

Биологические и химические аспекты изучения вирусов

А. А. Чиркин, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования факультета химико-биологических и географических наук Витебского государственного университета имени П. М. Машерова, доктор биологических наук, профессор

Аннотация. В статье изложены современные представления о вирусах, их классификации, коронавирусной инфекции и вакцинах, используемых в мире для достижения коллективного иммунитета к коронавирусу nCov-2019. Дана краткая характеристика четырёх основных типов вакцин против коронавируса — векторных, инактивированных, пептидных и содержащих мРНК.

Ключевые слова: вирусы, классификация по Балтимору, ДНК, РНК, вакцины.

Вирусы являются самыми многочисленными биологическими объектами на планете Земля: в биосфере существует 1031 вирусных частиц. За ними следуют прокариоты — $4-6 \times 10^{30}$ прокариот на Земле. Однако из-за их чрезвычайно малых размеров масса вирусов составляет лишь около 5 % биомассы прокариот. В образцах почвы или вод электронной микроскопией выявляют на порядок больше вирусов, чем бактерий (соотношение $\approx 10 : 1$).

Вирусы участвуют в глобальных геохимических циклах и определяют здоровье своих хозяев, участвуя в формировании пищевых цепей. Например, до 20 % бактериальной массы в океане ежедневно подвергается вирусной инфекции, что может повлиять на доступность биомассы для более высоких трофических уровней.

Целью статьи является изложение материалов о вирусах как возбудителях заболеваний для лиц, преподающих и изучающих дисциплины биологического профиля в системах среднего и высшего образования в период пандемии коронавирусной инфекции.

Вирусы не являются живыми организмами, поскольку не соответствуют основным признакам живой материи [8]. Они представляют собой комплексы нескольких макромолекул. Но их можно отнести к биологическим объектам, так как, связываясь с клеточными структурами, они используют для своего размножения механизмы воспроизведения и энергетического обеспечения инфицированной клетки. Для структуры вирусов характерна симметричность. Многие вирусы

характеризуются икосаэдрической формой с характерными симметриями: двукратной симметрией по краям, трёхмерной симметрией на гранях и пятикратной симметрией вращения на вершинах. Икосаэдр — это многогранник с 20 гранями. Существует бесконечно много непохожих икосаэдров, некоторые из которых имеют больше симметрий, другие меньше. Наиболее известен правильный икосаэдр — один из правильных многогранников, гранями которого являются 20 правильных треугольников.

Внешняя белковая оболочка вирусов, известная как капсид, часто бывает относительно простой, поскольку состоит из множества повторов одной и той же белковой единицы. Геномный материал содержится внутри капсида. Эти геномы являются молекулами ДНК или РНК в одноцепочечном или двухцепочечном варианте (оцРНК, оцДНК, а также дцРНК и дцДНК) с характерными размерами в диапазоне от 10^3 до 10^6 нуклеотидов. В практическом отношении известно ориентировочное правило, согласно которому по мере увеличения радиусов вирусные капсиды нарастают примерно в 10 раз. Типичные примеры вирусов перечислены в таблице 1. Структуры некоторых вирусов, например ВИЧ, имеют внешнюю оболочку («вирус в оболочке»), состоящую из липидного бислоя. Взаимодействие между размером вируса и длиной генома оценивают с помощью коэффициента упаковки, который представляет собой процентную долю объёма капсида, занятого вирусной ДНК. Используя данные таблицы, можно поручить обучаемому рассчитать

коэффициенты упаковки для разных вирусов. Например, для лямбда-фага этот коэффициент около 40 %, тогда как для ВИЧ он более чем в 10 раз меньше [1].

Таблица 1 — Некоторые характеристики вирусов

Вирус	Размер, нм	Геном, нуклеотиды	Тип генома, структура капсида
Цирковироз свиней (PCV)	17	1760	Кольцевая оцДНК, икосаэдр
Вирус мозаики коровьего гороха (СРМV)	28	9400	2 молекулы оцРНК, икосаэдр
Вирус хлоротичной крапчатости коровьего гороха (ССМV)	28	7900	3 молекулы оцРНК, икосаэдр
φХ174 (<i>E. coli</i> бактериофаг)	32	5400	оцДНК, икосаэдр
Вирус табачной мозаики (ТМV)	40 × 300	6400	оцРНК палочковидная
Вирус полиомиелита	30	7500	оцРНК, икосаэдр
φ29 (<i>Bacillus</i> фаг)	45 × 54	19 000	дцДНК, икосаэдр (ТЗ)
Лямбда-фаг	58	49 000	дцДНК, икосаэдр + хвост
Бактериофаг Т7	58	40 000	дцДНК 55 генов, икосаэдр (Т7)
Аденовирус (линейная ДНК)	88–110	36 000	дцДНК, икосаэдр
Вирус гриппа А	80–120	14 000	оцРНК, сферическая форма
ВИЧ-1	120–150	9700	оцРНК, сферическая форма
Коронавирус	100–160	27 000	оцРНК, сферическая форма
Вирус простого герпеса 1	125	153 000	дцДНК, икосаэдр
Вирус Эпштейн-Барра (EBV)	140	170 000	дцДНК, икосаэдр
Мимивирус (АРМV)	500	1 200 000	дцДНК, икосаэдр
Пандоравирус	500 × 1000	2 800 000	дцДНК, икосаэдр

Примечание. Вирусы в таблице сгруппированы в соответствии с их размером [1].

Некоторые вирусы имеют структуры с меньшей симметрией, например два из самых больших вирусов (ВИЧ и грипп) часто имеют неправильную форму. Многие бактериофаги имеют размер в области 100 нм, и геномный материал в них может занимать до 50 % объёма, причём вирусная ДНК плотно упакована. Это означает, что вирусы являются весьма удобными переносчиками генетического материала, что и используется при создании вакцин.

Полвека назад американский учёный Дэвид Балтимор предложил классификацию вирусов, основанную на молекулярном составе их геномов и этапах экспрессии генов. Балтимор подразделил все известные на тот момент вирусы на семь классов [2].

Класс I. Вирусы с геномами, представленными двухцепочечной ДНК (дцДНК). В их вирионах генетическая информация присутствует в форме дцДНК, а в клетке экспрессия генов включает все те же этапы, что и экспрессия белок-кодирующих клеточных генов. Эти вирусы должны попадать в ядро клеток.

Класс II. Вирусы, у которых в вирионе геном присутствует в виде одноцепочечной ДНК (оцДНК), но в ядре клетки их репликация включает образование дцДНК в качестве промежуточного продукта.

Класс III. Вирусы с геномами, представленными двухцепочечной РНК (дцРНК). В цитозоле клеток с вирионной дцРНК идёт транскрипция, в результате которой образуются

вирусные мРНК. Именно из них впоследствии и будут синтезированы вирусные белки.

Класс IV. Вирусы, которые упаковывают в вирионы одноцепочечную РНК (оцРНК) положительной полярности. РНК положительной полярности пригодна для трансляции, а РНК отрицательной полярности не может быть транслирована в белок напрямую: в этом случае необходим дополнительный этап синтеза комплементарной РНК, которая будет иметь положительную полярность. На матрице (+) геномной РНК вирусов IV класса может идти синтез белка на рибосомах клетки хозяина.

Класс V. Вирусы, геномы которых представлены РНК отрицательной полярности. В клетках на матрице их геномов синтезируются вирусные мРНК, имеющие положительную полярность, а по их программе синтезируются белки на рибосомах хозяйской клетки.

Класс VI. Вирусы, способные к обратной транскрипции. В вирион упаковывается оцРНК положительной полярности, которая в клетке при помощи фермента *обратной транскриптазы* переводится в форму дцДНК и далее встраивается в геном клетки-хозяина при участии *интегразы*. Наиболее хорошо изученным представителем данной группы вирусов является ВИЧ.

Класс VII. Вирусы, содержащие двухцепочечную ДНК, реплицирующиеся через стадию одноцепочечной РНК. К этому классу относится вирус гепатита В. Имеют двухцепочечную геномную ДНК, которая ковалентно замкнута в форме кольца и является матрицей для синтеза мРНК вируса, а также субгеномных РНК. Субгеномная РНК служит матрицей для синтеза ДНК-генома ферментом обратной транскриптазы вируса. В некоторых источниках эту группу называют параретровирусами.

Эта система Балтимора подходит не только для классификации вирусов животных, но и для классификации вирусов остальных организмов — бактерий, растений и др. Следует отметить, что существует классическая биологическая классификация вирусов, основанная на их филогенетическом родстве, и разделяет вирусы на виды, роды, семейства и порядки (таксоны более высокого ранга фигурируют в научной литературе крайне редко). Эту классификацию поддерживает и регулярно обновляет Международный комитет по классификации вирусов. Так, у некоторых вирусов в геномах есть участки и оцДНК, и дцДНК. Непонятна ситуация с амбисенсными

РНК-вирусами, такими как аренавирусы и некоторые представители порядка *Bunyvirales*. У этих вирусов геном разбит на несколько сегментов РНК, причём один из них имеет участки и положительной, и отрицательной полярности. А вирусы грибов из Семейства амбивирусов вообще имеют рамки считывания на РНК-цепях и положительной, и отрицательной полярности. Поэтому возникло предложение выделить их в дополнительный класс в рамках системы Балтимора.

Итак, РНК-вирусы могут быть дополнительно классифицированы в соответствии с *полярностью* их РНК на одноцепочечные РНК-вирусы с отрицательной цепью и одноцепочечные РНК-вирусы с положительной цепью, или РНК обоих типов двухцепочечные РНК-вирусы. Вирусы, содержащие одноцепочечную (+)РНК, похожую на мРНК, и таким образом могут непосредственно транслироваться заражённой клеткой. Поэтому (+)РНК также называется *смысловой*. *Анти-смысловая* (-)РНК вируса комплементарна мРНК и таким образом может быть превращена в (+)РНК действием РНК-зависимой РНК-полимеразой перед трансляцией. *Очищенная РНК (+)РНК-содержащих вирусов сама по себе может напрямую вызывать инфекцию*, хотя её инфекционность ниже, чем у полноценных вирусных частиц. *Очищенная РНК (-)РНК-содержащих вирусов неинфекционна* сама по себе, так как она должна транскрибироваться в (+)РНК; каждый вирион после транскрипции может быть источником нескольких смысловых цепей (+)РНК. Двухцепочечные (±)РНК вирусы напоминают (-)РНК-содержащие вирусы тем, что они также транслируют гены с отрицательной (некодирующей) цепи РНК.

Вирусами III и V–VII классов необходимо кодировать собственную РНК-зависимую РНК-полимеразу. Дело в том что удвоение РНК, как и обратная транскрипция, эукариотическим клеткам несвойственно, за исключением РНК-интерференции и удлинения теломера. Поэтому вирусы, имеющие РНК-геномы, должны иметь гены для этих ферментов в собственных геномах. Следовательно, система классификации по Балтимору позволяет отчасти предсказать наличие определённых генов у РНК-вирусов. Более того, вирусам из указанных групп приходится включать эти ферменты в свои вирионы, чтобы, попав в клетку, немедленно приступить к репликации и синтезу собственных белков. Стоит отметить,

что вирусам IV класса, которые имеют геномы в виде РНК положительной полярности, РНК-зависимая РНК-полимераза не нужна, поскольку сама геномная РНК может выступать в роли матричной, поэтому они являются исключением из правила. ДНК-вирусам в отношении репликации и транскрипции генома можно полностью положиться на клетку-хозяина, поэтому собственных ДНК- и РНК-полимераз они, как правило, не кодируют, хотя есть исключения. Так, у вирусов Семейства *Bidnaviridae* имеется собственная ДНК-полимераза, роль затравки для которой исполняет специальный белок.

РНК-вирусы имеют очень высокую частоту мутаций по сравнению с ДНК-вирусами, потому что вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза не имеет способности (3'→5'-экзонуклеазной гидролитической активности) к коррекции ошибок, по сравнению с ДНК-полимеразой. Это одна из причин того, почему так трудно сделать эффективную вакцину для предотвращения болезней, вызываемых РНК-вирусами. Ретровирусы также имеют высокую частоту мутаций, даже несмотря на то, что их промежуточная форма генома в виде ДНК интегрируется в геном хозяина (и, следовательно, после интеграции в геном, во время репликации, подвергается корректирующей проверке ДНК-полимеразой хозяина). Высокая частота мутаций обусловлена высокой частотой ошибок во время обратной транскрипции, до стадии интеграции в геном хозяина. Ошибки при этом встраиваются в обе цепи ДНК.

Пожалуй, самой удивительной особенностью вирусологии является её разнообразие. Во всех сферах жизни вирусы демонстрируют поразительную гибкость в организации вирионов и геномном содержании. Кроме того, вирусы охватывают весь спектр морфологической, геномной и функциональной сложности. Некоторые вирусы устроены чрезвычайно просто, тогда как другие чрезвычайно сложны, превосходя некоторые одноклеточные организмы с точки зрения физических размеров и количества кодируемых геномом белков. Независимо от сложности репликация всех вирусов зависит от определённых функций, обеспечиваемых клеткой-хозяином, но степень такой зависимости варьируется от одного вируса к другому. Некоторые из наиболее сложных вирусов, такие как члены Семейства *Mimiviridae*, кодируют многие из молекулярных механизмов,

необходимых для их размножения, тогда как вирусы с короткими геномами, такие как цирковирусы, развили мастерские стратегии манипулирования хозяином, которые позволяют захватить все необходимые компоненты из клетки-хозяина для поддержки их репликации [3].

Французские исследователи экспериментально показали, что для гигантских пандоравирусов характерны некоторые реакции клеточного энергетического метаболизма. В частности, у них обнаружили активность одного из ферментов метаболизма углерода и способность создавать протонный градиент на мембране. Эти данные требуют пересмотра эволюционной концепции вирусов в целом или выделения гигантских вирусов в отдельную группу. Гигантские вирусы, открытые в начале XXI века, принципиально отличаются от «классических» вирусов огромным размером частиц, сопоставимым с размером бактерий, и большим размером генома. Все описанные в настоящее время гигантские вирусы паразитируют на амёбах, однако генетический анализ позволяет предположить, что у них может быть некоторая степень автономии от своего хозяина. Так, анализ генома гигантского тупанвируса показал наличие вполне развитого аппарата трансляции белка: для реализации информации, закодированной в матричной РНК, ему не хватает только рибосом. Самые большие известные вирусы относятся в группе пандоравирусов. Первый из них, *Pandoravirus salinus*, был открыт в 2013 году и привлёк внимание своим огромным геномом размером в два с половиной миллиона пар оснований — всего в два раза меньше, чем у кишечной палочки *E. coli*. Другой интересной особенностью оказалось отсутствие генов, кодирующих белки капсида, т. е. классической вирусной оболочки. Вместо капсида у зрелых частиц пандоравирусов есть аналог мембраны, под которой располагается многослойная оболочка, по-видимому, состоящая из целлюлозы.

Известно, что мембраны играют ключевую роль в энергетическом метаболизме живых клеток. Например, создание разности потенциалов в форме протонного градиента на мембране митохондрии позволяет перевести её в химическую форму и синтезировать молекулы АТФ — универсальную энергетическую валюту клеток. Недавно было показано, что у некоторых гигантских вирусов, возможно, есть частично автономный энергетический

метаболизм — у них нашли аналоги ферментов цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и способность создавать протонный градиент на мембране. У гигантского вируса *Pandoravirus massiliensis* было обнаружено, что мембрана зрелых частиц способна к формированию протонного градиента. С помощью биоинформатического анализа учёные обнаружили в геноме вируса восемь генов со слабым сходством с генами ферментов цикла трикарбоновых кислот. Такая последовательность реакций «прокручивает» молекулу ацетил-КоА с образованием восстановленных переносчиков протонов, которые затем передают их на мембрану. Оказалось, что шесть из восьми этих генов экспрессируются одновременно, в конце цикла развития вируса. Однако синтез рекомбинантных ферментов, соответствующих этим генам, в клетках кишечной палочки показал, что только один из них действительно обладает соответствующей активностью — это оказалась изоцитрат-дегидрогеназа. Зачем пандоравирусам нужен энергетический метаболизм, не совсем понятно — следов синтеза АТФ в зрелых частицах исследователи не обнаружили. На примере других гигантских вирусов, у которых биоинформатически также были обнаружены гены метаболизма углерода, можно предположить, что так они могут корректировать

работу клеточных систем хозяина. Кроме того, происхождение этих генов тоже неясно. С одной стороны, они могут быть заимствованы у хозяина, однако некоторые группы гигантских вирусов отличаются геномами, где большинство генов не имеет хорошей гомологии с известными последовательностями. Это породило гипотезу о том, что гигантские вирусы (пандоравирусы, в частности) — это своеобразные «фабрики новых генов», что делает их крайне интересными объектами с точки зрения исследования процессов эволюции [4].

Являясь инфекционными агентами, вирусы вызывают большое количество заболеваний, связанных с внедрением в клетки новой генетической информации: доброкачественные и злокачественные опухоли, целенаправленные поражения клеток разных органов (лёгких, печени, органов воспроизводства и др.), нарушение функционирования клеток и их систем у представителей различных царств биосферы. Конец XX и начало XXI веков характеризуются учащением появления эндемических вспышек вирусных заболеваний, которые в настоящее время проявляются в виде пандемии коронавирусных заболеваний. На сайте Riafan.ru летом 2021 года была представлена иллюстрация о смертности от коронавируса и других инфекций. Этот рисунок был трансформирован с некоторыми изменениями в таблицу 2.

Таблица 2 — Смертность от коронавируса и других инфекций

Показатель	Птичий грипп H5N1	Атипичная пневмония SARS	Свиной грипп H1N1	Новый птичий грипп H7N9	Коронавирус MERS	Новый коронавирус nCov-2019
Год фиксации первого случая	1997	2002	2009	2012	2013	2020
Смертность, %	52,8	9,6	17,4	34,4	39,3	2,9
Число заразившихся	861	8096	1 632 258	2494	1568	10,2 млн
Число погибших	455	774	284 500	858	616	295 104
Количество стран, в которых зарегистрированы случаи заболевания	18	29	214	28	3	210

Ранее на страницах журнала были представлены материалы о биологии коронавирусной инфекции и состоянии иммунитета с перечнем типов вакцин для борьбы с этим заболеванием [5; 6]. За первую половину 2021 года достигнуты значимые успехи в применении противовирусных вакцин

для предупреждения или обеспечения более лёгкого течения коронавирусной инфекции на основе наиболее распространённого в мире Дельта-штамма возбудителя. Приведём данные о всех российских и семи зарубежных вакцинах, получивших наиболее широкое распространение и одобрение в мире. 1. Вакцина

«Спутник V» (Россия). Тип вакцины — аденовирусная (векторная). Вакцина содержит человеческий аденовирус, из которого вырезали гены, отвечающие за патогенность и размножение, но добавили ген с инструкцией по созданию белка, из которого построены шипы на оболочке коронавируса. После прививки аденовирус проникает в мышечные клетки и «распаковывает» там инструкции к вирусному белку. Клетка берёт их на вооружение, создаёт вирусный белок и превращается в учебное пособие для иммунных клеток. 2. Вакцина «Спутник Лайт» (Россия). Тип вакцины — аденовирусная. «Спутник Лайт» — то же самое, что и первая доза вакцины «Спутник V». Одна доза препарата обеспечивает эффективную защиту уже переболевших людей и хорошо подходит для ревакцинации. 3. Вакцина «КовиВак» (Россия). Тип вакцины — инактивированная. По принципу действия препарат очень похож на вакцину против полиомиелита. Сначала в лаборатории выращивают большое количество коронавирусных частиц. Затем их инактивируют при помощи бета-пропиолактона, который лишает их способности размножаться. Получаются «чучела» вирусных частиц с разрушенным геномом, на которых может «тренироваться» иммунитет. 4. Вакцина «ЭпиВакКорона» (Россия). Тип вакцины — пептидная. Вакцина содержит три коронавирусных пептида — это небольшие кусочки белка, из которого состоят шипы коронавируса. Пептиды закреплены на белке-носителе — на него должны реагировать иммунные клетки привитого человека. 5. Вакцина «ЭпиВакКорона-Н» (Россия). Тип вакцины — пептидная. Единственное отличие от предыдущей заключается в том, что в новой вакцине два из трёх пептидов объединены в один. 6. Вакцина «Pfizer Comirnaty» (Германия). Вакцина на основе матричной РНК, или мРНК. Вакцина содержит наночастицы, в которых заключена вирусная мРНК. Это кусочек генетического материала коронавируса, содержащий инструкцию по созданию белка, из которого построены шипы на оболочке вируса. После прививки наночастица передаёт мРНК некоторым мышечным клеткам, которые создают вирусный белок, затем режут его на части и выставляют кусочки на своей поверхности. Такие клетки превращаются в учебный материал для иммунной системы. Через несколько дней клетки, в которые попала вакцина, разрушают вирусную мРНК, так что геном человека после прививки не меняется. 7. Вакцина

«MODERNA Spikevax» (США). Вакцина на основе матричной РНК, или мРНК. Работает так же, как «Comirnaty». 8. Вакцина «Johnson & Johnson, COVID-19 Vaccine Janssen» (Бельгия). Тип вакцины — аденовирусная. Препарат очень похож на вакцину «Спутник Лайт». Единственное существенное отличие — в сроках, за которые должна наработаться эффективная защита. 9. Вакцина «AstraZeneca (Vaxzevria)» (Англия–Швеция). Тип вакцины — аденовирусная. Работает, как вакцина «Janssen», только в качестве средства доставки инструкции для создания вирусного белка в человеческие клетки используют модифицированный аденовирус шимпанзе. 10. Вакцина «AstraZeneca» индийского производства Covishield (Индия). Тип вакцины — аденовирусная. Это дженерик вакцины «Vaxzevria», изготовленный в Индии. Работает так же, как оригинальный британский препарат. 11. Вакцина «Sinopharm Vero Cell» (Китай). Тип вакцины — инактивированная. Вакцина содержит инактивированные, т. е. лишённые способности размножаться, частицы коронавируса. После прививки «убитые» вирусные частицы попадают в кровь. Иммунная система реагирует на них так же, как на вторжение живого вируса, но без риска заболеть. 12. Вакцина «Sinovac (Coronavac)» (Китай). Тип вакцины — инактивированная. Препарат очень похож на вакцину «Vero Cell», только между введением доз вакцины должно пройти чуть меньше времени.

Вакцина «Спутник V» получена биотехнологическим путём, при котором не используется патогенный для человека коронавирус SARS-CoV-2. Препарат состоит из двух компонентов: компонент I и компонент II. В состав компонента I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа (rAd26), несущий ген S-белка вируса SARS-CoV-2; в состав компонента II входит вектор на основе аденовируса человека 5-го серотипа (rAd5), также несущий ген S-белка вируса SARS-CoV-2. Использование двух разных серотипов аденовируса предназначено для обхода любого возможного ранее приобретённого аденовирусного иммунитета в популяции. В основе векторного препарата «Спутник V» находятся две цепи ДНК-вируса, что отличает её от вакцин «Pfizer» и «Moderna», которые используют более хрупкую цепь мРНК. Прочная белковая оболочка обеспечивает лучшую сохранность

генетического материала, что позволяет перевозить и хранить вакцину без использования критически низких температур (рис.).

Инактивированные вакцины являются примером первых биологически обоснованных вакцин.

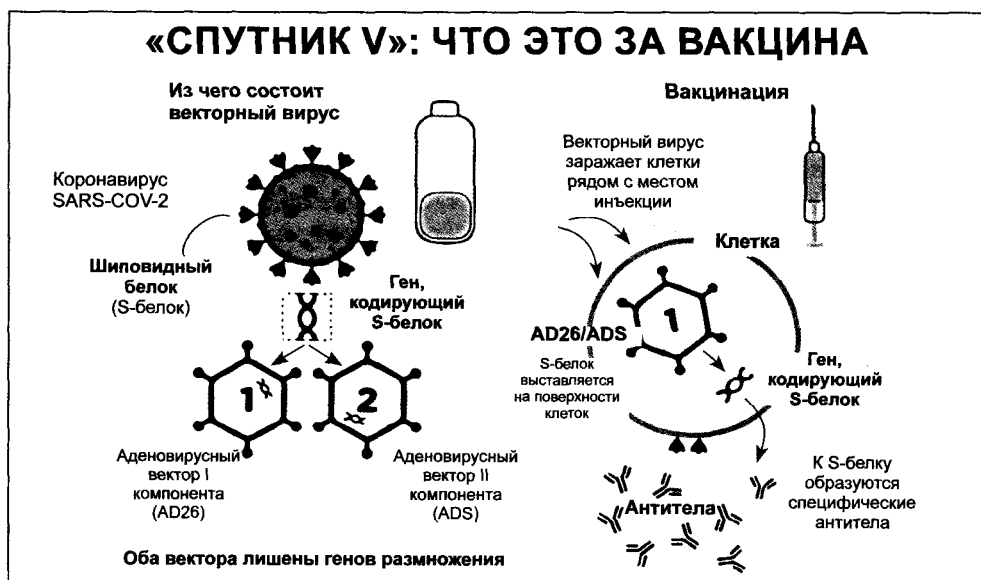


Рисунок — Состав вакцины «Спутник V» [7]

В настоящее время накопились данные о том, что векторные вакцины, как и содержащие мРНК и инактивированные вакцины, достаточно близки по своей эффективности против Дельта-штамма коронавируса. Меньший опыт накоплен при использовании пептидных вакцин. Векторные вакцины удобнее для модификаций, связанных с мутациями S-белка вируса, например, сообщается, что на адаптацию вакцины «Спутник V» к штамму возбудителя Омикрон потребуется 1–3 месяца. Ближайшее будущее даст ответ на самый важный вопрос для человечества, какая из вакцин окажется наиболее эффективной для сохранения здоровья при интенсивной

экспансии штамма Омикрон и, возможно, иных модификаций коронавируса.

Заключение. В статье изложены современные представления о вирусах, их классификации, а также коронавирусной инфекции и вакцинах, используемых в мире для достижения коллективного иммунитета к коронавирусу nCov-2019. Рассмотрены биологические и химические процессы, необходимые для воспроизведения паразитирующих вирусных частиц в клетках. Дана краткая характеристика четырех основных типов вакцин против коронавируса — векторных, инактивированных, пептидных и содержащих мРНК.

Список использованных источников

1. Milo, R. Cell biology by the numbers / R. Milo, R. Philips, O. Nigel. — 2016. — Garland Science. Taylor and Francis Group. — 278 p.
2. <https://biomolecula.ru/articles/periodicheskaja-sistema-virusov-ili-klassifikatsiia-virusov-po-baltimoru-50-let-spustia>.
3. Krupovic, M. A. Classification system for virophages and satellite viruses / M. Krupovic, J. H. Kuhn, M. G. Fischer // Arch. Virol. — 2016. — Vol. 161(1). — P. 233–247. — doi:10.1007/s00705-015-2622-9.
4. <https://nplus1.ru/news/2020/11/06/pandora-gradient?>
5. Чиркин, А. А. Биология коронавирусной инфекции / А. А. Чиркин // Біялогія і хімія. — 2020. — № 2 (80). — С. 35–50.
6. Чиркин, А. А. Система иммунитета и здоровый образ жизни / А. А. Чиркин // Біялогія і хімія. — 2020. — № 4 (82). — С. 3–16.
7. <https://vrachirf.ru/concilium/100078>.
8. Чиркин, А. А. Биологическая химия : учебник / А. А. Чиркин, Е. О. Данченко. — Минск : Вышэйшая школа, 2017. — 431 с.