

SARS-COV-2 В КОНТЕКСТЕ КОРОНАВИРУСОВ И ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ COVID-19

А. А. Коренькова, В. В. Бахметьев, К. С. Горбунов ✉

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Среди коронавирусов, инфицирующих человека, известен ряд генетически близких видов, поражающих других млекопитающих. В одном организме могут сосуществовать несколько коронавирусов, что создает условия для рекомбинации, приводящей к появлению новых вирусных штаммов и видов. В данном обзоре представлены особенности SARS-CoV-2 в контексте других коронавирусов и их эволюции. Особое внимание уделено возможности перехода коронавируса на новых хозяев и его адаптации, для чего важно понимать экологические связи хозяев с другими живыми существами. Модельными объектами для изучения COVID-19 могут быть не только испытанные на SARS и MERS организмы и популярные лабораторные животные. Разнообразие поражаемых SARS-CoV-2 животных свидетельствует о наличии широкого спектра потенциальных модельных объектов для изучения COVID-19, способных оказаться эффективными при разработке лекарств и вакцин. С учетом разнообразия коронавирусов взаимная интеграция медицинских, ветеринарных и медико-зоологических исследований может ускорить разработку средств борьбы с коронавирусными инфекциями, а также способствовать предупреждению новых эпидемий.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, модельные животные, вирусная инфекция, передача вирусов, эпидемия, зооноз, естественный резервуар

Вклад авторов: А. А. Коренькова — сбор информации, написание статьи, редактирование; В. В. Бахметьев — сбор информации, написание статьи; К. С. Горбунов — общее руководство.

✉ **Для корреспонденции:** Константин Сергеевич Горбунов
ул. Малая Пироговская, д. 1а, г. Москва, 119435; konstantin.gorbunov@rcpcm.org

Статья получена: 14.10.2020 **Статья принята к печати:** 11.11.2020 **Опубликована онлайн:** 28.11.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.016

SARS-COV-2 IN THE CONTEXT OF CORONAVIRUSES AND ANIMAL MODELS OF COVID-19

Korenkova AA, Bahmetjev VV, Gorbunov KS ✉

Federal Research and Clinical Centre of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Some human coronaviruses that share genetic similarity are known to infect other mammals. A host can harbor several coronaviruses, which creates favorable conditions for recombination and eventually results in the emergence of new viral strains and species. This review looks at SARS-CoV-2 in the context of other coronaviruses and their evolution, with a special focus on possible host jumps and adaptation of the virus to its new hosts. To understand these phenomena, it is essential to know the ecological relationships between the host and other organisms. Candidate COVID-19 models are not limited to the organisms and laboratory animals previously used to study SARS and MERS. The diversity of SARS-CoV-2 hosts suggests there is a wide range of candidate animal models for studying COVID-19 that might be suitable for testing drugs and vaccines against this infection. Considering the diversity of coronaviruses, integrated medical, veterinarian and zoological studies might help to speed up the development of tools for combating coronaviral infections and prevent future epidemics.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, animal models, viral infections, transmission, epidemic, zoonotic diseases, reservoir

Author contribution: Korenkova AA — data collection, manuscript preparation; Bahmetjev VV — data collection, manuscript preparation; Gorbunov KS — supervision.

✉ **Correspondence should be addressed:** Konstantin S. Gorbunov
Malaya Pirogovskaya, 1a, Moscow, 119435; konstantin.gorbunov@rcpcm.org

Received: 14.10.2020 **Accepted:** 11.11.2020 **Published online:** 28.11.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.016

В XXI в. SARS-CoV-2 стал третьим в истории коронавирусом, вызвавшим эпидемию среди людей. Особо важным моментом является то, что вызвавшие эпидемии вирусы, предположительно, перешли к человеку от животных [1]. Этот факт подтверждает, что коронавирусы, поражающие животных, представляют потенциальную угрозу для людей. Поскольку способность коронавирусов к рекомбинации позволяет им инфицировать новые виды, в данном обзоре сделана попытка рассмотреть SARS-CoV-2 в контексте других коронавирусов, опасных для млекопитающих и, в частности, человека. При поиске способов противостоять SARS-CoV-2 могут быть полезны не только результаты, полученные при изучении SARS-CoV и MERS-CoV, вызвавших эпидемии зоонозных коронавирусов, но и результаты многочисленных ветеринарных исследований коронавирусов животных: возбудителей вирусного перитонита кошек FCoV, коронавирусного энтерита собак CCoV, синдрома острой диареи свиней SADS-CoV и ряд других коронавирусных инфекций, для которых разрабатывали методы лечения.

Вопрос о необходимости иметь эффективные и удобные модели COVID-19 остается актуальным, поскольку животные модели важны как для изучения патогенеза, так и для испытаний лекарств и вакцин.

Характеристика SARS-COV-2

Вызвавший пандемию в 2020 г. РНК-содержащий вирус, названный 2019-nCoV, или SARS-CoV-2, принадлежит к семейству Coronaviridae. На сегодняшний день известно семь коронавирусов человека семейства Coronaviridae, среди которых три вида связаны с тяжелыми острыми респираторными синдромами (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2) и четыре вида опасных для человека коронавирусов (HCoV) вызывают в основном легкие простудные заболевания (табл. 1). По данным исследователей из разных стран, все четыре вида HCoV циркулируют в человеческой популяции круглогодично и имеют сезонные пики заболеваемости [2, 3].

Таблица 1. Разнообразие поражающих человека коронавирусов

Вирус	Род	Естественный резервуар	Промежуточный хозяин	Пути передачи	Рецептор
HCoV-229E	<i>Alphacoronavirus</i>	Летучие мыши	Верблюды	Респираторный, фомиты	APN
HCoV-NL63			Не известно		ACE2
HCoV-OC43	<i>Betacoronavirus</i>	Грызуны	Коровы	Респираторный, контактный	9-о-сиаловая кислота
HCoV-HKU1			Не известно		
MERS-CoV		Летучие мыши	Верблюды	Респираторный, контактный, фекально-оральный	DPP4
SARS-CoV			Мусанги (<i>Paradoxurus hermaphroditus</i>)		ACE2
SARS-CoV-2			Панголины		

Вирус SARS-CoV-2 вызывает получившее название COVID-19 заболевание, которое часто протекает бессимптомно для носителя [4]. Его легкая и средняя формы характеризуются обычным для ОРВИ и сезонного гриппа набором симптомов и состояний, что довольно часто затрудняет своевременную диагностику. Тяжелая форма опасна осложнениями в виде острого респираторного дистресс-синдрома и мультисистемными нарушениями в организме.

Передача SARS-CoV-2 в основном происходит воздушно-капельным путем при кашле, чихании, разговоре или дыхании. Этот путь распространения наиболее характерен для передачи вируса от человека к человеку, а также от человека к домашним животным. Другим путем передачи вируса является контактный путь через фомиты — загрязненные биологическими жидкостями инфицированного человека предметы и поверхности, в которых обнаруживаются жизнеспособные вирионы SARS-CoV-2 [5]. Предполагается, что возможна передача вируса и через сточные воды, поскольку он был обнаружен и в них [6]. Помимо распространения через загрязненные поверхности и жидкости, возможно инфицирование вирусом непосредственно через кровь, слюну, мочу, фекалии [5] и сперму [7], поскольку в них была обнаружена вирусная РНК. Ключевым фактором, влияющим на передачу вируса контактным путем, является жизнеспособность вируса вне организма хозяина. По разным литературным источникам, данные по жизнеспособности существенно различаются: от нескольких часов до нескольких недель, что часто зависит от типа поверхности и факторов среды.

В настоящее время вопрос, по какому именно механизму вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку хозяина, остается дискуссионным. Возможны несколько путей проникновения, например с помощью клеточного рецептора CD147 [8] или GRP78 [9], однако доминирующим считается механизм инфицирования через мембранный рецептор ACE2 [10]. Образующий на поверхности нуклеокапсида вируса «шипы» S-белок связывается с клеточным рецептором ACE2 и при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [11] проникает внутрь клетки. Данный механизм похож на таковой у вируса SARS-CoV [12].

В свою очередь, экспрессию белка ACE2 можно наблюдать более чем в 150 различных типах клеток, соответствующих всем основным тканям и органам человека [13], но уровень экспрессии в разных типах клеток существенно варьирует. ACE2 находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также гладкомышечных клеток в большинстве органов. Таким образом, следуя предположению, что SARS-CoV-2

проникает в клетку через рецептор ACE2, можно ожидать, что некоторые признаки COVID-19 должны проявляться в тканях, в составе которых находятся клетки с белком ACE2 на своей поверхности.

Эволюция SARS-COV-2

Сообщалось, что HCoV произошли от разных видов коронавирусов животных. Например, от коронавирусов летучих мышей произошли SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 и HCoV-229E, а от коронавирусов грызунов — HCoV-OC43 и HKU1 [1]. Вирус SARS-CoV-2, вероятно, появился в результате генетической рекомбинации в естественном резервуаре — в китайской популяции летучих мышей [14]. Геном SARS-CoV-2 совпадает с несколькими вирусами летучих мышей: на 89% с вирусом SARS-like-CoVZXC21 и на 96% — с RaTG13.

Будучи РНК-содержащим вирусом, SARS-CoV-2 имеет два основных пути эволюции, вызывающих изменения в его геноме: 1) дрейф генов или естественный отбор мутаций и 2) обмен генетическим материалом с другими вирусами посредством рекомбинации [15].

В период с декабря 2019 г. по сентябрь 2020 г. прочитано более 18,5 тыс. геномов SARS-CoV-2. Их сравнение показало, что этот вирус достаточно консервативен, из-за чего вакцины, разрабатываемые для борьбы с его вариантами, могут быть одинаково эффективными [16]. Большая часть найденных исследователями мутаций не влияет на свойства вируса или снижает его патогенность и вирулентность по отношению к человеку. Распространенность нескольких мутаций, например D614G, может быть объяснена эффектом основателя.

Структурно вирус SARS-CoV-2 представляет собой сферические или плеоморфные обволакивающие частицы, содержащие одноцепочечную (позитивно-чувствительную) РНК. РНК связана с нуклеопротеином внутри состоящего из матричного белка капсида [17]. На оболочке нуклеокапсида расположены булавовидные шипы гликопротеина, названного S-белком. Его функции заключаются в связывании с мембраной и проникновении вируса в инфицируемую клетку.

Многочисленные исследования на нескольких видах животных показали наличие частых событий генетической рекомбинации у коронавирусов. Например, рекомбинация S-белка, по-видимому, является общей чертой некоторых коронавирусов, патогенных для кошек и собак [18]. S-белок представляет собой мембранный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц S1 и S2. Субъединица S1 позволяет вириону прикрепляться к клетке посредством взаимодействия рецепторсвязывающего домена (RBD) и рецептора, расположенного на поверхности клетки-

хозяина. Участок гена, кодирующий RBD, — наиболее вариабельная часть генома коронавируса. Генетическая пластичность S-белка, и, в частности, RBD-фрагмента, может позволить коронавирусам менее специфично связываться с рецепторами ACE2 разных видов животных и впоследствии адаптироваться к этим рецепторам, за счет чего SARS-CoV-2 может расширить спектр своих хозяев [14]. Мутации в S-белке, вероятно, вызывают конформационные изменения, которые могут вызвать изменение антигенности. Уже было обнаружено несколько мутаций в области связывания рецептора S1 SARS-CoV-2, но они не приводили к нарушению связывания с рецептором ACE2 у людей, свиней, циветт, летучих мышей [19]. Рекомбинацию между участками гена, кодирующими субъединицы S1 и S2 S-белка, рассматривали как один из основных механизмов, участвующих в появлении штаммов SARS-CoV человека от предков летучих мышей и циветт [20].

Поскольку SARS-CoV-2 передается быстрее, чем развивается, вирусная популяция становится более однородной, с медианой из семи нуклеотидных замен между геномами. Есть свидетельства очищающего отбора, но мало свидетельств диверсифицирующего отбора, с сопоставимыми показателями замещения по структурным и неструктурным генам [16]. Большинство мутаций носит лишь фенотипический характер, который может служить маркером географически-популяционного происхождения генетической линии.

Так, S-белок SARS-CoV-2 эффективно связывается с рецепторами ACE2 людей, хорьков, кошек и других видов млекопитающих, имеющих высокую гомологию рецепторов [21]. Такое разнообразие видов, восприимчивых к SARS-CoV-2, свидетельствует, во-первых, о способности этого вируса преодолевать видовой барьер, а, во-вторых, о вероятности встречи SARS-CoV-2 с другими коронавирусами, из-за чего в результате рекомбинации возможно появление новых штаммов и видов вирусов. Тот факт, что за последние 20 лет уже три коронавируса перешли от диких животных к человеку, говорит о важности мониторинга коронавирусов животных [22], изучения мутаций, позволяющих вирусу перейти к новому хозяину, и исследований в области медицинской зоологии.

Точно так же события генетической рекомбинации среди HCoV многократно описаны в литературе [23]. Например, при скрининге образцов, полученных от летучих мышей в Кении, был выявлен ряд вирусов, генетически близких к HCoV-NL63 и HCoV-229E. Отмечены множественные случаи рекомбинаций между этими вирусами. Кроме того, среди них были идентифицированы два межвидовых рекомбинационных события, которые были связаны с геном, кодирующим S-белок. Данный факт может свидетельствовать о том, что эта область представляет собой рекомбинационную «горячую точку» в геномах коронавирусов [24].

Коронавирусы животных — потенциальная угроза для человека

Многие коронавирусы млекопитающих достаточно подробно описаны и изучены в ветеринарных исследованиях. В частности, к β -коронавирусам относят как человеческие вирусы HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, вызывающие острые респираторные заболевания человека, так и те, которые поражают собак, кошек, крупный рогатый скот, свиней, лошадей, верблюдов. При этом, HCoV-OC43 и коровий BCoV имеют 95%-е генетическое сходство, а у SARS-

CoV-2 генетическое сходство с выделенным из летучей мыши *Rhinolophus affinis* вирусом RaTG13 из группы SARSr-CoV достигает 96%. Близкие к SARS-CoV-2 вирусы обнаруживали также у других летучих мышей и пальмовых циветт (*Nandinia binotata*) [15]. Но, несмотря на высокое (около 98%) сходство последовательностей, кодирующих S-белок у SARS-CoV-2 и bat CoV RaTG13, в случае SARS-CoV-2 наблюдается вставка сайта расщепления протеазы S1/S2, что приводит к появлению сайта распознавания фурина RRAR. Введение такого многоосновного фуринового сайта может быть причиной высокой степени вирулентности [19]. Кроме того, родственный SARS-CoV-2 вирус обнаружен у панголина (*Manis javanica*), из-за чего это млекопитающее рассматривали как промежуточного хозяина SARS-CoV-2 [25]. Животные, в которых могут жить β -коронавирусы, — потенциальные модельные объекты для изучения вызываемых этими вирусами заболеваний. Следовательно, какие-то из этих животных могут стать модельными организмами для изучения SARS-CoV-2 как одного из β -коронавирусов. Стоит отметить, что промежуточные хозяева могут сами становиться естественными резервуарами для коронавируса, а вирусы, обитающие в основном и в промежуточном хозяевах, могут накапливать мутации независимо. Помимо этого, в промежуточном хозяине вирус может накопить необходимые для поражения конечного хозяина мутации. Если естественный хозяин содержит различные популяции вирусов одного и того же вида, рекомбинация способствует появлению новых вариантов [20].

У летучих мышей обнаружено больше зоонозных вирусов, чем у всех других видов млекопитающих [26]. В частности, известен широкий спектр распространенных среди летучих мышей вирусов, родственных SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63 [27] и SARS-CoV-2 [25]. Вопрос, почему летучие мыши низковосприимчивы к переносимым ими вирусам, требует отдельных исследований. Но зафиксированные случаи преодоления межвидового барьера коронавирусами [1] говорят о необходимости отслеживания этих инфекций у диких животных, а также потенциальных путей межвидовой передачи, поскольку каждый переход увеличивает вероятность принципиально новой рекомбинации, что связано с виромом хозяев.

В одном организме может сосуществовать несколько коронавирусов, что создает условия для рекомбинации и влияет на клиническую картину. Коинфекция обычно приводит к более тяжелому течению заболевания. Показано, что у людей возможна коинфекция SARS-CoV-2 с другими вирусами, включая «простудные» коронавирусы [28]. Чаще других ОРВИ в комбинации с SARS-CoV-2 встречается вирус гриппа А. Но коинфекция с другими респираторными вирусами отрицательно коррелирует с точностью диагностики COVID-19, а клинические проявления COVID-19 не всегда позволяют заподозрить наличие еще одного респираторного патогена (вирусного, бактериального или грибкового) у пациента, что может привести к некорректному назначению лечения. Несмотря на важность данной проблемы, коинфекции на фоне COVID-19 остаются недостаточно изученными [29]. Наличие вирусной коинфекции тоже может способствовать изменению вируса. С учетом того, что несколько коронавирусов может одновременно сосуществовать в одном организме, они довольно часто рекомбинируют и активно мутируют [24], и уже известно 39 коронавирусов [30], семь из которых поражает людей. Эти вирусы

Таблица 2. Модельные животные

Вид животных	Модели		SARS-CoV-2					
	SARS	MERS	Наличие симптомов	Патологические нарушения в органах	Выработка антител	Преимущества как модели	Недостатки как модели	Ссылки
Сирийский хомячок (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Да	Вирус не реплицируется	Да	Да	Да	Возможна передача между особями. Вирус реплицируется в легких, мозге, обонятельной луковице, вызывая их серьезное поражение; вырабатывают антитела против SARS-CoV-2, которые нейтрализуют вирус у других особей при переливании реконвалесцентной сыворотки. Вирус обнаружен в печени, почках, селезенке, сердце, кишечнике, слюнных железах, лимфатических узлах	Быстрый вирусный клиренс. Патологическая картина развивалась у зараженных другими хомяками слабее, чем у искусственно инфицированных	[25, 33, 38–40]
Трансгенные мыши с человеческим рецептором hACE2	Да	Применяли мышей с человеческим рецептором hDPP4	Да	Да	Да	Вирус реплицируется в легких, развивается пневмония. Умеренная воспалительная реакция	Вирус не поражает другие системы органов; нет коагулопатии; дорогостоящая модель	[25, 31, 33, 41]
Мыши дикого типа и лабораторные мыши без человеческих рецепторов	Да	Нет нужного рецептора DPP4	Да	Нет	Нет	Отсутствуют	Невосприимчивы к вирусу; если вирус реплицируется, то незначительно	[25, 31, 33, 41]
Кошка домашняя (<i>Felis catus</i>)	Да	Н/д	Да	Да	Да	Вирус может передаваться от кошки к кошке. Вирус реплицируется в органах дыхательной системы, миндалинах и кишечнике	Взрослые кошки существенно более восприимчивы к вирусу, чем котята	[33, 35]
Хорек домашний (<i>Mustela putorius furo</i>)	Да	Вирус не реплицируется	У некоторых особей	Да	Да	Вирусная трансмиссия	Вирус реплицируется только в верхних дыхательных путях и кишечнике, но не в легких	[25, 31, 33, 35, 38]
Собака домашняя (<i>Canis lupus familiaris</i>)	Н/д	Н/д	Нет	Нет	Не всегда	Отсутствуют	Низкая восприимчивость к вирусу; искусственно инфицированные собаки не передают вирус другим собакам	[35]
Свинья домашняя (<i>Sus scrofa domestica</i>)	Признана неудачной	Признана неудачной	Нет	Нет	Данные противоречивы	Отсутствуют	Невосприимчивы к вирусу	[33, 35, 37]
Макака-крабоед (<i>Macaca fascicularis</i>)	Да	Да	Да	Да	Да	Вирус реплицируется в легких, развивается пневмония	Дорогостоящая модель, недостаточная доступность, низкий уровень вирусной РНК	[31, 33, 38, 42]
Макака-резус (<i>Macaca mulatta</i>)	Да	Да	Да	Да	Да	Особо повышенная экспрессия цитокинов. Вирус реплицируется в легких, развивается пневмония. Вирусная РНК обнаружена на ранних стадиях заболевания в легких, трахеи, бронхах, селезенке, желудке, прямой кишке, мочевом пузыре, матке	Дорогостоящая модель, недостаточная доступность	[31, 38, 42]
Зеленая мартышка (<i>Chlorocebus sabaeus</i>)	Да	Да	Да	Да	Н/д	На ней разработано много моделей инфекционных патологических процессов. Развивается вирусная пневмония	Дорогостоящая сложная в обращении модель, недостаточная доступность. Слабое развитие патологической картины	[31, 33, 38, 42]
Обыкновенная игрунка (<i>Callithrix jacchus</i>)	Да	Да	у некоторых особей	Нет	Нет	Вирус обнаруживают в крови	Дорогостоящая модель, недостаточная доступность. Не обнаружен вирус в легких, не развиваются пневмония и тяжелая гистопатология в легких	[31, 33, 38, 42]

Примечание: Н/д — нет данных.

представляют угрозу не только для сельского хозяйства, но и для здоровья человека. Выявление резервуаров зоонозных патогенов часто играет решающую роль в эффективном контроле заболеваний [25].

Животные модели для изучения COVID-19

Для доклинических испытаний лекарственных средств и вакцин, а также изучения вызываемого SARS-CoV-2 патогенеза необходимы животные модели. Поскольку клиническая картина COVID-19 у разных людей существенно различается, важно создать модели, отражающие разную тяжесть заболевания: это позволит проверить на доклиническом этапе возможность применения тех или иных лекарственных средств в зависимости от тяжести протекания болезни. В поисках животных моделей может помочь изучение разнообразия видов носителей, у которых обнаружен исследуемый вирус. Те животные, в которых вирус может успешно размножаться, но не вызывает патологических процессов, служат резервуарами для инфекции; необходим их мониторинг для предупреждения вспышек заболевания. К отдельной категории относят животных, которые могут быть механическими переносчиками инфекции. Например, PHK SARS-CoV-2 обнаруживал у домашних собак, домашних кошек, тигров, львов [15]. Но наличие положительного результата ПЦР-теста на вирус не является свидетельством ни того, что животное само болеет, ни того, что оно может переносить жизнеспособные вирионы. Тем не менее дополнительное поводом для беспокойства является факт передачи вируса от человека домашним животным [15], хотя случаев обратной передачи зафиксировано не было.

При поиске моделей для изучения COVID-19 изначально стали проверять животных, которых ранее рассматривали как модельные объекты для изучения SARS и MERS. Однако ни одна из использованных моделей не была достаточно успешна для исследования этих двух вирусов [31].

Репликацию SARS-CoV изучали на сирийских и китайских хомячках, циветтах и нечеловеческих приматах (NHP) — макаках-резусах, макаках-крабоедах, африканских зеленых мартышках и др. [32]. Мыши и хорьки были восприимчивы к инфекции SARS-CoV, но не к MERS-CoV, в основном за счет видовых особенностей рецепторов DPP4 [25]. Кроликов не рассматривали как потенциальную модель для SARS-CoV [31], а для MERS они оказались неудачными модельными объектами [33]. Было также показано, что хорьки (*Mustela furo*) и домашние кошки (*Felis domesticus*) восприимчивы к заражению коронавирусом SARS-CoV и могут эффективно передавать вирус неинфицированному животному, которых содержат вместе с ними [34], из-за чего их тоже рассматривают как модели для SARS-CoV-2. Аналогичные данные по кошкам и норкам получены и по SARS-CoV-2 [35].

Показано, что американские норки (*Neovison vison*) на зверофермах тоже болеют COVID-19 и, предположительно, вирус был получен от человека [36]. Это свидетельствует о том, что такие животные могут быть хорошими модельными объектами для изучения вызывающих COVID-19 и, вероятно, других связывающихся с ACE2 коронавирусов. Особое преимущество норок и хорьков как модельных животных — наличие отлаженной звероводческой схемы содержания животных. Норки могут быть использованы как модели тяжелого и умеренного течения заболевания. Тем не менее есть ряд вопросов к содержанию этих животных именно в лабораторных условиях [37].

Симптомы COVID-19 развивались у тигров и львов [15]. Наблюдение, что два отдаленно родственные семейства отряда хищных, куницы и кошачьи, могут быть так легко заражены вирусом и болеть COVID-19, указывает на то, что резервуар для этого патогена может включать широкий спектр видов животных [34]. Среди них могут быть найдены новые эффективные модельные животные. Для проверки этой гипотезы требуется рассмотрение большего разнообразия млекопитающих с целью выявления новых потенциальных источников заражения человека и перспективных моделей.

Некоторые варианты животных моделей представлены в табл. 2.

В качестве модельных животных для SARS-CoV-2 рассматривали также тупай (*Tupaia belangeri chinensis*) и нильских крыланов (*Rousettus aegyptiacus*), но у них не развивались патологические процессы, хотя вирус был обнаружен в различных органах [25]. В связи с данным обстоятельством этих животных нельзя рассматривать как перспективные модельные объекты для изучения этого заболевания.

При анализе данных, полученных по нетрансгенным мышам, отмечается, что на восприимчивость к вирусу могут существенно влиять не связанные с ACE2 генетические особенности [25], что может непредсказуемо исказить патологическую картину.

Изначально в качестве моделей MERS использовали альпак (*Vicugna pacos*) и верблюдов-дромадеров (*Camelus dromedarius*) [33; 43]. Но, поскольку верблюды-дромадеры сложны в содержании и могли заразить исследователей, от применения данной модели отказались, а альпаки после заражения MERS-CoV оставались клинически здоровыми, хотя и вырабатывали антитела [5]. Ввиду наличия более удобных модельных объектов, мозолоногих в дальнейшем вообще перестали использовать как модельные объекты для изучения SARS-CoV-2.

Наиболее эффективной и бюджетной моделью патогенеза COVID-19 на сегодняшний день оказались сирийские хомячки. Перспективны в качестве модельных объектов также кошки и хорьки, но они более сложные в обращении. Несмотря на отсутствие данных об использовании норок как моделей SARS и MERS, их тоже считают перспективной моделью. Модели NHP активно используют в доклинических испытаниях вакцин и лекарств от COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие коронавирусов представляет серьезную проблему для эпидемиологической безопасности. Для предупреждения последующих пандемий важна интеграция между медицинскими, ветеринарными и зоологическими исследованиями. Эффективный мониторинг зоонозных инфекций в XX в. позволял сдерживать передачу вирусов от диких животных человеку. Важно понимание не только путей передачи от животных к человеку, но и коэволюции вируса и его хозяев. Знания, полученные при изучении коронавирусов животных, могут быть отправной точкой для изучения SARS-CoV-2 и других человеческих коронавирусов. Применение модельных животных может быть полезным не только для моделирования заболевания человека, но и для выявления важных особенностей развития вирусной инфекции и свойств самого вируса. Расширение спектра модельных животных позволит найти наиболее

эффективные модели для изучения патогенеза COVID-19 и испытания лекарственных средств, а также расширит исследовательские возможности для противостояния новым инфекциям, что является существенным заданием на будущее.

Системно-биологический подход к анализу вирусного многообразия и к реконструкции взаимодействия вируса и его хозяина при всех возможных исходах инфекции позволит успешно сдерживать имеющиеся эпидемические угрозы и подготовиться к новым, кажущимся иногда маловероятными, пандемиям. Поскольку человеческий

организм образует своеобразную экосистему, при изучении взаимодействий вируса и хозяина важно учитывать и потенциальные взаимодействия его с микробиотой последнего, а также рассматривать возможные рекомбинации с вирусами, входящими в виром организма. Поскольку человек представляет собой часть наземных экосистем, важным вопросом является отслеживание передачи вируса не только от животных к человеку, но и от человека к другим животным, поскольку не исключена возможность передачи мутировавшего в новом хозяине вируса обратно человеку.

Литература

- Dhama K, Patel SK, Sharun K, Pathak M, Tiwari R, Yatoo M, et al. SARS-CoV-2 jumping the species barrier: Zoonotic lessons from SARS, MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Aug 2; 37: 101830.
- Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaqim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *J Clin Virol.* 2018 Apr; 101: 52–6.
- Al-Khannaq MN, Takebe Y, Pang YK, Oong XY, Tee KK, Ng KT, et al. Diversity and Evolutionary Histories of Human Coronaviruses NL63 and 229E Associated with Acute Upper Respiratory Tract Symptoms in Kuala Lumpur, Malaysia [Internet]. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2016. 94: 1058–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0810>.
- Глыбочко П. В., Фомин В. В., Авдеев С. Н., Моисеев С. В., Яворовский А. Г., Бровко М. Ю. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке [Internet]. *Журнал Клиническая фармакология и терапия;* 2020 [cited 2020 Sep 23]. Available from: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-2/klinicheskaya-harakteristika-1007-bolnyh-tyazheloy-sars-cov-2-pnevmoniej-nuzhdavshih-sya-v-respiratornoj-podderzhke/>.
- Mohseni AH, Taghinezhad-S S, Xu Z, Fu X. Body fluids may contribute to human-to-human transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: evidence and practical experience. *Chin Med.* 2020 Jun 5; 15: 58.
- Lodder W, de Roda Husman AM. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun; 5 (6): 533–4.
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 [Internet]. *JAMA Network Open.* 2020; 3: e208292. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
- Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement [Internet]. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2020; 16: 434–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
- Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect.* 2020 May; 80 (5): 554–62.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23; 382 (17): 1653–9.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 May 12; 323 (18): 1824–36.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181 (2): 271–80.e8.
- Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020 Jul; 16 (7): e9610.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr; 26 (4): 450–2.
- Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. *One Health.* 2020 Apr 13; 100133.
- Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Aug 31; Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2008281117>.
- Stefanyuk OV, Lazebnik LB. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2020 Mar; 175 (3): 4–9.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar; 17 (3): 181–92.
- Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1; 1866 (10): 165878.
- Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018 Feb 16; 100: 163–88.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* [Internet]. 2020 Mar 17; 94 (7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
- Tiwari R, Dhama K, Sharun K, Iqbal Yatoo M, Malik YS, Singh R, et al. COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links. *Vet Q.* 2020 Dec; 40 (1): 169–82.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses [Internet]. *Trends in Microbiology.* 2016; 24: 490–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
- Tao Y, Shi M, Chommanard C, Queen K, Zhang J, Markotter W, et al. Surveillance of Bat Coronaviruses in Kenya Identifies Relatives of Human Coronaviruses NL63 and 229E and Their Recombination History. *J Virol* [Internet]. 2017 Mar 1; 91 (5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01953-16>.
- Abdel-Moneim AS, Abdelwhab EM. Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens* [Internet]. 2020 Jun 30; 9 (7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9070529>.
- Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrelío C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature.* 2017 Jun 29; 546 (7660): 646–50.
- Hu B, Ge X, Wang L-F, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses. *Virol J.* 2015 Dec 22; 12: 221.
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Journal of Infection.* 2020; 81: 266–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
- Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-

- SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Aug; 53 (4): 505–12.
30. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr; 5 (4): 536–44.
 31. Gretebeck LM, Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses [Internet]. *Current Opinion in Virology.* 2015; 13: 123–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2015.06.009>.
 32. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight [Internet]. *Viruses.* 2019; 11: 59. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v11010059>.
 33. Singh A, Singh RS, Sarma P, Batra G, Joshi R, Kaur H, et al. A Comprehensive Review of Animal Models for Coronaviruses: SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV. *Viol Sin.* 2020 Jun; 35 (3): 290–304.
 34. Martina BEE, Haagmans BL, Kuiken T, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 2003 Oct 30; 425 (6961): 915.
 35. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science.* 2020 May 29; 368 (6494): 1016–20.
 36. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill [Internet].* 2020 Jun; 25 (23). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>.
 37. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, Gsell P-S, Balta XR, Albrecht RA, et al. Animal models for COVID-19. *Nature [Internet].* 2020 Sep 23; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>.
 38. Roberts A, Subbarao K. Animal models for SARS. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 581: 463–71.
 39. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 Jul 14; 117 (28): 16587–95.
 40. de Wit E, Prescott J, Baseler L, Bushmaker T, Thomas T, Lackemeyer MG, et al. The Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) does not replicate in Syrian hamsters. *PLoS One.* 2013 Jul 2; 8 (7): e69127.
 41. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020 Jul; 583 (7818): 830–3.
 42. Messina F, Giombini E, Agrati C, Vairo F, Ascoli Bartoli T, Al Moghazi S, et al. COVID-19: viral-host interactome analyzed by network based-approach model to study pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med.* 2020 Jun 10; 18 (1): 233.
 43. Cramer G, Durr PA, Klein R, Foord A, Yu M, Riddell S, et al. Experimental Infection and Response to Rechallenge of Alpacas with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jun; 22 (6): 1071–4.

References

1. Dhama K, Patel SK, Sharun K, Pathak M, Tiwari R, Yatoo MI, et al. SARS-CoV-2 jumping the species barrier: Zoonotic lessons from SARS, MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Aug 2; 37: 101830.
2. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaqim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *J Clin Virol.* 2018 Apr; 101: 52–6.
3. Al-Khannaq MN, Takebe Y, Pang YK, Oong XY, Tee KK, Ng KT, et al. Diversity and Evolutionary Histories of Human Coronaviruses NL63 and 229E Associated with Acute Upper Respiratory Tract Symptoms in Kuala Lumpur, Malaysia [Internet]. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2016. 94: 1058–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0810>.
4. Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support [Internet]. *Zhurnal Klinicheskaja farmakologija i terapija;* 2020 [cited 2020 Sep 23]. Available from: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-2/klinicheskaya-harakteristika-1007-bolnyh-tyazheloj-sars-cov-2-pnevmoniej-nuzhdavshih-sya-v-respiratornoj-podderzhke/>.
5. Mohseni AH, Taghinezhad-S S, Xu Z, Fu X. Body fluids may contribute to human-to-human transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: evidence and practical experience. *Chin Med.* 2020 Jun 5; 15: 58.
6. Lodder W, de Roda Husman AM. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun; 5 (6): 533–4.
7. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 [Internet]. *JAMA Network Open.* 2020; 3: e208292. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
8. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement [Internet]. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2020; 16: 434–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
9. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect.* 2020 May; 80 (5): 554–62.
10. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23; 382 (17): 1653–9.
11. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 May 12; 323 (18): 1824–36.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181 (2): 271–80.e8.
13. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020 Jul; 16 (7): e9610.
14. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr; 26 (4): 450–2.
15. Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. *One Health.* 2020 Apr 13; 100133.
16. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet].* 2020 Aug 31; Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2008281117>.
17. Stefanyuk OV, Lazebnik LB. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2020 Mar; 175 (3): 4–9.
18. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar; 17 (3): 181–92.
19. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1; 1866 (10): 165878.
20. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018 Feb 16; 100: 163–88.
21. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol [Internet].* 2020 Mar 17; 94 (7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.

22. Tiwari R, Dhama K, Sharun K, Iqbal Yattoo M, Malik YS, Singh R, et al. COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links. *Vet Q*. 2020 Dec; 40 (1): 169–82.
23. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses [Internet]. *Trends in Microbiology*. 2016; 24: 490–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
24. Tao Y, Shi M, Chommanard C, Queen K, Zhang J, Markotter W, et al. Surveillance of Bat Coronaviruses in Kenya Identifies Relatives of Human Coronaviruses NL63 and 229E and Their Recombination History. *J Virol* [Internet]. 2017 Mar 1; 91 (5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01953-16>.
25. Abdel-Moneim AS, Abdelwhab EM. Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens* [Internet]. 2020 Jun 30; 9 (7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9070529>.
26. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*. 2017 Jun 29; 546 (7660): 646–50.
27. Hu B, Ge X, Wang L-F, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses. *Virology*. 2015 Dec 22; 12: 221.
28. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Journal of Infection*. 2020; 81: 266–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
29. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Aug; 53 (4): 505–12.
30. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr; 5 (4): 536–44.
31. Gretebeck LM, Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses [Internet]. *Current Opinion in Virology*. 2015; 13: 123–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2015.06.009>.
32. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight [Internet]. *Viruses*. 2019; 11: 59. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v11010059>.
33. Singh A, Singh RS, Sarma P, Batra G, Joshi R, Kaur H, et al. A Comprehensive Review of Animal Models for Coronaviruses: SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV. *Virology*. 2020 Jun; 35 (3): 290–304.
34. Martina BEE, Haagmans BL, Kuiken T, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature*. 2003 Oct 30; 425 (6961): 915.
35. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science*. 2020 May 29; 368 (6494): 1016–20.
36. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakke-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 Jun; 25 (23). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>.
37. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, Gsell P-S, Balta XR, Albrecht RA, et al. Animal models for COVID-19. *Nature* [Internet]. 2020 Sep 23; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>.
38. Roberts A, Subbarao K. Animal models for SARS. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 581: 463–71.
39. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Jul 14; 117 (28): 16587–95.
40. de Wit E, Prescott J, Baseler L, Bushmaker T, Thomas T, Lackemeyer MG, et al. The Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) does not replicate in Syrian hamsters. *PLoS One*. 2013 Jul 2; 8 (7): e69127.
41. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020 Jul; 583 (7818): 830–3.
42. Messina F, Giombini E, Agrati C, Vairo F, Ascoli Bartoli T, Al Moghazi S, et al. COVID-19: viral–host interactome analyzed by network based-approach model to study pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med*. 2020 Jun 10; 18 (1): 233.
43. Cramer G, Durr PA, Klein R, Foord A, Yu M, Riddell S, et al. Experimental Infection and Response to Rechallenge of Alpacas with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun; 22 (6): 1071–4.