус накапливался в лёгких. Сирийские золотистые хомяки чувствительны ко всем изученным вариантам вируса SARS-CoV-2. Патологоанатомические и гистологические исследования лёгких инфицированных хомяков выявили катаральную пневмонию.

У интактных животных паренхима лёгкого представлена бронхами различного калибра и ацинусами. Воздушность — 65–75%. Просветы воздухоносных путей широкие, с хорошо сохранённой эпителиальной выстилкой. В респираторной зоне просвет альвеол свободный, стенки аэрогематического барьера тонкие, с небольшим содержанием

Таблица 1. Рейтинговая патологоанатомическая оценка поражения лёгких инфицированных животных
Table 1. Rating pathological assessment of lung damage in infected animals

Степень поражения, балл	Оценка, знак	Патологоанатомические изменения
0 (без поражения)	—	Лёгкие имеют нормальное анатомо-физиологическое состояние. Цвет лёгких бледно-розовый, сосудистый рисунок не выражен. Лёгкие по объёму и консистенции в норме, края органа ровные.
1 (лёгкая)	+	Лёгкие наполнены, в бронхиальной части сосуды расширены. Края верхних долей, как правило, ровные, серо-розового цвета. Нижние доли лёгких ровные, как правило, с серым оттенком. Сочетание нормальных участков без патологий (розовый цвет лёгких) и с патологическими очаговыми воспалительными изменениями (красно-серый цвет лёгких). Могут присутствовать мелкие (около 1 мм) геморрагические очажки. Лёгкие в большинстве случаев нормального объёма и консистенции.
2 (умеренная)	++	Среднеочаговая, редко крупноочаговая пневмония. По краям лёгкие имеют красно-серый оттенок. На вскрытии регистрируют средних размеров (2–3 мм) геморрагические очаги в обоих лёгких. Лёгкие отёчны. Консистенция органа несколько дряблая, в некоторых случаях тестоватая.
3 (среднетяжёлая)	+++	Крупноочаговая, лобарная (долевая), сливная (в некоторых случаях множественная) полудолевая пневмония. Цвет патологических участков лёгких — насыщенный красный, либо вишнево-красный с грязно серым оттенком. Наблюдается выраженное поражение лёгких. Регистрируют геморрагии, как правило, среднего (2–3 мм) и крупного (более 3 мм) размера в обоих лёгких. Сосудистый рисунок патологически изменён. Консистенция тестоватая с лёгким уплотнением. Имеются признаки диффузного альвеолярного повреждения.

клеток фибробластического ряда. Альвеолы выстланы однослойным плоским эпителием. Межальвеолярные перегородки тонкие. Кровеносные сосуды расширенные, полнокровные.

На 3-е сутки после инфицирования в образце обнаружена умеренная эмфизема респираторного отдела лёгкого, ацинусы — до 85% (воздушность); просветы крупных и средних бронхов — умеренно расширены, просвет — фестончатый (ближе к норме), выстланы однослойным многорядным (цилиндрический) реснитчатым эпителием; стенка кровеносных сосудов — незначительно утолщена, мелкоочаговые кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, а также мелкие кластеры («островки») воспалительной инфильтрации (рис. 1, *a*).

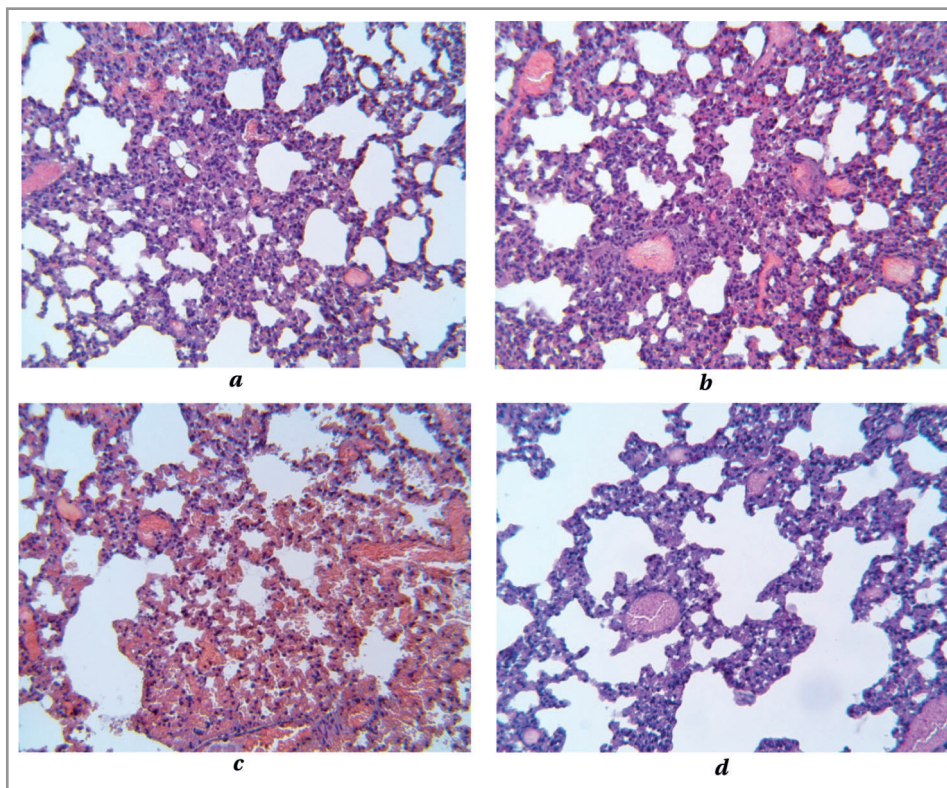
На 6-е сутки после инфицирования в образце наблюдаются признаки дистелектаза паренхимы лёгкого: умеренный ателектаз паренхимы лёгкого, преимущественно перибронхиально и периваскулярно, ацинусы — до 50% (воздушность); просветы бронхов среднего и мелкого калибров — расширены, местами в 2,5–3,0 раза, гофрированного вида. Перибронхиально и периваскулярно наблюдается умеренная воспалительная инфильтрация. Просветы большинства кровеносных сосудов расширены, полнокровные, богаты фибрином; стенка — утолщена, отёчная (рис. 1, *b*).

На 10-е сутки после инфицирования в образце выявлены признаки дистелектаза паренхимы лёгкого: умеренный ателектаз паренхимы лёгкого, преимущественно перибронхиально и периваскулярно, ацинусы — до 40% (воздушность); просветы крупных и средних бронхов умеренно расширены, фестончатые (ближе к норме), выстланы однослойным кубическим эпителием. Перибронхиально и периваскулярно наблюдается умеренная воспалительная инфильтрация. Просветы большинства кровеносных сосудов расширены, полнокровные, богаты фибрином; стенка — утолщена, отёчная. Почти 2/3 лёгкого с участками состоявшегося кровоизлияния, о чём свидетель-

ствуют отложения гемосидерина в интерстициальной ткани респираторного отдела (рис. 1, *c*).

Гистологическое строение лёгких интактной группы хомяков соответствует норме (рис. 1, *d*). При гистологическом исследовании лёгких животных после инфицирования выявлены патоморфологические признаки, которые соответствуют SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии (альвеолиту).

COVID-19 — системная инфекция, оказывающая значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз. Проведены исследования по изучению гематологических показателей крови сирийских золотистых хомяков перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант В, линия В.1.1.1 (Ухань); hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 (Дельта); вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (линия В.1.1.529) в дозе 500 ИД₅₀. Оценивали общий анализ крови и формы лейкоцитов при подсчёте в мазках крови, окрашенных методом Романовского в модификации Паппенгейма. Также проведён сравнительный анализ биохимических показателей крови интактных сирийских золотистых хомяков и инфицированных различными вариантами вируса SARS-CoV-2.



Лёгкие сирийских золотистых хомяков.

a — 3-и сутки; *b* — 6-е сутки; *c* — 10-е сутки после перорального инфицирования вирусом SARS-CoV-2, вариант В (Ухань); *d* — интактного животного. Микропрепарат. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение $\times 200$.

Lungs of Syrian golden hamsters.

a — 3rd day; *b* — 6th day; *c* — 10 days after oral infection with the SARS-CoV-2 virus, variant В (Wuhan); *d* — intact animal. Micropreparation. Staining: hematoxylin and eosin, magnification $\times 200$.

Таблица 2. Результаты изучения клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей у сирийских золотистых хомячков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант В (Ухань), перорально в дозе 500 ИД₅₀

Table 2. Study results of clinical, virological, biochemical, and hematological parameters in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant B (Wuhan), at a dose of 500 ID₅₀

Показатель	Сутки после инфицирования			До инфицирования
	3-и	6-е	10-е	
Клинико-вирусологические показатели				
Клинические признаки, $\bar{x} \pm \bar{\sigma}_x$	В пределах физиологической нормы			
Накопление вируса в лёгких, lg БОЕ/г	5,9±0,2	3,2±0,2	1,0±0,2	—
Степень поражения лёгких	0,0±0,0	2,7±0,6	1,0±1,0	—
Гематологические показатели				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,1±0,3	1,3±0,2	1,4±0,2	2,0±0,3
Миелоциты, %	2,3±0,3	4,0±0,6	2,0±0,1	0,3±0,3
Юные нейтрофилы, %	2,7±0,3	2,3±0,3	2,0±0,1	0,0±0,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	13,0±0,6	11,0±1,0	13,0±0,3	3,0±0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	11,0±1,5	9,0±1,0	11,0±0,2	19,3±1,2
Эозинофилы, %	1,7±0,3	1,67±0,3	1,0±0,0	0,7±0,7
Моноциты, %	3,0±0,6	2,0±0,6	2,0±0,0	0,7±0,3
Базофилы, %	2,7±0,3	3,0±0,0	2,0±0,1	1,0±0
Лимфоциты, %	63,7±0,3	67,0±1,5	67,0±0,3	75,0±1,0
Биохимические показатели				
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,15±0,29	0,80±0,05	0,068±0,12	0,33±0,17
Аспаратаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,19±0,23	1,07±0,34	1,07±0,34	0,48±0,09
Креатинкиназа, Е/л	577,8±95,3	2228,6±1235,6	935,5±401,8	308,2±56,5
Лактатдегидрогеназа, Е/л,	402,6±32,5	368,9±42,2	375,0±57,0	207,9±101,3
Мочевина, мМ/л	3,11±0,52	2,7±0,6	2,3±0,3	5,9±0,1
Креатинин, μМ/л	174,7±13,4	164,3±14,6	160,5±3,2	157,1±41,2

Результаты изучения течения заболевания у хомячков, инфицированных различными вариантами вируса SARS-CoV-2, по комплексу показателей представлены в табл. 2–4.

Клинические признаки заболевания не были выявлены, все показатели (подвижность, состояние шёрстного покрова, слизистых, аппетит, масса тела) были в пределах физиологической нормы и соответствовали интактным животным.

Максимальный уровень накопления варианта В (Ухань) выявлен на 3-и сутки после инфицирования и составил 5,9 lg БОЕ/г, в последующие сроки отмечена элиминация вируса. Поражение лёгких выявлено на 6–10-е сутки после инфицирования. На 6-е сутки после заражения в лёгких 66,7% хомячков отмечена среднеочаговая пневмония в обеих долях; у 33,3% — крупноочаговая пневмония с геморрагиями среднего размера с признаками альвеолярного повреждения. На 10-е сутки после инфицирования возбудитель вызывал у 33,3% хомячков в лёгких небольшие очаги воспаления; у 66,7% — среднеочаговую пневмонию и у 33,3% животных повреждения лёгких не выявлено.

Общий и биохимический анализы крови пациентов с COVID-19 относятся к неспецифическим методам диагностики, но при этом играют большую роль в оценке тяжести заболевания, позволяют прогнозировать его развитие и исход, корректировать схемы лечения.

Лимфопения является одним из самых показательных проявлений этой инфекции и обладает

прогностическим потенциалом. При поступлении в госпиталь у подавляющего большинства пациентов за период первых двух месяцев эпидемии в Китае наблюдалась лимфоцитопения (83,2%), у 36,2% обнаружена тромбоцитопения, а у 33,7% — лейкопения. В случае тяжёлого протекания заболевания эти нарушения были более выраженными по сравнению с умеренным протеканием заболевания (96,1 против 80,4% — лимфоцитопения; 57,7 против 31,6% — тромбоцитопения; и 61,1 против 28,1% — лейкопения) [9]. Подчёркивалась связь между лимфопенией и необходимостью интенсивной терапии. С. Wu и соавт. [10] выявили связь между лимфопенией и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В другом ретроспективном исследовании лимфопения выявлялась у 85% критически больных пациентов Уханя [11–13].

При инфицировании сирийских золотистых хомячков вариантом В (Ухань) вируса SARS-CoV-2 с 6 суток после инфицирования отмечено снижение лейкоцитов на 35% (табл. 2).

Патологические изменения белой крови проявляются в нарушении образования лейкоцитов в кроветворной ткани, а также в их количественных и качественных изменениях. Причиной нарушения образования лейкоцитов может быть первичное поражение клеток лейкоцитарного ряда кроветворной ткани под воздействием возбудителя. Вторичные изменения системы лейкоцитов возникают как реакция на патоло-

гические процессы, имеющие место не в системе кроветворения, а в органах и тканях других систем организма.

Важную прогностическую роль играет соотношение различных видов лейкоцитов. При определении формулы крови оценивали соотношение разных типов лейкоцитов и их морфологию, это исследование даёт более точную информацию об иммунной системе объекта, чем определение только количества лейкоцитов. На 3-и сутки после инфицирования отмечено статистически достоверное увеличение миелоцитов (с вероятностью 99,0%), появились юные гранулоциты, значительно увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$), выявлено незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Отмечено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) и лимфоцитов ($p < 0,01$).

На 6-е сутки после инфицирования выявлено статистически достоверное увеличение миелоцитов (с вероятностью 95%), юных гранулоцитов, значительно увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,01$), незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с вероятностью 95%.

Помимо общей лейкоцитарной формулы существуют так называемые лейкоцитарные индексы — исследование соотношений разных типов белых кровяных телец в крови. Одним из наиболее распространённых является лейкоцитарный индекс интоксикации и индекс ядерного сдвига нейтрофилов, которые служат для определения тяжести воспалительного процесса. Для интактных сирийских золотистых хомяков индекс интоксикации Кальф–Калифа (ИИ) составил 0,21; индекс ядерного сдвига нейтрофилов (ИЯС) — 0,17. Для инфицированных животных показатель ИИ на 3-и сутки после инфицирования составил 0,31; ИЯС — 1,63; на 6-е сутки: ИИ — 0,29, ИЯС — 1,9; на 10-е сутки: ИИ — 0,37, ИЯС — 1,5.

Увеличение в крови количества молодых форм нейтрофилов свидетельствует о ядерном сдвиге влево. Выявлен гиперреактивный сдвиг (увеличение в крови содержания палочкоядерных нейтрофилов, появление юных форм, появление миелоцитов) в течение всего срока наблюдения. Появление такого сдвига является неблагоприятным прогнозом, наблюдается при тяжёлом течении инфекционных процессов (см. табл. 2).

Так же на пике инфекционного процесса, увеличивается активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови в 4 раза и 2,4 раза соответственно. Увеличивается концентрация в сыворотке крови ЛДГ в 2 раза, КФК — в 7 раз, креатинина — на 11%, идёт снижение мочевины на 48%, (см. табл. 2) по сравне-

нию с таковым показателем у интактных животных. Такие изменения показателей крови характерны для больных COVID-19 среднетяжёлой и тяжёлой формами [14]. АСТ — фермент, который находится во всех клетках организма, но главным образом в клетках сердца и печени и в меньшей степени в почках и мышцах. В норме активность АСТ в крови человека очень низкая. При повреждении тканей печени или мышц она высвобождается в кровь. Таким образом, АСТ является показателем повреждений печени. Ретроспективное когортное исследование в США ($n=130$) выявило повышение уровня трансаминаз в 56% случаев у пациентов с COVID-19. Повышенные уровни АСТ и АЛТ были связаны с тяжёлым течением и худшим прогнозом, риск летального исхода у таких пациентов повышался в 2,9 раз [15]. При полиорганной недостаточности значительное повышение ферментов печени (АЛТ и АСТ) связано с критическими изменениями в функционировании почек (азот мочевины, креатинин). Анализ биохимических показателей показал, что за время заболевания COVID-19 уровень креатинина возрастал практически у каждого четвёртого больного и нормализовался у большинства пациентов в периоде реконвалесценции. Повышенная активность трансаминаз за время болезни зафиксирована у 64% больных. Активность щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы возрастала только у больных 3-й группы. Активность ЛДГ в сыворотке крови превышала референсные пределы в два раза у пациентов с третьей стадией (КТ-3) и составила $572,90 \pm 0,37$ Ед/л, превышала в 7 раз у группы больных КТ-4 ($1953,60 \pm 0,62$ Ед/л), значимость различий показателей составила $p \leq 0,05$. Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, по видимому, связано с прогрессирующим деструктивным влиянием вируса на клетки организма, в том числе на клетки паренхимы лёгких, а также с формированием гипоксемии на фоне замедления в митохондриях энергетических процессов и переключения организма на субстратное фосфорилирование, продукты которого при гибели клеток оказывались в кровеносном русле [15].

Максимум накопления варианта hCoV-19/Russia/SPE-R11-32661V/2021 выявлен на 6-е сутки после инфицирования и составил 5,6 lg БОЕ $\times$ г $^{-1}$. Показано, что через 3-и сутки после заражения визуально наблюдаемых изменений в лёгких не выявлено. Через 6 суток после заражения у 66,7% животных выявлена среднеочаговая пневмония и средних (2–3 мм) размеров, геморрагические очаги в обеих долях лёгких. У 33,3% — незначительные поражения лёгких в виде патологических очаговых воспалительных изменений.

При инфицировании сирийских золотистых хомяков вариантом hCoV-19/Russia/SPE-R11-32661V/2021 выявлено снижение в динамике

Таблица 3. Результаты изучения клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей у сирийских золотистых хомяков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 (Дельта), перорально в дозе 500 ИД₅₀

Table 3. Study results of clinical, virological, biochemical, and hematological parameters in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 (Delta), at a dose of 500 ID₅₀

Показатель	После инфицирования, сут			До инфицирования
	3-и	6-е	10-е	
Клинико-вирусологические показатели				
Клинические признаки, $\bar{x} \pm \bar{\sigma}_x$	В пределах физиологической нормы			
Накопление вируса в лёгких, lg БОЕ/г,	5,5±0,0	5,6±0,0	1,0±0,2	—
Степень поражения лёгких	0,0±0,0	1,7±0,6	0,3±0,6	—
Гематологические показатели				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л,	2,2±0,6	1,8±0,2	1,4±0,1	2,0±0,3
Миелоциты, %	3,4±0,3	4,3±0,3	3,3±0,3	0,3±0,3
Юные нейтрофилы, %	2,0±0,6	1,7±0,3	0,0±0,0	0,0±0,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	17,7±0,9	15,6±1,5	14,0±0,0	3,0±0,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	11,3±1,3	10,3±0,3	11,3±0,3	19,3±1,2
Эозинофилы, %	1,7±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	0,7±0,7
Моноциты, %	2,7±0,3	3,0±0,0	2,7±0,7	0,7±0,3
Базофилы, %	2,7±0,3	2,7±0,3	3,0±0,0	1,0±0,0
Лимфоциты, %	59,0±2,1	61,0±2,0	65,0±0,6	75,0±1,0
Биохимические показатели				
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	0,91±0,22	0,70±0,07	0,73±0,10	0,33±0,17
Аспаратаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,18±0,36	0,96±0,24	0,94±0,25	0,48±0,09
Креатинкиназа, Е/л,	564,0±320,0	1251,9±476,7	866,7±406,5	308,2±56,5
Лактатдегидрогеназа, Е/л	398,6±36,5	408,5±76,4	379,4±32,3	207,9±101,3
Мочевина, мМ/л	2,41±0,21	2,54±0,28	2,58±,42	5,94±0,11
Креатинин, мкМ/л,	190,6±25,5	161,3±7,5	164,9±16,6	157,1±41,2

уровня лейкоцитов с максимумом на 10-е сутки (30%). На 3-и сутки после инфицирования отмечено статистически достоверное увеличение миелоцитов ($p < 0,05$), появились юные гранулоциты, значительно увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$), незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) и лимфоцитов ($p < 0,01$).

На 6-е сутки после инфицирования также выявили статистически достоверное увеличение миелоцитов ($p < 0,01$), юных гранулоцитов, палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,01$), незначительное увеличение эозинофилов и статистически достоверное увеличение моноцитов ($p < 0,05$). Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$) и лимфоцитов ($p < 0,01$).

Через 10 суток также выявлено статистически значимое повышение миелоцитов ($p < 0,01$), палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$), моноцитов ($p < 0,001$). Юные нейтрофилы не выявлены, отмечено значительное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) и лимфоцитов ($p < 0,01$).

ИИ на 3-и сутки после инфицирования составил 0,4; ИЯС — 6,97; на 6-е сутки: ИИ — 0,43, ИЯЗС — 2,1; на 10-е сутки: ИИ — 0,24; ИЯС — 1,53. Выявлен гиперреактивный сдвиг с 3-х по 6-е сутки, на 10-е сутки — регенераторный сдвиг

нейтрофилов. Появление такого сдвига является неблагоприятным фактором, наблюдается при тяжёлом течении инфекционных процессов, является показателем реактивной активации гранулоцитопоза.

Аналогичную картину биохимических показателей при инфицировании вариантом В (см. табл. 2) выявили у хомяков, инфицированных вариантом Дельта (табл. 3). При этом следует отметить, что повышение уровня ферментов было менее выраженным.

Вариант Омикрон при инфицирующей дозе 500 ИД₅₀ элиминирует из лёгких уже к 6-м суткам после перорального заражения животных. Через 3-е суток после инфицирования поражение лёгких не выявлено (табл. 4). Через 6 суток — у 66,7% инфицированных хомяков выявлены небольшие очаги воспаления, у 33,3% обнаружена среднеочаговая пневмония и средних (2–3 мм) размеров геморрагические очаги в обоих лёгких. Лёгкие отечны. На 10-е сутки после инфицирования вариантом hCoV-19/Russia/Gam-Omicron/2021 выявлены наиболее тяжёлые повреждения лёгких: у 33,3% животных отмечена крупноочаговая пневмония с геморрагиями среднего размера и у 66,7% среднеочаговая пневмония.

Анализ крови сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021, выявил на протяжении всего срока наблюдения

Таблица 4. Результаты изучения клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей у сирийских золотистых хомяков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (линия B.1.1.529), перорально в дозе 500 ИД₅₀

Table 4. Study results of clinical, virological, biochemical, and hematological parameters in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (lineage B.1.1.529), at a dose of 500 ID₅₀

Показатель	После инфицирования, сут			До инфицирования
	3-и	6-е	10-е	
Клинико-вирусологические показатели				
Клинические признаки, $\bar{x} \pm \bar{\sigma}_x$	В пределах физиологической нормы			
Накопление вируса в лёгких, lg БОЕ/г	4,6±0,08	0,00±0,00	0,00±0,00	—
Степень поражения лёгких	0,0±0,0	1,3±0,6	2,7±0,6	—
Гематологические показатели				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1,7±0,0	1,5±0,2	1,5±0,1	2,0±0,3
Миелоциты, %	3,3±0,3	4,7±0,3	3,7±0,7	0,3±0,3
Юные нейтрофилы, %	0,3±0,3	1±0,6	0,0±0,0	0,0±0,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	14,3±0,3	15±0,6	12,0±2,6	3,0±0,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7±1,4	12,3±1,2	13,3±0,3	19,3±1,2
Эозинофилы, %	0,33±0,3	1,0±0,67	1,7±0,3	0,7±0,7
Моноциты, %	3,0±0,6	2,3±0,3	2,7±0,3	0,7±0,3
Базофилы, %	3,0±0,0	2,3±0,3	2,3±0,3	1,0±0,0
Лимфоциты, %	63,3±0,7	60,3±2,3	64,3±3,0	75,0±1,0
Биохимические показатели				
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,00±0,18	0,79±0,08	0,69±0,03	0,33±0,17
Аспартатаминотрансфераза, мМ/ч×л	1,49±0,13	1,11±0,22	0,91±0,32	0,48±0,0,09
Креатинкиназа, Е/л	288,9±103,9	509,0±27,5	357,7±90,2	308,2±56,5
Лактатдегидрогеназа, Е/л	390,0±12,6	273,0±10,3	369,0±8,8	207,9±101,3
Мочевина, мМ/л,	2,75±0,48	3,17±0,97	3,30±1,03	5,9±0,1
Креатинин, мкМ/л	180,0±5,2	160,3±3,8	167,2±9,5	157,1±41,2

снижение общего пула лейкоцитов. Анализ лейкоцитарной формулы крови сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных вариантом Омикрон, показал, что на 3-и сутки после заражения выявлено статистически значимое увеличение миелоцитов ($p<0,05$), палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), увеличение моноцитов, а также появление юных нейтрофилов. При этом отмечено снижение палочкоядерных нейтрофилов и значительное снижение уровня лимфоцитов ($p<0,001$).

На 6-е сутки после заражения хомяков картина лейкоцитарной формулы крови не изменилась: отмечено появление юных нейтрофилов, значительное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), миелоцитов ($p<0,001$). Отмечено также снижение сегментоядерных нейтрофилов (с вероятностью 95%) и моноцитов.

На 10-е сутки после инфицирования юные нейтрофилы не выявлены, отмечено статистически значимое (с вероятностью 95%,) увеличение количества миелоцитов, повышение количества палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. При этом в структуре лейкоцитов выявлено значимое снижение уровня лимфоцитов (с вероятностью 95%,) и сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,05$). Анализ ядерного сдвига нейтрофилов и интоксикации лейкоцитов показал, что на протяжении всего срока наблюдения отмечен сдвиг влево. На

3-и сутки после инфицирования ИИ=0,63, ИЯЗ=1,41; на 6-е сутки — ИИ=0,51, ИЯЗ=1,68; на 10-е сутки — ИИ=0,29, ИЯЗ=1,18.

Анализ результатов изучения биохимических показателей крови сирийских золотистых хомяков, инфицированных вариантом Омикрон, показал, что статистически достоверных изменений по сравнению с интактными животными не выявлено (см. табл. 4).

По результатам изучения течения инфекции у сирийских золотистых хомяков, вызванной различными вариантами вируса SARS-CoV-2, можно заключить, что все изученные варианты оказывают патологоанатомические изменения в органе-мишени по типу очаговой пневмонии, накапливаются в ткани лёгких в высоких концентрациях. При этом максимум накопления вируса SARS-CoV-2, вариантов В (Ухань) и Омикрон приходится на 3-и сутки, Дельта — на 6-е сутки. Значимые изменения форм лейкоцитов выявили при изучении мазков крови инфицированных хомяков. Для всех вариантов вируса SARS-CoV-2 характерно появление юных нейтрофилов на 3-и и 6-е сутки после инфицирования, изменение соотношения палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, увеличение количества миелоцитов, что характерно для сдвига индекса интоксикации влево. Биохимический анализ крови интактных и инфицированных хомяков показал, что наиболее выраженные изменения биохимических показателей (АсАТ, АлАТ, КФК

и ЛДГ) крови сирийских золотистых хомяков выявлены при инфицировании животных вариантом В (Ухань) вируса SARS-CoV-2.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что у золотистых сирийских хомяков изученные показатели инфекционного процесса, характерны для больных COVID-19, и могут быть использованы в качестве критериев оценки тяжести течения заболевания у экспериментальной модели. В отличие от применяемых способов оценки эффективности препаратов использование предлагаемого способа позволяет оценивать эффективность медицинских средств защиты по совокупности вирусологических, биохимических, гематологических показателей, патогенетических проявлений инфекционного процесса у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 животных и проводить количественную доклиническую оценку (определять коэффициент лечебного действия).

Для определения тяжести инфекционного заболевания проводят ранжирование 13 изученных показателей от 0 до 4 баллов. Балл «0» соответствует величине показателя для интактных не инфицированных животных, балл «4» — контрольным инфицированным не леченым животным на пике развития инфекции. Показатели для расчёта тяжести течения заболевания и коэффициента лечебного действия: накопление вируса в лёгких, степень поражения лёгких (патологоанатомические изменения), уровень АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, мочевины, креатинина, относительное количество миелоцитов, юных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов. Для контрольной инфицированной группы животных тяжесть течения заболевания, выраженная в баллах, соответствует ИТЗ (индекс тяжести заболевания) $13 \times 4 = 52$ (100%). Для леченых животных рассчитывают индекс тяжести заболевания таким же образом. Коэффициент лечебного действия (КЛД) — это разность показателей ИТЗ контрольной и леченной групп.

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 был обнаружен шаблон патологических изменений гематологических, биохимических, воспалительных и иммунных биомаркеров по сравнению с пациентами с умеренным системным течением заболевания, который включён в модели выделения групп риска. На выборке из 799 пациентов (113 из которых скончались) заметное повышение концентраций АлАТ, АсАТ, креатинина, креатинкиназы, ЛДГ, кардиоспецифичного тропонина I, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и D-димера у скончавшихся позднее пациентов по сравнению с выздоровевшими пациентами. В ходе обширного ретроспективного многоцентрового исследования с участием дан-

ных 5771 пациента было выявлено, что АсАТ тесно связан с риском смертельного исхода по сравнению с другими параметрами, указывая на поражение печени. Резюмируя изложенное можно заключить, что диагностической значимостью обладают тесты на определение концентраций ферритина, ИЛ-6, лактата, альбумина и активности ЛДГ, АсАТ, АлАТ и креатинина в сыворотке крови больных COVID-19.

Таким образом, использование предложенной лабораторной модели позволит количественно и объективно оценить эффективность противовирусных препаратов в отношении COVID-19.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: С. Я. Логинова — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование; В. Н. Щукина — сбор и обработка материала, статистический анализ; С. В. Савенко — сбор и обработка материала; В. В. Рубцов — сбор и обработка материала; С. В. Борисевич — написание текста, редактирование.

Этические принципы. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Протокол № 5 от 06 июля 2020 г.).

Additional information

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution: Loginova S. Ya. — research concept and design, literature data collection, material collection and processing, text writing, text editing; Shchukina V. N. — material collection and processing, text writing, statistic analysis; Savenko S. V. — material collection and processing; Rubtsov V. V. — material collection and processing; Borisevich S. V. — text writing, text editing.

Ethical principles. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the FSBI «Central Scientific Research Institute No. 48» (FSBI «48 CSRI») of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Protocol No. 5 dated July 06, 2020).

Литература/References

1. Ильенко В. И. Методы отбора соединений, обладающих противовирусной активностью в отношении возбудителя гриппа. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. Под ред. В. И. Вотякова Минск: 1977; 15–29. [Il'enko V. I. Metody otbora soedinenij, obladayushchikh protivovirusnoj aktivnost'yu v otnosheniiy vzbuditelya grippa. Metodicheskie voprosy nauchnoj razrabotki protivovirusnykh sredstv. V. I. Votyakova (ed.). Minsk: 1977; 15–29. (in Russian)]
2. Демченко В. М., Носков Ф. С., Чистяков А. В. Методы переноса экспериментальных данных с животных на организм человека. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. Под ред. В. И. Вотякова Минск: 1977; 103–107. [Demchenko V. M., Noskov F. S., Chistyakov A. V. Metody perenosa eksperimental'nykh dannykh s zhivotnykh na organizm cheloveka. Metodicheskie voprosy nauchnoj razrabotki protivovirusnykh sredstv. V. I. Votyakova (ed.). Minsk: 1977; 103–107. (in Russian)]
3. Лагуткин Н. А., Митин Н. И., Старовойтова В. А. и др. Методические подходы к поиску антивирусных препаратов, их испытания и оценка. Вирусные ингибиторы и механизм их действия. Под ред. В. П. Лозжа, М. К. Индулен, В. А. Калныня. Рига: 1977; 138–149. [Lagutkin N. A., Mitin N. I., Starovojtova V. A. et al. Metodicheskie podkhody k poisku antivirusnykh preparatov, ikh ispytaniya i otsenka. Virusnye inhibitory i mekhanizm ikh dejstviya. V. P. Lozha, M. K. Indulen, V. A. Kalnynya (eds.). Riga: 1977; 138–149. (in Russian)]
4. Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. Рига: 1988. [Chizhov N. P., Ershov F. I., Indulen M. K. Osnovy eksperimental'noj khimioterapii virusnykh infektsij. Riga: 1988. (in Russian)]
5. Вотяков В. И., Галегов Г. А., Бореко Е. И. и др. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений. Методические рекомендации. Минск: 1986. [Votyakov V. I., Galegov G. A., Boreko E. I. et al. Pervichnoe izuchenie antivirusnykh svoystv sinteticheskikh i prirodnykh soedinenij. Metodicheskie rekomendatsii. Minsk: 1986. (in Russian)]
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Moscow: FGBU «NTSESMP» Minzdravsozrazvitiya Rossii. 2012. (in Russian)]
7. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз. 1962; 180. [Ashmarin I. P., Vorob'ev A. A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. Leningrad: Medgiz. 1962; 180. (in Russian)]
8. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: «Высшая школа». 1980; 291. [Lakin G. F. Biometriya. Moscow: «Vysshaya shkola». 1980; 291. (in Russian)]
9. Guan W, Zheng Y. N., Hu Y. et al. Clinical characteristics of Coronavirus pneumonia in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med., 2020; 180 (7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
11. Fan B. E., Chong V. C. L. C., Chan S. S. W. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020; 95 (6): E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774.
12. Yang X., Yu Y., Shu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet. Respir. Med. 2020; 8 (5): 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600 (20)30079-5.
13. Arentz M. Yim E., Klaff L., Lokhanawala S., Riedo F. X., Chong M., Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020; 323 (16): 1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
14. Костина О. В., Галова Е. А., Любавина Н. А. и др. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде. Профилактическая медицина. 2022; 25 (5): 86–92 doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222505186>. [Kostina O. V., Galova E. A., Lyubavina N. A. et al. Kharakteristika izmenenij biokhimicheskikh pokazatelej krovi pri dinamicheskom nablyudenii u patsientov s COVID-19 i v postkovidnom periode. Profilakticheskaya Meditsina. 2022; 25 (5): 86–92. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222505186>. (in Russian)]
15. Бакиров Б. А., Улыбушев Т. И., Фертикова Н. С. Исследование ключевых биохимических показателей крови у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Тенденции развития науки и образования. Раздел I. Медицина. 2021. doi: <https://doi.org/10.18411/lj-07-2021-01>. [Bakirov B. A., Ulybushev T. I., Fertikova N. S. Issledovanie klyuchevykh biokhimicheskikh pokazatelej krovi u patsientov s koronavirusnoj infektsiej COVID-19. Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya RAZDEL I. Meditsina. 2021. doi: <https://doi.org/10.18411/lj-07-2021-01>. (in Russian)]

Поступила / Received 14.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.03.2025

Информация об авторах

Логинова Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Щукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Савенко Сергей Вадимович — старший научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Рубцов Владимир Васильевич — к. вет. н., научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН, начальник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919

About the authors

Svetlana Ya. Loginova — D. Sc. in Biology, Leading Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Veronika N. Shchukina — Ph. D. in Biology, Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Sergey V. Savenko — Senior Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Vladimir V. Rubtsov — Ph. D. in Veterinary Sciences, Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

Sergey V. Borisevich — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919