



Изучение чувствительности лабораторных животных к вирусу SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*)

Петрова Н.В.^{1,2}, Ганина К.К.², Тарасов С.А.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия;

²ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», 129272, Москва, Россия

Вследствие пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) мировое научное сообщество было вынуждено изменить направление большинства исследований, сосредоточив силы на создании вакцины, а также поиске новых противовирусных препаратов для лечения COVID-19. Выбор экспериментальных моделей, временного периода и подходов для оценки разрабатываемых лекарственных средств и вакцин имеет важнейшее значение для выработки эффективных мер по профилактике и борьбе с этим заболеванием.

Цель настоящего обзора – обобщение актуальных данных относительно чувствительности лабораторных моделей к новому коронавирусу SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*). Работа содержит описание наиболее восприимчивых к нему видов животных, которые могут быть использованы для воспроизведения НКИ, с изложением основных достоинств и недостатков каждого из них.

Для моделирования инфекционного процесса при COVID-19 обычно выбирают мелких грызунов (*Rodentia*) и нечеловекообразных приматов (*Strepsirrhini*). В качестве основных маркеров патологии рассматривают вирусную нагрузку в верхних и нижних отделах дыхательной системы, клинические симптомы (потеря массы тела, температура тела и общее состояние животных), патоморфологическую картину в органах-мишенях, а также выработку антител (АТ) после инфицирования. Несмотря на обширный объем данных, ни одна из описанных моделей заражения SARS-CoV-2 пока не может считаться эталонной, так как не воспроизводит весь спектр морфологических и патогенетических механизмов инфекции, а также не отражает в полной мере клиническую картину, наблюдаемую у пациентов в человеческой популяции.

На основании проведенного анализа литературных данных мы полагаем, что сирийский хомячок (*Mesocricetus auratus*) и мыши (*Muridae*), экспрессирующие рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), являются наиболее чувствительными видами для использования в подобных экспериментах. Выработка нейтрализующих АТ позволяет оценить эффективность вакцинных препаратов, а течение и выраженность симптомов делает использование мышей и хомячков особенно востребованным для скрининга фармакологических веществ с противовирусным действием, введение которых может предотвратить либо замедлить прогрессирование болезни.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, экспериментальные модели *in vivo*, патогенез

Для цитирования: Петрова Н.В., Ганина К.К. Тарасов С.А. Изучение чувствительности лабораторных животных к вирусу SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*). *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(2): 103-111. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-47>

Для корреспонденции: Петрова Наталия Владимировна, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия; старший научный сотрудник, ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», 129272, Москва, Россия. E-mail: nataliyaarpetrova89@gmail.com, physactive@yandex.ru

Участие авторов: Петрова Н.В. – поиск и отбор публикаций, анализ литературных данных, обеспечение достоверности результатов; Ганина К.К. – анализ публикаций, подготовка окончательного текста статьи; Тарасов С.А. – анализ публикаций, подготовка окончательного текста статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» – Е.А. Горбунову (начальник отдела научной информации) и А.Г. Емельяновой (старший научный сотрудник) за участие в обсуждении и рекомендации при подготовке статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.12.2020

Принята к печати: 27.03.2021

Susceptibility of animal species to experimental SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*) infection

Natalia V. Petrova^{1,2}, Ksenia K. Ganina², Sergey A. Tarasov^{1,2}

¹FSBRI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow, Russia;

²ООО «NPF «Materia Medica Holding», 129272, Moscow, Russia

Due to the new coronavirus infection pandemic, the global scientific community has been forced to change the direction of the most research, focusing on vaccine development as well as the search for new antiviral drugs to

treat COVID-19. The choice of experimental models, timeframe and approaches for evaluating drugs and vaccines under development is crucial for the development of effective measures to prevent and control this disease.

The purpose of this review was to summarize the relevant data concerning the susceptibility of laboratory animals to SARS-CoV-2. This paper describes the most virus-susceptible animal species that can be used to reproduce coronavirus infection, stressing the main advantages and disadvantages of each of them.

According to the latest data, small rodents (*Rodentia*) and non-human primates (*Strepsirrhini*) are commonly used in the scientific community to model coronavirus infection. The viral load in the upper and lower parts of the respiratory system, clinical symptoms of infection (weight loss, body temperature and general health status), pathomorphological picture in target organs and the production of antibodies after infection are considered to be the main markers of pathology. Despite the vast amount of data, none of the described models of SARS-CoV-2 infection may be considered a gold standard, since they do not reproduce all spectrum of morphological and pathogenetic mechanisms of infection, and do not fully reflect the clinical picture observed in patients in human population.

Based on the analyzed literature data, we suppose that Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) and mice (*Muridae*) expressing the angiotensin converting enzyme receptor 2 (ACE2) are the most suitable animal species for their use in experiments with SARS-CoV-2 infection. The development of neutralizing antibodies makes it possible to evaluate the efficacy of vaccines, while the course and severity of symptoms infection makes the use of mice and hamsters especially popular for screening pharmacological substances with antiviral mechanism of action, when their administration can prevent or slow the disease progression.

Key words: SARS-CoV-2, *in vivo* experimental, pathogenesis

For citation: Petrova N.V., Ganina K.K., Tarasov S.A. Susceptibility of animal species to experimental to SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*) infection. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(2): 103-111 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-47>

For correspondence: Petrova Natalia Vladimirovna, Researcher of Laboratory of the Physiologically Active Substances, FSBRI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow, Russia; Senior Researcher, OOO «NPF «Materia Medica Holding», 129272, Moscow, Russia.

E-mail: nataliyaapetrova89@gmail.com, physactive@yandex.ru

Information about the authors:

Petrova N.V., <http://orcid.org/0000-0002-2192-7302>

Ganina K.K., <http://orcid.org/0000-0003-1571-6338>

Tarasov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-6650-6958>

Contribution: Petrova N.V. – search and selection of publications, analysis of literature data, ensuring the reliability of the results; Ganina K.K. – analysis of publications, preparation of the final text of the article; Tarasov S.A. – analysis of publications, preparation of the final text of the article.

Acknowledgement. The authors acknowledge to the employees of OOO «NPF «Materia Medica Holding» E.A. Gorbunov (the head of scientific information department) and A.G. Emelyanova (senior researcher) for participating in the discussion and providing recommendations during preparation of the article.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29 December 2020

Accepted: 27 March 2021

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, причиной которой стал вирус SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*), показала, что вирусные заболевания по-прежнему остаются одной из глобальных проблем мирового здравоохранения.

На момент написания настоящего обзора (конец 2020 г.) численность заболевших НКИ по всему миру превышала 30 млн; 950 тыс. случаев закончились летальным исходом [1]. Темпы распространения, уровень смертности и общее количество осложнений от COVID-19 диктуют необходимость проведения полномасштабных доклинических исследований с целью поиска эффективных препаратов и вакцин для её лечения и профилактики. В ходе решения этой задачи требуются валидированные модели животных, позволяющие наиболее полно воспроизвести патогенез заболевания. Уже сейчас имеется достаточное количество работ, описывающих эксперименты на мел-

ких грызунах (*Rodentia*) [2–11] и нечеловекообразных приматах (*Strepsirrhini*) [12–17]. Тем не менее кинетика репликации вируса, скорость развития и тяжесть течения болезни у разных видов отличаются [18]. Кроме того, ни одна из воспроизведённых экспериментальных моделей НКИ полностью не отражает весь спектр клинических симптомов, сопутствующих этой инфекции в человеческой популяции. В связи с этим целью настоящей работы явилось обобщение имеющихся в литературе данных о чувствительности различных видов животных к заражению вирусом SARS-CoV-2.

Настоящая статья написана на основе стандартного набора методов для подготовки обзоров. Поиск публикаций проводился с мая по август 2020 г. (Петрова Н.В.) в базах данных PubMed, Medline и bioRxiv.

Использовали следующие сочетания ключевых слов: «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» AND «mice»; «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» AND «mouse»; «severe acute respirato-

ry syndrome coronavirus 2» AND «hamsters»; «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» AND «ferrets»; «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» AND «nonhuman primate»; «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» AND «rhesus macaque».

Критерии включения: статья посвящена моделированию НКИ у животных (с описанием вида, линии, пола и возраста); изложен путь заражения (включая дозу) животных; оценены параметры, указывающие на развитие НКИ.

Критерии исключения: тезисы; результаты исследований *in vitro*; результаты клинических исследований.

Работы были отфильтрованы вручную (Петрова Н.В.) так, чтобы в обзор вошли только написанные на английском языке оригинальные статьи. Результаты исследований проанализированы и обсуждены всеми соавторами. Для обзора отобраны результаты 24 исследований.

Экспериментальные данные, использованные при написании обзора, включали: вид, возраст и линию животных, клинические симптомы инфекции, данные о выработке АТ, а также сведения о возможности передачи SARS-CoV-2 между животными.

Структурные особенности вируса SARS-CoV-2

Прежде чем приступить к описанию доклинических моделей НКИ, необходимо кратко охарактеризовать морфопатогенетические особенности её возбудителя. Это позволит определить наиболее восприимчивые мишени патогена и оценить межвидовые различия животных для дальнейших экспериментов *in vivo*.

SARS-CoV-2 – одноцепочечный (+)РНК-вирус, относящийся к роду бета-коронавирусов (*Betacoronavirus*) [19]. Вирион представляет собой шарообразную частицу размером 50–200 нм, окружённую липидной оболочкой, с 3 встроенными белковыми структурами, важнейшей из которых является спайковый (или шиповидный) S-белок [14]. Именно последний играет основную роль в слиянии вириона с цитоплазматической мембраной клетки хозяина. В структуре S-белка различают 2 субъединицы: S1 и S2. Первая формирует «головку» белка, а её рецептор-распознающий домен связывается с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и инициирует процесс заражения с последующим запуском эндоцитоза вириона. Субъединица S2, в свою очередь, состоит из области пептида слияния и 2 областей гептадных повторов (HR1 и HR2) [20]. Под действием протеаз внутри эндосомы субъединица S1 отщепляется, высвобождая пептид слияния, который затем внедряется в мембрану клетки хозяина. Это приводит к слиянию мембран с высвобождением вирусного содержимого [21]. Для активации S-белка и облегчения проникновения вируса в клетку необходим также ряд ферментов, например клеточная мембраносвязывающая сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) [22]. Именно поэтому одним из путей разработки терапевтических средств в отношении SARS-CoV-2 является блокирование не только целевого рецептора АПФ2, но и протеазы TMPRSS2. N. Iwata-Yoshikawa и соавт. (2020)

[23] продемонстрировали, что ингибиторы последней способны предотвращать внутриклеточное проникновение вируса. Следует отметить, что SARS-CoV-2 может связываться с ещё одним клеточным рецептором хозяина – CD147 [24], что расширяет возможности для создания биофармакологических препаратов в борьбе с НКИ.

В состав вирусной липидной мембраны помимо шиповидного S-белка входят мембранный (M) протеин и белок оболочки (E). Оба они играют ключевую роль в сборке вируса, высвобождении его содержимого и дальнейших стадиях патогенеза заболевания [25, 26], а также могут участвовать в процессе уклонения возбудителя от распознавания системой врождённого иммунитета. Показано, что M-белок принимает участие в подавлении путей передачи сигналов интерферонов (ИФН) I типа и фактора инициации трансляции NF-κB [27]. Четвёртой белковой структурой является белок нуклеокапсида (N), основная функция которого – сохранение РНК в устойчивом состоянии внутри вирусной оболочки [28].

Наряду со структурными протеинами геном SARS-CoV-2 представлен и неструктурными белками – ORF (ORF1ab, -3a, -6, -7a, -8, -10) и NSP (NSP1–NSP10, NSP12–NSP16), выполняющими ряд задач, начиная от создания вирусных копий и заканчивая подавлением иммунологических реакций организма хозяина. В частности, NSP16 маскирует патоген от иммунной системы, препятствуя распознаванию РНК цитоплазматическими рецепторами RLR и MDA5. Белки ORF3b и ORF6 способны подавлять продукцию ИФН I типа и нисходящий сигнальный каскад [27], ORF8 – экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) I класса [29], нарушая таким образом презентацию антигена Т-клеткам. ORF8 примечателен тем, что в значительной степени отличается от аналогичных белковых структур других коронавирусов [30], тем самым выступая в качестве ещё одной терапевтической мишени.

Виды животных, используемые для инфицирования SARS-CoV-2

Показано, что некоторые виды животных восприимчивы к SARS-CoV-2 как в естественных условиях, так и в эксперименте. Эти сведения суммированы в **таблице**.

Моделирование коронавирусной инфекции на грызунах

Мыши

Попытки выявить репликацию SARS-CoV-2 у лабораторных линий мышей (*Muridae*) оказались безуспешными [40]. Резистентность их к возбудителю, по-видимому, связана с различиями строения человеческого и мышиного рецептора АПФ2 [41]. Именно поэтому в экспериментальных моделях НКИ, вызванной SARS-CoV-2, используют генетически трансформированных (трансгенных) представителей данного вида. В зависимости от дозы, применяемой в экспе-

Чувствительность различных видов животных к SARS-CoV-2
Susceptibility of different species of animals to SARS-CoV-2 infection

Вид Species	Клинические признаки Clinical signs	Антитела Antibodies	Внутривидовая передача вируса Cross-species virus transmission	Источник Reference
Отряд Class				
Грызуны Rodents <i>Rodentia</i>				
Мыши (с экспрессией АПФ2-рецепторов) Mice (with ACE2 expression) <i>Muridae</i>	Репликация вируса в лёгких, потеря массы тела, инфильтрация клеток, очаговые кровоизлияния, повреждение сосудистой системы лёгкого. Развитие интерстициальной пневмонии Viral replication in the lungs, weight loss, cell infiltration, focal hemorrhages, and lesions of the pulmonary vasculature. Development of interstitial pneumonia	+	+	[4, 6, 31–34]
Сирийский хомячок Syrian hamster <i>Mesocricetus auratus</i>	Репликация вируса в верхних и нижних отделах дыхательных путей, потеря массы тела. Развитие бронхогенной пневмонии Viral replication in the upper and lower respiratory tract and weight loss. Development of bronchopneumonia	+	+	[2, 9–11, 35]
Хищные Carnivore <i>Carnivora</i>				
Хорьки Ferrets <i>Mustela</i>	Репликация вируса преимущественно в верхних отделах дыхательных путей, потеря массы тела, повышение температуры тела. Острый бронхит Viral replication predominantly in the upper respiratory tract, weight loss and fever. Acute bronchitis	+	+	[3, 7, 8, 36]
Кошки Cats <i>Felis catus</i>	Репликация вируса в верхних отделах дыхательных путей. Клинические симптомы выражены слабо или отсутствуют Viral replication in the upper respiratory tract. Clinical symptoms are either mild or absent	+	+	[7]
Собаки Dogs <i>Canis familiaris</i>	Вирусная РНК детектирована только в мазках кала. Клинические симптомы отсутствуют Viral RNA is only detected in fecal extracts. Clinical symptoms are absent	–	–	[7]
Приматы. Нечеловекообразные обезьяны Non-human primates <i>Primates: Strepsirrhini</i>				
Макак-резус Rhesus macaque <i>Macaca rhesus</i> (<i>Macaca mulatta</i>)	Репликация вируса в верхних и нижних отделах дыхательных путей и/или некоторых отделах пищеварительной системы. Вялость, обезвоживание, спонтанный кашель. Развитие интерстициальной пневмонии Viral replication in the upper and lower respiratory tract and/or in some parts of the gastrointestinal tract. Fatigue, dehydration and spontaneous cough. Development of interstitial pneumonia	+	н.д. n.d.	[15–17, 37, 38]
Африканский бабуин African baboon <i>Papio cynocephalus</i>	Репликация вируса в верхних и нижних отделах дыхательных путей. Потеря массы тела, вялость. Развитие интерстициальной пневмонии Viral replication in the upper and lower respiratory tract. Weight loss and fatigue. Development of interstitial pneumonia	н.д. n.d.	н.д. n.d.	[14]
Обыкновенная игрунка Common marmoset <i>Callithrix jacchus</i>	Репликация вируса в верхних отделах дыхательных путей. Гистопатологическая картина в лёгких выражена слабо Viral replication in the upper respiratory tract. Histopathological changes in the lungs are mild	н.д. n.d.	н.д. n.d.	[14]
Зелёная мартышка Green monkey <i>Chlorocebus sabaeus</i>	Репликация вируса в верхних и нижних отделах дыхательных путей. Снижение аппетита и вялость. Развитие интерстициальной пневмонии Viral replication in the upper and lower respiratory tract. Loss of appetite and fatigue. Development of interstitial pneumonia	+	н.д. n.d.	[13, 39]

Примечание. «+» – имеется; «–» – не имеется; н.д. – нет данных.

Note. «+» – present; «–» – absent; n.d. – no data available.

рименте, путей заражения, возраста животных и способов введения генов АПФ2-рецепторов возможно моделирование различных по степени выраженности клинических состояний.

Анализ экспериментальных данных установил, что интраназальное заражение мышей вирусом SARS-CoV-2 может вести к различному по тяжести течению инфекции – от отсутствия летальности до 100%-ной гибели животных. В работах L. Bao и соавт. (2020) [4], S.H. Sun и соавт. (2020) [5] инфицирование мышей дикого типа ($\sim 2,8 \times 10^5$ БОЕ; БОЕ – бляшкообразующая единица) и особой линии C57BL/6, экспрессирующих человеческий АПФ2-рецептор ($4,0 \times 10^5$ БОЕ), не приводило к их гибели и коррелировало с относительно низкой вирусной нагрузкой в лёгких. J. Sun и соавт. (2020) [31] продемонстрировали, что заражение мышей BALB/c и C57BL/6 ($1,0 \times 10^5$ БОЕ), с введением рекомбинантного аденовирусного вектора (d5hACE2) также не вызывало летальных исходов, однако в результате имела место умеренная репликация патогена в лёгочной ткани, достигавшая величины 6–7 lg БОЕ/мл на 2 сут. В противоположность этому J.W. Golden и соавт., R.D. Jiang и соавт. (2020) [32, 33] показали, что инфицирование АПФ2-экспрессирующих моделей линии K18 ($1,0 \times 10^4$ и $2,0 \times 10^4$ БОЕ соответственно) в 100% случаев было смертельным, характеризуясь отчётливой взаимосвязью с полом животных.

Гистоморфологическая картина органа-мишени согласовывалась с показателями вирусной нагрузки и смертности; преимущественно выявляли инфильтрацию клеток, утолщение альвеолярной перегородки, отёк, очаговые кровоизлияния и характерные повреждения сосудистой системы лёгкого [4, 5, 31–33].

Среди основных симптомов НКИ у животных во всех экспериментах отмечали потерю массы тела, которая была минимальной по данным L. Bao и соавт. [4] (10%), тогда как согласно J. Sun и соавт. [31] этот показатель достигал 20% от исходных значений и был несколько выше для мышей BALB/c. Наиболее ярко тяжесть течения НКИ была выражена у АПФ2-особей линии K18: животные теряли до 20% (некоторые – до 30%) массы тела; во всех случаях были характерны вялость и одышка. S.H. Sun и соавт. (2020) [5] описали взаимосвязь между возрастом животных и клиническими проявлениями, отметив отсутствие симптоматики у молодых особей (4–5 нед). В рамках этой же работы исследователи показали чувствительность моделей к интрагастральному заражению SARS-CoV-2 ($4,0 \times 10^6$ БОЕ), что проявлялось репликацией вируса в тканях лёгкого, трахеи и головного мозга. Однако выраженность признаков инфекции была значительно ниже по сравнению с интраназальным введением патогена.

Использование трансгенных линий может быть полезным и в уточнении механизмов формирования патологического процесса. С целью изучения возможного вклада в передачу сигналов ИФН при заражении SARS-CoV-2 использованы АПФ2-мыши с делецией генов *IFNAR*^{-/-}, *IFN γ* ^{-/-} и *STAT1*^{-/-} [31]. Инфицированные *STAT1*^{-/-}-животные ($1,0 \times 10^5$ БОЕ) теря-

ли массу тела интенсивнее по сравнению с другими группами; в лёгочной ткани отмечали обширную клеточную инфильтрацию с отсрочкой клиренса патогена. Полученные данные указывают на ключевую роль передачи сигналов ИФН I типа и STAT1 в ответ на НКИ, что указывает на терапевтический потенциал препаратов рекомбинантного ИФН или индукторов пути STAT1.

Таким образом, использование мышей для моделирования НКИ имеет ряд преимуществ: доступность и простота работы, возможность использования инбредных линий и воспроизведения различных по степени выраженности клинических состояний (от лёгких до тяжёлых форм). Лёгкое или среднетяжёлое течение инфекционного процесса у представителей данного вида предоставляет возможность изучения потенциальных путей коррекции и профилактики заболевания именно на ранних, обратимых в морфофункциональном отношении стадиях, что повышает ценность этих моделей. В то же время однородность и воспроизводимость экспериментальных данных, полученных на инбредных линиях, является одновременно преимуществом и недостатком. Особи конкретной инбредной линии генетически идентичны, и маловероятно, что в пределах одной линии могут быть смоделированы все комплексные патогенетические механизмы болезни.

Сирийский хомячок

Этот вид (*Mesocricetus auratus*) является весьма подходящим объектом для изучения эффективности противовирусных препаратов и вакцин против SARS-CoV-2. Клеточный рецептор АПФ2 этих животных обладает высоким сродством к вирусу, что отражается на степени выраженности симптомов инфекции в малом временном промежутке. Инфицирование сопровождается виремией (уже на 2–3 сут), патологическими изменениями в ткани лёгкого, включая развитие альвеолярной инфильтрации и пневмонии. Последнее является основным осложнением при НКИ у людей [42]. Действительно, в работе M. Imai и соавт. (2020) [2] интраназальное заражение хомячков как в низкой ($1,0 \times 10^3$ БОЕ), так и в высокой ($1,0 \times 10^5$ – 10^6 БОЕ) дозе приводило к репликации вируса в верхних и нижних отделах дыхательных путей (7–8 lg БОЕ/г). Пик репродукции в лёгких для обеих доз наступал на 3 сут после инфицирования. Гистопатологические изменения лёгочной ткани проявлялись альвеолярной консолидацией с образованием воспалительных очагов различного размера, клеточной инфильтрацией в области интерстиция, отёком и альвеолярными кровоизлияниями. Описанные признаки в случае высокой дозы заражения проявлялись уже на 3, а для низкой – на 6 сут. На момент окончания исследования (12 сут от инфицирования) патологическая картина в лёгких в обоих случаях улучшалась. При этом отчётливой корреляции между возрастом животных и выраженностью НКИ не выявлено.

Наиболее значительные возрастные изменения отмечены для показателей массы тела животных. За-

ражённые высокой дозой SARS-CoV-2 ($1,0 \times 10^5$ – 10^6 БОЕ) 8-месячные особи теряли порядка 25% массы, тогда как для молодых (4–5 нед) показатель колебался в пределах 10–12% от исходных значений.

Кроме того, J.F. Chan и соавт., а также S.F. Sia и соавт. показали, что SARS-CoV-2 может эффективно передаваться от заражённых ($1,0 \times 10^5$ и $\sim 5,6 \times 10^5$ БОЕ соответственно) к совместно живущим (контактным), но не инфицированным хомячкам [9, 11]. В обоих опытах удалось установить факт прямой передачи возбудителя. Инфекция проявлялась потерей массы тела (~10%) и репликацией вируса преимущественно в верхних отделах дыхательных путей на протяжении первых суток после заражения. Наконец, у данного вида происходила выработка нейтрализующих АТ [2, 35].

Сирийский хомячок может быть также использован для установления и изучения патогенетических механизмов развития COVID-19. R. Boudewijns и соавт. (2020) [10] провели сравнительное исследование, в котором заражали ($\sim 1,4 \times 10^5$ БОЕ) особей дикого типа и животных с отсутствием генов *STAT2* и *IL28R-a*. Во всех случаях инфицирование приводило к раннему пику репродукции вируса в лёгких, выраженной виремии с внелёгочным распространением процесса. По сравнению с особями дикого типа у животных с *IL28R-a*–/– регистрировался высокий уровень репликации в сочетании с умеренным воспалительным ответом и поражением лёгочной ткани. Иная картина имела место в случае делеции *STAT2*–/–: высокий уровень виремии, быстрое распространение возбудителя, его размножение в селезёнке, печени, верхнем и нижнем отделах желудочно-кишечного тракта. Патоморфологическая картина в лёгких ограничивалась инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами и детекцией нескольких апоптотных телец в стенках бронхов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе сигнального пути *STAT2* в ограничение системного распространения вируса и подавление его внелёгочной репликации, тогда как ИФН III типа, по-видимому, ответствен за элиминацию патогена из ткани лёгких.

На основании проанализированных литературных данных можно сделать вывод, что сирийский хомячок является весьма перспективной моделью для разработки моделей НКИ, поскольку его заражение воспроизводит клиническую картину, в достаточной степени сопоставимую с наблюдаемой в группе пациентов с умеренным и среднетяжёлым течением инфекции. Экспериментальный цикл (время от момента инфицирования до полного выздоровления) у рассматриваемого вида (как и в случае с мышами) относительно короткий (не более 2 нед). Выработка нейтрализующих АТ против антигенов SARS-CoV-2 – дополнительное преимущество модели, подкрепляемое возможностью не прямой передачи вируса у этих животных.

Хорьки

Хорьки (*Mustela*) являются ещё одним объектом в изучении респираторных вирусных заболеваний человека, поскольку восприимчивы к некоторым их

возбудителям, включая вирус гриппа [43], респираторно-синцитиальный вирус и SARS-CoV [44, 45]. Несомненными преимуществами вида являются сходное с таковым у человека строение органов респираторной системы и, как следствие, наличие сходных клинических проявлений болезни. Кроме того, учитывая сходство организации АПФ2-рецептора хорьков с SARS-CoV [46], использование этих животных для моделирования НКИ представляет несомненный интерес. Подтверждением являются данные Y.I. Kim и соавт. (2020) [3], M. Richard и соавт. (2020) [8], показавших, что интраназальное заражение взрослых особей хорька ($\sim 2,2 \times 10^5$ и $\sim 4,2 \times 10^5$ БОЕ соответственно) приводит к репликации, передаче вируса и образованию АТ. Пик репродукции наступал на 3–4 сут и снижался к 7–9 сут после инфицирования. Незначительное количество копий РНК SARS-CoV-2 детектировали в кишечнике всех заражённых животных. Репликация патогена в носовых ходах в эксперименте Y.I. Kim и соавт. (2020) [3] протекала активнее, чем в лёгких ($3,83 \lg_{10}$ и $2 \lg_{10}$ ТЦИД₅₀/мл соответственно; ТЦИД – тканевая цитопатическая инфекционная доза). Среди симптомов инфекции отмечали высокую температуру тела (до $40,3$ °C) и характерный для заболелания кашель.

Одно из значимых преимуществ этой модели – успешная передача возбудителя. В обоих исследованиях показано, что SARS-CoV-2 может успешно передаваться как прямым (заражённые и незаражённые особи содержались в одной клетке), так и непрямой (животные находились в разных клетках) путями. В первом случае у подопытных высевали РНК из верхних отделов дыхательных путей и кишечного тракта с последующим обнаружением АТ в сыворотке крови. Непрямая передача также характеризовалась наличием вирусного генетического материала в изучаемых органах-мишенях с незначительной временной отсрочкой регистрации пика репродукции и более низкими показателями АТ.

Несмотря на однозначное преимущество данного вида в вопросе изучения передачи вируса SARS-CoV-2, моделирование НКИ в этом случае ограничено лёгким течением инфекции с относительно невысокой нагрузкой патогена в лёгочной ткани инфицированных особей. Кроме того, большая по сравнению с мелкими грызунами трудоёмкость содержания хорьков и ухода за ними также затрудняет их экспериментальное использование.

Моделирование коронавирусной инфекции: нечеловекообразные приматы

Нечеловекообразные обезьяны служат естественным резервуаром для возбудителей многих инфекций. Эти животные могут использоваться для тестирования безопасности и эффективности лекарственных средств терапии и профилактики инфекционных заболеваний человека, включая лихорадку Зика [47], Эбола [48] и COVID-19 [14]. При этом полученные результаты требуют минимальной коррекции при экстраполяции на человека. Однако сами эксперимен-

ты являются дорогостоящими, а этические аспекты ограничивают размер выборки. Кроме того, нечеловекообразные приматы не подходят для создания трансгенных и нокаутных линий [49].

Макак-резусы

По данным литературы макак-резусы (*Macaca rhesus*, *Macaca mulatta*) высоко- или умеренно чувствительны к заражению SARS-CoV-2 [14–16, 37, 38]. Во всех работах инфицирование осуществляли с использованием нескольких путей введения патогена (преимущественно интраназально и эндотрахеально). Сочетанное заражение животных ($\sim 10^5$ – 10^6 БОЕ) не приводило к их гибели, однако способствовало развитию симптомов НКИ [15, 37], среди которых отмечали вялость, потерю массы тела и нерегулярную частоту дыхательных движений. Активная репродукция SARS-CoV-2 выявлялась как в верхних, так и нижних отделах дыхательных путей с достижением пиковых значений на 1–2 сут после инфицирования. Однако J. Yu и соавт., W. Deng и соавт. (2020) [16, 38] не наблюдали подобного эффекта; у заражённых особей ($\sim 10^4$ – 10^5 БОЕ) также отсутствовала виремия, что объясняется использованием меньшей дозы патогена. Патоморфологическая картина в лёгких была представлена многоочаговыми поражениями с развитием лёгкой и умеренной формы интерстициальной пневмонии. Отмечались утолщение альвеолярных перегородок, накопление воспалительного экссудата с клеточной инфильтрацией (преимущественно макрофагами и нейтрофилами) в очаге воспаления.

D.K. Singh и соавт. (2020) [14] продемонстрировали активную миграцию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток ($1,05 \times 10^6$ БОЕ) с нарушенным профилем экспрессии их маркёров. Для популяции CD4⁺ была характерна низкая экспрессия маркёра CD69 (ранний антиген активации Т-лимфоцитов), рецепторов CXCR3 и CCR7, а также антигенов МНС II класса HLA-DR, тогда как уровень Т-клеток, экспрессирующих белки отрицательной регуляции иммунной системы (PD-1 и LAG-3), был значительно выше, что косвенно свидетельствует о нарушении процесса презентации антигена при заражении SARS-CoV-2. Выявленные отклонения могут послужить толчком для разработки новых стратегий в терапии НКИ. Кроме того, данные о вовлечённости ИФН I типа и Т-клеток в процесс разрешения инфекционного процесса при НКИ согласуются с результатами работы J. Sun и соавт. (2020) [31], в которой мыши *STAT1*^{-/-} имели наиболее выраженные симптомы инфекции.

Для макак-резусов характерна выработка нейтрализующих АТ, и согласно результатам W. Deng и соавт. (2020) [38] эндотрахеальное заражение ($\sim 7,0 \times 10^5$ БОЕ) обеспечивало продукцию АТ, в последующем защищавших животных от повторного инфицирования. Данных, свидетельствующих о прямой передаче SARS-CoV-2 для этих животных, на момент написания статьи опубликовано не было, однако, ориентируясь на сходство клинической картины болезни у макак-резусов и человека, можно предпо-

ложить, что вирус может успешно передаваться от одной особи к другой.

Эксперименты с инфицированием рассматриваемым вирусом проведены и на других представителях нечеловекообразных обезьян [13, 14]. С. Woolsey и соавт. (2020) [13] показано, что зелёные мартышки (*Chlorocebus sabaeus*) высокочувствительны к комбинированному заражению возбудителем COVID-19 ($5,0 \times 10^5$ БОЕ): обнаруживалась высокая репродукция вируса в лёгких, приводящая к обширным поражениям тканей. Гистологический анализ лёгочной ткани на 5 сут заражения у животных с тяжёлым течением заболевания выявил многоочаговые повреждения с наиболее выраженными консолидацией и гиперемией в нижних долях обоих лёгких. Патоморфологические признаки острой интерстициальной пневмонии включали присутствие воспалительной экссудации, геморрагии, отёк лёгкого, диффузное альвеолярное повреждение с наличием гиалиновых мембран. В концевых участках дыхательных путей отмечено разрастание ткани, схожее с картиной криптогенной организующейся пневмонии.

Кроме того, течение НКИ сопровождалось сдвигом в структуре субпопуляций лейкоцитов; регистрировались также незначительная тромбоцитопения и повышение уровней сывороточных маркёров воспаления, что указывает на системный ответ в отношении патогена. Выработка АТ начиналась уже на 5 сут после заражения. Тем не менее ярко выраженных клинических симптомов заболевания у этих животных не наблюдали; исключением были снижение аппетита и вялость.

Течение НКИ у бабуинов (*Papio cynocephalus*) при их комбинированном заражении ($1,05 \times 10^6$ БОЕ) было сходным с таковым у зелёных мартышек ($1,05 \times 10^6$ БОЕ): имели место высокие титры вируса в верхних и нижних отделах дыхательных путей, потеря массы тела, развитие интерстициальной пневмонии с типичной инфильтрацией альвеолярных перегородок, фиброзом, скоплением гистиоцитов и нейтрофилов в просвете альвеол. У животных развивались бронхит и слабовыраженный трахеит.

Игрунковые обезьяны (*Callitrichidae*) оказались наименее чувствительны к инфекции (при заражении в дозе $8,8 \times 10^5$ БОЕ) с низкой репликацией патогена в верхних отделах дыхательных путей. Патоморфологическая картина ткани лёгкого характеризовалась незначительными изменениями.

Использование нечеловекообразных приматов, как и любого другого вида, для моделирования COVID-19 имеет ряд преимуществ, наиболее важным из которых выступает сходство иммунной системы данной модели с имеющейся у человека и, как следствие, развитие аналогичных симптомов инфекции. Тем не менее следует учитывать, что выраженность молекулярной мимикрии между белками вируса и хозяина для обезьян может отличаться от проявления данного феномена у человека. Так, разнообразие генов белков МНС у этих животных шире, чем у людей [50]. Совпадение белковых последовательностей вируса и организма хозяина может существенно влиять на выраженность

иммунного ответа и степень риска развития осложненных аутоиммунного характера. Указанное обстоятельство особенно критично при разработке вакцин [48].

Заключение

Несмотря на разнообразие описанных *in vivo* моделей острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2, проведённый нами анализ опубликованных работ позволяет заключить, что сирийский хомячок и мыши, экспрессирующие АПФ2-рецептор, являются наиболее подходящими видами для использования в экспериментах. Это вытекает из доступности их для исследований, достаточной простоты реализации патологического процесса при НКИ, воспроизводимости и валидности результатов. Путём варьирования таких параметров, как возраст, пол и линии животных, доза и путь их заражения, можно смоделировать как лёгкую, так и умеренно тяжёлую формы инфекции, при которых воздействие фармакологических препаратов с противовирусными свойствами способно предотвратить либо замедлить прогрессирование заболевания. Выработка нейтрализующих АТ делает эти модели подходящими и для тестирования вакцин. Кроме того, высокое сродство рецепторов АПФ2 сирийского хомячка к SARS-CoV-2 и возможность прямой передачи вируса между особями позволяют использовать представителей данного вида в процессе изучения механизмов быстрого распространения инфекции. При этом следует отметить, что при выборе конкретной экспериментальной модели необходимо прежде всего руководствоваться целями и задачами исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO. Weekly epidemiological update – 21 September 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---21-september-2020> (accessed December 9, 2020).
- Imai M., Iwatsuki-Horimoto K., Hatta M., Loeber S., Halfmann P.J., 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; 117(28): 16587–95. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>.
- Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M., Kim E.H., Park S.J., Yu K.M., et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(5): 704–9.e2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>.
- 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; 583: 830–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>.
- Sun S.H., Chen Q., Gu H.J., Yang G., Wang Y.X., Huang X.Y., et al. A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(1): 124–33.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.020>.
- Soldatov V.O., Kubekina M.V., Silaeva Y.Yu., Bruter A.V., Deykin A.V. On the way from SARS-CoV-sensitive mice to murine COVID-19 model. *Res. Results Pharmacol.* 2020; 6(2): 1–7. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.53633>.
- 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; 368(6494): 1016–20. <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>.
- Richard M., Kok A., de Meulder D., Bestebroer T.M., Lamers M.M., Okba N.M.A., et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3496. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>.
- Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S., Poon V.K., Chan C.C., Lee A.C., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2428–46. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>.
- Boudewijns R., Thibaut H.J., Kaptein S.J.F., Li R., Vergote V., Seldeslachts J., et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *bioRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>.
- Sia S.F., Yan L.M., Chin A.W.H., Fung K., Choy K.T., Wong A.Y.L., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020; 583(7818): 834–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>.
- Shan C., Yao Y.F., Yang X.L., Zhou Y.W., Gao G., Peng Y., et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in the rhesus macaques. *Cell Res.* 2020; 30(8): 670–7. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0364-z>.
- Woolsey C., Borisevich V., Prasad A.N., Agans K.N., Deer D.J., Dobias N.S., et al. Establishment of an African green monkey model for COVID-19. *bioRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.100289>.
- Singh D.K., Ganatra S.R., Singh B., Cole J., Alfson K.J., Clemmons E., et al. SARS-CoV-2 infection leads to acute infection with dynamic cellular and inflammatory flux in the lung that varies across nonhuman primate species. *bioRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.136481>.
- Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>.
- Yu J., Tostanoski L.H., Peter L., Mercado N.B., McMahan K., Mahrokhian S.H., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020; 369(6505): 806–11. <https://doi.org/10.1126/science.abc6284>.
- Corbett K.S., Flynn B., Foulds K.E., Francica J.R., Boyoglu-Barnum S., Werner A.P., et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16): 1544–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>.
- Takayama K. *In Vitro* and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41(8): 513–7. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.005>.
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- Liu S., Xiao G., Chen Y., He Y., Niu J., Escalante C.R., et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet*. 2004; 363(9413): 938–47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15788-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15788-7).
- Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485): 1444–8. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
- 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; 181(2): 271–80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., Hasegawa H., Takeida M., Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after Coronavirus Infection. *J. Virol.* 2019; 93(6): e01815–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>.
- Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P., et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
- Neuman B.W., Kiss G., Kunding A.H., Bhella D., Baksh M.F., Connelly S., et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J. Struct. Biol.* 2011; 174(1): 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>.
- Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol. J.* 2019; 16(1): 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.

27. Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z., et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3810. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>.
28. Kang S., Yang M., Hong Z., Zhang L., Huang Z., Chen X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm. Sin. B.* 2020; 10(7): 1228–38. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009>.
29. Zhang Y., Zhang J., Chen Y., Luo B., Yuan Y., Huang F., et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through potentially downregulating MHC-I. *bioRxiv.* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.111823>.
30. Khailany R.A., Safdar M., Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep.* 2020; 19: 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>.
31. Sun J., Zhuang Z., Zheng J., Li K., Wong R.L., Liu D., et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination and treatment. *Cell.* 2020; 182(3): 734–43.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010>.
32. Golden J.W., Cline C.R., Zeng X., Garrison A.R., Carey B.D., Mucker E.M., et al. Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice infected with SARS-CoV-2 develop severe and fatal respiratory disease. *JCI Insight.* 2020; 5(19): e142032. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142032>.
33. Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shan C., Zhou Y.W., Shen X.R., et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell.* 2020; 182(1): 50–8.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.027>.
34. Bao L., Gao H., Deng W., Lv Q., Yu H., Liu M., et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via close contact and respiratory droplets among human angiotensin-converting enzyme 2 mice. *J. Infect. Dis.* 2020; 222(4): 551–5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa281>.
35. Rogers T.F., Zhao F., Huang D., Beutler N., Burns A., He W.T., et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science.* 2020; 396(6506): 956–63. <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>.
36. Schlottau K., Rissmann M., Graaf A., Schön J., Sehl J., Wylezich C., et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *Lancet Microbe.* 2020; 1(5): 218–25. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6).
37. Munster V.J., Feldmann F., Williamson B.N., van Doremalen N., Pérez-Pérez L., Schulz J., et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 585(7824): 268–72. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7>.
38. Deng W., Bao L., Liu J., Xiao C., Xue J., Lv Q., et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science.* 2020; 369(6505): 818–23. <https://doi.org/10.1126/science.abc5343>.
39. Johnston S.C., Jay A., Raymond J.L., Rossi F., Zeng X., Scruggs J., et al. Development of a Coronavirus Disease 2019 Nonhuman Primate Model Using Airborne Exposure. *bioRxiv.* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.174128>.
40. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
41. Li W., Greenough T.C., Moore M.J., Vasilieva N., Somasundaran M., Sullivan J.L., et al. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *J. Virol.* 2004; 78(20): 11429–33. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11429-11433.2004>.
42. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
43. Zitzow L.A., Rowe T., Morken T., Shieh W.J., Zaki S., Katz J.M. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J. Virol.* 2002; 76(9): 4420–9. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.9.4420-4429.2002>.
44. Martina B.E., Haagmans B.L., Kuiken T., Fouchier R.A.M., Rimmelzwaan G.F., van Amerongen G., et al. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 2003; 425(6961): 915. <https://doi.org/10.1038/425915a>.
45. Weingartl H., Czup M., Czup S., Neufeld J., Marszal P., Gren J., et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J. Virol.* 2004; 78(22): 12672–6. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>.
46. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94(7): e00127–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
47. Aid M., Abbink P., Larocca R.A., Boyd M., Nityanandam R., Nanayakkara O., et al. Zika virus persistence in the central nervous system and lymph nodes of rhesus monkeys. *Cell.* 2017; 169(4): 610–20.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.008>.
48. Nakayama E., Saijo M. Animal models for Ebola and Marburg virus infections. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 267. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00267>.
49. Estes J.D., Wong S.W., Brenchley J.M. Nonhuman primate models of human viral infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18(6): 390–404. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0005-7>.
50. Heijmans C.M.C., de Groot N.G., Bontrop R.E. Comparative genetics of the major histocompatibility complex in humans and non-human primates. *Int. J. Immunogenet.* 2020; 47(3): 243–60. <https://doi.org/10.1111/iji.12490>.