



КЛЮЧЕВАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ЕДИНЫЙ МИР – ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ»

ВНОВЬ ВОЗНИКАЮЩИЕ КОРОНАВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Линда Дж. Сайф

Программа исследований в области здоровья
сельскохозяйственных животных, Центр исследований
и развития в области сельского хозяйства, Факультет
наук о продовольствии, сельском хозяйстве и
окружающей среде

Факультет профилактической ветеринарной медицины

Государственный университет штата Огайо, г. Вустер,
США



Вновь возникающие коронавирусы человека и животных

Линда Дж. Сайф

Программа исследований в области здоровья сельскохозяйственных животных, Центр исследований и развития в области сельского хозяйства, Факультет наук о продовольствии, сельском хозяйстве и окружающей среде

Факультет профилактической ветеринарной медицины
Государственный университет штата Огайо, г. Вустер, США

Коронавирусы (CoVs) представляют собой оболочечные вирусы с геномом в виде +РНК, относящиеся к 4 родам: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus (семейство Coronaviridae порядка Nidovirales). Гамма- и дельтакоронавирусы чаще всего обнаруживаются у птиц, в то время как альфа- и бетакоронавирусы преимущественно регистрируются у различных видов млекопитающих. Каждый род насчитывает множество видов и клад вирусов. Коронавирусы являются возбудителями энтеритов, респираторных, неврологических или системных заболеваний у домашних и диких животных, птиц, грызунов и человека. Коронавирусы являются обладателями самого большого РНК-генома, а значит обладают и наивысшим потенциалом к перестановкам и модификациям в последовательностях генов. Такая генетическая изменчивость приводит к значительному разнообразию коронавирусов, вследствие чего возникают новые штаммы последних, адаптирующиеся к новым хозяевам. Экспонированный на поверхности вириона коронавирусов белок шипов (S-белок) выполняет функцию связывания с рецепторами хозяина и слияния с клеточной мембраной. Именно S-белок играет существенную роль в межвидовой трансмиссии коронавирусов. Он же индуцирует синтез вирус-нейтрализующих антител, необходимых хозяину для защиты от коронавирусов.

Вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) рода *Betacoronavirus* (beta CoV B) впервые появился в 2002 году в Китае и стал причиной первой в 21 веке пандемии среди населения. Десять лет спустя, в 2012 году был идентифицирован неродственный вирусу SARS вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS), также отнесенный к роду *Betacoronavirus*, проникший в Южную Корею и ставший причиной эпидемии, в ходе которой смертность достигла 20-39%. Глобальный характер распространения вирусов SARS и MERS говорит об опасности этих коронавирусов для всего человечества. Несмотря на то, что появление коронавирусов, способных вызывать пневмонию с летальным исходом у взрослых, повергло в изумление мировое сообщество медиков, специалисты в области ветеринарной науки были хорошо осведомлены о способности коронавирусов пересекать межвидовые барьеры, появляться в виде новых штаммов и вызывать острые энтериты и респираторные заболевания у животных. В качестве примера можно привести вирус эпизоотической диареи свиней (ЭДС) рода Alphacoronavirus. Он эволюционировал в 1970-е годы из неидентифицированного предшественника (возможно, вируса рукокрылых), став причиной высокой смертности в наивных популяциях свиней сначала в Европе, а затем в Азии. Впоследствии заболевание стало протекать в менее тяжелой форме либо стало эндемичным, по мере того как популяции приобрели иммунитет. В 2013 году был обнаружен новый высоковирулентный вариант вируса ЭДС в наивной популяции свиней в США, вызвавший сокрушительную эпидемию, в ходе которой погибли миллионы поросят, после чего вирус распространился во всем мире.

Зоонотическая природа SARS и MERS, то есть факт адаптации вирусов животных к организму человека, не является чем-то радикально новым: описаны случаи пересечения коронавирусами межвидовых барьеров, а также существование диких животных-резервуаров коронавирусов. Резервуарными хозяевами этих альфа- и бетакоронавирусов считаются рукокрылые. Коронавирусы рукокрылых также предположительно являются общими предками

для всех коронавирусов млекопитающих. Прямая трансмиссия вируса ЭДС, вероятно, имела место при контакте зараженных в субклинической форме летучих мышей со свиньями. Сходный сценарий представляется вероятным и в случае коронавирусов человека, однако скорее всего имелись также промежуточные хозяева (циветты в сценарии SARS) и резидентные хозяева (верблюды в сценарии MERS). В 1995 году мы сообщали об обнаружении у содержащихся в неволе диких жвачных коронавирусов, антигенетически близких коронавирусам крупного рогатого скота, которые, наряду с коронавирусами человека, обладали способностью заражать телят. Коронавирусы КРС обладают способностью инфицировать млекопитающих других видов (грызунов, человека, собак) и являются наиболее вероятным предком бетакоронавируса человека А (OC43). Иными словами, в силу неустановленных причин, эти бетакоронавирусы имеют широкий круг хозяев. Важными факторами в трансмиссии и эволюции коронавирусов являются большой размер их РНК-генома, существование квазивидов и высокая частота рекомбинации. Высказываются опасения, что, адаптировавшись к новому хозяину, коронавирусы создадут новый резервуар, сделав возможным возникновение новых штаммов (внутривидовую трансмиссию), что практически исключит возможность эрадикации таких коронавирусов. К примеру, рекомбинанты альфакоронавирусов, вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней (ТГС), коронавирусов собак и кошек представляют собой адаптированные к разным хозяевам варианты одного вида коронавирусов, которые продолжают эволюционировать в популяциях данных хозяев. Другим поводом для беспокойства является факт существования рекомбинантов разных видов альфакоронавирусов (ТГС и ЭДС) в Европе. В рамках одного из возможных сценариев в будущем могут появиться новые коронавирусы животных с измененными параметрами тропизма в отношении различных тканей и иными детерминантами вирулентности, вероятнее всего в ходе эволюции квазивидов в пределах существующих штаммов. Так, респираторный коронавирус свиней, возникший естественным путем делеционный мутант (с делецией в области последовательности гена S-белка) вируса ТГС обладает тропизмом в отношении тканей респираторной системы и пониженной вирулентностью и практически повсеместно вытеснил вирус ТГС в поголовьях свиней. Интересно, что мутант вируса ЭДС, имеющий обширную делецию в области последовательности гена S-белка (PC-177) обладал пониженной вирулентностью, но не тропизмом в отношении тканей дыхательной системы.

Сценарии адаптации коронавирусов (SARS и MERS) к организму человека подтверждают необходимость исследований для идентификации механизмов и дополнительных факторов возникновения и повторных волн распространения коронавирусов, их межвидовой трансмиссии и патогенеза заболеваний, а также для разработки стратегий контроля респираторных коронавирусов млекопитающих (вакцины в настоящее время отсутствуют). Сравнительное изучение коронавирусов животных позволило идентифицировать некоторые из факторов, сыгравшие роль в случаях SARS и MERS, тем не менее на многие вопросы ответы по-прежнему не найдены. Так, неизвестна точная роль «суперспредеров» (хозяев, для которых уровень межвидовой трансмиссии намного превышает уровень внутривидовой), причины повышенной тяжести симптомов у людей старшей возрастной группы в случае SARS и MERS и у молодняка в случае коронавирусов сельскохозяйственных животных, причины исчезновения коронавирусов (SARS) и появления новых их видов (MERS) и т. д. Опыт пандемий SARS и MERS наряду с осознанием зоонотического происхождения эндемичных коронавирусов человека (HCoV-NKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43) говорят о важности разработки комплексного мультидисциплинарного подхода, соответствующего философии «единого здоровья» и учитывающего опыт ветеринарной и медицинской науки, для понимания и контроля эмерджентных зоонозных заболеваний в 21 веке.

Библиография (обзоры)

Saif, L.J. 2004. Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 23(2):643-660.

Saif, L.J. 2005. Comparative Biology of Coronaviruses: Lessons for SARS. In: Severe Acute Respiratory Syndrome (M. Peiris, L.J. Anderson, A.D.M.E. Osterhaus, Klaus Stohr and K.Y. Yuen, eds), Blackwell Pub., Oxford, UK, pp. 84-99.

Saif, L.J. 2007. Coronaviruses of domestic livestock and poultry: Interspecies transmission, pathogenesis and immunity. In: The Nidoviruses (S. Perlman, T. Gallagher and E. Snijder, eds), ASM, Washington, DC., Chapter 18, pp. 279-298.

Saif, L.J. 2010. Bovine Respiratory Coronavirus. In: Bovine Respiratory Disease, Veterinary Clinics of North America (V.L. Cooper, B.W. Brodersen, RA. Smith, eds.) *Vet Clin Food Anim*, Elsevier, The Netherlands, 26:349-364.

Vlasova, A. and L.J. Saif. 2014. Biological Aspects of the Interspecies Transmission of Selected Coronaviruses. In: Viral Infections and Global Change. (S.K. Singh, Ed.), John Wiley & Sons/Wiley Blackwell Press pages 393-418.

Saif, L.J., Q. Wang, A. Vlasova, K. Jung and S. Xiao. 2017. Coronaviruses. In: Diseases of Swine. 11th Ed (J.J. Zimmerman, et al, Eds), Wiley-Blackwell Publishing, Ames, IA