

Оценка потенциальной опасности коронавирусов животных как патогенов человека

Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич

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

Поступила 02.02.2021 г. Принята к публикации 20.03.2021 г.

Интродукция коронавируса SARS-CoV-2 из природного резервуара в человеческую популяцию, впоследствии вызвавшая пандемию COVID-19, оказавшую огромное влияние на все сферы деятельности человечества, повысила интерес к данной группе вирусов. С учетом того, что такая интродукция коронавируса была уже третьей по счету в XXI в. (после вспышек, вызванных вирусами SARS-CoV и MERS-CoV), имеются достаточно веские основания опасаться в дальнейшем появления новых заболеваний, этиологическими агентами которых будут представители семейства Coronaviridae. Цель обзора – оценка потенциальной опасности коронавирусов животных как возможных патогенов человека. Рассмотрены: спонтанное формирование в процессе эволюции коронавирусов животных, являющихся патогенными для человека; возможность трансмиссии коронавируса человека животным, его генетическое взаимодействие с этим возбудителем, приобретение вирусным потомством набора новых свойств и обратная трансмиссия от животного к человеку возбудителя. Коронавирусы животных рассмотрены по принадлежности к определенной таксономической группе их естественных хозяев. Основное внимание уделено коронавирусам летучих мышей (как животных, являющихся резервуаром вирусов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2), коронавирусам птиц, ввиду потенциальной способности данных теплокровных стать векторами распространения новых эмерджентных заболеваний, а также коронавирусам плотоядных, ввиду установленной возможности трансмиссии вируса SARS-CoV-2 от человека к норкам и от норок – к человеку. Изучение особенностей молекулярной эволюции коронавирусов животных поможет лучше понять механизмы возникновения и адаптации к человеку возбудителей эмерджентных вирусных заболеваний.

Ключевые слова: COVID-19; вирус MERS-CoV; вирус SARS-CoV; вирус SARS-CoV-2; генетическая рекомбинация; коронавирусы; молекулярная эволюция; плотоядные; птицы; рукокрылые.

Библиографическое описание: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Оценка потенциальной опасности коронавирусов животных как патогенов человека // Вестник войск РХБ защиты. 2021. Т. 5. № 1. С. 42–53. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-1-42-53>

Появление в конце 2019 г. заболевания (COVID-19)¹, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, стало третьим проявлением (18 лет после появления SARS и 8 лет после появления MERS) эмерджентных коронавирусных инфекций в XXI в. В отличие от вспы-

шек SARS и MERS, распространение COVID-19 приняло характер глобальной пандемии [1].

Новое заболевание начало распространение в декабре 2019 г. в г. Ухань, провинция Хубэй (КНР). Первичным эпицентром заболевания стал рынок

¹ Название нового вируса и вызванной им болезни определено ВОЗ 11.02.2020 г. следующим образом: возбудитель болезни – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Болезнь – коронавирусное заболевание 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19). Распространение SARS-CoV-2 с указанием количества заболевших (с подтвержденным диагнозом), выздоровевших, находящихся на лечении и погибших по странам отражается в реальном времени на ресурсе Университета Джонса Хопкинса (США) – Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE. URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения: 29.02.2020). **ПРИМЕЧАНИЕ РЕДАКЦИИ.**

морепродуктов, на котором продавались многие виды домашних и диких животных [2]. В дальнейшем эпидемия распространилась не только в пределах КНР и соседних с ним государств, но и на все континенты [3]².

До появления вируса SARS-CoV были известны только два патогенных для человека коронавируса: HCoV-229E – альфакоронавирус, естественным резервуаром которого в природе являются рукокрылые, передающийся к человеку через альпака, и HCoV-OC43 – бетакоронавирус, резервуаром которого являются грызуны, передающийся человеку от крупного рогатого скота [4, 5]. Респираторные заболевания, вызванные коронавирусами, занимают значительную долю (до 15 %) всех респираторных инфекций. Но упомянутые выше коронавирусы вызывают мягко протекающую респираторную инфекцию и не представляют особой проблемы для здравоохранения.

В 2002 г. было зарегистрировано появление нового коронавируса (SARS-CoV), являющегося этиологическим агентом SARS. Циркуляция в течение 2002–2003 гг. данного возбудителя привела к более чем 8 тыс. случаев заболевания, клиническая картина которого характеризовалась первичной вирусной пневмонией с выраженным респираторным синдромом. Летальность среди заболевших составляла около 10 % [6].

После эпидемии SARS в 2002–2003 гг. были открыты еще два патогенных для человека коронавируса – альфакоронавирус HCoV-NL63 и бетакоронавирус HCoV-HKU1, которые передаются от рукокрылых и грызунов соответственно. Эти коронавирусы человека, как и вирусы HCoV-229E и HCoV-OC43, вызывали у иммунокомпетентных больных легкую форму заболевания [3].

В 2012 г. ВОЗ сообщила о выявлении нового коронавируса, возбудителя тяжелой респираторной инфекции, впоследствии получившего название «коронавирус – возбудитель Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV)» [7]. Летальность среди заболевших MERS составляет около 35 %³.

Вызывающие тяжелые заболевания человека вирусы SARS-CoV и MERS-CoV представляют собой два неродственных коронавируса, резервуаром которых являются рукокрылые, а промежуточными хозяевами, через которых происходит заражение человека – пальмовые кошки – циветты и верблюды дромадеры соответственно. Появление вируса SARS-

CoV-2 также стало следствием зоонозной трансмиссии человеку коронавирусов животных.

Цель обзора – оценка потенциальной опасности коронавирусов животных как возможных патогенов человека.

Рассмотрены следующие проблемы:

- спонтанное формирование в процессе эволюции коронавируса животных, являющегося патогенным для человека;
- возможность трансмиссии какого-либо коронавируса человека животным, при котором возможно его генетическое взаимодействие с коронавирусом, хозяином которого является это животное, с последующим приобретением вирусным потомством набора новых свойств и обратная трансмиссия от животного к человеку.

Коронавирусы животных приведены по их принадлежности к определенной таксономической группе их естественных хозяев. Основное внимание уделено:

- коронавирусам летучих мышей, как вида животных, являющихся резервуаром вирусов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2;
- коронавирусам птиц, ввиду потенциальной способности данных животных стать векторами распространения новых эмерджентных заболеваний;
- коронавирусам плотоядных, ввиду установленного в ходе пандемии COVID-19 факта трансмиссии вируса SARS-CoV-2 от человека к норкам и от норок – к человеку⁴;
- коронавирусам жвачных животных и лошадей, так как эти животные имеют постоянный или временный контакт с рукокрылыми и человеком.

Коронавирусы, патогенные для человека. Относятся к родам *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*, причем только возбудители, относящиеся к последнему роду, вызывают опасные инфекционные заболевания. Перечень известных к настоящему времени коронавирусов человека с указанием их таксономических характеристик, возможных предков и вызываемых ими заболеваний приведен в таблице 1.

Появление за последние двадцать лет из зоонозного резервуара трех патогенных для человека коронавирусов, способных вызывать эпидемии или даже пандемии и оказывать негативное влияние на системы здравоохранения, вызывает необходимость провести анализ коронавирусов животных как потенциальных источников патогенных для человека коронавирусов.

² Имеются основания считать, что SARS-CoV-2 циркулировал среди людей (или в еще неустановленном природном резервуаре) в Южной Европе раньше, чем его обнаружили в Китае. Генетический материал SARS-CoV-2 обнаружен в образцах сточных вод испанского города Барселоны, отобранных в марте 2019 г. См. Detectan el SARS-CoV-2 en aguas residuales recogidas en Barcelona el 12 marzo de 2019. URL: https://www.ub.edu/web/ub/es/menu_eines/noticies/2020/06/042.html (дата обращения: 10.08.2020). **ПРИМЕЧАНИЕ РЕДАКЦИИ.**

³ World Health Organization. Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV). URL: <http://www.int/emergencies/mers-cov/tn/> (дата обращения: 20.01.2021).

⁴ URL: <https://news.ru/europe/v-grecii-vyyavili-fermy-s-mutirovavshim-koronavirusom-u-norok/> (дата обращения: 21.01.2021).

Таблица 1 – Коронавирусы человека

Род	Подрод	Вирус	Возможный предок	Характеристика заболевания	Источник
Alphacoronavirus	Setracovirus	HCoV-NL63	NL63 родственный коронавирусу рукокрылых, штамм BtKYNL63-9b	Мягкое респираторное заболевание	[8, 9]
	Duvinacovirus	HCoV-229E	Коронавирус альпака		[10, 11]
Betacoronavirus	Embecovirus	HCoV-OC43	Бычий коронавирус		[12]
		HCoV-NKU1	Коронавирусы грызунов		[13]
	Sarbecovirus	SARS-CoV	Рекомбинация между SARS-родственным коронавирусом и коронавирусом летучих мышей <i>Rinolophus</i>	SARS, летальность 10 %	[14]
	Merbecovirus	MERS-CoV	Коронавирус летучих мышей <i>Neoromica capensis</i>	MERS, летальность 35 %	[7]
	Sarbecovirus	SARS-CoV-2	Неизвестен, 96,2 % идентичности с между SARS-родственным коронавирусом летучих мышей BatCoV RaTG13	COVID-19 ОРДСС, летальность 3–4 %	[1, 15]

В настоящее время выделяют четыре рода коронавирусов (альфа-, бета-, гамма- и дельта-), резервуаром которых в природе являются грызуны и летучие мыши (для альфа- и бета-коронавирусов) и птицы (для гамма- и дельта-коронавирусов). Из естественного резервуара коронавирусы могут переходить к другим животным, в том числе и человеку, при этом трансмиссия человеку обычно осуществляется через промежуточного хозяина [2]. Каждый род коронавирусов разделен на подроды, количество которых для альфа-, бета-, гамма- и дельтакоронавирусов составляет 13, 5, 4 и 2 соответственно.

Коронавирусы характеризуются высоким уровнем генетической пластичности и быстро эволюционируют, изменяя свои антигенные свойства, тканевой тропизм и чувствительных хозяев в результате различных механизмов. Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) не обладает хорошей считывающей способностью, следовательно, в каждом репликационном цикле возможны ошибки считывания, ведущие к накоплению мутаций вирусного генома, приводящих к появлению отличительных признаков у вирусного потомства по отношению к исходному штамму вируса. Этот механизм, хорошо изученный для вируса гриппа, ответственный за антигенный дрейф, может быть причиной прогрессирующей адаптации белков оболочки вируса к клеточным рецепторам нового хозяина, приводит к повышению тропности вируса. Кроме того, между коронавирусами возможен феномен генетической рекомбинации.

Рекомбинация может происходить не только с геномными последовательностями родственных коронавирусов (гомологичная рекомбинация), но и между различными вирусами (гетерологичная рекомбинация) [16, 17].

Генетическая рекомбинация представляет собой механизм, который может приводить к изменению таких биологических свойств, как вирулентность, круг чувствительных хозяев, тканевой тропизм. С по-

мощью рекомбинации штаммы коронавирусов, которые являются апатогенными или слабопатогенными для исходного хозяина, могут приобретать патогенность для другого вида и способность быстрого распространения в последнем [16].

Возникновение за последние 18 лет трех коронавирусных эпидемий, наряду с существованием малопатогенных для человека коронавирусов, поднимает вопрос, каким образом вирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 могли проникнуть из естественного резервуара (рукокрылые) в человеческую популяцию. Трансмиссия вирусов от животных к человеку уже происходила в прошлом, однако представляется, что за последние десятилетия этот процесс значительно ускорился. Это касается не только коронавирусов, но также таких возбудителей, относящихся к различным таксономическим группам вирусов, как вирус Эбола, вирус гриппа, вирусы Хендра и Нипах [18].

В первой четверти XXI в. наблюдаются интенсивные климатические изменения, приводящие к пролиферации векторов распространения вирусных инфекций и занятию ими новых экологических ниш. Они уже привели к возникновению в Европе вспышек инфекционных болезней, еще недавно считавшихся экзотическими (например, лихорадки Западного Нила, Усугу и Чукунгунья) [18]. Уничтожение лесов и урбанизация являются другим фактором проникновения патогенов из дикой природы в человеческую популяцию из-за увеличения контактов между животными, в том числе летучими мышами, грызунами, птицами и человеком [19, 20]. Именно это и произошло при вспышках, вызванных вирусами Эбола, Нипах и Хендра, хантавирусами и коронавирусами. Кроме того, тесный контакт между человеком и различными видами животных, продающихся на рынках Юго-Восточной Азии, создает возможность для межвидового перехода вирусов от одного хозяина к другому и адаптации к человеку потенциально зоонозных агентов.

Таблица 2 – Коронавирусы летучих мышей (классифицированные ICTV)

Род	Подрод	Вирус	Общий предок и возможный потомок	Источник
<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Colacovirus</i>	BC CDPHE815	НД	[23]
	<i>Decacovirus</i>	BC HuB2013		[24]
		BC BHKU10		
	<i>Minunacovirus</i>	BC Mininacovirus 1		[25]
		BC Mininacovirus HKB		
	<i>Myotacovirus</i>	BC Sax2011		[23]
		BC SC2013		
	<i>Pedacovirus</i>	BC512	Вирус эпидемической диареи свиней	[26]
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Rhinacovirus</i>	BC BHKU2	Вирус острого диарейного синдрома	[27]
	<i>Setracovirus</i>	BtKYNL63	HCoV NL63	[28]
	<i>Hibecovirus</i>	BC Zhejiang2013	НД	[23]
	<i>Merbecovirus</i>	MERS-CoV родственный коронавирус	MERS-CoV	[29, 30]
		BC HKU5	НД	[27]
		BC HKU4		
	<i>Nobecovirus</i>	BC GCCDC1		[17]
		BC HKU9		
	<i>Sarbecovirus</i>	SARS-CoV родственный коронавирус	SARS-CoV SARS-CoV-2	[31, 32]

Таблица 3 – Основные коронавирусы домашних птиц (цит. по [3])

Виды птиц	Род коронавируса	Подрод коронавируса	Вид коронавируса	Используемое название вируса	Заболевание
Куры и другие виды домашних птиц	<i>Gammacoronavirus</i>	<i>Igacovirus</i>	Коронавирус птиц	Вирус инфекционного бронхита	Респираторные заболевания, заболевания почек, снижение репродуктивной функции
Индейки				Коронавирус индеек	Энтерит
Перепела				Коронавирус перепелов	
Цесарки				Коронавирус цесарок	Респираторные заболевания, заболевания почек
Фазаны					

Коронавирусы летучих мышей. Летучие мыши – это древнейшая гетерогенная группа млекопитающих, в состав которых входит примерно 1/4 всех видов млекопитающих. Они принадлежат к отряду *Chiroptera*, в который входят два подотряда *Yinpterochiroptera* и *Yangochiroptera*. Первый подотряд включает семейство *Pteropodidae* и 5 подсемейств, второй подотряд – 13 семейств [21].

К настоящему времени идентифицировано свыше 200 вирусов, естественным резервуаром которых являются летучие мыши, 35 % от этого числа составляют коронавирусы. Причем до эпидемии SARS рукокрылых не считали естественными хозяевами коронавирусов, первое их выявление произошло только в 2005 г. [22]. Близкородственные коронавирусы могут быть выявлены в одних и тех же видах летучих мышей. Некоторые коронавирусы являются видоспецифичными. Коронавирусы, выделенные

от рукокрылых и классифицированные ICTV, представлены в таблице 2.

Летучие мыши являются естественными хозяевами альфа- и бетакоронавирусов. Однако только бетакоронавирусы четырех родов *Sarbecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* и *Hibecovirus* обнаруживаются исключительно у рукокрылых [33].

Рукокрылые являются естественными хозяевами альфакоронавирусов человека HCoV-229E и HCoV-NL63. При этом первый является предком коронавируса, идентифицированного в летучих мышах рода *Triaenops*. Второй является продуктом генетической рекомбинации вирусов, которые являются отдаленно-родственными коронавирусу HCoV-229E.

При выявлении в 2012 г. вируса MERS-CoV было установлено, что он обладает максимальной степенью родства с вирусами Ty-Bat-CoV HKU4, обнаруженными в летучих мышах *Tylosycteris*



Рисунок 1 – Летучая мышь *Tylonycteris pachypus*. Природный резервуар MERS-CoV подобных вирусов
[URL: https://i.thehealthypost.com/img/culture/492/The-17-Cutest-Animals-Discovered-in-2018_8.jpg
(дата обращения: 20.01.2021). и URL: <https://realbutterflygifts.com/wp-content/uploads/2013/06/tylonycteris-pachypus-3.jpg> (дата обращения: 20.01.2021)]

pachypus (рисунок 1) и Pi-Bat-CoV HKU5, который был обнаружен в летучих мышах *Pipistrellus abramus* (рисунок 2). Данные вирусы по существу в настоящее время классификации являются прототипными штаммами коронавируса летучих мышей, входящих в подрод *Merbecovirus* рода *Betacoronavirus*. Хотя в дальнейшем были открыты MERS-подобные коронавирусы, вирус MERS-CoV проявляет более близкое родство по региону S1 с HKU4-CoV по сравнению с MERS-подобными коронавирусами или с HKU5-CoV.

Фермент дипептидил-пептидаза 4 (DPP4) является рецептором для входа в клетки для вирусов MERS-CoV и HKU4-CoV, но не для MERS-подобных корона-

вирусов или вируса HKU5-CoV. В то же время, вирус HKU4-CoV имеет большее родство с DPP4 летучих мышей, чем с DPP4 человека, а вирус MERS-CoV проявляет большее родство с DPP4 человека [34].

Резервуаром коронавируса HKU4 являются летучие мыши, относящиеся к роду *Tylonycteris*, а коронавирусу HKU4 – относящиеся к роду *Pipistrellus* [35].

В 2002 г., во время начала эпидемии SARS, все «нулевые» пациенты имели контакты с животными перед заболеванием. После идентификации вируса SARS-CoV его РНК и специфические антитела были выявлены у пальмовых циветт (*Paguma larvata*). Однако последующие исследования установили, что они являются лишь промежуточными хозяевами вируса. Так как впоследствии было установлено, что рукокрылые являются естественным резервуаром SARS-CoV-подобных вирусов, это означает, что они являются резервуаром и вируса SARS-CoV. Хотя SARS-CoV-подобные вирусы показывают высокую степень гомологии с вирусом SARS-CoV, они не в состоянии связываться с ACE2 рецептором человека вследствие существующих делеций в S-белке [36].

Теория о том, что рукокрылые не являются единственным резервуаром вируса SARS-CoV, опирается на отсутствие прямого выделения от них вируса. Эта теория предполагает, что вирус SARS-CoV является продуктом генетической рекомбинации SARS-CoV-подобных коронавирусов, что косвенно подтверждается выявлением в одной летучей мыши, пойманной в провинции Юньнань (КНР), сразу нескольких коронавирусов, содержащих все генетические элементы, необходимые для формирования вируса SARS-CoV [37]. Последующий анализ выявил, что изолят вируса SARS-CoV от циветт был продуктом рекомбинации двух штаммов WIV1 6 и Rf4092 [38]. Установлено, что штамм WIV1 6, нуклеотидная



Рисунок 2 – Летучая мышь *Pipistrellus abramus*. Природный резервуар MERS-CoV подобных вирусов
(URL: https://s0.slide-share.ru/s_image/b76507c091895802f2dc95b010b74c95/6b4d5d01-7ed7-4079-b388-19a6b45f4ff3.jpeg (дата обращения: 20.01.2021)

последовательность которого наиболее близка (95 % идентичности) к последовательности SARS-CoV (по сравнению с 76–92 % идентичности для других SARS-CoV-подобных вирусов), является продуктом генетической рекомбинации между коронавирусами летучих мышей. Таким образом, установление способности SARS-CoV-подобного вируса связываться с тем же самым ACE2 рецептором, что и вирус SARS-CoV, является косвенным свидетельством того, что летучие мыши являются природным резервуаром вируса SARS-CoV [3].

Коронавирус летучих мышей, родственный вирусу MERS-CoV, не обнаружен. Геномные последовательности вируса MERS-CoV, выделенного от человека и верблюдов дромадеров, только на 65–80 % идентичны таковым для других представителей подрода *Merbecovirus* от различных видов летучих мышей. При этом штаммы вируса MERS-CoV, выделенные от человека и верблюдов, являются почти идентичными. В дальнейшем было показано, что коронавирусы, относящиеся к MERS-CoV-подобным видам, выделены у двух семейств летучих мышей *Vespertilionidae* и *Nycteridae* [33]. Однако ни один из этих вирусов не является прямым прародителем возбудителя MERS, поскольку их S-белок существенно отличается от такового у человеческого вируса. Наиболее близким к вирусу MERS-CoV является MERS-CoV-подобный штамм Neoromicia/5038, выделенный от летучих мышей *Neoromicia capensis* в ЮАР [39]. Последовательность вирусной РНК (около 200 н.о.), идентичная аналогичной последовательности РНК вируса MERS-CoV, выявлена у коронавируса, выделенного от летучих мышей *Taphozous perforatus* в Саудовской Аравии [40]. Предок вируса MERS-CoV, предположительно, циркулировал в летучих мышах в течение долгого времени [3]. Вирус MERS-CoV в процессе своей эволюции приобрел сродство к человеческим рецепторам. Так, установлено, что MERS-CoV-подобные вирусы также используют DPP4 как рецептор для входа в клетку, так как их белок S является продуктом рекомбинантного гена [41].

Вирус SARS-CoV-2, как и некоторые другие коронавирусы летучих мышей и плотоядных, также принадлежит к SARS-CoV-подобным вирусам [1, 15, 42]. Эпидемиологические исследования выявили, что многие «нулевые» пациенты заразились на рынке морепродуктов в Ухане, где могли контактировать с различными видами животных. Вирус SARS-CoV-2, как и вирус SARS-CoV, для входа в клетку использует один и тот же рецептор ACE2, при этом рецепторсвязывающийся S-белок вируса SARS-CoV-2 значительно отличается от других коронавирусов. Уровень идентичности нуклеотидной последовательности – менее 75 %, за исключением штамма BatCoV RaTG13, для которого данный показатель составляет 93,1 % [1].

Вполне вероятно, что рукокрылые являются естественным резервуаром вируса SARS-CoV-2 [3].

Наиболее близкими по нуклеотидной последовательности к вирусу SARS-CoV-2 являются штамм BatCoV RaTG13, выделенный от летучих мышей *Rhinolophus affinis* и SARS-CoV-подобный вирус, выделенный от панголинов [43]. Хотя вирус SARS-CoV-2 использует ACE2 рецептор, 5 из 6 критических аминокислотных остатков в рецепторсвязывающем участке у SARS-CoV и SARS-CoV-2 различаются, в то время как в сравнении вируса SARS-CoV-2 с коронавирусом панголинов в этом участке наблюдается полная идентичность, и наоборот, при сравнении вируса SARS-CoV-2 штамма BatCoV RaTG13 в данном участке есть только один общий аминокислотный остаток, хотя последний коронавирус, как указано выше, имеет самую выраженную идентичность с вирусом SARS-CoV-2. Следовательно, можно предположить, что вирус SARS-CoV-2 является продуктом генетической рекомбинации коронавирусов панголинов и летучих мышей [43, 44]. Неясным остается вопрос, нуждается ли вирус SARS-CoV-2 в репродукции в промежуточном хозяине, чтобы могла осуществиться трансмиссия человеку, как это имеет место для вируса SARS-CoV и других коронавирусов человека.

Коронавирусы птиц. До недавнего времени знания о коронавирусах различных видов птиц были ограничены сведениями о вирусе инфекционного бронхита (поражающего различные виды домашних птиц) и коронавирусах индеек и фазанов. Эти три вируса различаются по биологическим (способ заражения – энтеральный или респираторный, круг чувствительных хозяев, степень родства белка S) характеристикам. Число видов птиц, в которых выявлены коронавирусы, в последние годы возросло. В настоящее время выявлены новые коронавирусы различных птиц (пингвины, голуби, павлины, попугаи, водоплавающие птицы, чирки, перепела, утки, лебеди) [45], отнесенные к одному и тому же виду, обозначаемому как коронавирус птиц (подрод Igacovirus рода гаммакоронавирусов). В таблице 3 представлены основные виды коронавирусов домашних птиц и вызываемые ими заболевания.

Как следует из представленных данных, все рассмотренные коронавирусы птиц отнесены к роду *Gammacoronavirus*, подрод *Igacovirus*. Впоследствии было установлено, что и три новых коронавируса птиц (BuCoV HKU1, ThCoV HKU12, MuCoV HKU13) образуют уникальный кластер на филогенетическом древе коронавирусов, который может служить основанием нового рода – дельтакоронавирусов [46].

В свете возможной опасности коронавирусов птиц в плане возможности спонтанного появления нового патогена человека, необходимо обратить внимание на коронавирусы, принадлежащие к роду *Betacoronavirus*, которые выделены от различных видов диких птиц, в том числе и попугаев в Бразилии [47].



Рисунок 3 – Американская норка – животное, которое может инфицироваться вирусом SARS-CoV-2
(URL: https://static.news.ru/photo/c3bd477c-25c6-11eb-9d36-fa163e074e61_660.jpg; дата обращения: 20.01.2021)

Коронавирусы плотоядных⁵. Среди плотоядных коронавирусы выявлены у собак, кошек, хорьков европейских и американских норок. При этом только один из выявленных коронавирусов плотоядных (коронавирус собак) относится к роду *Betacoronavirus* (подрод *Embecovirus*), остальные относятся к роду *Alphacoronavirus*.

Некоторые домашние и дикие плотоядные являются чувствительными к инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV. Промежуточным хозяином вируса, кроме пальмовых циветт, являются енотовые собаки [48].

Полногеномный анализ показал, что SARS-CoV-подобные коронавирусы, выделенные от пальмовых циветт, находятся под сильным селективным давлением и генетически наиболее близкородственны со штаммами вируса SARS-CoV, выделенными от инфицированных людей в ходе вспышки [49]. Уровень гомологии SARS-CoV-подобных коронавирусов с вирусом SARS-CoV составил 99,6 %, что указывает на то, что вирус SARS-CoV циркулировал в популяции пальмовых циветт в течение непродолжительного времени [50].

Интерес к коронавирусам плотоядных (и плотоядным как к естественному резервуару коронавирусов) резко увеличился после сообщения о том, что норки способны к заражению вирусом SARS-CoV-2 с последующей трансмиссией репродуцировавшего возбудителя человеку (рисунок 3). Осенью 2020 г. в Дании было зарегистрировано 214 случаев заражения человека от норок, что явилось причиной уничтожения нескольких миллионов особей на звероводческих фермах.

В данном случае существует реальная угроза того, что по аналогии с циркуляцией вируса SARS-CoV в популяции пальмовых циветт, после пассажа в норках вирус SARS-CoV-2 повысит вирулентность для человека.

Мутировавший в норках коронавирус обладает повышенными репродуктивными свойствами, что потенциально повышает эффективность трансмиссии от человека к человеку. Кроме того, изменение антигенной структуры мутировавшего вируса может негативно влиять на эффективность уже разработанных вакцин⁶.

Рассмотренные примеры не являются ким-либо исключительным событием. Когда коронавирус HCoV-OC43 преодолел видовой барьер и стал патогенным для человека (приблизительно в 1890 г.), спустя некоторое время появились его варианты, способные инфицировать собак. Позднее стабилизировались в этих видах коронавирусы плотоядных, что ретроспективно в дальнейшем было подтверждено данными молекулярно-биологических исследований [51]. Схожий сценарий может наблюдаться и с вирусом SARS-CoV-2 с собаками и, в большей степени, с кошками.

Коронавирусы грызунов. Вирусологические исследования, выполненные на представительной группе грызунов (1465 особей различных видов), выявили, что примерно 2 % обследованных грызунов являются носителями коронавирусов. В частности, коронавирус был выделен от полевых мышей и различных видов крыс (*Rattus norvegicus*, *Rattus losea*, *Rattus tanezumi* и *Niviventer confucianus*).

Выявленные вирусы относятся к родам *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*. Прототипный вирус (вирус гепатита мышей) впервые был выделен еще в 1949 г. Вирус гепатита мышей представляет естественный патоген мышей, поражающий печень, ЖКТ и ЦНС и вызывает гепатиты, острые и хронические гастроэнтериты и энцефаломиелиты. Этот вирус является прототипным при изучении репликации и патогенеза коронавирусов, их нейтроинвазивности и нейровирулентности.

Большой практический интерес представляют исследования по определению чувствительности грызунов к патогенным для человека коронавирусам. Установлено, что мыши, сирийские и китайские хомячки являются чувствительными к вирусу SARS-CoV, а трансгенные мыши, экспрессирующие человеческий рецептор ACE2, могут быть использованы и для моделирования SARS у человека. По мнению N. Decaro [3], эти же модели пригодны для исследований с вирусом SARS-CoV-2.

Мыши, морские свинки и хомячки не являются чувствительными к экспериментальному ин-

⁵ Плотоядные (лат. Carnivore) или зоофаги – животные, питающиеся преимущественно мясом. Этим они отличаются от травоядных (Herbivore), питающихся в основном растительной пищей, а также от всеядных (Omnivore) (в том числе человека), употребляющих в еду и то, и другое.

⁶ URL: <https://www.mk.ru/science/2020/11/18/naydannyy-u-datskikh-norok-koronavirus-okazalsya-nastoyashhey-bomboy.html> (дата обращения: 20.01.2021).

фицированию вирусом MERS-CoV, главным образом вследствие того, что их гомологичные DPP4 не функционируют как рецепторы для входа вируса MERS-CoV в клетки [52]. Поэтому, по сути дела, единственной доступной моделью для изучения вируса MERS-CoV являются трансгенные мыши. При интраназальном инфицировании у них происходит накопление вируса в легких. У этих моделей также выявлены симптомы интерстициальной пневмонии, включая воспалительные клеточные инфильтраты, утолщение альвеол и эдема [3].

Коронавирусы жвачных животных. В настоящее время выявлено 6 коронавирусов, циркулирующих в свиньях (4 альфа-, 1 бета- и 1 дельта-коронавирус). Эти вирусы являются возбудителями гастроэнтерита свиней, респираторных, кишечных и неврологических заболеваний [3].

Среди коронавирусов жвачных животных наиболее хорошо известным является коронавирус BCoV, который входит в род *Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*. Этот вирус способен вызывать различные клинические формы заболеваний, включая энтериты с высокой летальностью у 2-3-месячных телят [53].

Установлено, что BCoV произошел от коронавирусов грызунов. В последнее время выявлены коронавирусы, предположительно являющиеся продуктом генетической рекомбинации между BCoV и вирусом гепатита мышей [54].

Верблюды дромадеры являются чувствительными к инфекции, вызываемой вирусом MERS-CoV, у них развивается либо бессимптомная инфекция, либо мягкое респираторное заболевание. Об уровне распространенности вируса MERS-CoV среди верблюдов-дромадеров свидетельствует тот факт, что у 90 % животных в странах Ближнего Востока, Северной и Восточной Африки выявлены антитела к вирусу MERS-CoV [55].

Необходимо отметить, что, хотя для MERS отмечены случаи передачи инфекции от человека к человеку, этот способ передачи в целом является неэффективным и заражение людей, происходит главным образом, в результате контактов с инфицированными верблюдами-дромадерами [56]. Проведенное филогенетическое исследование 179 последовательностей штаммов вируса MERS-CoV, выделенных от верблюдов и человека, позволило выявить наличие пяти основных стабильных филогенетических линий, причем в каждую линию входят как изоляты от верблюдов, так и изоляты от людей [57]. Из респираторного тракта верблюдов-дромадеров в Саудовской Аравии также был выделен человеческий альфакоронавирус HCoV-229E [57].

Ламы являются чувствительными к экспериментальному инфицированию вирусом MERS-CoV [58].

Хотя чувствительность других домашних жвачных животных к вирусу MERS-CoV не установлена [59], недавно проведенные исследования показали наличие специфических антител и РНК возбудителя в сыворотке крови и назальных экстрактах, соответ-

ственно домашних жвачных животных в Африке, в том числе овец, коз и КРС [60].

Коронавирусы лошадей. Коронавирус лошадей, E-CoV, относящийся к роду *Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*, вызывает энтериты у взрослых лошадей. Относящиеся к тому же отряду млекопитающих ослы являются чувствительными к инфицированию данным вирусом. РНК вируса MERS-CoV была выявлена в смывах респираторного тракта трех из 42 ослов в Египте [60].

Приведенные данные показывают, что анализ естественной эволюции коронавирусов животных позволяет отследить влияние аккумуляции точечных мутаций гомологичных или гетерологичных рекомбинаций на формирование новых генотипов коронавирусов. Они могут иметь различные антигенные свойства, что позволяет им уходить от иммунного ответа хозяина, индуцированного уже существующими коронавирусами. Коронавирусы могут иметь различный тканевой тропизм у одних и тех же хозяев, что может повысить или снизить патогенность вируса.

Эволюция коронавирусов может быть следствием смены хозяев (от одного вида животных к другому и от животных – к человеку). Второй пример находит широкое подтверждение в ветеринарной вирусологии. Наиболее интересный сценарий – это переход с последующей адаптацией коронавируса от животных к человеку.

Естественным резервуаром большинства коронавирусов являются рукокрылые. Другие млекопитающие служат в качестве промежуточных хозяев, через которых происходит трансмиссия вируса человеку, например альпака и кошки для слабопатогенных коронавирусов человека HCoV-229E и HCoV-OC43, дикие плотоядные и верблюды-дромадеры – для патогенных вирусов SARS-CoV и MERS-CoV соответственно. Другие два коронавируса человека, HCoVNL63 и HCoVHKU1, передаются через летучих мышей и грызунов соответственно. Однако неизвестно, требует ли их трансмиссия в дальнейшем наличия промежуточного хозяина.

Среди домашних животных кошки вместе с хорьками являются видами, в которых репродукция вируса SARS-CoV-2 происходит наиболее эффективно [61]. Это может быть объяснено тем, что в состав вируса SARS-CoV-2 входит рецепторсвязывающий участок, обладающий высокой степенью аффинности к ACE2 рецептору кошек и хорьков [62].

Рукокрылые являются группой млекопитающих, у которых выявлено наибольшее число коронавирусов, многие их виды происходят от коронавирусов рукокрылых. Среди коронавирусов животных наибольшую потенциальную опасность в качестве источников новых патогенов человека представляют представители рода *Betacoronavirus*.

Ввиду распространенности и высокой генетической дивергенции SARS-CoV-подобных коронави

русов летучих мышей, их высокой частотой рекомбинации следует ожидать появление новых вирусов, представляющих потенциальную опасность для здравоохранения и ветеринарии [63]. Пока биологический механизм, лежащий в основе эволюции вируса, не будет находиться под контролем, необходимо проведение информационной кампании,

направленной на сокращение числа контактов человека с дикими животными. Факторами, способствующими проникновению в человеческую популяцию зоонозных вирусов, являются современные методы ведения сельскохозяйственных работ, урбанизация и снижение площадей, занимаемых естественными природными сообществами.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Список источников/References:

1. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. V. 579. P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Lorusso A., Calistri P., Petrini A. et al. Novel coronavirus (SARS-CoV-2) epidemic: a veterinary perspective // *Vet. Ital.* 2020. V. 56. № 1. <https://doi.org/10.12834/vetit.2173.11599.1>
3. Decaro N., Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): a lesson for animal coronavirus // *Veterinary Microbiol.* 2020. V. 244. P. 108693. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108693>
4. Corman V.M., Baldwin H.J., Tateno A.F. et al. Evidence for an ancestral association of human coronavirus 229E with bats // *J. Virol.* 2015. V. 89. № 23. P. 11858–11870. <https://doi.org/10.1128/JVI.01755-15>
5. Corman V.M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses // *Adv. Virus Res.* 2018. V. 100. P. 163–188. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
6. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. № 25. P. 2431–2441. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032498>
7. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367. № 19. P. 1814–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
8. van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F. et al. Identification of a new human coronavirus // *Nat. Med.* 2004. V. 10. P. 368–373. <https://doi.org/10.1038/nm1024>
9. Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M. et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004. V. 101. № 16. P. 6212–6216. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400762101>
10. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966. V. 121. № 1. P. 190–193. <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
11. Reed S.E. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains // *J. Med. Virol.* 1984. V. 13. № 2. P. 179–192. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890130208>
12. McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B. et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1967. V. 57. № 4. P. 933–940. <https://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
13. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia // *J. Virol.* 2005. V. 79. № 2. P. 884–895. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.884-895.2005>
14. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. № 20. P. 1953–1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
15. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature*. 2020. V. 579. № 7798. P. 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
16. Banner L.R., Lai M.M. Random nature of coronavirus RNA recombination in the absence of selection pressure // *Virology*. 1991. V. 185. № 1. P. 441–445. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(91\)90795-d](https://doi.org/10.1016/0042-6822(91)90795-d)
17. Huang C., Liu W.J., Xu W. et al. A bat-derived putative cross-family recombinant coronavirus with a reovirus gene // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12. № 9. P. e1005883. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005883>
18. McMahon B.J., Morand S., Gray J.S. Ecosystem change and zoonoses in the Anthropocene // *Zoonoses Public Health*. 2018. V. 65. P. 755–765. <https://doi.org/10.1111/zph.12489>
19. Lorusso A., Teodori L., Leone A. et al. A new member of the Pteropine Orthoreovirus species isolated from fruit bats imported to Italy // *Infect. Genet.*

- Evol. 2015. V. 30. P. 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.12.006>
20. Beena V., Saikumar G. Emerging horizon for bat borne viral zoonoses // *Virus Dis.* 2019. V. 30. № 4. P. 321–328. <https://doi.org/10.1007/s13337-019-00548-z>
 21. Tsagkogeorga G., Parker J., Stupka E. et al. Phylogenomic analyses elucidate the evolutionary relationships of bats // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. № 22. P. 2262–2267. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.09.014>
 22. Poon L.L., Chu D.K., Chan K.H. et al. Identification of a novel coronavirus in bats // *J. Virol.* 2005. V. 79. № 4. P. 2001–2009. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.4.2001-2009.2005>
 23. Wu Z., Yang L., Ren X. et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases // *ISME J.* 2016. V. 10. № 3. P. 609–620. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.138>
 24. Woo P.C., Wang M., Lau S.K. et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features // *J. Virol.* 2007. V. 81. № 4. P. 1574–1585. <https://doi.org/10.1128/JVI.02182-06>
 25. Chu D.K., Peiris J.S., Chen H. et al. Genomic characterizations of bat coronaviruses (1A, 1B and HKU8) and evidence for co-infections in *Miniopterus* bats // *J. Gen. Virol.* 2008. V. 89. P. 1282–1287. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83605-0>
 26. Tang X.C., Zhang J.X., Zhang S.Y. et al. Prevalence and genetic diversity of coronaviruses in bats from China // *J. Virol.* 2006. V. 80. № 15. P. 7481–7490. <https://doi.org/10.1128/JVI.00697-06>
 27. Woo P.C., Lau S.K., Li K.S. et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats // *Virology.* 2006. V. 351. № 1. P. 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.02.041>
 28. Tao Y., Shi M., Chommanard C. et al. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history // *J. Virol.* 2017. V. 91. № 5. P. e01953–16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01953-16>
 29. Corman V.M., Ithete N.L., Richards L.R. et al. Rooting the phylogenetic tree of Middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 11297–11303. <https://doi.org/10.1128/JVI.01498-14>
 30. Corman V.M., Kallies R., Philipps H. et al. Characterization of a novel betacoronavirus related to Middle East respiratory syndrome coronavirus in European hedgehogs // *J. Virol.* 2014. V. 88. № 1. P. 717–724. <https://doi.org/10.1128/JVI.01600-13>
 31. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005. V. 10. № 39. P. 14040–14045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
 32. Li T., Zhang Y., Fu L. et al. siRNA targeting the leader sequence of SARS-CoV inhibits virus replication // *Gene Ther.* 2005. V. 12. № 9. P. 751–761. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302479>
 33. Wong A.C.P., Li X., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Global epidemiology of bat coronaviruses // *Viruses.* 2019. V. 11. № 2. P. 174. <https://doi.org/10.3390/v11020174>
 34. Yang Y., Du L., Liu C. et al. Receptor usage and cell entry of bat coronavirus HKU4 provide insight into bat-to-human transmission of MERS coronavirus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 34. P. 12516–12521. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405889111>
 35. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China // *Viruses.* 2019. V. 11. № 3. P. 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>
 36. Ren W., Qu X., Li W. et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin // *J. Virol.* 2008. V. 82. № 4. P. 1899–1907. <https://doi.org/10.1128/JVI.01085-07>
 37. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor // *Nature.* 2013. V. 503. P. 535–538. <https://doi.org/10.1038/nature12711>
 38. Hu B., Zeng L.P., Yang X.L. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus // *PLoS Pathog.* 2017. V. 13. e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
 39. Geldenhuys M., Mortlock M., Weyer J. et al. A metagenomic viral discovery approach identifies potential zoonotic and novel mammalian viruses in Neoromicia bats within South Africa // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 3. e0194527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194527>
 40. Memish Z.A., Mishra N., Olival K.J. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia // *Infect. Dis.* 2013. V. 19. № 11. P. 1819–1823. <https://doi.org/10.3201/eid1911.131172>
 41. Luo C.M., Wang N., Yang X.L. et al. Discovery of novel bat coronaviruses in South China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus // *J. Virol.* 2018. V. 92. № 13. e00116–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00116-18>
 42. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Coronaviridae study group of the international committee on taxonomy of viruses // *Nat. Microbiol.* 2020. V. 5. P. 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 43. Lam T.T., Shum M.H., Zhu H.C. et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins // *Nature.* 2020. V. 583. № 7815. P. 282–285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
 44. Tang X., Wu C., Li X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 // *Nate Sci. Rev.* 2020. V. 7. № 6. P. 1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
 45. Suryaman G.K., Soejoedono R.D., Setiyono A. et al. Isolation and characterization of avian coronavirus from healthy *Eclectus* parrots (*Eclectus roratus*) from

Indonesia // Vet. World. 2019. V. 12. № 11. P. 1797–1805. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1797-1805>

46. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S. et al. Comparative analysis of complete genome sequences of three avian coronaviruses reveals a novel group 3c coronavirus // J. Virol. 2009. V. 83. № 2. P. 908–917. <https://doi.org/10.1128/JVI.01977-08>

47. Durães-Carvalho R., Caserta L.C., Barnabé A.C.S. et al. Coronaviruses detected in Brazilian wild birds reveal close evolutionary relationships with beta- and deltacoronaviruses isolated from mammals // J. Mol. Evol. 2015. V. 81. № 1-2. P. 21–23. <https://doi.org/10.1007/s00239-015-9693-9>

48. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // Science. 2003. V. 302. № 5643. P. 276–278. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>

49. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966. V. 121. № 1. P. 190–193. <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>

50. Shi Z., Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus // Virus Res. 2008. V. 133. № 1. P. 74–87. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.03.012>

51. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // J. Virol. 2000. V. 74. № 19. P. 8913–8921. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000>

52. Cockrell A.S., Peck K.M., Yount B.L. et al. Mouse dipeptidyl peptidase 4 is not a functional receptor for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection // J. Virol. 2014. V. 88. № 9. P. 5195–5199. <https://doi.org/10.1128/JVI.03764-13>

53. Chouljenko V.N., Lin X.Q., Storz J. et al. Comparison of genomic and predicted amino acid sequences of respiratory and enteric bovine coronaviruses isolated from the same animal with fatal shipping pneumonia // J. Gen. Virol. 2001. V. 82. № 12. P. 2927–2933. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-12-2927>

54. Chung J.Y., Kim H.R., Bae Y.C. et al. Detection and characterization of bovine-like coronaviruses from

four species of zoo ruminants // Vet. Microbiol. 2011. V. 148. № 2–4. P. 396–401. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.08.035>

55. Hemida M.G., Chu D.K.W., Perera R.A.P.M. et al. Coronavirus infections in horses in Saudi Arabia and Oman // Transbound. Emerg. Dis. 2017. V. 64. № 6. P. 2093–2103. <https://doi.org/10.1111/tbed.12630>

56. Hemida M.G., Elmoslemay A., Al-Hizab F. et al. Dromedary camels and the transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) // Transbound. Emerg. Dis. 2017. V. 64. № 2. P. 344–353. <https://doi.org/10.1111/tbed.12401>

57. Sabir J.S., Lam T.T., Ahmed M.M. et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia // Science. 2016. V. 351. № 6268. P. 81–84. <https://doi.org/10.1126/science.aac8608>

58. Vergara-Alert J., van den Brand J.M., Widagdo W. et al. Livestock susceptibility to infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus // Emerg. Infect. Dis. 2017. V. 23. № 2. P. 232–240. <https://doi.org/10.3201/eid2302.161239>

59. Adney D.R., Brown V.R., Porter S.M. et al. Inoculation of goats, sheep, and horses with MERS-CoV does not result in productive viral shedding // Viruses. 2016. V. 8. № 8. P. 230. <https://doi.org/10.3390/v8080230>

60. Kandeil A., Gomaa M., Shehata M. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in non-camelid domestic mammals // Emerg. Microbes Infect. 2019. V. 8. № 1. P. 103–108. <https://doi.org/10.1080/22221751.2018.1560235>

61. Shi J., Wen Z., Zhong G. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-Coronavirus-2 // Science. 2020. V. 368. № 6494. P. 1016–1020. <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>

62. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2 // Nat. Med. 2020. V. 26. № 4. P. 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

63. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // Nat. Rev. Microbiol. 2019. V. 17. № 3. P. 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

Об авторах

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

Сизикова Татьяна Евгеньевна. Научный сотрудник, канд. биол. наук.

Лебедев Виталий Николаевич. Ведущий научный сотрудник, д-р биол. наук, проф.

Борисевич Сергей Владимирович. Начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «48 ЦНИИ» Минобороны России, д-р биол. наук, проф., чл.корр. РАН, полковник медицинской службы.

Контактная информация для всех авторов: 48cnii@mail.ru

Контактное лицо: Борисевич Сергей Владимирович, 48cnii@mail.ru

The Evaluation of Potential Threat of Animal's Coronaviruses as Human's Patogens

T.E. Sizikova, V.N. Lebedev, S.V. Borisevich

Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defens of the Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russian Federation

Received 2 February 2021. Accepted for publication 20 March 2021.

The introduction of SARS-CoV-2 coronavirus from a natural reservoir into the human population subsequently caused the COVID-19 pandemic, that had a huge impact on all spheres of human activity dramatically increased interest in this group of viruses. Given that such an introduction of the coronavirus was already the third in a row in 21 century (after outbreaks caused by SARS-CoV and MERS-CoV viruses), there are quite good reasons to fear the appearance of new diseases, the etiological agents of which will be representatives of the Coronaviridae family in the future. *The purpose of this review* is to assess the potential risk of coronaviruses of animals as possible human pathogens. When preparing the review, the following data were used: data published in leading foreign journals as well as in Internet sources that address some aspects of the COVID-19 pandemic. The following main aspects of this problem are considered: a spontaneous formation during the evolution of animal coronaviruses, highly pathogenic to humans; a possibility of transmission of human coronavirus to animals, its genetic interaction with the coronavirus, the owner of which is this animal, the acquisition of viral progeny, a set of new properties and reverse transmission from animal to man a pathogen that may have increased pathogenicity. Animal coronaviruses are considered by belonging to a certain taxonomic group of their natural hosts. The main focus is on bat coronaviruses (as a reservoir of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 viruses), as well as avian coronaviruses, due to the potential ability of these animals to become vectors of spread of new emergent diseases and the coronaviruses of carnivores, due to the established during the COVID-19 pandemic fact of transmission of the SARS-CoV-2 virus from man to mink and from mink to man. Studying the features of molecular evolution it will help you better understand the mechanisms of occurrence and adaptation to humans pathogens of emergent viral diseases.

Keywords: COVID-19; MERS-CoV virus; SARS-CoV virus; SARS-CoV-2 virus; genetic recombination; coronaviruses; molecular evolution; carnivores; birds; bats.

For citation: Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. *The Evaluation of Potential Threat of Animal's Coronaviruses as Human's Patogens* // *Journal of NBC Protection Corps*. 2021. V. 5. № 1. P. 42–53. [s://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-1-42-53](https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-1-42-53)

Conflict of interest statement

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.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

References

See P. 50–52.

Authors

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.

Tatyana Yevgenievna Sizikova. Researcher, Candidate of Biologic Sciences.

Vitaly Nikolayevich Lebedev. Leading researcher, Doctor of Biological Sciences, Professor.

Sergey Vladimirovich Borisevich. Head of Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Corresponding member of Russian Academy of Sciences. Doctor of Biological Sciences, Professor.

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

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