

DOI 10.7251/VETJSR210102IV

UDK 636.09:[616.98:578.834

Оригинални научни рад

ЕПИЗООТИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОРОНАВИРУСНИХ ИНФЕКЦИЈА

Мирослав ВАЛЧИЋ^{1*}, Драго НЕДИЋ^{1,2}, Иван ТОПЛАК³, Жељко ЦВЕТНИЋ⁴

¹Универзитет у Београду, Факултет ветеринарске медицине, Београд, Република Србија

²Јавна установа Ветеринарски институт Републике Српске "Др Васо Бутозан" Бања Лука,
Бања Лука, Босна и Херцеговина

³Универзитет у Љубљани, Ветеринарски факултет – Институт за микробиологију и
паразитологију, Љубљана, Словенија

⁴Хрватски ветеринарски институт – Регионални департман Крижевци, Крижевци, Хрватска

* Коресподентни аутор: Мирослав Валчић, miroslaval@gmail.com

Сажетак

Модеран начин живота, глобална размена добара, много чешћи контакти и саживот са кућним љубимцима, домаћим и егзотичним животињским врстама, довели су до тога да су данас различите врсте животиња чешће изложене разним корона вирусима (CoVs). Већина CoVs је специфична за врсту и не преноси се између врста. За многе CoVs је утврђено да се, након увођења у пријемчиву популацију, веома брзо шире и остају ендемске упркос покушајима да се вакцинацијом и другим мерама спречи њихово ширење. Већина анималних CoV је присутна у пријемчивој популацији, узрокујући болест која може да има благу до врло изражену клиничку слику, укључујући и високу смртност. Веома ретко, сојеви анималних CoVs се преносе на људе, када се брзо шире међу хуманом популацијом у виду израженог акутног репраторног синдрома (енг. *severe acute respiratory syndrome CoV-2*; скр. *SARS CoV-2*). Епизоотиолошке карактеристике коронавирусних инфекција су последица јединствених карактеристика које могу да се сврстају у три основне епизоотиолошке детерминанте. Као прво, сам вирус има своје особине у смислу генетских карактеристика и одрживости у спољашњој средини. У односу на другу епизоотиолошку детерминанту односно макроорганизам, потребно је да се нагласи да се корона вируси, чешће у односу на остале фамилије вируса, у природи адаптирају на примарну врсту или чак на нову врсту животиња. Овај тзв „прескок“ врсте је пре свега условљен биологијом вируса који често мења антигени састав и тиме не само да избегава имунски одговор домаћина већ у природи проналази нове врсте за своје одржавање. Већ хиљадама година спољашња средина доприноси чињеници да су корона вируси пратиоци већег броја животињских врста пошто постоје одређене одлике спољашње средине (трећа епизоотиолошка детерминанта) као што је дељење исте еколошке нише од стране различитих врста животиња (и човека).

Кључне речи: епизоотиолошке детерминанте, корона вирус, зоонозе

УВОД

Нови корона вирус (назван SARS CoV-2), који је откривен у Вухану у Кини 2019. године, брзо се раширио на различите континенте и значајно утицао на животе појединаца, изразито оптеретивши здравствене системе земаља широм света. Упркос убрзаном развоју и општем просперитету, одједном смо постали сведоци чињенице да је модерна хумана популација чак рањивија и немоћна у погледу заштите од новог вируса. Дневни извештаји о милионима оболелих и хиљадама умрлих због обољења (COVID-19) и суочавање појединца и друштва са новим мерама које се успостављају на недељном нивоу, постали су свакодневница којој се не види крај. Упркос свим предузетим мерама и масовној вакцинацији, контрола ове вирусне болести ће захтевати проналажење правог узрока који је довео до пандемије SARS CoV-2 и преиспитивање основних поставки везаних за потенцијал CoVs. Стога је тренутна пандемија истовремено и могућност и изазов да се осврнемо уназад и као појединци и као друштво и да постанемо свесни значаја коју корона вирусне инфекције имају код животиња. Епизоотиолошке карактеристике свих заразних болести животиња (и људи), па и оних које су изазване корона вирусима, посматрају се кроз трокраку призму на чијим страницама се налазе тзв. епизоотиолошке детерминанте: узрочни фактор (микроорганизам), пријемчива врста и спољашња средина (Слика 1). Индивидуална (нова) болест се дешава када је баланс у епизоотиолошком троуглу између узрочног фактора, пријемчиве врсте и спољашње средине идеалан.



Слика 1 Епизоотиолошке детерминанте

Узимајући у обзир ову основу, може се рећи да је настанак заразних болести изазваних корона вирусима синергија елемената као што су а) вируленција,

трансмисија, физиологија и отпорност вируса б) пријемчивости и отпорности различитих врста животиња и ц) услова спољашње средине у којој се налазе прве две епизоотиолошке детерминанте. Фамилија корона вируса, састоји се из неколико стотина (преко 300) познатих и изолованих вируса (Fauquet и сар., 2005). Сматра се да се ради о филогенетски најстаријим вирусима с обзиром да у већини случајева у врстама у којима уобичајено изазивају инфекције, обољење најчешће протиче асимптоматски. Наиме, код вируса (микроорганизама) који су дуг временски период присутни у популацији пријемчиве врсте, долази до постизања баланса који подразумева адаптацију животињске врсте на вирус, са једне стране и слабљење вируленције вируса, са друге. Разлог за то је чисто биолошки: вирусу се не исплати да убије ”свог домаћина”, а са стране животињске врсте, преживљавају оне јединке (настављајући врсту) које су генетски отпорније на инфекцију датим вирусом.

Већина CoVs је специфична за врсту и не преноси се између различитих врста и на човека (Decaro и сар., 2020). За многе CoVs је утврђено да се шире веома брзо након увођења у пријемчиву популацију и да остају ендемске упркос покушајима да се вакцинацијом и другим мерама спречи њихово ширење. Сојеви анималних CoV су ретки и могу да узрокују изразите клиничке слике болести код људи након инфекције и да се брзо шире међу хуманом популацијом.

Од 2002. године, идентификована су три случаја нове CoV инфекције код људи, које су указале на потенцијалну опасност и изазвале релативно висок морталитет код инфицираних људи. Током 2002. године, вирусно обољење је први пут било откривено код људи са клиничким симптомима изразитог акутног респираторног синдрома (енг. *severe acute respiratory syndrome virus*; скр: *SARS*), а током 2012. године откривен је блискоисточни респираторни синдром (енг. *Middle East Respiratory Syndrome*; скр: *MERS*), док је 2019. године откривено ново SARS CoV-2 изазвано корона вирусно обољење (COVID-19). Током COVID-19 пандемије, утврђена је природна трансмисија SARS CoV-2 са инфицираних људи на псе, мачке, куне, творове, ракуне, тигрове, лавове и гориле, а експерименти су показали пријемчивост многих врста животиња за SARS CoV-2, као и да постоји опасност да неке врсте животиња могу да постану резервоар за SARS CoV-2 вирус, што даље може да компликује контролу ширења болести. Због тога што је SARS CoV-2 инфекција нарочито опасна и многе варијанте SARS CoV-2 вируса су већ утврђене код људи и куна током 2020. године, хитне мере су предузете у неколико земаља да се спречи трансмисија на људе, а у многим земљама је забрањено узгајање куна (OIE, 2020).

Пре 2002. године, када се догодило прво избијање SARS CoV, изучавање хуманог CoV није било претерано заступљено, с обзиром да код инфицираних људи овај вирус није изазивао значајне компликације. Познато је да хумани алфакорона вирус HCoV-229E потиче од слепих мишева и утврђен је код алпака пре трансмисије на људе. HCoV-OC43 се шири са глодара на говеда и пренесен је на људе око 1890. године и од тада циркулише међу хуманом популацијом (Vijgen и сар., 2005; Jevšnik Virant и сар., 2021). Након прве SARS CoV епидемије, нови хумани алфавирус, HCoV-NL63, је утврђен код људи и пренешен је са људи на слепе

мишеве. Бета корона вирус HCoV-NKU1 је такође раширен са људи на глодаре. Сва четири ова хумана CoVs се појављују сезонски, посебно зими, и најчешће узрокују респираторне инфекције са благим симптомима код људи (Corman и сар., 2018). Идентификација различитих CoVs и SARS сличних корона вируса код слепих мишева и других дивљих животиња сугерише да су се неки CoVs, утврђени као хумани патогени, појавили због трансмисије између врста (Guan и сар., 2003). Ови налази наглашавају потенцијални ризик за здравље људи од стране корона вируса код дивљих животиња. Да би се предвидели ризици за трансмисију корона вируса између домаћина, адаптацију и избијање болести, треба дубље разумети резервоаре корона вируса, као што су слепи мишеви (Rihtarić и сар., 2010; Muth и сар., 2018).

У ветеринарској медицини, од значаја су корона вируси који изазивају обољења мачака (и сродних врста, на пример цибетка), паса (и сродних врста, на пример ракуноликог пса), свиња, говеда, коња, мајмуна (*Rhesus macaques*) као и већег броја малих сисара (ласице, феретке), глодара (пацова, мишева, замораца слепих мишева и кунића) и птица (Siddell и сар., 1983).

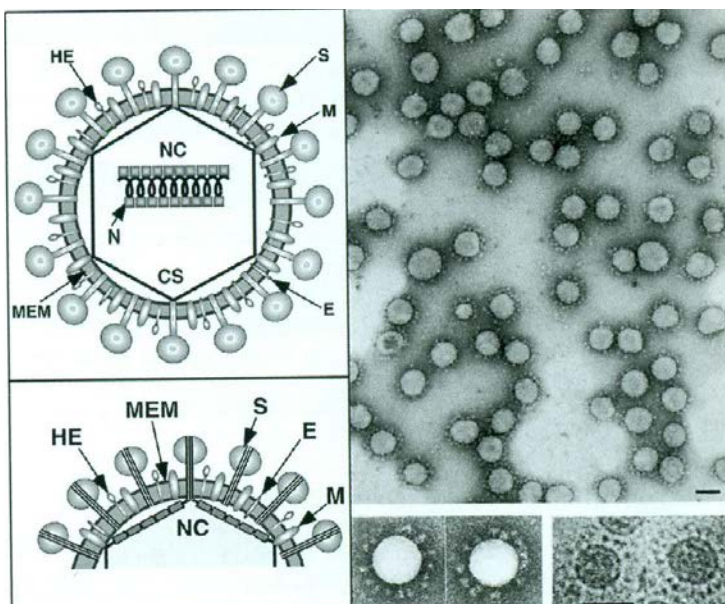
Прва епизоотиолошка детерминанта – корона вирус

У реду *Nidovirales*, налази се између осталих и фамилија *Coronaviridae* у коју спадају родови *Coronavirus* и *Torovirus*. CoVs је генетски разноврсна група вируса која се појављује код различитих врста животиња и људи. Сви CoVs припадају фамилији *Coronaviridae*, која се састоји од четири рода названих *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* (Слика 6), и унутар које је сваки род CoVs даље класификован у подрод.

Ради се о фамилији са великим бројем вируса, изазивача заразних болести сисара и птица уз наглашене варијације у клиничким симптомима од стране респираторног, репродуктивног, интестиналног, уринарног тракта као и поремећаја нервног система, оштећења јетре, промена у зглобовима и другим системима, органима и ткивима. Ради се о РНК вирусима, који поседују омотач из кога у простор штрче шилци тзв. пепломере. Корона вируси су релативно адаптирани на врсту у којој изазивају пре свега асимптоматске инфекције.

У спољашњој средини, корона вируси се лако могу да инактивишу растварачима масти, формалином, хипохлоритом, β-пропиолактоном. Температура од 56°C, инактивише их за један сат. Релативно су стабилни у киселој средини (pH 3.0, 20 до 22°C, данима) а на температури од -70 или – 80°C или лиофилизован на +4°C, задрже инфективност годинама. У влажној атмосфери задрже инфективност до два дана, а осушени бивају инактивисани за мање од 24 часа. На ниским температурама (-10°C), задрже инфективност неколико месеци. Од значаја је да неки корона вируси (ентерални) могу да остану инфективни и после проласка кроз киселу средину желуца. Нарочито се то односи на коронавирусе који изазивају ентеритисе код младих животиња које сисају и код којих пуферске особине млека значајно повећавају рН вредност у желуцу. У угуинулим животињама, врло брзо губе инфективност.

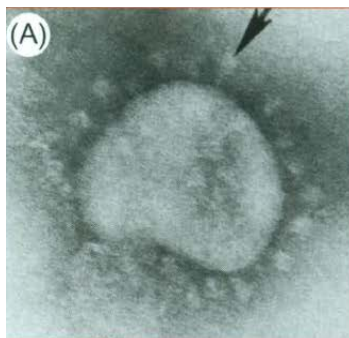
Епизоотиолошки значај појединих структура корона вируса (Слика 2), огледа се у чињеници да је спектар пријемчивих врста животиња, умногоме условљен протеином пепломера („S“ протеин шиљка) (Слика 3) (Sanchez и сар., 1999). Сегменти овог протеина условљавају везивање за рецепторе на ћелијама и спајање вируса са ћелијом које се у почетној фази инфекције, одиграва на плазма мембрани али и у оквиру ендозома пријемчиве ћелије (Најјегта и сар., 2003). На ћелијама као рецептори, налазе се молекули аминопептидазе-Н (ентерални вируси мачака, паса и свиња), АЦЕ (angiotensin-converting enzyme 2), адхезиони молекули ћелија, молекули сијалинске киселине и хепарин сулфат (Tresnan и сар., 1996).



Слика 2 Структура корона вируса. Горе лево: Схематски дијаграм вирусне структуре. Доле лево: пресек површине вируса. Горе десно: електронски снимак вирусних честица (вирус трансмисибилног гастроентеритиса свиња-ТГЕ) Бојење: уранил ацетатом или натријум фосфотунгстатом (доле лево са десне стране). Сасвим доле десно је визуелизација применом крио-електронске микроскопије, не обојеног ТГЕ вируса. Честице садрже унутрашње структуре вируса у омотачу као и наглашене пепломере. MEM: липидна мембрана, S: Протеин шиљка (пепломере, „Spike“), M: велики протеин мембране вируса, E: мали протеин мембране вируса, HE: хемаглутинин-естераза, N: нуклеокапсидни протеин, CS: омотач сржи вируса, NC: нуклеокапсид.

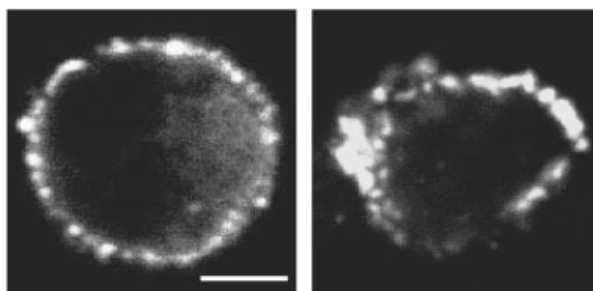
Репликација корона вируса је сложена. Вирусна РНК служи као информациона за синтезу РНК полимеразе која се користи за транскрипцију комплементарног РНК молекула (негативног поларитета). Следећа фаза је транскрипција овог молекула у

РНК позитивног поларитета али и већег броја малих информационих РНК молекула који условљавају транслацију и синтезу већег броја вирусних протеина.



Слика 3 Стрелица показује шиљак (пепломеру) која садржи „S“ протеин.

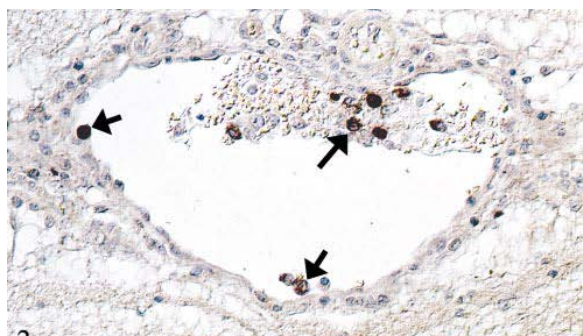
Синтеза, обрада, сазревање као и транспорт неколико гликопротеина вирусног омотача, показују необичне особине. На пример, М протеин омотача се искључиво усмерава ка цистернама ендоплазминог ретикулума који се налази пре Голџи мембрана. Као последица, вирус пупи само на тој локацији ћелије, а не из плазма мембрана. Уследи транспорт вирусних честица у везикуле плазма мембране после чега вирус излази из ћелије, механизмом егзоцитозе. Треба напоменути да у тој фази, поред великог броја честица вируса који напуштају ћелијску мембрану, значајан проценат зрелих вируса остаје везан за ћелију у којој је настао (Слика 4 и 5). Ово је од великог значаја у односу на удео имуно патогенетских механизмима у оштећењима ткива и органа (Dewerchin и сар., 2006).



Слика 4 Локализација вируса и вирусних протеина на површини ћелије (моноцита).

Приликом репликације корона вируса, дешавају се грешке полимеразе током транскрипције и акумулација тачкастих мутација генетског материјала вируса (генетски „дрифт“). Исто тако, дешавају се и честе рекомбинације између генетских материјала различитих, а истовремено и блиских корона вируса (Најјета и сар., 2003). Ови механизми могу да буду од великог значаја за разумевање постојања и

стварања нових генерација генетски различитих корона вируса који се срећу у природи. Свакако да се на тај начин омогућава стални потенцијални извор нових вируса са новим фенотипским карактеристикама, укључујући и могућност заражавања нових врста животиња и мењање тропизма и вируленције корона вируса (Dong и сар., 2007).



Слика 5 Вена (лептоменингс). Корона вирусни антиген у моноцитима, у васкуларном лумену као и везани за ендотелне ћелије (стрелице).

Друга епизоотиолошка детерминанта – пријемчива врста

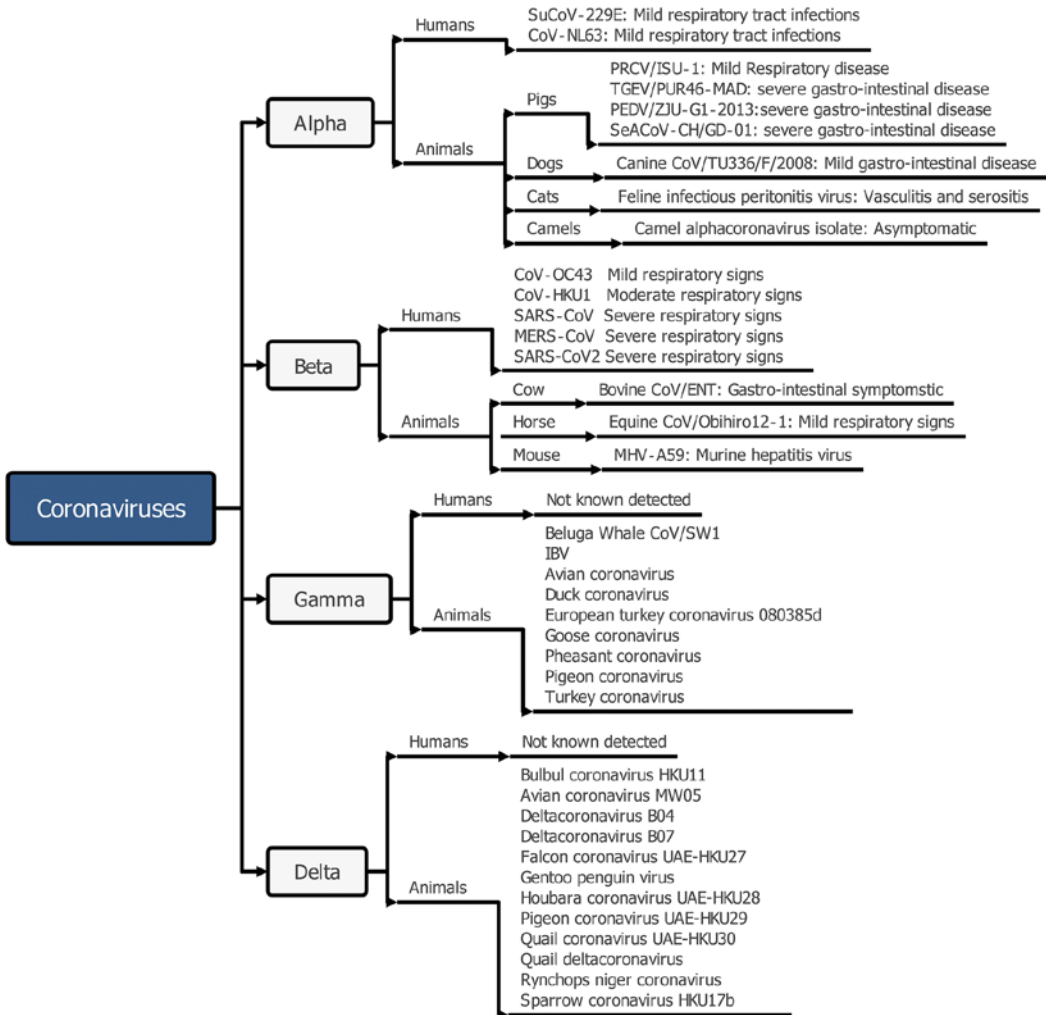
Велики број животињских врста може да оболи од коронавируса који је специфичан за ту врсту животиња коронавируса али су могуће и инфекције и коронавирусима који су специфични тј. адаптирани на другу врсту. На слици 6 (Fehr and Perlman, 2015), наведени су родови корона вируса код људи и животиња. Наведени су и одабрани елементи који се односе на прве две епизоотиолошке детерминанте корона вирусних инфекција различитих врста животиња.

Епизоотиолошке карактеристике коронавирусних инфекција свиња

Трансмисибилни гастроентеритис свиња (ТГЕ) је веома контагиозан вирус, а пријемчиви су и пси и мачке. Услед мале густине популација, дивље свиње не представљају значајан резервоар вируса у природи. Вирус, изазивач ТГЕ, антигено је веома сличан коронавирусима паса, мачака и људи па се сматра да постоји потенцијал унакрсног имунитета. Вирус је изолован из мишева на фарми током епизоотије као и из птица (чворак). Код прасади, довољан је унос 10-100 вирусних честица да се изазове клинички манифесно обољење. Ова количина је код одраслих свиња 10.000 пута већа.

неколико недеља, епизоотија обухвати све животиње које постају имуне. Међутим, у таквим запатима поједине свиње остају клицоноше.

Постоји и други епизоотиолошки сценарио који је карактеристичан за велике фарме на којима се у складу са технологијом узгоја, увек налази одређена популација пријемчивих прасади.



Слика 6 Корона вируси код људи и животиња

Вирус се уноси на фарму путем клицоноша или механичким векторима (контаминирана опрема, нечистоћа). У незараженој фарми, епизоотија настаје нагло, оболе све категорије свиња, са високим степеном морталитета. У року од У том случају, налази се низак степен морталитета, блажи симптоми који се најчешће уочавају код прасади непосредно после залучивања, а као последица слабљења заштитног ефекта матерналног имунитета (нарочито ефекта ИгА из млека).

Највећа опасност од трансмисије вируса је премештање свиња у оквиру фарме. Протрахирано преношење вируса на фарми, егзогене ре-инфекције као и стално лучење вируса од стране клицоноша указују на то да се свака серопозитивна животиња мора да сматра потенцијалним извором заразе.

Ток епизоотије, територијална дистрибуција као и клиничка слика код свиња, зависе од карактеристика вируса. У почетку, висок степен вируленције и контагиозности доведу до брзог ширења заразе. Касније, после неколико месеци, уочава се слабљење епизоотије (и вируленције вируса) и током периода од неколико година, нема појава обољења чак и када су велике популације свиња потпуно пријемчиве. Сматра се да је промена у вируленцији последица присуства имунитета „стада“. Необично је то што се промена у вируленцији (слабљење) одржава у дужем периоду времена тј. годинама. Ипак, као последица изненадне промене у вируленцији, дешавају се нове епизоотије ТГЕ (Yanga и сар., 1995).

Трансмисија вируса је феко-орална, а вирус у пријемчиву животињу улази ингестијом контаминираним материјалом (Herrewegh и сар., 1995). Инфекција може да се шири и аерогено. Вирус се у фецесу налази већ 24 сата после инфицирања, а највеће концентрације су у периоду од другог до 5. дана када се у једном граму фецеса налази 10^7 инфективних вирусних честица. Код одраслих свиња, лучење је интермитентно и то током епизода дијареје. Међутим, и када изостају симптоми код свиња на фарми, у фецесу одраслих свиња се налази довољно вируса за брзо ширење заразе на фарми.

Постоји неколико разлога за већу пријемчивост сасвим младих прасади: 1. слабија киселост желуца у том узрасту, а као последица пуферског деловања млека, 2. спорије занављање ентероцита из базе интестиналних ресица (вила), 3. неонатални имунски систем није у потпуности развијен и 4. неонатални прасићи су посебно осетљиви на дехидратацију и губитак електролита.

Најоштрије изражени симптоми се налазе код врло младих животиња (повраћање, профузни воденести пролив жуте боје, брз губитак тежине и дехидратација). Најчешће сви прасићи на фарми бивају инфицирани и угину у року од неколико дана. Животиње старије од 2-3 недеље ретко када угињавају. Нешто старије свиње у тову показују знаке пролазне воденасте дијареје; повраћање се ретко налази. Код одраслих свиња, обољење пролази асимптоматски али су забележене и епизоотије са високим морталитетом при чему су преовладавали клинички симптоми у виду анорексије, пирексије, повраћања, дијареје и агалакције.

У неким регионима света (Европа) вирулентни сојеви коронавируса свиња изазивача ТГЕ, замењују се са епизоотским респираторним коронавирусом свиња. Овај, респираторни вирус је генетска варијанта ТГЕ вируса са мањом или већом делецијом у протеину пепломера (С протеин). Овај вирус изазива снажан имунски одговор и против ТГЕ вируса.

Инфекција хемаглутинајућим корона вирусом енцефаломијелитиса свиња код одраслих животиња је инапаратна. Вирус се шири аеросолима, а респираторни тракт представља место примарног умножавања вируса. Код прасади млађих од 3 недеље, налази се слабљење и повраћање. Налазе се и неуролошке сметње (опистотонус, седећи став, парализа, конвулзије).

Вирус епизоотске дијареје свиња изазива сличне симптоме као и ТГЕ али је овај узрочник у већем броју случајева мање контагиозан.

Сматра се да ТГЕ вирус свиња потиче из генетски сродног псећег корона вируса (ССоV) и од мање вирулентне верзије респираторног корона вируса свиња (PRCV), који је раширен на фармама свиња где узрокује само благе респираторне инфекције (Saif и сар., 2019). Вирусни епидемични пролив свиња (енг. *porcine epidemic diarrhea virus*; скр. *PED*) узрокује углавном висок морталитет међу прасадима на сиси и потиче од СоV слепог миша. Први случајеви угинућа и дијареје код прасади узрокованих са PED вирусом су откривени у Европи, а такође и у Словенији, између 2014. и 2015. године (Toplak и сар., 2015). Током наредне две године, *real-time* RT-PCR и секвенционирање је потврдило исти сој вируса на многим фармама свиња широм Словеније. Детерминација и филогенетско поређење целог генома словеначког соја PED вируса (SLO / JH-11/2015, KU297956) са сојевима у банци гена је показало високу сличност са PED сојевима из Француске, Немачке и Белгије и са ОН851 сојем, који је био први пут идентификован 2013. године у Сједињеним Америчким Државама (Toplak и сар., 2016) и касније у осталим деловима света (Wang и сар., 2019). Године 2012., нови *delta porcine CoV* (PDCV) је идентификован, који узрокује изразиту дијареју код прасади и изведен је из *avian deltacoronavirus* (Wille и сар., 2020).

Коронавирусне инфекције код мачака

Корона вирус код мачака може да изазове релативно благи ентеритис али и веома тешку инфекцију у виду перитонитиса, често са фаталним исходом (Pedersen, 1983). Сматра се да се перитонитис јавља као резултат мутација ентералног корона вируса, током природне инфекције при чему вирус мења тропизам ка макрофагима (Pedersen и сар., 1984). Серотип 2 корона вируса мачака поседује сегменте генома псећег корона вируса. Било који сој вируса може да изазове било коју форму обољења. У природи постоји велики број сојева корона вируса који изазивају ентералну форму или перитонитис, при чему њихова велика антигена (и генетска) сличност у великој мери спречава да се обаве прецизне епизоотиолошке студије о дистрибуцији ових инфекција код мачака (Најџета и сар., 2003).

Обољење се обично појављује код младих или веома старих мачака. Сасвим младе животиње су заштићене матерналним имунитетом али, после залучења, постају пријемчиве на ентерални корона вирус кога излучује мајка. Створивши сопствени имунски одговор, такви мачићи остају клицоноше. Код таквих животиња се у дужем периоду времена одржава баланс између вируса и имунских механизма. Међутим, у случају стреса или слабљења имунитета, вирус мутира при чему настају варијанте које имају тропизам за макрофаге и које доводе до развоја перитонитиса (Poland и сар., 1996).

Коронавирусне инфекције код паса

Обично се ради о благој инфекцији гастроинтестиналног тракта. Међутим, у новије време налазе се сојеви корона вируса паса који имају повећану вируленцију и изазивају мултисистемска обољења као што су поремећаји респираторног тракта и других органских система (пирексија, анорексија, дересија, дијареја, леукопенија и

нервни поремећаји). Пријемчиви су и дивљи каниди (којот), мачке и ракунски пси (Helfer-Baker и сар., 1980). Корона вируси који генетски подсећају на корона вирусе говеда, изоловани су из паса у Европи и Северној Америци. Пси могу да се инфицирају вирусом узрочником ТГЕ.

Трансмисија вируса је феко-орална. Вирус пасира желудац захваљујући отпорности на киселу средину.

Оболели пси луче вирус у периоду од 6. до 9. дана. Међутим, овај период код неких паса може да буде и дужи. Трансмисија у великој мери зависи од густине популације паса. Уочено је да су у популацији паса који се држе појединачно (кућни пси), 20% њих серопозитивно. Овај проценат је 80% код паса који се налазе у одгајивачницама (Herrewegh и сар., 1995).

Коронавирусне инфекције код мишева

Хепатитис мишева изазива коронавирус који има тропизам за већи број ткива. Лепеза тропизма почиње са интестиналним трактом, а завршава са респираторним. Између ова два екстрема, вирус може да има тропизам за васкуларни ендотел, лимфна ткива, хемопоезиски систем, јетру и централни нервни систем. Међутим, сви се ови вируси умножавају у ткиву јетре.

Коронавирус мишева је веома контагиозан, а нарочито су осетљиве младе животиње. Код одраслих, обољење пролази асимптоматски. Када прође епизоотија, као резултат матерналног имунитета, обољење се у клиничкој форми више не налази. Политропни сојеви вируса су мање контагиозни.

Код коронавируса мишева уочавају се перзистентне инфекције у популацији и то као последица сталне еволуције вируса (мутирања) који непрестано инфицира већ преболеле мишеве. На тај се начин вирус непрестано одржава у популацији.

Коронавирус може да изазове и сијалодакриоаденитис код мишева. Ради се о већем броју сојева вируса пацова. У популацији пацова, овај је вирус веома контагиозан и поседује тропизам за носни респираторни епител. Одатле се шири на плувачне жлезде и плућа. Најизраженији симптоми се налазе код младих животиња.

Коронавирусна инфекција говеда

Бовини корона вирус (BCoV) изазива пролив код телади, зимску дизентерију (крвави пролив) одраслих животиња и респираторне сметње у ком случају доприноси мултифакторијалној етиологији „транспортне грознице“. Вирус је генетски и антигено близак корона вирусу људи (HCoV-OC43), а може да оболи и већи број животиња (пси и ћурке). Изолован је и из већег броја дивљих животиња (камиле, жирафе, итд).

Најчешће оболе телад млађа од 3 недеље, а после смањења концентрације матерналних антитела. Могу да оболе и животиње и до 3 месеца старости. Честе су мешане инфекције (ротавирус, торовирус, криптоспоридија, *E. coli*), а по правилу сезонског су карактера. Наиме, током зиме већа је концентрација вируса у спољашњој средини (дуже преживљавање). Што се тиче „зимске“ дизентерије, само име каже када се јавља, а вирус у природи може да циркулише у већем броју врста

преживара (јелен, карибу итд). Респираторно обољење јунади уочава се у старости 2 до 6 месеци. После ентералне форме обољења, вирус у дужем периоду времена остаје у горњим сегментима респираторног тракта, лучећи се у спољашњу средину. На тај начин се инфекција одржава на фарми. Исто тако, нове варијанте вируса могу бити унесене путем клицоноше, из другог запата.

Од значаја је чињеница да телад односно јунад која на фарму за тов, стигну са већим концентрацијама специфичних анти-коронавирус антитела, имају слабије изражене симптоме, а и период клицоноштва је краћи.

Унутар *Betacoronavirus* рода, BCoVс дели глобални нуклеотидни идентитет од 96% са хуманим коронавирусом HCoV-OC43 (Jevšnik Virant и сар., 2021). Vijgen и сарадници су показали, користећи молекуларне клонске анализе, да HCoV-OC43 има зооотско порекло и да је пренесен са говеда на људе око 1890. године (Vijgen и сар., 2005). CoVs су једнствени међу РНК вирусима, због њиховог механизма репликације и трансмисије и стога се CoVs карактеришу високим еволутивним потенцијалном, адаптацијом и ”прескакањем” између врста (Woo и сар., 2009).

Коронавирусне инфекције птица

Корона вируси птица су једни од првих изолованих вируса из ове фамилије. Инфективни бронхитис је једно од најзначајнијих обољења у живинарству, а до сада је изолован већи број серотипова (преко 10). Једини резервоари у природи су кокошке. Клиничка слика зависи од већег броја фактора и то: старости птице, генетике јата и имунског статуса, начина заражавања и нутритивних фактора (нарочито присуства калцијума у храни), вируленције соја вируса као и од присуства стреса (хладноћа) и других микроорганизама (Poland и сар., 1996). Обољење може на фарми да се појави експлозивно, када у неколико дана оболе све птице. Морталитет може да буде и до 75% (најчешће од 25-30%).

Већи морталитет се налази код бројлера, као резултат секундарних бактеријских инфекција. Код носиља, налазе се симптоми оштећења репродуктивног тракта али и системски поремећаји здравља.

После пребољења, птице су клицоноше и више од 100 дана. Вирус може да се изолује из цекума чак и када га нема у респираторном тракту.

Зараза се шири капљично при чему су улазна врата респираторни тракт као и ингестијом контаминираног материјала (фецесом). На фарму се вирус може да унесе и секундарним изворима заразе (људи, опрема, храниво). Присутне су три форме обољења: респираторна, репродуктивна и нефритис. У спољашњој средини, вирус изазивач инфективног бронхитиса перади може да преживи неколико дана, а у хладним периодима године, и неколико недеља. Интересантна је чињеница да се епизоотије могу да догоде и у вакцинисаним јатима у случају да ослаби имунитет или када се појави нови сероваријетет вируса.

Турке могу да оболе од коронавируса ћурака у ком случају се најчешће јављају симптоми као последица ентеритиса. Постоји само један серотип овог вируса код кога се протеин пепломера („С“) упркос великој сличности у генетском материјалу

(90%), значајно разликује од оног код узрочника инфективног бронхитиса кокошака. Установљено је да говеђи коронавирус може да инфицира младе ћуриће. Могу да оболе птице свих старости али су симптоми најизраженији код младих категорија (првих неколико недеља живота). Симптоми могу да буду оштрији у случају мешаних инфекција.

SARS CoV-2 пандемија и тешкоће у контроли инфекције

Како је до сада познато, SARS CoV-2 вирус се брже и ефикасније преноси путем ваздуха у односу на вирус инфлуенце и већину других респираторних патогена, а и неколико дана може презистирати на контаминираној површини. Међутим, нису још увек у потпуности јасни сви путеви којима се овај вирус шири и разлози због којих постоје разлике у имунском одговору инфицираних јединки. Треба имати на уму да је тренутна пандемија избила у модерно доба, када постоји слободна размена различитих добара између земаља и континената и када смо ми директно или индиректно повезани, на дневном нивоу, са људима и добрима из различитих делова света. Нису само инфицирани људи са клиничким симптомима значајни у ширењу и контроли SARS CoV-2 вирусне инфекције, јер недетектоване инфекције, које могу да се детектују само масовним тестирањем, имају кључну улогу. У већини таквих случајева, имунски систем се успешно бори са SARS CoV-2 вирусом и инфициране особе не показују клиничке знаке болести, а и добијају најмање током неколико месеци природну заштиту од реинфекције. Клинички недетектовани носачи SARS CoV-2 вируса ће стога наставити да буду значајан извор инфекције у будућности, а што ће се веома тешко држати под контролом. Сличан проблем је уочен као главна препрека при контроли избијања свих CoVs инфекција детектованих и код животиња.

ЗАКЉУЧАК

Филогенетски, сматра се да су корона вируси, најстарији. То значи да је током развоја животињских врста било довољно времена да се вируси из ове фамилије не само адаптирају на поједине врсте, не изазивајући значајне клиничке симптоме уз дуготрајно клицоноштво, већ да због карактеристика свог генетског материјала стекну и значајан потенцијал „прескакања“ са једне врсте животиња на другу (и човека). Да би се разумели сви аспекти пандемије SARS CoV-2 неопходно је познавање епизоотиолошких карактеристика корона вирусних инфекција у животињском царству. Само на тај начин могу правилно да се тумаче различити сценарији панзоотија/пандемија које изазивају корона вируси. Истовремено, само познавањем епизоотиолошких детерминанти могу да се одреде ефикасне мере за контролу и сузбијање корона вирусних инфекција не само код животиња већ и код људи.

Захвалница

Финансијски, рад је остварен захваљујући подршци Министарства науке и технолошког развоја, Р. Србије, пројекат TP31015 и Slovenian Research Agency (Research Programme P4-0092).

Изјава о сукобу интереса: Аутори изјављују да не постоји сукоб интереса.

ЛИТЕРАТУРА

- Carmichael L. E., Binn L. N. (1981): New enteric viruses in dog. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 4:1-37.
- Corman V. M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C. (2018): Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.*, 100:163-188.
- Decaro N., Lorusso A. (2020): Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microb.*, 244:108693.
- Dewerchin H. L., Cornelissen E., Nauwynck H. J. (2006) Feline infectious peritonitis virus-infected monocytes internalize viral membrane-bound proteins upon antibody addition. *J. Gen. Virol.*, 87(6): 1685-1690.
- Dong B. Q., Liu W., Fan X. H., Vijaykrishna D., Tang X. C., Gao F., Li L. F., Li G. J., Zhang J. X., Yang L. Q., Poon L. L. M., Zhang S. Y., Peiris J. S. M., Smith G. J. D., Chen H., Guan Y. (2007): Detection of a Novel and Highly Divergent Coronavirus from Asian Leopard Cats and Chinese Ferret Badgers in Southern China. *J. Virol.*, 81(13):6920-6926.
- Fauquet C. M., Mayo M. A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L. A. (2005): Virus taxonomy: Eighth report of the international committee on taxonomy of viruses. Virology Division, 947.
- Fehr A. R., Perlman S. (2015): Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: Coronaviruses. Springer, 1-23.
- Guan Y., Zheng B. J., He Y. Q., Liu X. L., Zhuang Z. X., Cheung C. L., Lui S. W., Li P. H., Zhang L. J., Guan Y. J., Butt K. L., Wong K. L., Chan K. W., Lim W., Shortridge K. F., Yuen K. Y., Peiris J. S., Poon L. L. (2003): Isolation and characterization of viruses related to SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, 302:276-278.
- Hajjema B. J., Volders H., Rottier P. J. M. (2003): Switching Species Tropism: an Effective Way To Manipulate the Feline Coronavirus Genome. *J. Virol.*, 77(8):4528-4538.
-

- Helfer-Baker C., Evermann J. F., McKeirnan A. J., Slack R. L., Miller C. W., Morrison W. B., (1980): Serological studies on the incidence of canine enteritis viruses. *Canine Pract.*, 7:37-42.
- Herrewegh A. A., de Groot R. J., Cepica A., Egberink H. F., Horzinek M. C., Rottier P. J. (1995): Detection of Feline Corona virus RNA in Feces, Tissues, and Body Fluids of Naturally Infected Cats by Reverse Transcriptase PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 33(3):684-689.
- Jevšnik Virant M., Černe D., Petrovec M., Paller T., Toplak I. (2021): Genetic Characterisation and Comparison of Three Human Coronaviruses (HKU1, OC43, 229E) from Patients and Bovine Coronavirus (BCoV) from Cattle with Respiratory Disease in Slovenia. *Viruses*, 13:676.
- Muth D., Corman V. M., Roth H., Binger T., Dijkman R., Gottula L. T., Gloza-Rausch F., Balbioni A., Battilani M., Rihtarič D., Toplak I., Ameneiros R. S., Pfeifer A., Thiel V., Drexler J. F., Muller M. A., Drosten C (2018): Attenuation of replication by a 29-nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to human transmission. *Sci Rep.*, 8:15177.
- OIE. (2020): Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with SARS-CoV-2, version 1.2, 16 November.
- Pedersen N. C. (1983): Feline infectious peritonitis and feline enteric corona virus infections. Part I: Feline enteric corona virus. *Feline Pract.* 13(4):13-19.
- Pedersen N. C., Evermann J. F., McKeirnan A. J., Ott R. L. (1984): Pathogenicity studies of feline coronavirus isolates 79-1146 and 79-1683. *Am. J. Vet. Res.*, 45(12):2580-2585.
- Poland A. M., Vennema H., Foley J. E., Pedersen N. C. (1996): Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immuno compromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J. Clin. Microbiol.*, 34(12): 3180-3184.
- Rihtarič D., Hostnik P., Steyer A., Grom J. Toplak, I (2010): Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. *Arch Virol.*, 155:507-514.
- Saif L. J., Wang Q., Vlasava A. N., Jung V., Xiao S. (2019): Coronaviruses. In: Diseases of swine. Zimmerman J. J., Karriker L. A., Ramirez A., Schwartz K. J., Stevenson G. W., Zhang J. Wiley-Blackwell: 488-523.
- Sanchez C. M., Izeta A., Sanchez-Morgado J. M., Alonso S., Sola I., Balasch M., Planaduran J., Enjuanes L. (1999): Targeted Recombination Demonstrates that the Spike
-

- Gene of Transmissible Gastroenteritis Corona virus Is a determinant of Its Enteric Tropism and Virulence. *J. Virol.*, 73(9):7607-7618.
- Siddell S., Wege H., Meulen V. T. (1983): The biology of corona viruses. *J. Gen. Virol.*, 64(4):761-776.
- Toplak I., Ipavec M., Kuhar U., Kušar D., Papić B., Koren S., Toplak N. (2016): Complete genome sequence of the porcine epidemic diarrhea virus strain SLO/JH-11/2015. *Genome announcements*, 4:e01725-15.
- Toplak I., Štukelj M. (2015): Prvi dokaz virusa PED v Sloveniji. *Vestnik Veterinarske zbornice Slovenije*, 10:55-56.
- Tresnan D. B., Lewis R., Holmes K. V. (1996): Feline Aminopeptidase N Serves as a Receptor for Feline, Canine, Porcine, and Human Corona viruses in Serogroup I. *J. Virol.*, 70(12):8669-8674.
- Vijgen L., Keyaerts E., Moes E., Thoelen I., Wollants E., Lemey P., Vandamme A. M., Van Ranst M. (2005): Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *Journal of Virology*, 79:1595-1604.
- Wang Q., Vlasova A. N., Kenney S. P., Sai L. J. (2019): Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs. *Current Opinion in Virology*, 34:39-49.
- Wille M., Holmes E. C. (2020): Wild birds as reservoirs for diverse and abundant gamma- and deltacoronaviruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(5):631-644.
- Woo P. C., Lau S. K., Huang Y., Yuen K. Y. (2009): Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, 234:1117-1127.
- Yanga S. T., Gardnen I. A., Hurd H. S., Eemisse K. A., Willeberg P. (1995) Management and demographic factors associated with seropositivity to transmissible gastroenteritis virus in US swine herds, 1989-1990. *Preventive veterinary medicine* 24(3):213-228.

Рад примљен: 19.07.2021.

Рад прихваћен: 17.11.2021.
