



## Апробация технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных инфекций

А.А. Петров, А.В. Казанцев, К.А. Панферов, А.А. Числов, Е.А. Ковальчук,  
Д.А. Кутаев, С.В. Борисевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Российская Федерация, 141306, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11  
e-mail: 48cnii@mail.ru

Поступила 09.08.2023 г. Принята к публикации 27.12.2023 г.

Катастрофическая пандемия особо опасного коронавируса SARS-CoV-2 в 2020–2022 гг. и неожиданное распространение в 2022 г. из Африки возбудителя оспы обезьян, демонстрируют необходимость адекватного реагирования на биологические угрозы, имеющие в качестве источника происхождения экзотические инфекции, преодолевающие межвидовой барьер между животными и человеком и обладающие в отношении последнего высокими показателями вирулентности и контагиозности. *Цель работы* – создать технологию конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций, позволяющую в сжатые сроки разработать генодиагностическое средство, оценить его характеристики и развернуть широкомасштабное производство. *Материалы и методы.* Использовали технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций на основе методов полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ-Грипп/Коронавирус), пригодного для мультиплексной идентификации РНК коронавирусов. *Обсуждение результатов.* Разработанная технология конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций успешно апробирована на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ на примере конструирования «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 и вируса гриппа А методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ-Грипп/Коронавирус)», пригодного для мультиплексной идентификации РНК коронавирусов. *Вывод.* В результате проведенных исследований по оценке имеющегося на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ оборудования, адаптации и внедрения в практику ключевых производственных процессов, разработки и изготовления реагентных средств экспресс-индикации, а также апробации технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций на примере конструирования набора реагентов «ОТ-ПЦР-РВ-Грипп/Коронавирус» создана генодиагностическая платформа для разработки реагентных средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций.

**Ключевые слова:** генодиагностическая платформа; ОТ-ПЦР-РВ-Грипп/Коронавирус; реагентное средство; технология конструирования; экспресс-индикация.

**Для цитирования:** Петров А.А., Казанцев А.В., Панферов К.А., Числов А.А., Ковальчук Е.А., Кутаев Д.А., Борисевич С.В. Апробация технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных инфекций. Вестник войск РХБ защиты. 2023;7(4):384–392. EDN:xeyofa.  
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-4-384-392>

## Approbation of the Technology for Constructing Means of Express Indication of New Especially Dangerous

A.A. Petrov, A.V. Kazantsev, K.A. Panferov, A.A. Chislov, E.A. Kovalchuk,  
D.A. Kutaev, S.V. Borisevich

Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Russian Federation, 141306, Sergiev Posad-6, Oktiabrskaya street, 11  
e-mail: 48cnii@mil.ru

Received August 9, 2023. Accepted December 27, 2023

Catastrophic pandemic of the particularly dangerous coronavirus SARS-CoV-2 in 2020–2022 and the unexpected spread of the monkeypox pathogen from Africa in 2022, demonstrate the need for an adequate response to biological threats that have exotic infections as their source, overcome the interspecies barrier between animals and humans and have high rates of virulence and contagiousness in relation to the latter. *The purpose of the article* is to create a technology for constructing means for the express indication of new especially dangerous and exotic infections, which makes it possible to quickly develop a gene diagnostic tool, evaluate its characteristics and launch large-scale production. *Materials and methods.* The authors used technologies for constructing means for express indication of new especially dangerous and exotic infections based on real-time polymerase chain reaction (RT-PCR-RT-Flu/Coronavirus) methods, suitable for multiplex identification of coronavirus RNA. *The discussion of the results.* The developed technology for constructing means for express indication of new especially dangerous and exotic infections was successfully tested at the laboratory base of the FSBE «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation using the example of designing a «Set of reagents for detecting the RNA of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 and virus influenza A by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR-RT-Flu/Coronavirus)», suitable for multiplex identification of coronavirus RNA. *Conclusion.* As a result of the research carried out to evaluate the equipment available at the laboratory base of the FSBE «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, the adaptation and implementation of key production processes, the development and production of express-indication reagents, as well as testing the technology for constructing express-indication means for new especially dangerous and exotic infections, using the example of designing a set of RT-PCR-RV-Flu/Coronavirus reagents, a gene diagnostic platform was created for the development of reagents for the express indication of new especially dangerous and exotic infections.

**Keywords:** design technology; express indication; gene diagnostic platform; reagent agent.

**For citation:** Petrov A.A., Kazantsev A.V., Panferov K.A., Chislov A.A., Kovalchuk E.A., Kutaev D.A., Borisevich S.V. *Approbation of the Technology for Constructing Means of Express Indication of New Especially Dangerous Infections. Journal of NBC Protection Corps.* 2023;7(4):384–392. EDN:xeyofa.  
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-4-384-392>

Реагентные средства на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) являются современными эффективными средствами диагностики инфекционных заболеваний [1–6]. В последнее время среди амплификационных методов все большее распространение приобретают способы обнаружения специфического продукта непосредственно в реакционной смеси, основанные на регистрации флуоресценции, которая многократно усиливается в результате гибридизации зонда с размноженной ДНК-мишенью. К числу таких относится ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), преимуществом которой по сравнению с «классической» ПЦР являются: отсутствие манипуляций с ампликоном на

стадии пост-ПЦР, так как этот анализ описывается как «закрытая» или гомогенная система; однозначность интерпретации результатов гомогенной системы; минимизация риска перекрестной контаминации; эффективность применения в лабораториях с большим объемом исследований [7–11].

Пандемия особо опасного коронавируса SARS-CoV-2 демонстрирует необходимость адекватного реагирования на биологические угрозы, имеющие в качестве источника происхождения экзотические инфекции, все чаще преодолевающие межвидовой барьер между животными и человеком и обладающие в отношении последнего высокими показателями вирулентности и контагиозности

[12–21]. В 2022 г. возникла реальная угроза начала новой пандемии, на этот раз ортопоксвирусной инфекции, вызванной вирусом оспы обезьян, относящимся к особо опасным инфекциям<sup>1</sup>. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения за период с 1 января 2022 г. по 28 августа 2023 г. лабораторно подтверждено 89596 случаев данного заболевания<sup>2</sup>.

Для быстрого создания диагностических наборов реагентов в случае возникновения биологических угроз представляется целесообразным иметь платформу, позволяющую использовать валидированные методы разработки генодиагностических средств на основе уже имеющегося лабораторного оборудования. Рациональная организация технических элементов процесса разработки позволит наиболее эффективно решать возникающие в ходе биологического мониторинга задачи. В Вооруженных Силах Российской Федерации до настоящего времени не имелось средств оперативного реагирования на возникающие биологические угрозы, позволяющих в сжатые сроки разработать генодиагностическое средство, оценить его характеристики и организовать широкомасштабное производство на производственной базе отечественной промышленности.

*Цель работы* – создать технологию конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций, позволяющую в сжатые сроки разработать генодиагностическое средство, оценить его характеристики и развернуть широкомасштабное производство.

*Материалы и методы.* Успешное внедрение данной технологии в практику ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России с целью создания на его лабораторной базе генодиагностической платформы для разработки реагентных средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций потребовало проведения исследований по оценке имеющегося на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России оборудования, адаптации и внедрения в практику ключевых производственных процессов разработки и изготовления реагентных средств экспресс-

индикации, а также апробации технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций на примере конструирования набора реагентов «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 и вируса гриппа А методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ-Грипп/Коронавирус)», пригодного для мультиплексной идентификации РНК коронавирусов.

В ходе апробации технологии конструирования на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России были апробированы все ключевые технологические процессы стадий конструирования.

В ходе апробации стадии конструирования «Анализ геномов возбудителей с целью поиска генов-мишеней» установлено, что необходимым условием осуществления данной стадии конструирования реагентного средства экспресс-индикации является доступ к международным базам данных нуклеотидных последовательностей возбудителей инфекционных заболеваний (таблица 1).

С использованием информационных ресурсов баз данных в ходе апробации осуществляли анализ геномов возбудителей и материалов научной литературы на предмет наличия сведений о разработке и экспериментальной оценке средств экспресс-индикации коронавирусов и гриппа А, а также создание выборки геномов необходимой репрезентативности (включая гетерологичные микроорганизмы).

На стадии «Разработка специфических компонентов средства экспресс-индикации» проводилась апробация создания множественных выравниваний геномов возбудителя с включением гетерологичных микроорганизмов. В результате апробации получены выравнивания с помощью программ Vector NTI<sup>3</sup> (алгоритм Clustal)<sup>4</sup> и AliView<sup>5</sup> (алгоритм MAFFT)<sup>6</sup>, позволившие найти консервативные участки для последующего подбора олигонуклеотидов (рисунок 1).

Апробацию разработки вариантов олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов осуществляли на лабораторной базе

<sup>1</sup> URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> (дата обращения: 04.08.2023).

<sup>2</sup> URL: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx\\_global/](https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/) (дата обращения: 04.08.2023).

<sup>3</sup> Vector NTI – пакет программного обеспечения для биоинформатики.

<sup>4</sup> Clustal – программа для множественного выравнивания последовательностей ДНК и белков.

<sup>5</sup> AliView – средство просмотра и редактор выравнивания.

<sup>6</sup> MAFFT – программа для множественного выравнивания последовательностей.

**Таблица 1 – Базы данных для поиска информации о геномах возбудителей и средствах экспресс-индикации, использованные в ходе апробации технологии конструирования**

Наименование ресурса	Представленная информация	Примечания
GenBank*	Наиболее полная база данных последовательностей геномов различных организмов. Имеются аннотированные геномы и референсные последовательности	Открытый доступ. Для работы необходимо высокоскоростное подключение к сети интернет
GISAID**	Глобальная научная инициатива и основной источник, обеспечивающий открытый доступ к геномным данным вирусов гриппа и коронавирусов (Global Initiative on Sharing All Influenza Data)	Пользователи GISAID должны подтвердить свою личность и согласиться с Соглашением о доступе к базе данных. Для работы необходимо высокоскоростное подключение к сети интернет
NCBI***	Интернет-ресурс национального центра биотехнологической информации США (англ. National Center for Biotechnological Information, NCBI), основанного как центральный институт обработки и хранения данных молекулярной биологии	Открытый доступ. Для работы необходимо высокоскоростное подключение к сети интернет
PubMed****	Научные публикации, содержащие информацию о разработке и экспериментальной оценке средств экспресс-индикации	Значительная часть современных публикаций недоступна для бесплатного ознакомления. Для работы необходимо высокоскоростное подключение к сети интернет

\* База данных генетических последовательностей Национального центра биотехнологической информации США (NCBI). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/> (дата обращения: 04.08.2023).  
 \*\* URL: <https://gisaid.org/> (дата обращения: 04.08.2023).  
 \*\*\* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 04.08.2023).  
 \*\*\*\* URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 04.08.2023).

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России с использованием программы Oligo7.0<sup>7</sup>. Апробация данной стадии конструирования проводилась специалистами ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России с использованием алгоритма BLAST<sup>8</sup>.

В ходе апробации получения олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России были осуществлены пусконаладочные работы и последующий запуск автоматического синтезатора ДНК «ASM-800E» (ООО «БИОССЕТ», Россия) (рисунок 2).

В ходе апробации экспериментальной оценки аналитических характеристик олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России осуществлено изготовление специализированного контрольного образца (СКО) СКО-SARS-CoV-2. Изготовление осуществляли в несколько стадий. Учитывая значительную сложность синтеза длинных оли-

гонуклеотидов и обязательного условия наличия большого опыта для подобных работ, необходимые для работы полуфабрикаты синтезировали стандартным твердофазным методом на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

С помощью данных полуфабрикатов далее получали двухцепочечную ДНК, оценивали ее качество с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле, очищали с помощью набора реагентов Cleanup (ЗАО «Евроген», Россия) согласно инструкции производителя. Получение синтетических РНК осуществляли с помощью T7-полимеразы (кат. E355, «Сибэнзим», Россия) согласно инструкции к набору. Концентрацию аликвот синтетических РНК СКО-SARS-CoV-2, изготовленных *in vitro* измеряли с помощью флуориметра и набора реагентов Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit (Promega, США) согласно инструкциям производителя.

На следующем этапе проводили апробацию экспериментальной оценки эффективности ПЦР-РВ. Основным параметром

<sup>7</sup> Oligo7.0 – программа для анализа первичной структуры олигонуклеотидных праймеров, фланкирующих выбранный участок генома.

<sup>8</sup> BLAST – средство поиска основного локального выравнивания.

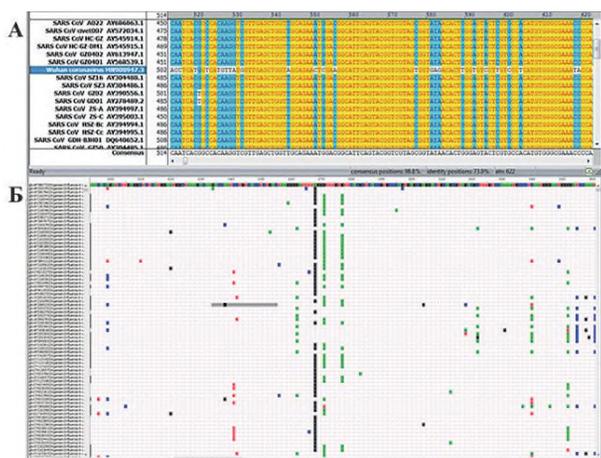


Рисунок 1 – Множественные выравнивания, выполненные в различных программных пакетах:  
А – Vector NTI (желтый цвет, алгоритм Clustal);  
Б – AliView (желтый цвет, алгоритм MAFFT)

ПЦР-РВ, прямо влияющим на аналитическую чувствительность, является эффективность реакции. Экспериментальная оценка данного параметра на ранних этапах разработки диагностических наборов реагентов позволяет заложить прочный фундамент для будущего набора. Наиболее часто применяемым методом экспериментальной оценки эффективности реакции является амплификации серийных десятикратных разведений препаратов СКО (рисунок 3).



Рисунок 2 – Автоматический синтезатор ДНК «ASM-800E» (URL: <https://www.dia-m.ru/catalog/lab/sintezator-dnk/sintezator-dnk-rnk-asm-800et-8-oligonukleotidov-4-chasa-dlina-oligonukleotidov-249-monomerov-masshta/>)

Эффективность амплификации СКО-SARS-CoV-2 составила 98 %, при этом кривые флуоресценции на пределе чувствительности метода имели правильную форму и сходную амплитуду сигнала (рисунок 3). Полученные данные позволяют предположить, что на основании разработанных олигонуклеотидов возможна разработка высокоэффективного диагностического набора реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2.

В ходе апробации получения контрольных образцов специалистами ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России были успешно освоены процессы шивки разных генов в единую матрицу, получение с ее помощью синтетических РНК, приготовления и лиофилизации готового препарата.

Наиболее критичным и важным для внедрения в ходе апробации являлся процесс приготовления лиофилизированной реакционной смеси как основы всех современных реагентных средств. В рамках настоящих исследований проводили апробацию данного процесса на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Апробацию стадии лабораторно-экспериментального изучения опытных серий проводили на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России с использованием охарактеризованных музейных штаммов с биологической активностью не менее  $1,0 \times 10^5$  УЕ/мл.

Завершающей стадией конструирования реагентного средства экспресс-индикации является разработка технической и эксплуатационной документации. Установление норм, требований и методов контроля, обеспечивающих оптимальный уровень качества стандартизируемого набора реагентов происходит в ходе разработки технических условий. Технические условия по построению, содержанию и изложению соответствуют требованиям ГОСТ 2.114-2016 и ГОСТ Р 51088-2013. К эксплуатационной документации диагностических наборов реагентов относится инструкция по применению и паспорт, представленные в составе комплекта нормативно-технической документации на набор реагентов «ОТ-ПЦР-РВ-Грипп/Коронавирус».

В ходе апробации генодиагностической платформы проведена оценка имеющегося на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России оборудования, необходимого для создания генодиагностической платформы для разработки реагентных средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций. Установ-

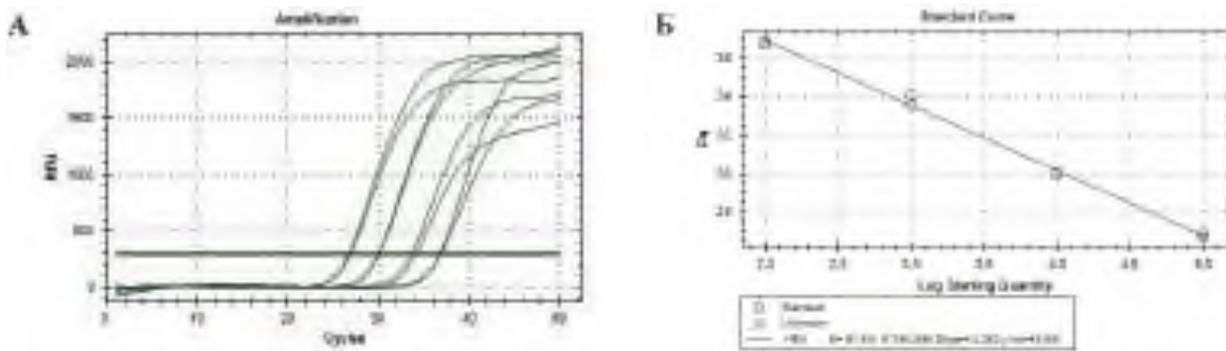


Рисунок 3 – Результаты экспериментальной оценки эффективности амплификации СКО-SARS-CoV-2 с помощью разработанных олигонуклеотидов: А – кривые амплификации; Б – калибровочная кривая

лено, что имеющееся оборудование позволяет осуществить все стадии конструирования реagentных средств экспресс-индикации (рисунок 4).

В ходе адаптации производственных процессов разработки и изготовления набора реagentов для мультиплексной идентификации РНК коронавируса и гриппа А в практику специалистов ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России были успешно адаптированы, освоены и внедрены в практику научной работы ключевые производственные процессы разработки и изготовления реagentных средств экспресс-индикации:

- процесс получения олигонуклеотидных праймеров;
- процесс лиофилизации реакционных смесей;
- процесс лиофилизации положительных контрольных образцов (синтетических РНК).

Разработанные технология конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций и

генодиагностическая платформа на ее основе в 2023 г. были успешно сертифицированы аккредитованным сертификационным органом на предмет соответствия системы менеджмента качества ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России применительно к разработке и производству медицинских изделий для диагностики *in vitro* (наборов реagentов) требованиям ГОСТ ISO 13485-2017 (рисунок 5).

В 2022–2023 гг. специалистами ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России с использованием разработанных технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций и генодиагностической платформы успешно сконструирован «Набор реagentов для выявления ДНК вируса оспы обезьян методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОМ-Скрин-ВОО-РВ)», зарегистрированный Росздравнадзором Российской Федерации в установленном порядке как медицинское



Рисунок 4 – Генодиагностическая платформа для разработки реagentных средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России



Рисунок 5 – Сертификат соответствия ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России требованиям систем менеджмента качества

изделия для диагностики *in vitro*, что дает возможность применять его на всей территории Российской Федерации для лабораторной диагностики вируса оспы обезьян.

С помощью набора реагентов «ОМ-Скрин-ВОО-РВ» возможно качественное определение ДНК вируса оспы обезьян методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и флуоресцентной детекцией в препаратах НК, выделенных из проб, полученных при взятии мазков со слизистой глотки и миндалин, крови, содержимого пустул, аутопсийного материала. Набор реагентов предназначен для проведения биологического контроля и специфической индикации подразделениями войск РХБ защиты Вооруженных Сил Российской Федерации.

#### Заключение

Подводя итог, необходимо отметить, что в результате проведенных исследований по

оценке имеющегося на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, адаптации и внедрения в практику научной работы ключевых производственных процессов разработки и изготовления реагентных средств экспресс-индикации, а также апробации технологии конструирования средств экспресс-индикации новых особо опасных и экзотических инфекций на лабораторной базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России с использованием имеющегося оборудования создана генодиагностическая платформа для разработки реагентных средств экспресс-индикации особо опасных и экзотических инфекций, сертифицированная по ГОСТ ISO 13485-2017 и успешно использованная в 2023 г. для конструирования и государственной регистрации набора реагентов «ОМ-Скрин-ВОО-РВ».

#### Список источников/References

1. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
2. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerging Microbes Infections.* 2020;9:747–56. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
3. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(5):453–4. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
4. Vashist SK. *In vitro* diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics.* 2020;10(4):202. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>
5. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00310-20. <https://doi.org/10.1128/jcm.00310-20>
6. Lu X, Wang L, Sakthivel SK, Whitaker B, Murray J, Kamili S, et al. US CDC real-time reverse transcription PCR panel for detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1654–65. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201246>
7. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00028-e20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
8. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis – a review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
9. Islam KU, Iqbal J. An update on molecular diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:560616. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.560616>
10. Rai P, Kumar BK, Kumar DV, Kumar P, Kumar A, Shetty SK, Maiti B. The evolution of COVID-19 diagnostics. In: *COVID-19: From Bench to Bedside.* Barh D, Lundstrom K, Eds. Chapter 6 Boca Raton: CRC Press; 2022. 238 p. <https://doi.org/10.1201/9781003190394>
11. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021;105:441–55. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>

12. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–23.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
13. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus – infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
15. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
17. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.  
<https://doi.org/10.3390/v13020202>
18. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.  
<https://doi.org/10.3390/v12040372>
19. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753–8.  
<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
20. Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. COVID-19 diagnosis: current and future techniques. *Int J Biol Macromol*. 2021;193(Pt B):1835–44.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016>
21. Mughees M, Chugh H, Naqvi SH, Wajid S. COVID-19 threat to the world: current and possible diagnostic/ treatment strategies. *Crit Rev Biomed Eng*. 2021;49(1):21–33.  
<https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2021036595>

#### **Вклад авторов / Authors' contributions**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Петров А.А.** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; **Казанцев А.В.** – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; **Панферов К.А.** – составление таблицы; **Числов А.А.** – сбор и анализ научной литературы; **Ковальчук Е.А.** – анализ данных научной литературы, переработка текста рукописи; **Кутаев Д.А.** – редактирование текста рукописи; **Борисевич С.В.** – окончательное утверждение рукописи для публикации / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **Petrov A.A.** conceptualised the study, drafted the manuscript. **Kazantsev A.V.** critically reviewed and corrected the manuscript. **Panferov K.A.** prepared the tables. **Chislov A.A.** collected and analysed scientific literature. **Kovalchuk E.A.** analysed scientific literature and revised the manuscript. **Kutaev D.A.** edited the manuscript. **Borisevich S.V.** approved the final version of the manuscript for publication.

#### **Информация о конфликте интересов / Conflict of interest statement**

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов / The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

#### **Сведения о рецензировании / Peer review information**

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been double-blind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

**Финансирование / Funding**

Государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации / Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation.

**Об авторах / Authors**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Российская Федерация, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11.

*Петров Александр Анатольевич.* Начальник научно-исследовательского управления, д-р мед. наук.

*Казанцев Алексей Васильевич.* Старший научный сотрудник, канд. биол. наук.

*Панферов Кирилл Алексеевич.* Старший научный сотрудник.

*Числов Антон Александрович.* Научный сотрудник.

*Ковальчук Елена Анатольевна.* Научный сотрудник, канд. мед. наук.

*Кутаев Дмитрий Анатольевич.* Заместитель начальника ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России по научной работе, канд. биол. наук.

*Борисевич Сергей Владимирович.* Начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, д-р биол. наук, профессор, академик РАН.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

**Контактная информация для всех авторов:** 48cnii@mil.ru

**Контактное лицо:** Борисевич Сергей Владимирович; 48cnii@mil.ru

Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Oktyabrskaya Street 11, Sergiev Posad 141306, Russian Federation.

*Aleksandr A. Petrov.* Head of Research Department, Dr Sci. (Med.).

*Aleksey V. Kazantsev.* Leading researcher, Cand. Sci. (Biol.).

*Kirill A. Panferov.* Leading researcher.

*Anton A. Chislov.* Researcher.

*Elena A. Kovalchuk.* Researcher, Cand. Sci. (Biol.).

*Dmitriy A. Kutaev.* Deputy of Head of Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute Research» of the Ministry of Defense of the Russian Federation on scientific research, Cand. Sci. (Biol.).

*Sergey V. Borisevich.* Head of Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute Research» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Academician of Russian Academy of Sciences, Dr Sci. (Biol.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

**Contact information for all authors:** 48cnii@mil.ru

**Contact person:** Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru