

**МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ,
АКТУАЛЬНЫХ В ПЕРВОЙ ЧЕТВЕРТИ XXI ВЕКА: ОТ ПЕРВИЧНЫХ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР ДО ОРГАНОИДОВ**

Кузнецова Т. А. ¹,

Михалко А. А. ^{1,2},

Щелканов Е. М. ³,

Крыжановский С. П. ⁴,

Щелканов М. Ю. ^{1,2}

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия.

² Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия.

³ Государственный университет просвещения, Московская область, Мытищи, Россия.

⁴ Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия.

**MODELING RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS ACTUAL IN THE
FIRST QUARTER OF THE XXI CENTURY: FROM PRIMARY
EPITHELIAL CULTURES TO ORGANOIDS**

Kuznetsova T. A. ^a,

Mikhalko A. A. ^{a, b},

Shchelkanov E. M. ^c,

Kryzhanovsky S. P. ^d,

Shchelkanov M. Yu. ^{a, b}

^a G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation.

^b Far Eastern Federal University, School of Medicine and Life Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

^c State University of Education, Moscow region, Mytishchi, Russian Federation.

^d Medical Association of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

Резюме

Респираторные вирусные инфекции являются серьезной проблемой для здравоохранения, вызывая высокую заболеваемость и смертность, а также значительные социально-экономические потери. Это обуславливает необходимость проведения исследований по изучению иммунопатогенеза респираторных вирусных инфекций, разработке эффективных вакцин и противовирусных препаратов, а также мероприятий по мониторингу вирусных инфекций.

Цель обзора – проанализировать современные методы моделирования респираторных вирусных инфекций *ex vivo*.

Материал и методы. Проанализированы современные данные по разработке и применению моделей на основе первичных эпителиальных клеток (ПЭКК) из различных анатомических участков респираторного тракта человека (РТ) и 3D-клеточных культур. В обзор включено 157 публикаций. Поиск проводили по основным базам данных (Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar и РИНЦ до января 2025 г.) с использованием ключевых слов: респираторные вирусы; первичные эпителиальные культуры; органоиды; иммунопатогенез; тропизм; клеточные рецепторы; цитокины.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ показал, что модели на основе ПЭКК широко применяются в вирусологических исследованиях респираторных вирусных инфекций, однако это сопряжено с рядом недостатков. Более совершенными являются 3D-модели РТ (органоиды или мини-органы, сфероиды, «органы на чипе»), позволяющие не только воспроизводить инфекционные процессы, но исследовать иммунопатогенез с учетом иммунометаболического и иммуноневрологического статуса. С применением ПЭКК и 3D-моделей РТ исследованы такие свойства ряда респираторных вирусов, актуальных в первой четверти XXI века (гриппа и парагриппа, пневмовирусов, коронавирусов, риновирусов, бокавирусов, аденовирусов), как тропизм к тканям, рецепторные взаимодействия и врожденный иммунный ответ. В обзоре также представлены сведения о

Russian Journal of Infection and Immunity

перспективных моделях респираторных вирусных инфекций, воспроизводящих ключевые аспекты физиологии респираторного тракта

Заключение. Основной биотехнологической целью вирусологических исследований, касающихся респираторных вирусных инфекций, является создание многопараметрической, воспроизводимой и экономичной системы моделирования РТ, имитирующей его морфологическую и функциональную структуру.

Ключевые слова: респираторные вирусы; первичные эпителиальные культуры; органоиды; иммунопатогенез; тропизм; клеточные рецепторы; цитокины.

Abstract

Respiratory viral infections pose a serious public health issue resulting in high morbidity and mortality, as well as profound socioeconomic losses. Therefore, it accounts for a need to research respiratory viral infections immunopathogenesis, development of effective vaccines and antiviral drugs, as well as measures to monitor viral infections.

The aim of the review is to analyze current methods for modeling respiratory viral infections *ex vivo*.

Material and methods. There were analyzed current data regarding development and application of models based on primary epithelial cells (PECC) derived from various anatomical sites of the human respiratory tract (RT) and 3D cell cultures. For this, there were assessed 157 publications retrieved from the main databases (Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar and RSCI until January 2025) by querying the keywords: respiratory viruses; primary airway epithelium cultures; organoids; immunopathogenesis; tropism; cellular receptors; cytokines.

Results and Discussion. The analysis showed that models based on PECC are widely used in virological studies of respiratory viral infections, which, however, is coupled to certain disadvantages. More advanced are RT 3D models (organoids or mini-organs, spheroids, "organs on a chip"), which allow not only to reproduce infectious processes, but also to study immunopathogenesis taking into account the immunometabolic and immunoneurological status. Using RT PECs and 3D models, the properties of a number of respiratory viruses actual in the first quarter of the XXI century (influenza and parainfluenza, pneumoviruses, coronaviruses, rhinoviruses, bocaviruses, adenoviruses) such as tissue tropism, receptor interactions and innate immune response were assessed. Moreover, we also present information on promising models for respiratory viral infections that reproduce essential aspects of RT physiology.

Conclusion. The primary biotechnological aim for virological studies of respiratory viral infections is to generate a multiparameter, reproducible and cost-

effective RT modeling system that imitates its morphological and functional structure.

Keywords: respiratory viruses; primary airway epithelium cultures; organoids; immunopathogenesis; tropism; cellular receptors; cytokines.

1 Введение

Вся новейшая история ¹ человечества прошла под знаком интенсивной урбанизации, заметно ускорившейся в начале XXI века. Резкое повышение плотности населения, длительное нахождение в замкнутых помещениях и транспортных средствах, единые системы вентиляции воздуха и формирование в мегаполисах неблагоприятных мезоклиматических условий объективно способствуют распространению острых респираторных вирусных инфекции (ОРВИ), причиной возникновения которых могут быть более 200 известных, в настоящее время, возбудителей, обладающих выраженным тропизмом к эпителиальным клеткам слизистой оболочки респираторного тракта ² (РТ) [27, 47, 54, 102]. Возбудители ОРВИ являются серьёзной проблемой для здравоохранения, вызывая высокую заболеваемость и смертность, а также значительные социально-экономические потери. В Российской Федерации ОРВИ ежегодно регистрируют более, чем у 30 млн. человек [12, 23].

В XXI веке человечество уже столкнулось с двумя масштабными пандемиями, вызванными вирусами гриппа А (IAV – Influenza A virus) (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) субтипа H1N1 pdm09 [17, 52] и тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute-respiratory coronavirus 2) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [38, 26]. Пандемия COVID-19, этиологически связанного с SARS-CoV-2, стала самой продолжительной документированной пандемией ОРВИ в истории человечества (1150 сут.: 11.03.2020–05.05.2023). Сохранять высокую степень настороженности следует по отношению и к другим бетакоронавирусам человека, имеющим высокий эпидемический потенциал: тяжёлого острого респираторного синдрома 1-го

¹ Новейшая история – период Всемирной истории с 1918 г. по настоящее время.

² В 1955 г. С.Н. Andrewes предложил термин «миксовирусы», этимологически восходящий к древнегреческому μύξα (слизь). Сегодня эта группа вирусов рассматривается как внетаксономическая и устаревшая, разделившись на несколько семейств: Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Coronaviridae, Pneumoviridae, Picornaviridae (см. подробности в [54, 102]).

28 типа (SARS-CoV-2 – Severe acute-respiratory coronavirus 2) (Nidovirales:
29 Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [48] и Ближневосточного
30 респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome
31 coronavirus) (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод
32 *Merbecovirus*) [39, 40]. Помимо IAV и SARS-CoV-2, превратившихся в
33 постпандемический период в сезонные элементы подъёма заболеваемости,
34 наиболее распространенными возбудителями ОРВИ у человека являются
35 вирус гриппа В (IBV – Influenza B virus) (Articulavirales: Orthomyxoviridae,
36 *Betainfluenzavirus*), парагриппа 1-го и 3-го типов (HPIV-1, HPIV-3 – Human
37 parainfluenza virus 1, 3) (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Respirovirus*),
38 парагриппа 2-го и 4-го типов (HPIV-2, HPIV-4 – Human parainfluenza virus 2, 4)
39 (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Orthorubulavirus*), метапневмовирус
40 человека (HMPV – Human metapneumovirus) (Mononegavirales: Pneumoviridae,
41 *Metapneumovirus*), респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV –
42 Human respiratory syncytial virus) (Mononegavirales: Pneumoviridae,
43 *Orthopneumovirus*), аденовирусы (HAdV – Human adenoviruses) (Rowavirales:
44 Adenoviridae, *Mastadenovirus*), бокавирусы человека 1-4-го типов
45 (HBoV 1, 2, 3, 4 – Human bocavirus 1, 2, 3, 4) (Piccovirales: Parvoviridae,
46 *Bocaparvovirus*), риновирусы человека (HRV-A, B, C – Human
47 rhinovirus A, B, C) (Picornavirales: Picornaviridae, *Enterovirus*) [10, 12, 23, 27, 47,
48 55].

49 Задачи обеспечения эпидемического благополучия диктуют
50 необходимость изучения иммунопатогенеза респираторных вирусных
51 инфекций, разработки эффективных вакцин и противовирусных препаратов (в
52 первую очередь – этиотропных), а также научно-обоснованных подходов к
53 совершенствованию мониторинга возбудителей ОРВИ. Одним из наиболее
54 перспективных направлений исследований в этой области является создание и
55 использование экспериментальных моделей, воспроизводящих ключевые
56 аспекты физиологии РТ *ex vivo*.

Цель обзора – проанализировать современные методы моделирования респираторных вирусных инфекций *ex vivo*.

Возбудители острых респираторных вирусных инфекций, наиболее актуальные для человечества в первой четверти XXI века.

Вirus гриппа или ортомиксовирусы (Articulavirales: Orthomyxoviridae) человека принадлежат трём видам: IAV, IBV и вирус гриппа С (ICV – Influenza C virus) (*Gammmainfluenzavirus*) (табл. 1), являясь причиной свыше 80 % всех ОРВИ в мире [12, 23], за исключением периода пандемии COVID-19 (2020-2023 гг.) [25, 59]. Уже в эпидсезоне 2023-2024 гг. удельный вес гриппа IAV / H3N2 от общего числа положительных случаев ОРВИ в Евразии составил 93,7 %, IBV – 5,7 % случаев [58].

IAV был впервые изолирован от свиней (*Sus scrofa*) известным американским вирусологом R. Shope в 1931 г. [134]. В последующих публикациях этого автора была сформулирована теория природной очаговости IAV в системе «вирус – лёгочные нематоды *Metastrongylus* spp. – дождевые черви *Lumbricus* spp.» (описание в современных терминах см. в [18, 45, 56]). IAV у людей был впервые выявлен в 1933 г. группой английских исследователей: С.Н. Andrewes, Р.Р. Laidlaw, W. Smith [62]. Вирioны ортомиксовирусов имеют округлую (80-120 нм) или бациллярную (100-120 × 200-250 нм) форму; геном включает 8 сегментов однонитевой РНК отрицательной полярности [27, 45, 47, 57]. С точки зрения разработки этиотропных противовирусных [11, 29] и вакцинных [6, 23] препаратов первостепенное значение имеют поверхностные белки IAV: гемагглютинин (НА – hemagglutinin), который содержит рецептор-связывающий сайт (РСС), взаимодействующий с сиалозидами (полисахаридами, терминированными остатком сиаловой кислоты) на поверхности клеток-мишеней; нейраминидаза (NA – neuraminidase) – фермент, катализирующий отщепление терминального остатка сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовой кислоты); М2, тетрамеры которого формируют ионные каналы, играющие важную роль при выходе

87 вирусного нуклеокапсида из цитоплазматической эндосомы на этапе
88 проникновения в клетку-мишень [53, 57]. На сегодняшний день известно 18
89 типов HA (H1, H2, ..., H18) и 11 типов NA (N1, N2, ..., N11), комбинации
90 которых определяет субтип IAV [27, 50, 147]. Например, пандемия
91 «испанского гриппа» (1918-1919 гг.) была вызвана IAV / H1N1; «азиатского
92 гриппа» (1957-1959 гг.) – IAV / H2N2; «гонконгского гриппа» (1968-1970 гг.)
93 – IAV / H3N2; «свиного гриппа» (2009-2010 гг.) – IAV / H1N1 [12, 23, 27, 47].
94 Эпидемически актуальными субтипами продолжают оставаться IAV / H3N2 и
95 H1N1 (при этом, IAV / H1N1 pdm09 продолжает циркулировать в качестве
96 рутинного компонента сезонного подъёма заболеваемости) [4]. В популяциях
97 летучих мышей Центральной Америки с помощью NGS-секвенирования
98 обнаружены субтипы H17N10 и H18N11, однако соответствующие штаммы до
99 сих пор не изолированы, что связано с уникальной структурой их РСС [51, 140,
100 151].

101 В настоящее время, надёжно установлено, что IAV имеет широкий
102 спектр хозяев среди позвоночных (Vertebrata) [9, 18, 27]. Его природным
103 резервуаром являются дикие птицы водно-околоводного экологического
104 комплекса, в первую очередь – гусеобразные (Anseriformes) и
105 ржанкообразные (Charadriiformes), среди которых, в подавляющем
106 большинстве случаев, циркулируют слабовирулентные варианты (LPAI – low
107 pathogenic avian influenza) [22, 27, 47]. При возникновении мутаций и
108 обогащении сайта протеолитического разрезания гемагглютинина
109 положительно-заряженными аминокислотами, IAV приобретает
110 высоковирулентный фенотип (HPAI – highly pathogenic avian influenza) [18, 21,
111 27, 42]. РСС вариантов IAV, адаптированных к птицам, имеет выраженную
112 аффинность по отношению к $\alpha 2'$ -3'-сиалозидам, в то время, как эпидемические
113 штаммы имеют специфичность к $\alpha 2'$ -6'-сиалозидам, содержащимся на
114 поверхности эпителиоцитов верхних отделов РТ человека. Ситуация
115 осложняется тем, что нижние отделы РТ человека содержат $\alpha 2'$ -3'-сиалозиды,
116 поэтому возрастание $\alpha 2'$ -3'-аффинности у клинических изолятов повышает

вероятность развития смертельно-опасных первичных вирусных пневмоний [13, 19].

IBV был открыт в 1940 г. Т. Francis Jr.: изолированный им штамм IBV/Lee/1940 [82] до сих пор является прототипным [18, 45]. Среди штаммов этого вируса, изолируемых в первой четверти XXI века, различают две группы: «Викторианскую» (IBV/Victoria/2/1987-подобные) и «Ямагатскую» (IBV/Yamagata/16/1988-подобные) [8, 12, 23, 27, 47]. IBV считается антропонозным, однако он был выделен от обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*) и оказался филогенетически чрезвычайно близок к человеческим штаммам, циркулировавшим в начале 1990-х гг. [119].

Первый штамм ICV был изолирован в 1947 г. американским вирусологом R.M. Taylor [138]. Этот вирус – в отличие от IAV и IBV – содержит единый (не разделяемый посттрансляционно на две субъединицы) поверхностный трансмембранный гемагглютинин-эстеразный фузионный белок (HEF – hemagglutinin-esterase fusion), который содержит РСС и удаляет один из остатков уксусной кислоты в молекуле диацетил-нейраминовой кислоты [57]. ICV может вызывать локальные вспышки в детских коллективах. Наиболее тяжело ОРВИ, связанная с этим вирусом, протекает у новорождённых [12, 23, 27, 47].

По-видимому, ICV является зооантропонозным вирусом, поскольку изолируется из трахеальных смывов домашних свиней (*S. scrofa*) без клинических проявлений заболевания (прототипный штамм ICV/pig/Beijing/32/1981), причём штаммы свиного происхождения близки, но не идентичны эпидемическим [87].

Коронавирусы (Nidovirales: Coronaviridae), известные с 1931 г., когда американские вирусологи A.F. Schalk и M.C. Hawn описали вирус инфекционного бронхита (IBV – Infectious bronchitis virus) кур (*Gammacoronavirus, Igacovirus*)³ [131], долгое время считались серьёзной

³ Здесь и далее для представителей семейства Coronaviridae таксономическое положение приводится в формате: род, подрод.

145 ветеринарной проблемой [54], но их эпидемический потенциал оставался
146 недооценённым вплоть до начала XXI века, когда эпидемия SARS-CoV
147 остановилась буквально в шаге от перерастания в пандемию [23, 48]. В
148 настоящее время, известны 7 коронавируса человека (табл. 1): 229E (HCoV-
149 229E – human coronavirus 229E) (*Alphacoronavirus, Duvinacovirus*) был впервые
150 описан D. Hamre и J.J. Procknow (1966); OC43 (HCoV-OC43 – human
151 coronavirus OC43) (*Betacoronavirus, Embecovirus*) – K. McIntosh, et al. (1967);
152 тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – severe acute
153 respiratory syndrome coronavirus) (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*) – Peiris J.S.M.,
154 et al. (2003); NL63 (HCoV-NL63 – human coronavirus NL63) (*Alphacoronavirus,*
155 *Setracovirus*) – R.A. Fouchier, et al. (2004); HKU1 (HCoV-HKU1 – human
156 coronavirus HKU1) (*Betacoronavirus, Embecovirus*) – P.C. Woo, et al. (2005);
157 Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle East
158 respiratory syndrome coronavirus) (*Betacoronavirus, Merbecovirus*) – A.M. Zaki,
159 et al. (2012); тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-
160 CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (*Betacoronavirus,*
161 *Sarbecovirus*) – F. Wu, et al. (2020) [1]. SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV
162 относятся к числу особо опасных [12]. Согласно релизу Международного
163 Комитета по таксономии вирусов (www.ictv.global) 2024 г. SARS-CoV и SARS-
164 CoV-2 предложено рассматривать как варианты одного и того же вируса.

165 Оболочечные вирусные частицы коронавирусов имеют округлую (120-
166 160 нм) плеоморфную форму. Булавовидные поверхностные пепломеры,
167 напоминающие зубцы короны (откуда происходит и название семейства)
168 длиной 10-25 нм, представляют собой тримеры спайкового гликопротеина S,
169 первая субъединица которого содержит РСС. Поверхностный гликопротеин
170 гемагглютинин-эстераза (HE) имеется лишь у некоторых бетакоронавирусов
171 (из поражающих человека – у HCoV-HKU1). Белок М является
172 трансмембранным с трёхзаходной $N_{\text{exo}}C_{\text{endo}}$ -топологией. Пентамеры белка Е
173 способны формировать ионные каналы и представляют собой важный фактор
174 вирулентности коронавирусов. Нуклеокапсид (60-70 нм) спиральной

175 симметрии формируется фосфорилированным белком N в комплексе с
176 односегментной одноцепочечной РНК⁴ позитивной полярности, которая m⁷G-
177 кэпирована на 5'- и полиаденилирована на 3'-конце [24, 46, 54].

178 Вирусы парагриппа (Human parainfluenza virus) относятся к семейству
179 парамиксовирусов (Mononegavirales: Paramyxoviridae) человека и
180 представлены четырьмя известными видами: HPIV-1, HPIV-3 (*Respirovirus*) и
181 HPIV-2, HPIV-4 (*Orthorubulavirus*); последний дополнительно подразделяется
182 на два субтипа 4a и 4b (табл. 1) [3, 5, 6]. Среди HPIV чаще всего встречается
183 3-ий тип. Считается, что HPIV-инфекция (особенно у взрослых) имеет лёгкое
184 течение, однако следует обратить внимание на то, что эти вирусы могут
185 являться причиной порядка 8 % случаев внебольничных пневмоний [120].
186 Дети в возрасте 2-5 лет наиболее восприимчивы к инфекции HPIV, который
187 является у них причиной около 75 % случаев ложного крупа и до 40 %
188 госпитализаций с поражениями нижних отделов РТ [9].

189 Полноценная серологическая идентификация HPIV была осуществлена
190 в 1958-1961 гг. группой американских вирусологов под руководством
191 R.M. Chanock с использованием клинических изолятов, полученных в начале
192 1950-х гг., главным образом, от детей с симптомами ОРВИ: с помощью
193 реакции связывания комплемента было показано, что гемадсорбирующиеся
194 (НА – hemadsorption) – как их тогда называли – вирусы различных типов
195 близки друг к другу и к вирусу Сендай⁵, но отличны от IAV, IBV, ICV [53, 54].
196 В 1959 г. советский вирусолог В.М. Жданов ввёл в научный обиход термин
197 «вирусы парагриппа» [9, 27].

⁴ Коронавирусы обладают самым протяжённым геномом (порядка 30 тыс. нуклеотидов) среди всех известных, на сегодняшний день, РНК-содержащих вирусов [102].

⁵ Современное название вируса Сендай – вирус парагриппа мышей (MuRV – Murine respirovirus) (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Respirovirus*). Следует обратить внимание, что в работах третьей четверти прошлого века этот вирус часто назывался «вирус гриппа D», хотя никакого отношения к семейству Orthomyxoviridae он не имеет. Ситуация может вызвать ещё большую путаницу в связи с тем, что в 2011 г. В.М. Hause соавт. был описан новый представитель ортомиксовирусов – вирус гриппа D (IDV – Influenza D virus) (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Deltainfluenzavirus*) – который циркулирует среди крупного рогатого и свиней и не вызывает инфекцию у людей [91].

Оболочечный вирион парамиксовирусов имеет плеоморфную округлую (130-150 нм), реже нитевидную (140-160 × 300-350 нм) форму и содержит 2 поверхностных трансмембранных гликопротеина, образующих шипообразные пепломеры (8-12 нм): тетрамеры гемагглютинин-нейраминидазы (HN – hemagglutinin-neuraminidase), который содержит РСС (специфичный к остаткам сиаловой кислоты), и тримеры белка фузии (F – fusion) для оболочки вириона и клеточной мембраны. Нуклеокапсид спиральной симметрии формируется фосфорилированным нуклеопротеином (NP – nucleoprotein), формирующим нековалентный комплекс с односегментной одноцепочечной РНК негативной полярности [12, 23, 27].

Пневмовирусы (Mononegavirales: Pneumoviridae) человека включают два вида: респираторно-синцитиальный ⁶ вирус человека (HRSV – Human respiratory syncytial virus) (*Orthopneumovirus*), впервые идентифицированный в 1957 г. американскими вирусологами R. Chanock, B. Roizman, R. Myers [71], и метапневмовирус человека (HMPV – Human metapneumovirus) (*Metapneumovirus*) (табл. 1), описанный в 2001 г. нидерландскими учёными, B.G. Van den Hoogen с соавт. [145]. К HMPV-инфекции особенно восприимчивы дети: антитела против этого вируса к 3 годам появляются примерно у 60 %, а к пяти – практически у всех жителей крупных населённых пунктов. HMPV является причиной госпитализации 10-20 % детей с ОРВИ. У лиц со сниженным иммунитетом описаны случаи реинфекции. HRSV вызывает ОРВИ, в основном, у детей до 5 лет, но в семейных очагах болеют порядка 30 % взрослых. HMPV наиболее опасен для детей до 1 года и старше 70 лет с осложнениями со стороны хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы [12, 23, 64]. Предшественником HMPV является метапневмовирус птиц (AMPV – avian metapneumovirus) (*Metapneumovirus*) [27]. По-видимому, AMPV и HMPV следует в будущем объединить в единый

⁶ Название вируса связано с тем, что в культуре клеток HRSV вызывает слияние клеток в гигантские многоядерные синцитии, что, впрочем, не является уникальным и свойственно также другим вирусам – например, MuRV и вирусу иммунодефицита человека (HIV – Human immunodeficiency virus) (Ortervirales: Retroviridae, *Lentivirus*) [27].

вид, рассматривая их как варианты с различным эпидемическим потенциалом (аналогично LPAI/HPAI и эпидемическим штаммам IAV).

Оболочечные вирионы пневмовирусов имеют округлую плеiomорфную (180-210 нм) или вытянутую (200-210 × 300-350 нм) форму и содержат три поверхностных трансмембранных белка: гликопротеин (G – glycoprotein), включающий PСС (специфичный к хемокиновому рецептору CX3CR1 в случае HRSV или к RGD-связывающим интегринам в случае HMPV); белок фузии (F – fusion); и малый гидрофобный белок (SH – small hydrophobic), являющийся виropоринoм, способным формировать ионные каналы. Геном представлен однопитевой односегментной РНК негативной полярности, которая в составе нуклеокапсида спиральной симметрии связана с NP и фосфопротеином (P – phosphoprotein) [9, 27].

Аденовирусы (Rowavirales: Adenoviridae) человека (HAdV – Human adenoviruses) входят в состав рода Mastadenovirus и, в настоящее время, представлены 7 видами: HAdV-A, HAdV-B, ..., HAdV-G (табл. 1) [99, 100] (схема редукции ранее использованных 88 серотипов [27] в современную видовую систему HAdV представлена в табл. 2). Наибольшее эпидемиологическое значение имеют HAdV-B (серотипы 14, 21), HAdV-C, HAdV-E (4), HAdV-G (7), которые вызывают вспышки ОРВИ; HAdV-B (3, 14), HAdV-E (4), HAdV-G (7) – конъюнктивиты; HAdV-D – кератоконъюнктивиты; HAdV-D (37) – венерические заболевания; HAdV-F, HAdV-G – гастроэнтериты; HAdV-B (34, 35), HAdV-B (7, 11, 21, 35) – персистирующие инфекции почек и геморрагические циститы [27, 129].

HAdV были впервые изолированы в 1953 г. W.P. Rowe с соавт. из США с использованием первичных клеточных культур миндалин и аденоидов часто болеющих детей [128]. Год спустя в публикации этого же научного коллектива (R.J. Huebner с соавт.) впервые появился термин «аденовирус» [97]. Безоболочечный вирион аденовирусов имеет икосаэдрическую симметрию (70-90 нм) и состоит из 252 капсомеров, из которых 240 гексонов образуют 20 треугольных граней, а 12 пентонов располагаются в вершинах икосаэдра

и снабжены фибриллами различной длины в зависимости от вида (8-80 нм) (HAdV-F имеет фибриллы двух различных размеров). Каждый гексон соседствует с шестью себе подобными субъединицами и состоит из трёх одинаковых молекул белка II. Пентон, или В-антиген, обладает эндонуклеазной активностью и состоит из пяти молекул белка III. Пентон окружен комплексом из пяти перипентонных гексонов, которые нарушают строгую икосаэдрическую симметрию капсида – для стабилизации белковых взаимодействий при каждой вершине граней имеется по 2 мономера белка IIIa и «подкладка» из нескольких копий белка VI. С внутренней стороны капсид импрегнирован белком VIII, а белок IX ассоциирован с центральной частью триангулярной грани икосаэдра. Фибрилла состоит из тримера белка IV, который нековалентно связан с пентоном. Белок V взаимодействует с основанием пентонов, определяя правильную ориентацию нуклеосомоподобных структур, формируемых белками VII и X. Белок IV, принимающий участие в правильной укладке нуклеокапсида, также встречается в составе вириона. Геном аденовируса представлен линейной односегментной двухцепочечной ДНК, которая фланкирована инвертированными концевыми последовательностями, позволяющими одноцепочечным ДНК формировать кольца типа «сковородки с ручкой» за счёт образования водородных связей между концами одной и той же цепи [27].

Бокавирусы (Piccovirales: Parvoviridae, *Bocaparvovirus*) человека представлены 4 видами: HBoV-1, 2, 3, 4 (табл. 1). Согласно результатам молекулярно-генетического анализа, видообразование от общего предка произошло в 1980-х гг., что указывает на быструю эволюцию бокавирусов в человеческой популяции [154]. Возможно, природным резервуаром HBoV являются бокавирусы диких высших приматов [133]. Основная группа риска – дети до 5 лет: в этот период жизни антитела против HBoV появляются у 90 %, и этот вирус становится причиной порядка 5 % ОРВИ, в том числе – с поражением нижних отделов РТ – хотя чаще всего завершается хроническим

тонзиллитом; HBoV-2 и HBoV-4 могут вызывать инфекции желудочно-кишечного тракта [9, 12].

HBoV был впервые выделен группой шведских специалистов: Т. Allander с соавт. в 2005 г. из назофарингеальных аспиратов (проб отделяемого слизи с задней стенки носа и горла) у детей с ОРВИ [61]. HBoV поражают макрофаги и В-клетки адено tonsиллярных тканей, проникая в клетку-мишень посредством антителозависимого механизма с использованием клеточного γ -рецептора Fc-фрагментов антител (Fc γ RII) [149].

Вирионы бокавирусов представляют собой безоболочечные частицы (18-26 нм) икосаэдрической симметрии, составленные из 60 капсомеров, которые формируются белками VP1-VP6. Геном состоит из линейной одноцепочечной ДНК [27].

Риновирусы (Picornavirales: Picornaviridae, *Enterovirus*) человека представлены тремя видами: HRV-A, B, C (табл. 1). Первый HRV, получивший обозначение JH, был описан американским вирусологом W.H. Price в 1956 г. [124]. К началу XXI века было известно более сотни серотипов риновирусов человека, выделенных в отдельных род *Rhinovirus*, обладающих уникальными вируснейтрализующими и комплементсвязывающими антигенами, и потому рассматривавшиеся в качестве самостоятельных видов. В процессе имплементации молекулярно-генетических методов эта таксономическая схема претерпела существенные изменения (табл. 3), *Rhinovirus* был упразднён, а риновирусы перемещены в современный род *Enterovirus* [27, 55, 105]. HRV распространены повсеместно, особенно в средних и высоких широтах с двухволновой эпидемической динамикой (пики заболеваемости ранней осенью и поздней весной); в тропических странах пик заболеваемости приходится на сезон дождей. ОРВИ, этиологически связанные с HRV, протекают легко, но могут осложняться бронхитами, синуситами, отитами, а также присоединением бактериальной флоры, приводящему к затяжному риниту [9, 10, 12, 23].

Вирионы HRV (22-30 нм) подобно всем представителям Picornaviridae лишены липидной оболочки и имеют додекаэдрическую симметрию. Капсид сформирован белками VP1, VP2, VP3 и VP4. Геном состоит из односегментной одноцепочечной РНК позитивной полярности, 5'-конец которой фланкирован ковалентно-связанным с ним вирус-специфическим белком (VPg – viral protein genome-linked) [9, 27].

Морфологические и функциональные особенности респираторного тракта человека в контексте развития острой респираторной вирусной инфекции.

На основе сравнительного анализа морфологических и функциональных характеристик РТ человека подразделяется на верхний и нижний отделы: первый из них включает ротовую и носовую полость, гортань и глотку (горло), начало трахеи; второй – трахею, главные бронхи, лёгкие, включая бронхиолы и альвеолы. Слизистая оболочка РТ сформирована эпителием, состоящим из нескольких типов клеток, который является барьером против вторжения патогенных микроорганизмов и других ксенобиотических факторов. Вирусы разных таксономических групп, а иногда даже штаммы, отличающиеся уровнем патогенности, различным образом взаимодействуют с клетками РТ (табл. 1).

Наиболее тяжело протекающий и наиболее опасный вариант ОРВИ – это пневмония, когда в инфекционный процесс вовлекается непосредственно ткани лёгких. Принято выделять три типа пневмонии: первичная вирусная (вызванная прямым вирусным поражением), вторичная вирусно-бактериальная (когда в течение первых 2 недель присоединяется бактериальная коинфекция) и «пневмония 14-го дня», считая от начала заболевания (как правило, связанная с последующим заражением грамотрицательной микрофлорой) [16, 18].

Респираторный эпителий полости носа представляет собой цилиндрический мерцательный эпителий, который состоит из реснитчатых, бокаловидных и базальных клеток [3, 132]. На уровне гортани выступающие в

её просвет складки слизистой оболочки образуют голосовые связки: ложные, состоящие из рыхлой соединительной и лимфоидной ткани со слизистыми железами, и истинные, включающие поперечнополосатые мышцы и покрытые многослойным плоским эпителием [3, 136]. Эпителий слизистой оболочки трахеи состоит из столбчатых реснитчатых (их 200-250 ресничек на клетку участвуют в процессе мукоцилиарного очищения вдыхаемого воздуха), базальных (невысоких) и вставочных (высоких) эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и эндокриноцитов [3, 76].

«Входными воротами» для возбудителей ОРВИ является верхний отдел РТ. Некоторые вирусы так и продолжают здесь реплицироваться, сохраняя прекрасную возможность распространяться в человеческой популяции (высокий уровень контагиозности) и ограничиваясь относительно лёгкой клинической симптоматикой. Отличным примером такой жизненной стратегии являются HRV. В известном смысле, широкое распространение ОРВИ в человеческой популяции представляет собой «расплату за обретение речи»: как только наши далёкие предки стали использовать звуковые сигналы для коммуникации, вместе с ними их голосовые связки стали производить и мелкодисперсный аэрозоль – таким образом, вирусы, обладающие тропизмом к эпителию верхних отделов РТ, получили селективное преимущество.

Ниже трахеи РТ выстлан реснитчатым псевдостратифицированным столбчатым эпителием. В бронхиолах эпителий меняется на кубический или кубовидный, а в альвеолярных протоках и альвеолах представлен в основном альвеолоцитами (АЦ) двух типов: клетки I типа (АЦ-I) – тонкие и плоские – составляют более 90 % поверхности лёгких и обеспечивают эффективный барьер для воздухообмена. Порядка 10 % составляют клетки II типа (АЦ-II), которые имеют кубовидную форму и в основном выполняют функцию выработки и поглощения легочного сурфактанта, который снижает поверхностное натяжение, предотвращая коллапс альвеол. АЦ-II могут дифференцироваться в АЦ-I. В альвеолах также присутствуют иммунные

клетки (альвеолярные макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, нейтрофилы) [141, 142].

Некоторые вирусы – например, HRSV и HAdV – достаточно медленно и чувствительным для пациента образом спускаются от верхних до нижних отделов РТ. Для IAV описан молекулярный механизм, лежащий в основе развития тяжёлых и смертельно опасных пневмоний: эпидемический штамм, включающий множество вирусных вариантов, как правило, обогащён теми из них, которые имеют повышенную специфичность к $\alpha 2'$ -6'-сиалозидам (что и обеспечивает им высокую способность поражать эпителиоциты верхних отделов РТ); затем начинается селекция вариантов IAV с аффинностью по отношению к $\alpha 2'$ -3'-сиалозидам, которые присутствуют на поверхности эпителиоцитов нижних отделов РТ; если процесс такой селекции произойдёт достаточно быстро (вследствие изначально повышенного содержания $\alpha 2'$ -3'-специфичных вариантов в составе штамма или вследствие индивидуальных особенностей пациента), то развивается первичная вирусная пневмония [13, 27]. Этот же механизм объясняет, почему HPAI / H5N1 обладает низким уровнем смертности, но высоким уровнем летальности: штаммы HPAI / H5N1 адаптированы к птицам и содержат $\alpha 2'$ -3'-специфичные варианты IAV – такие варианты не имеют возможности поражать верхние отделы РТ человека и эффективно распространяться капельно-воздушным путём, поэтому заражаемость людей HPAI / H5N1 ограничивается спорадическими случаями; но если такой вариант попадёт непосредственно в кровоток (например, при сыроедении, через порезы при ошипывании, при контактах с выделениями заражённых птиц и т.п.), то $\alpha 2'$ -3'-специфичные варианты IAV с током крови попадают в нижние отделы РТ, вызывая смертельно опасную первичную пневмонию [18, 45].

Важной особенностью эпителия РТ является двухполюсная полярность: один полюс обращен к базальной мембране, а апикальный, или верхушечный, отдел обращён в выстилаемую эпителием полость [141, 142, 127]. Цилиарные или реснитчатые клетки составляют 50-80 % эпителиальных клеток РТ, на

апикальной поверхности которых находятся реснички. Реснички представляют собой выросты цитоплазмы, похожие на волоски, покрытые мембраной и содержащие микротрубочки, выполняют функцию очистки воздуха от слизи и пыли [149]. Цилиарной активностью реснитчатых клеток и реологическими свойствами слизистого секрета определяется работа мукоцилиарной транспортной системы (МЦС), представляющей механизм защиты РТ и организма от неблагоприятных факторов внешней среды, аллергенов и патогенных микроорганизмов. МЦС состоит из функционально связанных компонентов: реснитчатого или мерцательного эпителия, перилиарного слоя секрета и собственно слизи [30]. Взаимодействие вирусов с реснитчатым эпителием процесс гораздо более сложный, чем с поверхностью безреснитчатой клетки, и поэтому не может быть смоделирован на наиболее распространённых клеточных линиях [14, 15].

Около 9 % респираторных эпителиальных клеток составляют бокаловидные клетки, продуцирующие слизь. Эпителиальные и продуцирующие слизь клетки поддерживаются базальными клетками, которые составляют 31 % от популяции эпителиальных клеток РТ. Базальные клетки представляют собой популяцию плюрипотентных клеток, способных дифференцироваться в реснитчатые клетки или кубовидные и бокаловидные клетки. Кубовидные клетки секретируют компоненты внеклеточного матрикса и могут служить клетками-предшественниками как для себя, так и для реснитчатых клеток. Их содержание в терминальных бронхиолах составляет 10-20 %. **Кубовидные клетки в альвеолах** – это АЦ II [155].

Моделирование острых респираторных вирусных инфекций с использованием первичных эпителиальных клеток человека

Иммортализованные (перевиваемые) клеточные линии имеют важное значение для вирусологических исследований, поскольку позволяют культивировать вирусы в воспроизводимых однородных условиях. Вместе с тем, такие клеточные культуры имеют ряд недостатков, главными из которых является невозможность воспроизведения и изучения процессов,

происходящих на тканевом уровне, включая врождённый иммунный ответ [14, 15, 79]. Для преодоления этих недостатков осуществляется постоянное совершенствование существующих и работа над новыми моделями. В частности, для исследования ОРВИ, получены модели на основе первичных эпителиальных клеточных культур (ПЭКК) из различных анатомических участков РТ человека.

Культуры недифференцированных первичных эпителиальные клеток (ндПЭКК) хорошо нарастают в виде монослоя, однако количество успешных пассажей ограничено и, как правило, не превосходит пяти, что ограничивает продолжительность экспериментальных исследований с их использованием. Источником выделения ндПЭКК служит биологический материал, получаемый в результате инвазивных процедур по забору мазков из носа и бронхов, при трахеобронхоскопии, во время хирургических вмешательств: из резецированных у онкологических больных тканей, трансплантатов лёгких, биопсии, из трупных эксплантатов. Полученную ткань измельчают и подвергают действию протеаз (в первую очередь – коллагеназ) для разрушения межклеточного матрикса и получения суспензии клеток, которые выращивают затем либо на плоских подложках, либо в пористых средах, покрытых коллагеном для предотвращения контактов эпителиоцитов с воздухом (чтобы предотвратить их поляризацию). Характерно, что ндПЭКК не поляризованы, не содержат реснитчатых или бокаловидных клеток, и потому недостаточно полно воспроизводят условия РТ человека [81, 85, 146].

R.W. Chan с соавт. (2010) успешно использовали ндПЭКК из ранее хорошо дифференцированных (ещё до отбора биологического материала для выделения) нормальных бронхиальных эпителиоцитов для сравнения репликативного потенциала (с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР)), уровня патогенности (с помощью оценки 50 %-ой инфекционной дозы (ИД₅₀)), а также продукции хемокинов и цитокинов (с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)) двух штаммов IAV: эпидемического A/Hong Kong/54/1998 (H1N1) и HPAI

463 A/Vietnam/3046/2004 (H5N1) [70]. Такой подход позволяет прогнозировать
464 способность HPAI преодолевать межвидовой барьер и заражать эпителиоциты
465 человека (и тогда эпидемический штамм можно рассматривать как референс-
466 образец). Культура нормальных бронхиальных эпителиоцитов была
467 использована и Т. Kogure с соавт. (2006) для выяснения уровней
468 представленности на их поверхности $\alpha 2'$ -6'- и $\alpha 2'$ -3'-сиалозидов, а также
469 способности IAV инфицировать эти клетки [103]. Это исследование можно
470 рассматривать как точку роста нового экспериментального направления –
471 картирования различных анатомических отделов РТ по соотношению $\alpha 2'$ -
472 3' / $\alpha 2'$ -6'-сиалозидов на поверхности эпителиоцитов. Эффективность такого
473 подхода можно было бы дополнительно повысить путём его сочетания с
474 измерением коэффициента специфичности, предложенного отечественными
475 специалистами для определения $\alpha 2'$ -3' / $\alpha 2'$ -6'-аффинности с помощью набора
476 сиалозидов различной химической структуры [19, 27].

477 На модели ндПЭКК из бронхов и трахеи было установлено, что IAV и
478 HPIV-3 способны непосредственно инфицировать клетки мерцательного
479 (цилиарного) эпителия [155]. Этот результат следовало бы дополнить
480 влиянием лекарственных препаратов на цилиарный эпителий [5] и выяснению
481 эффектов их сочетанного влияния с ОРВИ.

482 J.A. Aguiar с соавт. (2020) использовали ндПЭКК эпителиальных клеток
483 дыхательных путей, собранных из носовых или бронхиальных соскобов
484 здоровых некурящих людей для их профилирования на предмет наличия
485 потенциальных рецепторов для SARS-CoV-2 [60]. Позже, в работе С.Т. Wu
486 с соавт. (2023), была представлена схема использования этим вирусом
487 различные клетки-мишени: в течение первых 24 ч после контакта SARS-CoV-
488 2 с ндПЭКК происходит связывание с ресничками мерцательного эпителия;
489 затем происходит выход дочерних вирусных частиц из микроворсинок
490 обратно в слой слизи, и мукоцилиарный транспорт обеспечивает
491 распространение вируса по РТ; при этом, варианты линии Омикрон,
492 обладающие выраженной контагиозностью, демонстрировали и наиболее

высокую специфичность по отношению к реснитчатому эпителию [148].
Аналогичные результаты получены и в других аналогичных исследованиях с применением ндПЭКК [80, 85, 107].

Сегодня ндПЭКК находят широкое применение для восстановления эпителиального слоя после трансплантации или реконструкции элементов верхних дыхательных путей после операционных вмешательств в связи с травмами или операционными вмешательствами при лечении злокачественных новообразований, а также по эстетическим показаниям [2, 28]. Это направление развития технологии клеточных материалов позволяет выйти на новый уровень моделирования процесса ОРВИ путём сочетания покрытий из ндПЭКК на внутренней поверхности распечатанных на 3D-принтере макетов РТ с принудительным созданием потоков воздуха, имитирующих дыхание [31, 34, 35, 36]. Количественные оценки репродуктивного числа в зависимости от условий обстановки и усреднение этих значений для наиболее характерных сценариев могли бы привести к разработке детализированных числовых моделей распространения ОРВИ в человеческой популяции [37, 77].

Культуры дифференцированных первичных эпителиальных клеток (дифПЭКК) получают в т.н. transwell-системах – пористых средах, на базолатеральную поверхность которой поступает культуральная среда, а апикальная поверхность взаимодействует с воздухом, что позволяет клеткам поляризоваться и дифференцироваться (при наличии соответствующих факторов роста). В такой системе дифференцировка клеток происходит в течение 3-4 недель [106]. В конечном итоге формируется поляризованный, псевдостратифицированный респираторный эпителий, содержащий базальные, реснитчатые клетки и бокаловидные клетки или кубовидные клетки (в зависимости от анатомического расположения) [67]. Такие клетки воспроизводят естественную структуру респираторного эпителия человека и подходят для эффективного исследования иммунопатогенеза респираторных

522 вирусных инфекций, особенно таких аспектов, как тропизм и рецепторные
523 взаимодействия (но не содержат иммунных клеток) [74].

524 В частности, А.С. Sims с соавт. (2008) с помощью дифПЭКК из лёгких
525 человека показали, что ACE2 – основной рецептор для SARS-CoV и SARS-
526 CoV-2 (табл. 1) – содержится на апикальной стороне дифференцированной
527 поляризованной клетки, и именно с этой стороны реснитчатого эпителиоцита,
528 обращённой в просвет РТ, разворачиваются ранние этапы его заражения
529 SARS-CoV. Предобработка дифПЭКК антисывороткой против ACE2 резко
530 снижает эффективность заражения. Для визуализации процесса заражения
531 авторы создали рекомбинантный SARS-CoV / GFP путём делеции открытой
532 рамки считывания 7a/7b и вставки зеленого флуоресцентного белка (GFP –
533 green fluorescent protein). SARS-CoV / GFP обладал способностью заражать
534 дифПЭКК, сопоставимой с исходным вирусом [135]. Такой рекомбинантный
535 вирус при совместном использовании с дифПЭКК других животных может
536 позволить создать экспериментальную систему для определения спектра
537 потенциальных хозяев вируса, что необходимо для разработки научно-
538 обоснованных программ эколого-вирусологического мониторинга природных
539 очагов [22, 41].

540 Y.T. Lin с соавт. (2020) использовали дифПЭКК для изучения реакции
541 эпителиоцитов на заражение IAV. Было показано, что в ответ на инфекцию
542 клетки продуцируют, главным образом, провоспалительные цитокины IL-1 α ,
543 IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN-1, IFN-3, а также хемокинов CCL2, CCL5 [108]. С
544 помощью трахеобронхиальной дифПЭКК было показано, что в качестве
545 клеточных рецепторов HPIV-1 выступают α 2'-3'-сиалозиды, и установлено,
546 что иммунный ответ против этого вируса реализуется через хемокины
547 CXCL10, CXCL11, регулирующие хемотаксис лимфоцитов [156].

548 Для идентификации клеточного тропизма HRSV и HMPV также
549 использовались дифПЭКК носа и бронхов, свидетельствующие, что
550 реснитчатые эпителиальные клетки и АЦ-II являются основной мишенью этих
551 вирусов [84, 126]. Только применение культуры дифПЭКК позволило

идентифицировать в качестве клеточных рецепторов для HRSV хемокиновый рецептор CX3CR1, поскольку этот рецептор отсутствует на иммортализованных клеточных линиях [84]. Аналогичным образом RGD-связывающие интегрины были описаны как клеточные рецепторы HMPV [126]. При этом, HRSV и HMPV стимулировали в дифПЭКК продукцию схожих цитокинов: IFN-3, IL-6, IL-8, TNF- α , CXCL-1, CXCL-8, RANTES [84, 118, 153].

Е. Lam с соавт. (2015), используя дифПЭКК, смогли установить, что HAdV проявляют тропность к клеткам лёгочной паренхимы, что десмоглеин 2-го типа (DSG2 – desmoglein 2) является рецептором для этого вируса, а заражение HAdV вызывает у эпителиоцитов продукцию IL-1, IL-8, IL-21 и факторы роста GM-CSF, GRO- α , SDF-1 α [104].

HBoV успешно реплицируются в дифПЭКК, представляющей собой псевдоструктурированный эпителий дыхательных путей человека, который образуется после контакта эпителиальных клеток трахеи человека с воздухом. С помощью этой модели показано, что проникновение вирусных частиц и почкование дочерних вирусных частиц происходит в апикальной части клетки-мишени [78]. При этом, отмечена продукция IL-1 β , TNF α , CCL24, RANTES [101].

Бронхиальные дифПЭКК позволили уточнить тропизм HRV: оказалось, что HRV-A и HRV-B инфицируют базальные клетки, а HRV-C – реснитчатые эпителиальные клетки [122]. На первичных моделях дыхательных путей также воспроизведены и клинические характеристики риновирусов человека: известно, что HRV-B связан с менее тяжёлыми проявлениями инфекции, а исследования дифПЭКК из носовой полости и бронхов показали, что HRV-B медленнее реплицируется и обладает меньшей цитотоксичностью по сравнению с HRV-A и HRV-C [117].

Дальнейшее развитие технологии дифПЭКК предусматривает выращивание смешанных культур с клетками неэпителиального происхождения – стромальными, эндотелиальными и иммунными – для

разработки сложных 2D-моделей «мини-лёгких», отражающих истинное разнообразие клеточного состава этого органа [142].

Органотипические 3D-модели (3D-ОТМ) – трёхмерные клеточные культуры, способные к самоорганизации и обновлению пространственной структуры, представляют важную веху в исследовании ОРВИ: это органоиды (мини-органы), сфероиды, «органы на чипе». Получены 3D-ОТМ из эпителиальных клеток РТ, например носа или бронхов [63, 66, 109], а также лёгочные органоиды [139, 157].

Для разработки 3D-ОТМ используются различные типы плюрипотентных клеток (ППК): эмбриональные (ЭППК), индуцированные (ИППК), органоспецифические (ОППК) [111]. Для запуска процесса дифференцировки ИППК необходимо воздействие ряда растворимых экзогенных клеточных медиаторов (в первую очередь – факторов роста и цитокинов), которые, во-первых, обладают высокой стоимостью, во-вторых, алгоритмы их применения требуют длительной стандартизации [96]. Гораздо более перспективными представляется использование ОППК взрослого человека, которые могут дифференцироваться в клетки соответствующего органа. Такие ППК более доступны по сравнению с ЭППК и имеют меньше этических ограничений [72, 123]. Разработаны протоколы по использованию ИППК как из проксимальных, так и из дистальных отделов лёгких для получения любых типов клеток, связанных с респираторными заболеваниями. Такие ИППК могут быть дифференцированы в эпителий лёгких, клетки врожденного иммунитета, эндотелиальные клетки и фибробласты, воспроизводя их функции *in vivo* в условиях *in vitro* [79, 116].

Наиболее совершенной 3D-ОТМ лёгочных органоидов человека из фрагментов неповрежденной ткани с использованием transwell-систем на границе раздела воздух-жидкость [75]. В таких моделях сохранена эпителиальная и стромальная структура наряду с эндогенными резидентными иммунными клеточными субпопуляциями лёгких (Т-, В-, NK- и миелоидные

клетки с сохранением их рецепторов). Это позволяет не только моделировать респираторные инфекции, но и развитие лёгочной недостаточности, а также воспроизводить не только врождённый, но и адаптивный иммунный ответ. Например, инфицирование таких органоидов SARS-CoV-2 индуцировало продукцию цитокинов, которая ингибировалась противовирусными средствами [72]. С помощью 3D-ОТМ в ответ на SARS-CoV-2-инфекцию была выявлена продукция широкого спектра цитокинов и хемокинов: IL-6, TNF α , GCSF, IFNG, CXCL10, CCL2 [89].

HRV-A и HRV-B успешно культивируются на иммортализованных клеточных линиях. В то же время, HRV-C не поддается такому культивированию, однако размножается на 3D-ОТМ с использованием коммерческого Matrigel (BD Biosciences, США), воспроизводящего внеклеточную среду базальной мембраны, богатую ламинином и коллагеном IV, в качестве подложки для клеток [73]. Такой подход позволил установить клеточные рецепторы для HRV-C (ICAM-1, CX3CR1) [65] и продукцию провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN-1, IFN-3) [113].

М. Ху с соавт. (2021) использовали органоиды-фрагменты миндалин для культивирования HBoV-1, и с помощью количественной ПЦР показали, что этот вирус реплицируется в макрофагах и В-клетках. Кроме того, в такой модели *ex vivo* было показано, что вирионы HBoV-1 проникают в клетки-мишени, взаимодействуя с γ -рецептором Fc γ RII в рамках известного антителозависимого механизма инфицирования, что приводит к синтезу двухцепочечной ДНК и транскрипции мРНК [149].

Современное понимание 3D-ОТМ подразумевает контролируемое создание запланированной трёхмерной клеточной структуры. Однако следует помнить (не только в историческом, но и в конструктивном плане) о том, 3D-ОТМ известны с 1960-х гг. как классические органные (органотипические) культуры, представляющие собой фрагменты органов, жизнеспособность тканей которых поддерживается в искусственных условиях *ex vivo*. В 1965 г.

D.A. Tyrrell и M.L. Вуное впервые использовали органную культуру трахеи 14–22-недельных человеческих эмбрионов (НЕТОС – human embryonic tracheal organ culture) , полученных при гистеротомии при отсутствии клинических подозрений на инфекции у матери или плода, для выделения вирусов из назальных смывов больных ОРВИ. Фрагменты трахеи (4–6 отделностей) помещали в чашку Петри вверх поверхностью с реснитчатым эпителием, вносили среду 199 с 0,035 г/л бикарбоната натрия и инкубировали при 33 °С в увлажненном контейнере, ежедневно меняя среду культивирования. С использованием такой модели был получен первый коронавирус человека HCoV-B814 [143], который, однако, не сохранился до сегодняшнего дня в официальных микробиологических коллекциях. Годом позже D. Hamre и J.J. Procknow представили информацию об изоляции HCoV-229E с помощью 3D-ОТМ / НЕТОС [88]. А в 1967 г. эта же 3D-ОТМ была использована К. McIntosh с соавт. получения серии штаммов, которые они обозначали ОС1, ОС2 и т.д. [110] – к данной серии принадлежит и HCoV-ОС43 (табл. 1) [68], который впоследствии был признан самостоятельным вирусом [54].

В 1965-1969 гг. В. Ноогн и D.A. Tyrrell показали применимость 3D-ОТМ / НЕТОС для эффективного культивирования IAV, IBV, IBC, HPIV-1, 2, 3, 4, HAdV-D, HRV-A, HRSV [144, 93, 94, 95]. В последующие годы – несмотря на то, что с 1970-х гг. клеточные линии стали вытеснять органные культуры – 3D-ОТМ / НЕТОС продолжала применяться для изучения возбудителей ОРВИ человека [90, 92, 114, 115], однако к началу XXI века постепенно вышла из широкого употребления. Однако 3D-ОТМ / НЕТОС может оказаться востребованной как основа для создания более сложных и дифференцированных органотипических моделей.

В лаборатории респираторных вирусных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора успешно используются сфероиды на основе клеток НЕК 293Т, экспрессирующих рецептор ACE2, который играет важную роль в прикреплении коронавируса

SARS-CoV-2. Это позволяет воспроизводить более естественную трёхмерную структуру тканей по сравнению с традиционными 2D-монослойными культурами клеток *in vitro*. В институте развивается модель интерфазного культивирования клеточной линии A-549 на transwell-мембранах, что позволяет моделировать межфазовый интерфейс дыхательных путей. Такой подход особенно актуален для исследования возбудителей ОРВИ, поскольку лучше имитирует физиологические условия альвеолярного эпителия. Комбинированное использование этих двух моделей предоставляет возможность проведения комплексных исследований механизмов вирусной инфекции и оценки эффективности потенциальных противовирусных композиций в условиях, приближенных к условиям *in vivo*.

2 Заключение

В первой четверти XXI века вполне отчётливо проявились основные тренды формирования эпидемической ситуации в отношении ОРВИ: последовательная урбанизация и экспоненциальный рост численности населения. Последний феномен приводит не только к увеличению плотности населения (что, естественно, облегчает распространение возбудителей ОРВИ среди людей), но и к разрастанию сельскохозяйственных и антропогенных ландшафтов, что имеет следствием интенсификацию популяционных взаимодействий и повышает вероятность проникновения природно-очаговых вирусов из их природного резервуара в человеческую популяцию [7, 41, 49]. В результате не только сохраняются прежние пандемические угрозы, связанные с возможностью преодоления вирусом гриппа А птиц межвидового барьера и формирования штаммов с пандемическим потенциалом [20, 43, 47], но и возникают новые, связанные, в первую очередь, с коронавирусами летучих мышей, обладающими значительным эпидемическим потенциалом [33, 44, 54] — хотя высокий уровень настороженности следует сохранять по отношению к парамиксовирусам грызунов [27, 112] и вирусам Океана, данные о которых совершенно недостаточны [27, 102].

Пандемия COVID-19 (2020-2023 гг.) наглядно продемонстрировала, что колоссальная технологическая оснащённость не в состоянии уберечь человечество от очередных пандемий, которые не только не становятся поводом к консолидации, но – напротив – используются в качестве инструмента политического противостояния. В сложившейся ситуации следует готовиться к новым, ещё более масштабным биологическим катастрофам. Обязательными элементами такой подготовки является развитие молекулярно-генетических технологий и классических вирусологических методов. И если первые развиваются опережающими темпами, вторые не просто отстают, но часто вытесняются или даже подменяются первыми. Одним из направлений развития подходов к работе с живыми вирусами может стать конструирование 3D клеточных моделей, позволяющих с высокой степенью надёжности прогнозировать биологические свойства возбудителями ОРВИ.

Несмотря на усилия отдельных развитых стран наладить полноценное международное сотрудничество в области общественного здравоохранения, приходится с сожалением констатировать, что к концу первой четверти XXI века человечество в целом допустило существенное ослабление роли международных институтов и, в частности, Всемирной организации здравоохранения. В этих условиях основные усилия по стандартизации использования 3D-клеточных моделей для широкомасштабного мониторинга и изучения актуальных возбудителей ОРВИ должны быть направлены на создание национальных Банков биологических и материалов и научно-методических Центров (с возможностью расширения их функционала до международного уровня при наступлении подходящих условий). Одним из примеров реализации такой стратегии является создание в Российской Федерации собственной национальной платформы молекулярно-генетических данных VGARus (Virus genome aggregator of Russia), разработанную Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [1, 38, 52]. Необходимы разработка единой линейки

731 отечественного оборудования для биопринтинга и унификация алгоритмов
732 печати 3D-ОТМ. Следует рассмотреть вопрос о восстановлении широкого
733 использования 3D-ОТМ / НЕТОС.

734 *Aut non tentaris, aut perfice*⁷... Поскольку моделирование респираторных
735 вирусных инфекций в широком спектре методических подходов – от
736 первичных эпителиальных культур до органоидов – доказало свою
737 эффективность, то *Rubicon iam supra est*⁸.

⁷ Крылатое латинское выражение: *Или не берись, или доводи до конца*.

⁸ *Рубикон уже позади*.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Результаты изучения биологических свойств возбудителей ОРВИ на моделях первичных эпителиальных клеток и органоидов РТ.

Table 1. Results of the study of biological properties of ARVI pathogens on models of primary epithelial cells and RT organoids.

Таксономическое положение Taxonomy status				Название вируса Name of the virus		Взаимодействие с клетками Interaction with cells		Ведущий клинический симптом Key clinical symptom	Первичные клеточные культуры и органоиды Primary cell cultures and organoids	
кл асс clas s	отр яд ord er	семей ство family	род genus	специальное special	бинарное binary	клетки-мишени target cells	клеточный рецептор cell receptor		клеточная модель ex vivo cell culture ex vivo	иммунный ответ на инфекцию immune response to infection
Insthoviricet	Articulavira	Orthomyxoviridae	Alphainfluenzavirus	вирус гриппа А influenza A virus (IAV)	A. influenzae	цилиарные эпителиальные,	сиалозидазы (α2'-6'- в верхних,	ринит, фарингит, ларингит,	дифПЭК К*	IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-1,

			<i>Beta</i> influenzavirus	вирус гриппа В influenza B virus (IBV)	<i>B. influenzae</i>	базальные, бокаловидные, альвеолярные ciliary epithelial, basal, goblet, alveolar	$\alpha 2'-3'$ -нижних отделах респираторного тракта) sialosides ($\alpha 2'-6'$ - in the upper, $\alpha 2'-3'$ - in the lower respiratory tract)	в бронхит, ринофарингит, трахеит, интоксикация, осложнения в форме крупа и пневмонии rhinitis, pharyngitis, laryngitis, bronchitis, rhinopharyngitis, tracheitis, intoxication, complications in the form of	[70, 103, 108, 121, 125] difPECC* [70, 103, 108, 121, 125], органоиды [69, 90, 92, 115] organoids [69, 90, 92, 115]	IFN-3, CCL2, CCL5
			<i>Gamma</i> influenzavirus	вирус гриппа С influenza C virus (ICV)	<i>G. influenzae</i>					

								croup and pneumonia		
Monjiviricetes	Mononegavirales	Paramyxoviridae	<i>Orthorubula virus</i>	вирусы парагриппа человека 2-го и 4-го типов human parainfluenza viruses 2 and 4 (HPIV-2, 4)	<i>O. laryngotracheitidis</i> (HPIV-2) <i>O. hominis</i> (HPIV-4)	цилиарные эпителиальные ciliary epithelial	сиалозиды (главным образом, $\alpha 2'-3'$ -) sialosides (mainly $\alpha 2'-3'$ -)	ларингит, ринофарингит, ложный круп, отёк слизистой оболочки гортани laryngitis, rhinopharyngitis, false croup, swelling of the mucous membrane of the larynx	дифПЭК К [130, 156] difPECC [130, 156], органоиды [93, 94, 114] organoids [93, 94, 114]	CXCL10, CXCL11
			<i>Respirovirus</i>	вирусы парагриппа человека 1-го и 3-го типов human parainfluenza viruses 1 and 3 (HPIV-1, 3)	<i>R. laryngotracheitidis</i> (HPIV-1) <i>R. pneumoniae</i> (HPIV-3)					

Pneumoviridae	<i>Metapneumovirus</i>	метапневмовирус человека human metapneumovirus (HMPV)	<i>M. hominis</i>	цилиарные эпителиальные, альвеолоциты II типа, базальные ciliary epithelial, alveolocytes II, basal	RGD-связывающие интегрины RGD-binding integrins	бронхиолит, осложнения в форме пневмонии bronchiolitis, complications in the form of pneumonia	дифПЭК К [84, 118] difPECC [84, 118], органоиды [126] organoids [126]	IFN-3, IL-6, IL-8, TNF- α , CXCL-1, CXCL-8, RANTES
	<i>Orthopneumovirus</i>	респираторно-синцитиальный вирус человека human respiratory	<i>O. hominis</i>	эпителиальные на всём протяжении и респирато	CX3CR1	фарингит, тонзиллит, бронхит, бронхиолит, осложнения в форме пневмонии	дифПЭК К [67, 118, 122, 126, 158] difPECC [67, 118, 122, 126,	

				syncytial virus (HRSV)		рного тракта epithelial cells throughout the respiratory tract		pharyngitis, tonsillitis, bronchitis, bronchiolitis, complications in the form of pneumonia	158], органойд ы [84, 93, 94, 123] organoids [84, 93, 94, 123]	
Pisoniviricetes	Nidovirales	Coronaviridae	Alphacoronavirus	коронавирус человека 229E human coronavirus 229E (HCoV-229E)	A. chicagopense		N-аминопептидаза (CD13) Aminopeptidase N (CD13)	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia	органойд ы [88] organoids [88]	—

				коронавирус человека NL63 human coronavirus NL63 (HCoV-NL63)	<i>A. amsterda mense</i>	цилиарные и нецилиарн ые эпителиал ьные клетки, альвеолоц иты II типа, кубовидны е	ангиотензин - превращаю щий фермент 2-го типа (ACE2) angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2)	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia	—	—
		<i>Betacoronav irus</i>	бетакоронавир ус 1-го типа, или коронавирус человека OC43	<i>B. gravedinis</i>	ciliary and non-ciliary epithelial, alveolocyt es II, cuboid	N-ацетил-9- О- ацетилнейр аминовая кислота,	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии	органойд ы [68] organoids [68]	—	—

				betacoronavirus 1 , or human coronavirus OC43			CEACAM1 (CD66a) N-acetyl-9-O- acetylneurami c acid, CEACAM1 (CD66a)	rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia		
				коронавирус Ближневосточн ого респираторног о синдрома Middle East respiratory syndrome coronavirus	<i>B. cameli</i>		дипептидил пептидаза 4-го типа (CD26) dipeptidyl peptidase 4 (CD26)	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia	—	—

				коронавирус тяжёлого острого респираторног о синдрома severe acute respiratory syndrome coronavirus	<i>B. pandemicum</i>		ангиотензин - превращаю щий фермент 2-го типа (ACE2), CD147 angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2), CD147	ринофаринги т, бронхит, бронхиолит, «атипичная» пневмония rhinopharyngiti s, bronchitis, bronchiolitis, pneumonia	дифПЭК К [135] difPECC [135] органойд ы [98] organoids [98]	IFN1, IFN3, ИЛ-1β, ИЛ- 6, ИЛ-17, ИЛ-18 ИЛ- 33, MIP1β, CCL20, CXCL- 2,3,5,6,8,10,1 1,20
				коронавирус тяжёлого острого респираторног о синдрома 2-го типа severe acute respiratory				ринофаринги т, бронхит, бронхиолит, «атипичная» пневмония, респираторн ый дистресс- синдром rhinopharyngiti	дифПЭК К [60, 80, 85, 107, 148] difPECC [60, 80, 85, 107, 148],	IFN1, IFN3, ИЛ-1β, ИЛ- 6, ИЛ-17, ИЛ-18 ИЛ- 33, MIP1β, CCL20, CXCL- 2,3,5,6,8,10,1 1,20

				syndrome coronavirus 2				s, bronchitis, bronchiolitis, pneumonia, respiratory distress syndrome	органойды [72, 75, 89, 157] organoids [72, 75, 89, 157]	
	Picornavirales	Picornaviridae	Enterovirus	риновирусы человека А-С human rhinovirus A-C (HRV A-C)	<i>E. alphacoxsackie</i> (HRV A, B) <i>E. alpharhinovirus</i> (HRV A) <i>E. betacoxsackie</i> (HRV A, B) <i>E. betarhinovirus</i> (HRV B)	плоские и цилиарные эпителиальные flat and ciliary epithelial	ICAM-1, CXCR3R1, NCL, LDLR	ринит, фарингит rhinitis, pharyngitis	дифтерия К [86, 113, 137] difPECC [86, 113, 137], органойды [65, 73, 117]	TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IFN1, IFN3

					<i>E. cerhino</i> (HRV C) <i>E. coxsackiep</i> <i>ol</i> (HRV C) <i>E. deconjunc</i> <i>ti</i> (HRV A, B)				organoids [65, 73, 117]	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------	--

Quintoviricetes	Piccovirales	Parvoviridae	<i>Bocaparvovirus</i>	бокавирусы человека 1-4-го типов human bocavirus 1-4 (HBoV-1-4)	<i>B. primate1</i> (HboV-1, 2) <i>B. primate2</i> (HboV-3) <i>B. primate3</i> (HboV-4)	макрофаги и В-клетки (в первую очередь – нёбных миндалин) macrophages and B cells (first of all – in the tonsils)	FcγRII	ларингит, фарингит, тонзиллит (часто хронизирующийся), осложнения в форме пневмонии laryngitis, pharyngitis, tonsillitis (often chronic), complications in the form of pneumonia	дифПЭК К [78, 101] difPECC [78, 101], органоиды [73, 149] organoids [73 149]	IL-1β, TNFα, CCL24, RANTES
-----------------	--------------	--------------	-----------------------	---	--	---	--------	--	--	----------------------------

Tectiliviricetes	Rowavirales	Adenoviridae	<i>Mastadenovirus</i>	аденовирусы человека A-G human adenoviruses A-G (HAdV A-G)	<i>M. adami</i> (HAdV A) <i>M. blackbear di</i> (HAdV B) <i>M. caesari</i> (HAdV C) <i>M. dominans</i> (HAdV D) <i>M. exoticum</i> (HAdV E) <i>M. faecale</i> (HAdV F) <i>M. russelli</i> (HAdV G)	эпителиальные на всём протяжении и респираторного тракта, лёгочной паренхимы epithelial cells throughout the respiratory tract,	десмоглеин 2-го типа desmoglein 2	фарингит, тонзиллит, бронхит, бронхиолит, осложнения в форме пневмонии pharyngitis, tonsillitis, bronchitis, bronchiolitis, complications in the form of pneumonia	дифПЭК К [151 difPECC [151], органойды [93, 94] organoids [93, 94]	IL-1RA, IL-8, IL-21, GM-CSF, GRO- α , SDF-1 α
-------------------------	--------------------	---------------------	------------------------------	--	---	---	--------------------------------------	---	--	---

						pulmonary parenchyma				
--	--	--	--	--	--	-------------------------	--	--	--	--

* дифПЭКК – культура дифференцированных первичных эпителиальных клеток

* difPECC – differentiated primary epithelial cell culture.

« - » – данных не обнаружено

« - » – no data found

Таблица 2. Соответствия между прежней (цифровой) системой обозначения серотипов и современными названиями аденовирусов человека [27, 99, 100].

Table 2. Correspondences between the previous (numeric) serotype designation system and modern names of human adenoviruses [27, 99, 100].

Современные названия Modern names	Прежние (цифровые) обозначения Previous (numeric) designations
HAdV-A	HAdV-12, 18, 31
HAdV-B	HAdV-3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55
HAdV-C	HAdV-1, 2, 5, 6, 57
HAdV-D	HAdV-8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 62-65, 67, 69, 70-75
HAdV-E	HAdV-4
HAdV-F	HAdV-40, 41
HAdV-G	HAdV-52

Таблица 3. Соответствия между прежней (цифровой) системой обозначения серотипов и современными названиями риновирусов человека [27,124,105].

Table 3. Correspondences between the previous (numeric) system of serotype designation and modern names of human rhinoviruses [27, 124, 105].

Современные названия Modern names	Прежние (цифровые) обозначения Previous (numeric) designations
HRV-A	HRV-1, 2, 7, 8-13, 15, 16, 18-25, 28-34, 36, 38, 39, 40, 41, 43-47, 49, 50, 51, 53-68, 71, 73-78, 80-82, 85, 88-90, 94-96, 98, 100-103
HRV-B	HRV-3-6, 14, 17, 26, 27, 35, 37, 42, 48, 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91-93, 97, 99
HRV-C	Впервые описана группой американских вирусологов: D. Lamson, et al. (2006) [109]. The first descriptions of a group of American scientists: D. Lawson, et al. (2006) [109].

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кузнецова Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия;

ORCID: 0000-0002-4315-6959;

e-mail: takuznets@mail.ru

Kuznetsova Tatyana Alekseevna, MD, Principal Researcher, Laboratory of Immunobiological Preparates, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia;

ORCID: 0000-0002-4315-6959;

e-mail: takuznets@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Михалко Анастасия Анатольевна, лаборант-исследователь лаборатории респираторных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; студентка департамента биотехнологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия;

ORCID: 0000-0001-8939-3696;

e-mail: nastya.mikhalko@inbox.ru

Mikhalko Anastasia Anatolievna, Technician, Laboratory of Respiratory Infections, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia; Student of the Department of Biotechnology, School of Medicine and Life Sciences of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

ORCID: 0000-0001-8939-3696;

e-mail: nastya.mikhalko@inbox.ru

Щелканов Егор Михайлович, студент факультета естественных наук Государственного университета просвещения, Московская область, Мытищи, Россия;

ORCID: 0000-0003-0202-958X;

e-mail: egorshchelkanov@mail.ru

Shchelkanov Egor Mikhailovich, student of the Faculty of Natural Sciences, State University of Education, Moscow region, Mytishchi;

ORCID: 0000-0003-0202-958X;

e-mail: egorshchelkanov@mail.ru

Крыжановский Сергей Петрович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заместитель Председателя Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия;

ORCID: 0000-0002-1981-1079;

e-mail: priemmodvoran@mail.ru

Kryzhanovsky Sergey Petrovich, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chairman of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia;

ORCID: 0000-0002-1981-1079;

e-mail: priemmodvoran@mail.ru

Щелканов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия;

ORCID: 0000-0001-8610-7623;

e-mail: adorob@mail.ru

Shchelkanov Mikhail Yurievich, D. Sci. (Biology), Director of G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia; Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology of the School of Medicine and Life Sciences of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

ORCID: 0000-0001-8610-7623;

e-mail: adorob@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ,
АКТУАЛЬНЫХ В ПЕРВОЙ ЧЕТВЕРТИ XXI ВЕКА: ОТ ПЕРВИЧНЫХ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР ДО ОРГАНОИДОВ

MODELING OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS ACTUAL IN THE
FIRST QUARTER OF THE XXI CENTURY: FROM THE PRIMARY
EPITHELIAL CULTURES TO ORGANOIDS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

MODELING OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Ключевые слова: респираторные вирусы; первичные эпителиальные культуры; органоиды; иммунопатогенез; тропизм; клеточные рецепторы; цитокины.

Keywords: respiratory viruses; primary airway epithelium cultures; organoids; immunopathogenesis; tropism; cellular receptors; cytokines.

Обзоры.

Количество страниц текста – 27,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 0.

25.03.2025.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядко вый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В., Дубоделов Д.В., Кузин С.Н., Яцышина С.Б., Хафизов К.Ф., Петров В.В., Черкашина А.С., Гасанов Г.А., Сванадзе С.Х. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно- генетический мониторинг // <i>Вестник Российской академии медицинских наук.</i> 2022. Т. 77, № 4. С. 254-260.	Akimkin V.G., Semenenko T.A., Ugleva S.V., Dubodelov D.V., Kuzin S.N., Yacyshina S.B., Khafizov K.F., Petrov V.V., Cherkashina A.S., Gasarov G.A., Svanadze N.K. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. <i>Annals of the Russian Academy of Medical Sciences</i> , 2022, vol.77, no 4, pp. 254- 260. (in Russ.)	URL: https://doi:10.15690/vramn2121
2	Александров В.Н., Камилова Т.А., Фирсанов Д.В., Калюжная Л.И., Кривенцов А.В., Кондратенко А.А., Фигуркина М.А. Тканевая инженерия	Alexandrov V.N., Kamilova T.A., Firsanov D.V., Kalyuzhnaya L.I., Kriventzov A.V., Kondratenko A.A., Figurkina M.A. Trachea tissue engineering.	URL: https://www.elibrary.ru/yjmfzj

	трахеи // <i>Вестник Российской военно-медицинской академии</i> . 2016. № 3. С. 212-219.	<i>Bulletin of the Russian Military Medical Academy</i> . 2016, no 3, pp. 212-219. (in Russ.)	
3	Анатомия человека / Ред.: М.Р. Сапин. М.: Медицина, 1997. 544 с.	Human anatomy / Ed.: M.R. Sapin. M.: <i>Medicine</i> , 1997, 544 p. (in Russ.)	
4	Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Альховский С.В., Лаврищева В.В., Шевченко Е.С., Федякина И.Т., Иванова В.Т., Белякова Н.В., Прошина Е.С., Абрамов Д.Д., Трушакова С.В., Меркулова Л.Н., Вартанян Р.В., Кистенева Л.Б., Самохвалов Е.И., Оскерко Т.А., Феодоритова Е.Л., Силуянова Э.В., Мукашева Е.А., Беляев А.Л., Маликов В.Е., Малышев Н.А. Особенности социркуляции вирусов гриппа	Burtseva E.I., Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Prilipov A.G., Alkhovsky S.V., Lavrishcheva V.V., Shevchenko E.S., Fedyakina I.T., Ivanova V.T., Belyakova N.V., Proshina E.S., Abramov D.D., Trushakova S.V., Merkulova L.N., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Samokhvalov E.I., Oskerko T.A., Feodoritova E.L., Siluyanov E.V., Mukasheva E.A., Belyaev A.L., Malikov V.E., Malyshev N.A. The specific features of cocirculation of	URL: https://api.semanticscholar.org/

	в постпандемический период 2010-2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2012. Т. 57. № 1. С. 20-28.	influenza viruses in 2010–2011 postpandemic period according to the results of activities of the D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of Russia. <i>Voprosy virusologii = Problems of Virology</i> , 2012. vol. 57, no 1, pp. 20-28. (in Russ.)	
5	Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // <i>Русский медицинский журнал</i> . 2012. Т. 20., № 24. С. 1222-1227.	Geppe N.A., Ozerskaya I.V., Malyavina U.S. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. The effect of drugs. <i>Russian Medical Journal</i> , 2012, vol. 20, no 24, pp. 1222-1227. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/pnbuel
6	Ерофеева М.К., Стукова М.А., Шахланская Е.В., Бузицкая Ж.В., Максакова В.Л., Крайнова Т.И.,	Yerofeeva M.K., Stukova M.A., Shakhlanskaya E.V., Buzitskaya Zh.V., Maksakova V.L., Krainova T.I.,	URL: http:10.31631/2073-

	Писарева М.М., Попов А.Б., Позднякова М.Г., Лиознов Д.А. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // <i>Эпидемиология и вакцинопрофилактика</i> . 2021. Т. 20. № 5. С. 52-60.	Pisareva M.M., Popov A.B., Pozdnyakova M.G., Lioznov D.A. Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines. <i>Epidemiology and Vaccine Prevention</i> , 2021, vol. 20, no 5, pp. 52-60. (in Russ)	3046-2021-20-5-52-60-52-60
7	Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Сомова Л.М., Щелканов М.Ю. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России // <i>Здоровье населения и среда обитания</i> . 2021. № 5. С. 5-15.	Zaporozhets T.S., Besednova N.N., Kalinin A.V., Somova L.M., Shchelkanov M.Yu. 80 years on guard of biological safety at the eastern borders of Russia. <i>Public Health and Life Environment</i> , 2021, no 5, pp. 5-15. (in Russ)	DOI:10.35627/2219-5238/2021-338-5-5-15
8	Иванова В.Т., Курочкина Я.Е., Бурцева Е.И., Оскерко Т.А., Трушакова С.В., Шевченко Е.С., Черкасов Е.Г., Щелканов М.Ю., Матюшина Р.О., Колобухина Л.В., Феодоритова Е.Л.	Ivanova V.T., Kurochkina Ya.E., Burtseva E.I., Oskerko T.A., Trushakova S.V., Shevchenko E.S., Cherkasov E.G., Shchelkanov M.Yu., Matyushina R.O., Kolobukhina L.V., Feodoritova Ye.L.	URL: https://www.elibrary.ru/kaxfpl

	Слепушкин А.Н. Распространение и биологические свойства эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, циркулировавших в сезоне 2006–2007 гг. в России // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2008. Т. 53. № 5. С. 19-23.	Slepushkin A.N. The spread and biological properties of epidemic influenza viruses A and B strains circulating in the 2006–2007 season in Russia. <i>Voprosy Virusologii. = Problems of Virology</i> , 2008, vol. 53, no 5. pp. 19–23. (in Russ.)	
9	Инновации в диагностике, лечении и профилактике инфекционных заболеваний / Ред.: Д.А. Лиознов, Л.М. Цыбалова. – М.: МИА, 2022. 152 с.	Innovations in the diagnosis, treatment and prevention of infectious diseases / Ed.: D.A. Lioznov, L.M. Tsybalova. – M.: MIA, 2022, 152 p. (in Russ.)	
10	Инфекционные болезни: национальное руководство / Ред.: Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021, 1104 с.	Infectious diseases: National guidelines / Ed.: N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2021, 1104 p. (in Russ.)	DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104
11	Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Кружкова И.С.,	Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A., Kruzhkova I.S.,	

	Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Лаврищева В.В., Базарова М.В., Арсеньева Т.В., Амброси О.Е., Суточникова О.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений // <i>Пульмонология. Приложение.</i> <i>2010. № 1. С. 9-14.</i>	Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Isaeva E.I., Lavrishcheva V.V., Bazarova M.V., Arsenieva T.V., Ambrosi O.E., Sutochnikova O.A., Chuchalin A.G., Lvov D.K. A strategy of early antiviral therapy of influenza could prevent severe complications. <i>Pulmonology (Moscow).</i> <i>Supplement. 2010, no 1, pp. 9-14. (in Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/ztcist
12	Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю. Вирусные инфекции дыхательных путей // В кн.: <i>Пульмонология. Национальное</i> <i>руководство / Ред.: академик РАН</i> <i>А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.</i> <i>Глава 6. С. 143-170.</i>	Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu. Virus infections of respiratory tract. <i>In:</i> <i>Pulmonology. National guidance / Ed.:</i> <i>A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media,</i> <i>2013, Chapter 6, pp. 143-170. (in Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/yjejlh
13	Краснословодцев К.Г., Львов Д.К., Альховский С.В., Бурцева Е.И., Федякина И.Т., Колобухина Л.В.,	Krasnoslobodtsev K.G., Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Burtseva E.I., Fedyakina I.T., Kolobukhina L.V., Kirillova E.S.,	DOI: 10.18821/0507- 4088-2016-61-4-166-171

	Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Оскерко Т.А., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. Полимофизм аминокислот в позиции 222 рецепторсвязывающего сайта гемагглютинаина вируса гриппа А (H1N1) pdm09 у пациентов с летальной вирусной пневмонией в 2012- 2014 гг. // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2016. Т. 61. № 4. С. 166-171.	Trushakova S.V., Oskerko T.A., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G. Amino acid polymorphism at residue 222 of the receptor-binding site of the hemagglutinin of the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 from patients with lethal virus pneumonia in 2012- 2014. <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i> , 2016, vol. 61, vol. 4, pp. 166–171. (in Russ.)	
14	Кузнецова Т.А., Алиев М.Р., Михалко А.А., Щелканов М.Ю. 3D клеточные культуры: перспективы использования в вирусологии // <i>Инфекция и иммунитет</i> . 2024. Т. 14. № 6. С. 1045-1062.	Kuznetsova T.A., Aliev M.R., Mikhalko A.A., Shchelkanov M.Yu. 3D cell cultures: prospects for use in virology. <i>Russian Journal of Infection and Immunity. = Infektsiya i immunitet</i> , 2024, vol. 14, no 6, pp. 1045-1062. (in Russ.)	DOI: 10.15789/2220- 7619-DCC-17656
15	Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Алиев М.Р., Щелканов М.Ю. Клеточные культуры в	Kuznetsova T.A., Besednova N.N., Aliev M.R., Shchelkanov M.Yu. The cell	DOI:10.36233/0372- 9311-421

	вирусологии: от прошлого к будущему // <i>Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии</i>. 2024. Т. 101. № 1. С. 143-153.	cultures in virology: from the past to the future. <i>Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology</i>, 2024, vol. 101, no 1, pp. 143-153. (in Russ.)	
16	Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н., Шевченко Е.С., Оскерко Т.А., Иванова С.М., Данилевская М.М., Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Журавлёва М.В., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Львов Д.К. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в России // <i>Вопросы вирусологии</i>. 2013. Т. 58. № 3. С. 17-21.	Lavrischeva V.V., Burtseva E.I., Khomyakov Yu.N., Shevchenko E.S., Oskerko T.A., Ivanova S.M., Danilevskaya M.M., Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Alkhovsky S.V., Prilipov A.G., Zhuravleva M.V., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Lvov D.K. Etiology of fatal pneumonia cause by influenza A (H1N1) pdm09 virus during the pandemic in Russia. <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i>, 2013, vol. 58, no 3, pp. 17–21. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/pzxttx

17	Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Базарова М.В., Меркулова Л.Н., Дерябин П.Г., Кузьмичев А.Г., Федякина И.Т., Гребенникова Т.В., Усачев Е.В., Садыкова Г.К., Шевченко Е.С., Трушак ова С.В., Лаврищева В.В., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Белякова Н.В., Иванова В.Т., Оскерко Т.А., Латышев О.Е., Беляев А.М., Беляев А.Л., Феодоритова Е.Л. Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) в России // <i>Вопросы вирусологии</i>. 2010. Т. 55. № 3. С. 4-9.	Lvov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Bazarova M.V., Merkulova L.N., Deryabin P.G., Kuzmichev A.G., Fedyakina I.T., Grebennikova T.V., Usachev E.V., Sadykova G.K., Shevchenko E.S., Trushakova S.V., Lavrishcheva V.V., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Belyakova N.V., Ivanova V.T., Oskerko T.A., Latyshev O.E., Belyaev A.M., Beliaev A.L., Feodoritova E.L. Spread of new pandemic influenza A (H1N1) virus in Russia. <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i>, 2010, vol. 55, no 3, pp. 4-9. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/muekip
----	---	---	---

18	Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Базарова М.В. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А / H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. – М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. 18 с.	Lvov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Bazarova M.V. Influenza provoked by new pandemic virus A / H1N1 swl: clinics, diagnostics, treatment. Methodological recommendations. Moscow: Department of Healthcare of Moscow, 2009, 18 p. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/xygiud
19	Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Богданова В.С., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Федякина И.Т., Бурцева Е.И., Дерябин П.Г., Журавлёва М.М., Шевченко Е.С., Лаврищева В.В., Львов Д.Н., Прошина Е.С.,	Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V., Prilipov A.G., Bogdanova V.S., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Fedyakina I.T., Burtseva E.I., Deryabin P.G., Zhuravleva M.M., Shevchenko E.S., Lavrishcheva V.V., Lvov D.N., Proshina E.S.,	URL: https://www.elibrary.ru/oximwz

Стариков Н.С., Морозова Т.Н., Базарова М.В., Григорьева Т.А., Кириллов И.М., Шидловская Е.В., Келли Е.И., Маликов В.Е., Яшкулов К.Б., Ананьев В.Ю., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Цой О.В., Гарбуз Ю.А., Резник В.И., Иванов Л.И., Феделеш И.Ю., Пономаренко Р.А., Сахарова Е.А., Лебедев Г.Б., Маслов А.И. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009-2011 гг., структурой рецептор- связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // <i>Вопросы вирусологии</i>. 2012. <i>Т. 57. № 1. С. 14-20.</i>	Starikov N.S., Morozova T.N., Bazarova M.V., Grigorieva T.A., Kirillov I.M., Shidlovskaya E.V., Kelly E.I., Malikov V.E., Yashkulov K.B., Ananiev V.Yu., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Tsoi O.V., Garbuz Yu.A., Reznik V.I., Ivanov L.I., Fedelelesh I.Yu., Ponomarenko R.A., Sakharova E.A., Lebedev G.B., Maslov A.I. Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia. <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i>, 2012, vol. 57, no 1, pp. 14-20. (in Russ.)	
---	---	--

20	Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Гребенникова Т.В., Прилипов А.Г., Непоклонов Е.А., Онищенко Г.Г., Власов Н.А., Алипер Т.И., Забережный А.Д., Киреев Д.Е., Крашенинников О.П., Кирюхин С.Т., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. Изоляция штаммов вируса гриппа А/Н5N1 от домашних и диких птиц в период эпизоотии в Западной Сибири (июль 2005 г.) и их депонирование в Государственную Коллекцию вирусов РФ (08 августа 2005 г.) // <i>Вопросы вирусологии</i>. 2006. Т. 51. № 1. С. 11-14.	Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Grebennikova T.V., Prilipov A.G., Nepoklonov E.A., Onishchenko G.G., Vlasov N.A., Aliper T.I., Zaberezhny A.D., Kireev D.E., Krascheninnikov O.P., Kiryukhin S.T., Burtceva E.I., Slepuschkin A.N. Isolation of influenza A/H5N1 virus strains from poultry and wild birds during epizootic outbreak in Western Siberia (July 2005) and their incorporation in Russian State Collection of viruses (August 08, 2005). <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i>, 2006, vol. 51, no 1, pp. 11-14. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/hsuyel
21	Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Аканина Д.С., Галкина И.В., Гребенникова Т.В., Федякина И.Т.,	Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Akanina D.S., Galkina I.V., Grebennikova T.V.,	URL: https://elibrary.ru/icdgdgdr

Альховский С.В., Усачёва О.В., Киреев Д.Е., Славский А.А., Стариков Н.С., Петренко М.С., Михайлова В.В., Усачёв Е.В., Садыкова Г.К., Морозова Т.Н., Самохвалов Е.И., Юдин А.Н., Виткова О.Н., Щербакова Л.О., Забережный А.Д., Калмыков М.В., Громашевский В.Л., Алипер Т.И., Яковлев С.С., Власов Н.А., Непоклонов Е.А., Suarez D. Молекулярно-генетическая характеристика штамма A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) из очага эпизоотии высокопатогенного гриппа А среди сельскохозяйственных птиц в Подмосковье (февраль 2007 г.) // <i>Вопросы вирусологии</i>. 2007. Т. 52. № 6. С. 40-47.	Fedyakina I.T., Alkhovsky S.V., Usacheva O.V., Kireev D.E., Slavsky A.A., Starikov N.S., Petrenko M.S., Mikhailova V.V., Usachev E.V., Sadykova G.K., Morozova T.N., Samokhvalov E.I., Yudin A.N., Vitkova O.N., Shcherbakova L.O., Zaberezhny A.D., Kalmykov M.V., Gromashevsky V.L., Aliper T.I., Yakovlev S.S., Vlasov N.A., Nepoklonov E.A., Suarez D. Molecular genetic characteristics of the strain A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) strain from a epizootic focus of highly pathogenic influenza A among agricultural birds in the near-Moscow region (February 2007). <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i>, 2007, vol. 52, no 6, pp. 40-47. (in Russ.)	
---	---	--

22	Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т., Аристова В.А., Львов Д.Н., Ломакина Н.Ф., Петрова Е.С., Злобин В.И., Хаснатинов М.А., Чепургина Е.А., Ковтунов А.И., Джаркенов А.Ф., Санков М.Н., Леонова Г.Н., Маслов В.А., Щелканов М.Ю., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979-2002 гг.) // <i>Вопросы вирусологии</i>. 2004. Т. 49. № 3. С. 17-24.	Lvov D.K., Yamnikova S.S., Fedyakina I.T., Aristova V.A., Lvov D.N., Lomakina N.F., Petrova E.S., Zlobin V.I., Khasnatinov M.A., Chepurgina E.A., Kovtunov A.I., Dzharkenov A.F., Sankov M.N., Leonova G.N., Maslov D.V., Shchelkanov M.Yu., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. Ecology and evolution of influenza viruses in Russia (1979-2002). <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i>, 2004, vol. 49, no 3, pp. 17–24. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/oiwqjz
23	Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Ред.: В.В. Зверев, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 448 с.	Medical microbiology, virology and immunology / Eds.: V.V. Zverev, M.N. Boychenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 448 p. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/hbxxgx

24	Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавун Н.Ф., Щелканов М.Ю., Суранова Т.Г., Шахмарданов М.З., Бургасова О.А., Кардонова Е.В., Базарова М.В., Антипят Н.А., Серова М.А., Орлова Н.В., Забозлаев Ф.Г., Кружкова И.С., Кадышев В.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с.	Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V., Mazankova L.N., Plavunov N.F., Shchelkanov M.Yu., Suranova T.G., Shakhmardanov M.Z., Burgasova O.A., Kardonova E.V., Bazarova M.V., Antipyat N.A., Serova M.A., Orlova N.V., Zabozlaev F.G., Kruzhkova I.S., Kadyshev V.A. Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide. Moscow: Department of Public Health of Moscow City, 2020, 71 p. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/hgqiyk
25	Петрова П.А., Коновалова Н.И., Бояринцева А.Ю., Даниленко Д.М., Васильева А.Д., Шелепанова Т.Н., Прокопец А.В., Еропкин М.Ю.	Petrova P.A., Konovalova N.I., Boyarintseva A.Yu., Danilenko D.M., Vasilyeva A.D., Shelepanova T.N., Prokopets A.V., Eropin M.Yu. Etiological	DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97

	Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020-2023 гг. // <i>Эпидемиология и вакцинопрофилактика</i>. 2024. Т. 23. № 3. С. 88-97.	characteristics of influenza epidemics in Russia during the COVID-19 pandemic in 2020-2023. <i>Epidemiology and Vaccine Prevention</i>, 2024, vol. 23, no 3, pp. 88-97. (in Russ.)	
26	Попова А.Ю., Щелканов М.Ю., Крылова Н.В., Белик А.А., Семейкина Л.М., Запорожец Т.С., Смоленский В.Ю., Персиянова Е.В., Просьянникова М.Н., Белов Ю.А., Иунихина О.В., Потт А.Б., Хомичук Т.Ф., Симакова А.И., Абрамова С.А., Романова О.Б., Детковская Т.Н., Крыжановский С.П., Беседнова Н.Н. Генотипический портрет SARS-CoV-2 на территории Приморского края в период пандемии COVID-19 // <i>Журнал</i>	Popova A.Yu., Shchelkanov M.Yu., Krylova N.V., Belik A.A., Semeikina L.M., Zaporozhets T.S., Smolenskiy V.Yu., Persianova E.V., Prosyannikova M.N., Belov Yu.A., Iunikhina O.V., Pott A.B., Khomichuk T.F., Simakova A.I., Abramova S.A., Romanova O.B., Detkovskaya T.N., Kryzhanovskiy S.P., Besednova N.N. Genotypic portrait of SARS-CoV-2 in Primorsky Krai during the COVID-19 pandemic. <i>Zhurnal mikrobiologii</i>,	DOI:10.36233/0372-9311-497

	микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024. Т. 101, № 1. pp. 19-35.	epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2024, vol. 101, no 1, pp. 19-35. (in Russ.)	
27	Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: академик РАН Д.К. Львов. – М.: МИА, 2013. 1200 с.	Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals / Ed.: D.K. Lvov. – Moscow: MIA, 2013, 1200 p. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/tlzmhf
28	Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В., Побиванцева А.А., Архипов М.В. Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии // Consilium Medicum. – 2019. Т. 21., № 11. С. 15-19.	Svistushkin V.M., Starostina S.V., Svistushkin M.V., Pobivantseva A.A., Arkhipov M.V. Possibilities of regenerative medicine in otorhinolaryngology. Consilium Medicum, 2019. vol. 21, no 11, pp. 15-19. (in Russ.)	DOI:10.26442/20751753. 2019.11.190641

29	Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленёва И.А., Гудова Н.В., Кондратьева Т.В., Львов Д.К. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противовирусным химиопрепаратам // <i>Антибиотики и химиотерапия</i>. 2011. Т. 56. № (3-4). С. 3-9.	Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Leneva I.A., Gudova N.V., Kondratyeva T.V., Lvov D.K. Susceptibility of pandemic influenza virus A 2009 H1N1 and highly pathogenic avian influenza virus A H5N1 to anti-influenza agents in cell culture. <i>Antibiotics and Chemotherapy</i>, 2011, vol. 56, no 3-4, pp. 3-9. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/rxlpzx
30	Хайманова Ю.В., Косяков С.Я. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и среднего уха и способы их изучения // <i>Вестник оториноларингологии</i>. 2012. Т. 77. № 3. С. 104-109.	Khaimanova Yu.V., Kosiakov S.Ya. Specific morphological and functional features of the mucous membrane in the upper respiratory tract and the middle ear and the methods for their study. <i>Russian Bulletin of Otorhinolaryngology</i>, 2012, vol. 77, no 3, pp. 104-109. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/teujnt

31	Целуйко С.С., Кушнарёв В.А. 3D биопечать на службе дыхательной системы (обзор литературы) // <i>Бюллетень физиологии и патологии дыхания</i> . 2016. № 61. – С. 128-134.	Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. 3D bioprinting in the service of the respiratory system (review). <i>Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration</i> , 2016, no 61, pp. 128-134. (in Russ.)	DOI:10.12737/21464
32	Чучалин А.Г. Тяжёлый острый респираторный синдром // <i>Терапевтический архив</i> . 2004. Т. 76. № 3. С. 5-11.	Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome. <i>Therapeutic Archive</i> , 2004, vol. 76, no 3, pp. 5-11. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/ojztgl
33	Шестопа́лов А.М., Коно́нова Ю.В., Гаджиев А.А., Гуляева М.А., Васфи М.М., Алексеев А.Ю., Джамалутдинов Д.М., Щелканов М.Ю. Биоразнообразие и эпидемический потенциал коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) рукокрылых // <i>Юг России: экология, развитие</i> . 2020. Т. 15. № 2. С. 17-34.	Shestopalov A.M., Kononova Yu.V., Gadzhiev A.A., Gulyaeva M.A., Vasfi M.M., Alekseev A.Yu., Jamalutdinov J.M., Shchelkanov M.Yu. Biodiversity and epidemic potential of chiropteran coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). <i>South of Russia: ecology, development</i> , 2020, vol. 15, no 2, pp. 17-34 (in Russ.)	DOI:10.18470/1992-1098-2020-2-17-34

34	Щеглов Б.О., Галкина И.В., Лембиков А.О., Щелканов Е.М., Баранчугов И.А., Щеглова С.Н., Щелканов М.Ю. Риноларингологические симуляторы на основе 3D-печати: новые возможности профессиональной подготовки // <i>Якутский медицинский журнал</i> . 2020. №3. С. 60-63.	Shcheglov B.O., Galkina I.V., Lembikov A.O., Shchelkanov E.M., Baranchugov I.A., Shcheglova S.N., Shchelkanov M.Yu. Rhinolaryngological simulators based on 3D printing open up new opportunities for professional training. <i>Yakut Medical Journal</i> , 2020, no 3, pp. 58-60. (in Russ.)	DOI:10.25789/YMJ.2020.71.16
35	Щеглов Б.О., Галкина И.В., Щеглова С.Н., Щелканов М.Ю. Эффективность внедрения лаборатории 3D-моделирования в лечебно-диагностических учреждениях // <i>Якутский медицинский журнал</i> . 2019. №3. С. 109-111.	Shcheglov B.O., Galkina I.V., Shcheglova S.N., Shchelkanov M.Yu. Effectiveness of 3D modelling laboratory implementation into therapeutic and diagnostic medical institutions. <i>Yakut medical journal</i> , 2019, no 3, pp. 102-104. (in Russ.)	DOI:10.25789/YMJ.2019.67.30
36	Щеглов Б.О., Дунаева М.Н., Баранчугов И.А., Лембиков А.О., Щелканов Е.М., Щеглова С.Н., Галкина И.В., Щелканов М.Ю. Макет	Shcheglov B.O., Dunaeva M.N., Baranchugov I.A., Lembikov A.O., Shchelkanov E.M., Shcheglova S.N., Galkina I.V., Shchelkanov M.Yu. Model of	URL: https://www.elibrary.ru/MLSZK

	дыхательных путей человека. <i>Патент Российской Федерации на изобретение RU 2740727 C1 по заявке 2020122209 с приоритетом от 06.07.2020; дата государственной регистрации: 20.01.2021. 18 с.</i>	human respiratory tract. <i>Patent of Russian Federation for invention RU 2740727 C1 on application 2020122209 with priority from 06.07.2020; date of state registration: 20.01.2021, 18 p. (in Russ.)</i>	
37	Щеглов Б.О., Семейкина Л.М., Щелканов Е.М., Галкина И.В., Щеглова С.Н., Щелканов М.Ю. Программа для прогнозирования эпидемической динамики COVID-19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в Российской Федерации № 2022611150; дата государственной регистрации: 20.01.2022.	Shcheglov B.O., Semeykina L.M., Shchelkanov E.M., Galkina I.V., Shcheglova S.N., Shchelkanov M.Yu. Program for predicting epidemic dynamics COVID-19. <i>Certificate of state registration of a computer program in the Russian Federation No. 2022611150. Date of state registration: 20.01.2022. (in Russ.)</i>	

			URL: https://elibrary.ru/zmxdxm
38	Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19 // В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 11-53.	Shchelkanov M.Yu. Etiology of COVID-19. In: COVID-19: from etiology to vaccination. A guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023, pp. 11-53. (in Russ.)	DOI:10.33029/9704-7967-4-COV-2023-1-288
39	Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 94-98.	[Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? <i>Pacific Medical Journal</i>, 2015, no 2, pp. 94-98. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/ulfnff

40	Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // <i>Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 89-93.</i>	Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Epidemic outbreak of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May-July, 20015): reasons, dynamics, conclusions. <i>Pacific Medical Journal, 2015, no 3, pp. 89- 93. (in Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/ulhaer
41	Щелканов М.Ю., Аристова В.А., Чумаков В.М., Львов Д.К. Историография термина «природный очаг». Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. – М.: Изд-во <i>Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. С. 21-32.</i>	Shchelkanov M.Yu., Aristova V.A., Chumakov V.M., Lvov D.K. Historiography of the “natural focus” term // In: Emerging- reemerging infections in the system of biological safety of Russian Federation. Textbook. – Moscow: <i>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy Press, 2014, pp. 21-32. (in Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/sawqmx

42	Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Киреев Д.Е., Славский А.А., Гребенникова Т.В., Прилипов А.Г., Забережный А.Д., Алипер Т.И., Кирюхин С.Т., Петренко М.С., Крашенинников О.П., Непоклонов Е.А., Онищенко Г.Г., Дерябин П.Г., Львов Д.К. Клинические признаки заболевания у птиц, вызванного высокопатогенными вариантами вируса гриппа А/Н5N1, в эпицентре эпизоотии на юге Западной Сибири (июль 2005 г.) // <i>Журнал инфекционной патологии</i> . 2005. Т. 12. № 3-4. С. 121-124.	Shchelkanov M.Yu., Vlasov N.A., Kireev D.E., Slavsky A.A., Grebennikova T.V., Prilipov A.G., Zaberezhny A.D., Aliper T.I., Kiryukhin S.T., Petrenko M.S., Krashennnikov O.P., Nepoklonov E.A., Onishchenko G.G., Deryabin P.G., Lvov D.K. Clinical symptoms of bird disease provoked by highly pathogenic variants of influenza A / H5N1 virus in the epicenter of epizooty on the south of Western Siberia. <i>Journal of Infectious Pathology</i> , 2005, vol. 12, no 3–4, pp. 121-124. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/xhalux
43	Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Белик А.А., Гетке М.В., Потт А.Б., Чаленко И.С., Иунихина О.В., Домбровская И.Э., Панкратов Д.В. Эпизоотическая вспышка гриппа А / Н5N1 среди диких и	Shchelkanov M.Yu., Dunaeva M.N., Belik A.A., Getke M.V., Pott A.B., Chalenko I.S., Iunikhina O.V., Dombrovskaya I.E., Pankratov D.V. Epizootic outbreak of influenza A / H5N1 among wild	DOI:10.18470/1992-1098-2024-4-4

	сельскохозяйственных птиц в окрестностях Комсомольска-на-Амуре осенью 2022 г. // <i>Юг России: экология, развитие.</i> 2024. Т. 19. № 4. С. 41-56.	and farm birds in the vicinity of Komsomolsk- on-Amur in the autumn of 2022. <i>South of</i> <i>Russia: Ecology, Development</i> , 2024, vol. 19, no 4, pp. 41-56. (in Russia)	
44	Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В., Воронова А.Н., Кононова Ю.В., Воробьева В.В., Галкина И.В., Янович В.А., Гаджиев А.А., Шестопапов А.М. Каталог вирусов рукокрылых (2020) // <i>Юг России: экология,</i> <i>развитие.</i> 2020. Т. 15. № 3. С 6-30.	Shchelkanov M.Yu., Dunaeva M.N., Moskvina N.V., Voronova A.N., Kononova Yu.V., Vorobyeva V.V., Galkina I.V., Yanovich V.A., Gadzhiev A.A., Shestopalov A.M. Catalog of bat viruses (2020). <i>South of Russia: Ecology,</i> <i>Development</i> , 2020, vol. 15, no 3, pp. 6-30. (in Russ.)	DOI:10.18470/1992- 1098-2020-3-6-30
45	Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопапов А.М., Литвин К.Е., Дерябин П.Г., Львов Д.К. Эволюция вируса гриппа А / H5N1 (1996-2016) // <i>Вопросы</i> <i>вирусологии.</i> 2016. Т. 61. № 6. С. 7-18.	Shchelkanov M.Yu., Kirillov I.M., Shestopalov A.M., Litvin K.E., Deryabin P.G., Lvov D.K. Evolution of influenza A / H5N1 virus (1996-2016). <i>Voprosy Virusologii</i> =	DOI:10.18821/0507- 4088-2016-61-6-245-256

		<i>Problems of Virology</i> , 2016, vol. 61, no 6, pp. 7-18. (in Russ.)	
46	Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Крузжкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // <i>Инфекция и иммунитет</i> . 2020. Т. 10. № 3. С. 421-445.	Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinic, treatment. <i>Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet</i> , 2020, vol. 10, no 3, pp. 421-445. (in Russ.)	DOI:10.15789/2220-7619-CEC-1473
47	Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // <i>Лечащий врач</i> . 2011. № 10. С. 33-38.	Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Influenza: history, clinics, pathogenesis. <i>The Attending Physician</i> , 2011, no 10, pp. 33-38. (in Russ.)	URL: https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275/
48	Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической	Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic	URL: https://www.elibrary.ru/ta_khvr

	опасности // <i>Лечащий врач</i> . 2013. № 10. С. 49-54.	threat, <i>The Attending Physician</i> , 2013, no 10, pp. 49-54. (in Russ.)	
49	Щелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андрюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости // <i>Здоровье населения и среда обитания</i> . 2021. № 5. С. 16-25.	Shchelkanov M.Yu., Leonova G.N., Galkina I.V., Andryukov B.G. At the origins of the natural focality concept. <i>Public Health and Life Environment</i> , 2021, no 5, pp. 16-25. (in Russ.)	DOI:10.35627/2219-5238/2021-338-5-16-25
50	Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Генотипическая структура рода Influenza A virus // <i>Вестник РАМН</i> . 2011. № 5. С. 19-23.	Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. Genotypic structure of the genus influenza A virus. <i>Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk</i> , 2011, no 5, pp. 19-23. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/nweykv
51	Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2012. Приложение 1. С. 159-168.	Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. New subtype of influenza A virus from bats and new tasks for ecologo-virological monitoring. <i>Voprosy Virusologii = Problems of Virology</i> , 2012, Suppl. 1, pp. 159-168. (in Russ.)	URL: https://elibrary.ru/qjanvz

52	Щелканов М.Ю., Львов Д.Н., Федякина И.Т., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Резник В.Я., Здановская Н.И., Пуховская Н.М., Авдошина Л.Н., Шапиро Н.П., Снеткова И.П., Кожан В.Н., Яровенко Г.М., Калаева Е.Е., Громова М.А., Еловский О.В., Еремеева Ю.В., Довгаль М.А., Кученков А.А., Ананьев В.Ю., Буртник В.И., Иванов Л.И., Гарбуз Ю.А., Подолянко И.А., Григорьев С.Н., Прошина Е.С., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г., Аббасова Е.И., Мироненко Е.С., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г., Отт В.А., Маслов Д.В., Янович В.А., Львов Д.К. Динамика распространения пандемического гриппа А / H1N1 swl на Дальнем Востоке в	Shchelkanov M.Yu., Lvov D.N., Fedyakina I.T., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Reznik V.Ya., Zdanovskaya N.I., Pukhovskaya N.M., Avdoshina L.N., Shapiro N.P., Snetkova I.P., Kozhan V.N., Yarovenko G.M., Kalaeva E.E., Gromova M.A., Elovsky O.V., Eremeeva Yu.V., Dovgal M.A., Kuchenko A.A., Ananiev V.Yu., Burtnik V.I., Ivanov L.I., Garbuz Yu.A., Podolyanko I.A., Grigoriev S.N., Proshina E.S., Samokhvalov E.I., Alkhovskyy S.V., Burtseva E.I., Prilipov A.G., Abbasova E.I., Mironenko E.S., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G., Ott V.A., Maslov D.V., Yanovich V.A., Lvov D.K. Trends in the spread of pandemic influenza A(H1N1) swl in the Far East in 2009. <i>Voprosy</i>	URL: https://www.elibrary.ru/muekiz
----	--	--	---

	2009 г. // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2010. Т. 55. № 3. С. 10-15.	<i>Virusologii = Problems of Virology</i> , 2010, vol. 55, no 3, pp. 10-15. (in Russ.)	
53	Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Дмитриенко К.А., Шевчук Д.В. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя // <i>Журнал инфектологии</i> . 2015. Т. 7. № 2. С. 31-46.	Shchelkanov M.Yu., Popov A.F., Simakova A.I., Zenin I.V., Proshina E.S., Kirillov I.M., Dmitrienko K.A., Shevchuk D.V. Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins. <i>Zhurnal Infektologii</i> , 2015, vol. 7, no 2. pp. 31-46. (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/vzhuwt
54	Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // <i>Инфекция и иммунитет</i> . 2020. Т. 10. № 2. С. 221-246.	Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). <i>Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet</i> , 2020, vol. 10, no 2, pp. 221-246. (in Russ.)	DOI:10.15789/2220-7619-HOI-1412

55	Щелканов М.Ю., Суняйкин А.Б., Коваленко Т.С., Львов Д.К. Современная таксономия пикорнавирусов (Picornavirales, Picornaviridae) // <i>Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 53-64.</i>	Shchelkanov M.Yu., Sunyaykin A.B., Kovalenko T.S., Lvov D.K. Modern taxonomy of picornaviruses (Picornavirales, Picornaviridae). <i>Infectious diseases: news, opinions, education, 2015, no 3, pp. 53-64.</i> (in Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/ukllbv
56	Щелканов М.Ю., Татонова Ю.В., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М., Наумов Н.А., Хотько У.Е., Калинина К.А., Шуменко П.Г., Израильская А.В., Галкина И.В. Эндопаразиты рукокрылых: нематоды. <i>Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2023. 112 с.</i>	Shchelkanov M.Yu., Tatonova Yu.V., Tabakaeva T.V., Shchelkanov E.M., Naumov N.A., Khotko U.E., Kalinina K.A., Shumenko P.G., Israelskaya A.V., Galkina I.V. Endoparasites of bats: nematodes. <i>Vladivostok: Far Eastern Federal University, 2023. 112 p.</i> (in Russ.)	DOI: 10.61726/5457.2024.48.27.001
57	Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С., Пономаренко Р.А., Львов Д.Н., Чумаков В.М., Галкина И.В., Бурцева Е.И., Львов Д.К. Таксономическая	Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Proshina E.S., Lvov D.N., Ponomarenko R.A., Chumakov V.M., Burtseva E.I., Galkina I.V., Lvov D.K. Taxonomic structure of	URL: https://elibrary.ru/nweykl

	структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // <i>Вестник РАМН</i> . – 2011. – № 5. – С. 12-19.	Orthomyxoviridae: current views and immediate prospects. <i>Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk</i> , 2011. no 5, pp. 12-19. (in Russ.)	
58	Эсауленко Е.В., Новак К.Е. Современные возможности этиотропной и патогенетической терапии при респираторных инфекциях // <i>Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение</i> . 2024. Т. 13. № 3. С. 62-69.	Esaulenko E.V., Novak K.E. Modern possibilities of etiotropic and pathogenetic therapy in respiratory infections. <i>Infectious diseases: news, opinions, education</i> , 2024, vol. 13, no. 3, pp. 62-69. (in Russ.)	DOI: 10.33029/2305-3496-2024-13-3-62-69
59	Яковлев А.А., Шафигулин А.В., Попов А.Ф., Щелканов М.Ю. Динамика эпидемического процесса COVID-19 и других ОРВИ на Российском Дальнем Востоке (2019-2023 гг.) // <i>Эпидемиология и вакцинопрофилактика</i> . 2025. Т. 24. № 1. С. 18-30.	Yakovlev A.A., Shafigulin A.V., Popov A.F., Shchelkanov M.Yu. Dynamics of the COVID-19 epidemic process and other acute respiratory viral infection in the Russian Far East (2019-2023). <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2025, vol. 24, no 1. pp. 18-30. (in Russ.)	DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-1-18-30

60	Aguilar J.A., Tremblay B.J., Mansfield M.J., Woody O., Lobb B., Banerjee A., Chandiramohan A., Tiessen N., Cao Q., Dvorkin-Gheva A., Revill S., Miller M.S., Carlsten C., Organ L., Joseph C., John A., Hanson P., Austin R.C., McManus B.M., Jenkins G., Mossman K., Ask K., Doxey A.C., Hirota J.A. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. <i>European Respiratory Journal</i>, 2020, vol. 56, N 3:2001123.		DOI: 10.1183/13993003.01123-2020
61	Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerckner A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. <i>Proceedings of the National Academy</i>		DOI: 10.1073/pnas.0504666102

	<i>of Sciences of the United States of America, 2005, vol. 102, no 36, pp.12891-12896.</i>		
62	Andrewes C.H., Laidlaw P.P., Smith W. The susceptibility of mice to the viruses of human and swine influenza. <i>Lancet</i> , 1934, vol. 2, pp. 859-862.		
63	Aydin M., Naumova E.A., Bellm A., Behrendt A.K., Giachero F., Bahlmann N., Zhang W., Wirth S., Paulsen F., Arnold W.H., Ehrhardt A. From submerged cultures to 3D cell culture models: Evolution of nasal epithelial cells in asthma research and virus infection. <i>Viruses</i> . 2021, vol. 13. no 3: 387.		DOI: 10.3390/v13030387
64	Berbers G., Mollema L., van der Klis F., den Hartog G., Schepp R. Antibody responses to respiratory syncytial virus: A cross-sectional		DOI: 10.1093/infdis/jiaa483

	serosurveillance study in the Dutch population focusing on infants younger than 2 years. <i>J Infect Dis.</i> , 2021, vol. 224, no 2, pp. 269-278.		
65	Bochkov Y.A., Palmenberg A.C., Lee W.M., Rathe J.A., Amineva S.P., Sun X., Pasic T.R., Jarjour N.N., Liggett S.B., Gern J.E. Molecular modeling, organ culture and reverse genetics for a newly identified human Rhinovirus C. <i>Nature Medicine</i> , 2011, vol. 17, no 5, pp. 627-632.		DOI: 10.1038/nm.2358
66	Brewington J.J., Filbrandt E.T., LaRosa F.J., Moncivaiz J.D., Ostmann A.J., Strecker L.M., Clancy J.P. Generation of human nasal epithelial cell spheroids for individualized cystic fibrosis transmembrane conductance regulator study. <i>Journal of Visualized Experiments</i> , 2018, vol. 134: e57492.		

			DOI: 10.3791/57492
67	Broadbent L., Villenave R., Guo-Parke H., Douglas I., Shields M.D., Power U.F. In vitro modeling of RSV infection and cytopathogenesis in well-differentiated human primary airway epithelial cells (WD-PAECs). <i>Methods in Molecular Biology</i> , 2016, vol. 1442, pp. 119-139.		DOI: 10.1007/978-1-4939-3687-8-9
68	Bruckova M., McIntosh K., Kapikian A.Z., Chanock R.M. The adaptation of two human coronavirus strains (OC38 and OC43) to growth in cell monolayers. <i>Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine</i> , 1970, vol. 135, no 2, pp. 431-435.		DOI: 10.3181/00379727-135-35068

69	Bui C.H.T., Chan R.W.Y., Ng M.M.T., Cheung M.C., Ng K.C., Chan M.P.K., Chan L.L.Y., Fong J. H.M., Nicholls J.M., Peiris J.S. M., Chan M. C.W. Tropism of Influenza B Viruses in Human Respiratory Tract Explants and Airway Organoids. <i>Eur Respir J.</i> , 2019, vol. 54(2):1900008.		DOI: 10.1183/13993003.00008-2019
70	Chan R.W., Yuen K.M., Yu W.C., Ho C.C., Nicholls J.M., Peiris M.J., Chan M.C. Influenza H5N1 and H1N1 virus replication and innate immune responses in bronchial epithelial cells are influenced by the state of differentiation. <i>PLoS One</i> , 2010, vol. 5, no 1: e8713.		DOI: 10.1371/journal.pone.0008713
71	Chanock R., Roizman B., Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization.		DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901

	<i>American Journal of Hygiene</i> , 1957, vol. 66, no 3, pp. 281-290.		
72	Chen Y.W., Huang S.X., De Carvalho A.L.T., Ho S.H., Islam M.N., Volpi S., Notarangelo L.D., Ciancanelli M., Casanova J.L., Bhattacharya J., Liang A.F., Palermo L.M., Porotto M., Moscona A., Snoeck H.W. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. <i>Nature Cell Biology</i> , 2017, vol. 19, no 5, pp. 542-549.		DOI: 10.1038/ncb3510
73	Chen Y.X., Xie G.C., Pan D., Du Y.R., Pang L.L., Song J.D., Duan Z.J., Hu B.R. Three-dimensional culture of human airway epithelium in Matrigel for evaluation of human Rhinovirus C and Bocavirus infections.		DOI: 10.3967/bes2018.016

	<i>Biomedical and Environmental Science</i> , 2018, vol. 31, no2, pp. 136-145.		
74	Chiok K.R., Dahlan N.A., Banerjee A., Dhar N. Establishing air-liquid interface (ALI) airway culture models for infectious disease research. <i>Methods in Molecular Biology</i> , 2024, vol. 2813, pp. 137-144.		DOI: 10.1007/978-1-0716-3890-3-10
75	Choi S.S., van Unen V., Zhang H., Rustagi A., Alwahabi S.A., Santos A.J.M., Chan J.E., Lam B., Solis D., Mah J., Röltgen K., Trope W., Guh-Siesel A., Lin Z., Beck A., Edwards C., Mallajosyula V., Martin B.A., Dunn J.C.Y., Shrager J., Baric R.A., Pinsky B., Boyd S.D., Blish C.A., Davis M.M., Kuo C.J. Organoid modeling of lung-resident immune responses to SARS-CoV-2 infection. <i>Res Sq. [Preprint]</i> . 2023:rs.3.rs-2870695.		DOI: 10.21203/rs.3.rs-2870695/v1

76	Davis A.S., Chertow D.S., Moyer J.E., Suzich J., Sandouk A., Dorward D.W., Logun C., Shelhamer J.H., Taubenberger J.K. Validation of normal human bronchial epithelial cells as a model for influenza A infections in human distal trachea. <i>Journal of Histochemistry and Cytochemistry</i> , 2015, vol., 63, no 5, pp. 312-328.		DOI: 10.1369/0022155415570968
77	Diagne M.L., Rwezaura H., Tchoumi S.Y., Tchuenche J.M. A mathematical model of COVID-19 with vaccination and treatment. <i>Computational and Mathematical Methods in Medicine</i> , 2021, vol. 2021: 1250129.		DOI: 10.1155/2021/1250129
78	Dijkman R., Koekkoek S.M., Molenkamp R., Schildgen O., van der Hoek L. Human bocavirus can be cultured in differentiated		DOI: 10.1128/JVI.00614-09

	human airway epithelial cells. <i>Journal of Virology</i> , 2009, vol. 83, no 15, no. 7739-7748.		
79	Dronina J., Samukaite-Bubniene U., Ramanavicius A. Advances and insights in the diagnosis of viral infections. <i>Journal of Nanobiotechnology</i> , 2021, vol. 19: 348.		DOI: 10.1186/s12951-021-01081-2
80	Erickson R., Huang C., Allen C., Ireland J., Roth G., Zou Z., Lu J., Lafont B.A.P., Garza N.L., Brumbaugh B., Zhao M., Suzuki M., Olano L., Brzostowski J., Fischer E.R., Twigg H.L. 3rd, Johnson R.F., Sun P.D. SARS-CoV-2 infection of human lung epithelial cells induces TMPRSS-mediated acute fibrin deposition. <i>Nature Communications</i> , 2023, vol. 14, no 1:6380.		DOI: 10.1038/s41467-023-42140-6

81	Forrest I.A., Murphy D.M., Ward C., Jones D., Johnson G.E., Archer L., Gould F.K., Cawston T.E., Lordan J.L., Corris P.A. Primary airway epithelial cell culture from lung transplant recipients. <i>Eur Resp J</i> , 200, vol. 26, no 6, pp. 1080-1085.		DOI: 10.1183/09031936.05.00141404
82	Francis T. Jr. A new type of virus from epidemic influenza. <i>Science</i> , 1940, vol. 92, no 2392, pp. 405-408.		DOI: 10.1126/science.92.2392.405
83	Gamage A.M., Tan K.S., Chan W.O.Y., Lew Z.Z.R., Liu J., Tan C.W., Rajagopalan D., Lin Q.X.X., Tan L.M., Venkatesh P.N., Ong Y.K., Thong M., Lin R.T.P., Prabhakar S., Wang Y., Wang L.F. Human nasal epithelial cells sustain persistent SARS-CoV-2 infection in vitro, despite eliciting a prolonged antiviral response. <i>mBio</i> , 2022, vol. 13. no 1: e0343621.		

			DOI: 10.1128/mbio.03436-21
84	Geiser J., Boivin G., Huang S., Constant S., Kaiser L., Tapparel C., Essaidi-Laziosi M. RSV and HMPV infections in 3D tissue cultures: Mechanisms involved in virus-host and virus-virus interactions. <i>Viruses</i> , 2021, vol. 13, no 1: 139.		DOI: 10.3390/v13010139
85	Gowers K.H.C., Hynds R.E., Thakrar R.M., Carroll B., Birchall M.A., Janes S.M. Optimized isolation and expansion of human airway epithelial basal cells from endobronchial biopsy samples. <i>Journal of Tissue Engineering and Regeneration Medicine</i> , 2018, vol. 12, no 1:e313-e317.		DOI: 10.1002/term.2466

86	Griggs T.F., Bochkov Y.A., Basnet S., Pasic T.R., Brockman-Schneider R.A., Palmenberg A.C., Gern J.E. Rhinovirus C targets ciliated airway epithelial cells. <i>Respiratory Research</i> , 2017, vol. 18, no 1: 84.		DOI: 10.1186/s12931-017-0567-0
87	Guo Y.J., Jin F.G., Wang P., Wang M., Zhu J.M. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. <i>Journal of General Virology</i> , 1983, vol. 64, pp. 177-182.		DOI: 10.1099/0022-1317-64-1-177
88	Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. <i>Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine</i> , 1966, vol. 121, no 1, pp. 190-193.		DOI: 10.3181/00379727-121-30734
89	Han Y., Yang L., Lacko L.A., Chen S. Human organoid models to study SARS-CoV-2		DOI: 10.1038/s41592-022-01453-y

	infection. <i>Nature Methods</i> , 2022, vol. 19, no 4, pp. 418-428.		
90	Hara K., Beare A.S., Tyrrell D.A. Growth and pathogenicity of influenza viruses in organ cultures of ciliated epithelium. I. Experiments in ferret and human tissue. <i>Archiv Gesamte Virusforschung</i> , 1974, vol. 44, no 3, pp. 227-236.		DOI: 10.1007/BF01240610
91	Hause B.M., Ducatez M., Collin E.A., Ran Z., Liu R., Sheng Z., Armien A., Kaplan B., Chakravarty S., Hoppe A.D., Webby R.J., Simonson R.R., Li F. Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. <i>PLoS Pathogens</i> , 2013, vol. 9, no 2: e1003176.		DOI: 10.1371/journal.ppat.1003176

92	Hoke C.H. Jr., Hopkins J.A., Meiklejohn G., Mostow S.R. Comparison of several wild-type influenza viruses in the ferret tracheal organ culture system. <i>Reviews in Infection Diseases</i> , 1979, vol. 1, no 6, pp. 946-954.		DOI: 10.1093/clinids/1.6.946
93	Hoorn B., Tyrrell D.A. A new virus cultivated only in organ cultures of human ciliated epithelium. <i>Archiv Gesamte Virusforschung</i> , 1966, vol. 18, no 2, pp. 210-225.		DOI: 10.1007/BF01241842
94	Hoorn B., Tyrrell D.A. On the growth of certain “newer” respiratory viruses in organ cultures. <i>British Journal of Experimental Pathology</i> , 1965, vol. 46, no 2, pp. 109-118.		
95	Hoorn B., Tyrrell D.A. Organ cultures in virology. <i>Progress in Medical Virology</i> , 1969, vol. 11, pp. 408-450.		

96	Huang S.X., Islam M.N., O'Neill J., Hu Z., Yang Y.G., Chen Y.W., Mumau M., Green M.D., Vunjak-Novakovic G., Bhattacharya J., Snoeck H.W. Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. <i>Nature Biotechnology</i> , 2014, vol. 32, no 1, pp. 84-91.		DOI: 10.1038/nbt.2754
97	Huebner R.J., Rowe W.P., Ward T.G., Parrott R.H., Bell J.A. Adenoidal-pharyngeal-conjunctival agents: a newly recognized group of common viruses of the respiratory system. <i>New England Journal of Medicine</i> , 1954, vol. 251, no 27, pp. 1077-1086.		DOI: 10.1056/NEJM19541230 2512701
98	Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on		DOI: 10.1128/JVI.79.23.14614 -14621.2005

	Differentiation of Human Airway Epithelia. <i>J Virol</i> , 2005, vol. 79, no.23:14614–21.		
99	Kang J., Ismail A.M., Dehghan S., Rajaiya J., Allard M.W., Lim H.C., Dyer D.W., Chodosh J., Seto D. Genomics-based re-examination of the taxonomy and phylogeny of human and simian Mastadenoviruses: an evolving whole genomes approach, revealing putative zoonosis, anthroponosis, and amphizoonosis. <i>Cladistics</i> , 2020, vol. 36, no 4, pp. 358-373.		DOI: 10.1111/cla.12422
100	Khales P., Razizadeh M.H., Ghorbani S., Moattari A., Sarvari J., Saadati H., Sayyahfar S., Salavatiha Z., Hasanabad M.H., Poortahmasebi V., Tavakoli A. Human adenoviruses in children with gastroenteritis: a		DOI: 10.1186/s12879-024-09386-x

	systematic review and meta-analysis. <i>BMC Infect Dis</i> , 2024, vol. 24, no 1: 478.		
101	Khalfaoui S., Eichhorn V., Karagiannidis C., Bayh I., Brockmann M., Pieper M., Windisch W., Schildgen O., Schildgen V. Lung infection by human bocavirus induces the release of profibrotic mediator cytokines in vivo and in vitro. <i>PLoS One</i> , 2016, vol. 11, no 1: e0147010.		DOI: 10.1371/journal.pone.0147010
102	Khotimchenko Yu.S., Shchelkanov M.Yu. Viruses of the Ocean: On the shores of the aqua incognita. Horizons of taxonomic diversity. <i>Russian Journal of Marine Biology</i> . 2024, vol. 50, no 1, pp. 1-24.		DOI: 10.1134/S106307402401005X
103	Kogure T., Suzuki T., Takahashi T., Miyamoto D., Hidari K.I., Guo C.T., Ito T.,		DOI: 10.1007/s10719-006-5442-z

	Kawaoka Y., Suzuki Y. Human trachea primary epithelial cells express both sialyl(α 2-3)Gal receptor for human parainfluenza virus type 1 and avian influenza viruses, and sialyl(α 2-6)Gal receptor for human influenza viruses. <i>Glycoconjugate Journal</i> . 2006, vol. 23, no 1-2, pp. 101-106.		
104	Lam E., Ramke M., Warnecke G., Schrepfer S., Kopfnagel V., Dobner T., Heim A. Effective apical infection of differentiated human bronchial epithelial cells and induction of proinflammatory chemokines by the highly pneumotropic human adenovirus type 14p1. <i>PLoS One</i> . 2015, vol. 10, no 7: e0131201.		DOI: 10.1371/journal.pone.0131201
105	Lamson D., Renwick N., Kapoor V., Liu Z., Palacios G., Ju J., Dean A., St. George K., Briese T., Lipkin W.I. MassTag polymerase-		DOI: 10.1086/508551

	chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. <i>Journal of Infectious Diseases</i> . 2006, vol. 194, no 10, pp. 1398-1402.		
106	Leung C., Wadsworth S.J., Yang S.J., Dorscheid D.R. Structural and functional variations in human bronchial epithelial cells cultured in air-liquid interface using different growth media. <i>American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology</i> . 2020, vol. 318:L1063-L1073.		DOI: 10.1152/ajplung.00190.2019
107	Li C., Huang J., Yu Y., Wan Z., Chiu M.C., Liu X., Zhang S., Cai J.P., Chu H., Li G., Chan J.F., To K.K., Yang Z., Jiang S., Yuen K.Y., Clevers H., Zhou J. Human airway		DOI: 10.1073/pnas.2300376120

	and nasal organoids reveal escalating replicative fitness of SARS-CoV-2 emerging variants. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 2023, vol. 120, no 17:e2300376120.		
108	Lin Y.T., Lin C.F., Yeh T.H. Influenza A virus infection induces indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression and modulates subsequent inflammatory mediators in nasal epithelial cells. <i>Acta Otolaryngologica</i> , 2020, vol. 140, no 2, pp. 149-156.		DOI: 10.1080/00016489.2019.1700304
109	Liu Z., Anderson J.D., Deng L., Mackay S., Bailey J., Kersh L., Rowe S.M., Guimbellot J.S. Human nasal epithelial organoids for therapeutic development in cystic fibrosis. <i>Genes</i> , 2020, vol. 11, no 6: 603.		DOI: 10.3390/genes11060603

110	McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B., Kapikian A.Z., Chanock R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 1967, vol. 57, no 4, pp. 933-940.		DOI: 10.1073/pnas.57.4.933
111	Medvedev S.P., Shevchenko A.I., Zakian S.M. Induced pluripotent stem cells: Problems and advantages when applying them in regenerative medicine. <i>Acta Naturae</i> , 2010, vol. 2, no 2, pp. 18-28.		DOI: 10.32607/20758251-2010-2-2-18-27
112	Mohd-Qawiem F., Nawal-Amani A.R., Faranieyza-Afiqah F., Yasmin A.R., Arshad S.S., Norfitriah M.S., Nur-Fazila S.H. Paramyxoviruses in rodents: A review. <i>Open</i>		DOI: 10.5455/OVJ.2022.v12.i6 .14

	<i>Veterinary Journal</i> , 2022, vol. 12, no 6, pp. 868-876.		
113	Montgomery S.T., Frey D.L., Mall M.A., Stick S.M., Kicic A. Rhinovirus infection is associated with airway epithelial cell necrosis and inflammation via Interleukin-1 in young children with cystic fibrosis. <i>Frontiers in Immunology</i> , 2020, vol. 11:596.		DOI: 10.3389/fimmu.2020.00596
114	Morris G.J., Buckland R., Rubenstein D., Farrant J. Preservation of human tracheal organ cultures at -196 degrees C. <i>Journal of Medical Microbiology</i> , 1973, vol. 6, no 1, pp. 123-126.		DOI: 10.1099/00222615-6-1-123
115	Mostow S.R., Flatauer S., Paler M., Murphy B.R. Temperature-sensitive mutants of influenza virus. XIII. Evaluation of influenza A/Hong Kong/68 and A/Udorn/72 ts and wild-		DOI: 10.1093/infdis/136.1.1

	type viruses in tracheal organ culture at permissive and restrictive temperatures. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 1977, vol. 136, no 1, pp. 1-6.		
116	Müller M., Kohl Y., Germann A., Wagner S., Zimmermann H., von Briesen H. Alveolar epithelial-like cell differentiation in a dynamic bioreactor: a promising 3D-approach for the high-throughput generation of lung cell types from human induced pluripotent stem cells. <i>In vitro Models</i> , 2023, no 2, pp. 249-262.		DOI: 10.1007/s44164-023-00052-1
117	Nakagome K., Bochkov Y.A., Ashraf S., Brockman-Schneider R.A., Evans M.D., Pasic T.R., Gern J.E. Effects of rhinovirus species on viral replication and cytokine production. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2014, vol. 134, no 2, pp. 332-341.		DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.029

118	Okabayashi T., Kojima T., Masaki T., Yokota S., Imaizumi T., Tsutsumi H., Himi T., Fujii N., Sawada N. Type-III interferon, not type-I, is the predominant interferon induced by respiratory viruses in nasal epithelial cells. <i>Virus Research</i> , 2011, vol. 160, no 1-2, pp. 360-366.		DOI: 10.1016/j.virusres.2011.07.011
119	Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E., Bestebroer T.M., Fouchier R.A. Influenza B virus in seals. <i>Science</i> , 2000, vol. 288, no 5468, pp. 1051-1053.		DOI: 10.1126/science.288.5468.1051
120	Park J.H., Hong S.B., Huh J.W., Jung J., Kim M.J., Chong Y.P., Sung H., Do K.H., Kim S.H., Lee S.O., Kim Y.S., Lim C.M., Koh Y., Choi S.H. Severe human parainfluenza virus community- and healthcare-acquired pneumonia in adults at tertiary hospital, Seoul,		DOI: 10.3201/eid3006.230670

	South Korea, 2010-2019. <i>Emerging Infection Diseases</i> , 2024, vol. 30, no 6, pp. 1088-1095.		
121	Peretz J, Pekosz A, Lane AP, Klein SL. Estrogenic Compounds Reduce Influenza a Virus Replication in Primary Human Nasal Epithelial Cells Derived From Female, But Not Male, Donors. <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i> , 2016, vol.310, no5:L415–25.		DOI: 10.1152/ajplung.00398.2015
122	Pickles RJ. Human Airway Epithelial Cell Cultures for Modeling Respiratory Syncytial Virus Infection. <i>Curr Top Microbiol Immunol</i> , 2013, vol. 372, pp. 371–387.		DOI: 10.1007/978-3-642-38919-1-19
123	Porotto M., Ferren M., Chen Y.W., Siu Y., Makhsous N., Rima B., et al. Authentic modeling of human respiratory virus infection in human pluripotent stem cell-derived lung		DOI: 10.1128/mBio.00723-19

	organoids. <i>MBio</i> , 2019, vol. 10, no 3, pp. 1360-1381.		
124	Price W.H. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 1956, vol. 42, no 12, pp. 892-896.		DOI: 10.1073/pnas.42.12.892
125	Ramos I., Smith G., Ruf-Zamojski F, Martínez-Romero C, Fribourg M, Carbajal EA, et al. Innate Immune Response to Influenza Virus at Single-Cell Resolution in Human Epithelial Cells Revealed Paracrine Induction of Interferon Lambda 1. <i>J Virol</i> , 2019, vol.93, no 20:e00559-19.		DOI: 10.1128/JVI.00559-19
126	Ribo-Molina P., van Nieuwkoop S., Mykytyn A.Z., van Run P., Lamers M.M.,		DOI:

	Haagmans B.L., Fouchier R.A.M., van den Hoogen B.G. Human metapneumovirus infection of organoid-derived human bronchial epithelium represents cell tropism and cytopathology as observed in in vivo models. <i>mSphere</i> , 2024, vol. 9, no 2: e0074323.		10.1128/msphere.00743-23
127	Rijsbergen L.C., van Dijk L.L.A., Engel M.F.M., de Vries R.D., de Swart R.L. In vitro modelling of respiratory virus infections in human airway epithelial cells – a systematic review. <i>Frontiers in Immunology</i> , 2021, vol. 12: 683002.		DOI: 10.3389/fimmu.2021.683002
128	Rowe W.P., Huebner R.J., Gilmore L.K., Parrott R.H., Ward T.G. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. <i>Proceedings of the Society for</i>		DOI: 10.3181/00379727-84-20714

	<i>Experimental Biology and Medicine</i> , 1953, vol. 84, no 3, pp. 570-573.		
129	Rubin B.A. Clinical picture and epidemiology of adenovirus infections (a review). <i>Acta Microbiologica Hungarica</i> , 1993, vol. 40, no 4, pp. 303-323.		
130	Schaap-Nutt A, Liesman R, Bartlett EJ, Scull MA, Collins PL, Pickles RJ, et al. Human Parainfluenza Virus Serotypes Differ in Their Kinetics of Replication and Cytokine Secretion in Human Tracheobronchial Airway Epithelium. <i>Virology</i> , 2012, vol. 433, no2, pp. 320–3288.		DOI: 10.1016/j.virol.2012.08.027
131	Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks. <i>Journal of</i>		

	<i>American Veterinary Medicine Association, 1931, vol. 78, pp. 413-423.</i>		
132	Scherzad A., Hagen R., Hackenberg S. Current understanding of nasal epithelial cell mis-differentiation. <i>Journal of Inflammation Research, 2019, vol. 12, pp. 309-317.</i>		DOI: 10.2147/JIR.S180853
133	Sharp C.P., LeBreton M., Kantola K., Nana A., Diffo Jle D., Djoko C.F., Tamoufe U., Kiyang J.A., Babila T.G., Ngole E.M., Pybus O.G., Delwart E., Delaporte E., Peeters M., Soderlund-Venermo M., Hedman K., Wolfe N.D., Simmonds P. Widespread infection with homologues of human parvoviruses B19, PARV4, and human bocavirus of chimpanzees and gorillas in the wild. <i>Journal of Virology, 2010, vol. 84, no 19, pp. 10289-10296.</i>		DOI: 10.1128/JVI.01304-10

134	Shope R.E. Swine influenza: I. Experimental transmission and pathology. <i>Journal of Experimental Medicine</i> , 1931, vol. 54, pp. 349-359.		DOI: 10.1084/jem.54.3.349
135	Sims A.C., Burkett S.E., Yount B., Pickles R.J. SARS-CoV Replication and Pathogenesis in an In Vitro Model of the Human Conducting Airway Epithelium. <i>Virus Research</i> , 2008, vol. 133, no 1, pp. 33-44.		DOI: 10.1016/j.virusres.2007.03.013
136	Stell P.M., Stell I.M., Watt J. Age changes in the epithelial lining of the human larynx. <i>Gerontology</i> , 1982, vol. 28, no 3, pp. 208-214.		DOI: 10.1159/000212533
137	Suzuki T, Yamaya M, Kamanaka M, Jia YX, Nakayama K, Hosoda M, et al. Type 2 Rhinovirus Infection of Cultured Human Tracheal Epithelial Cells: Role of LDL		DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.3.L409

	Receptor. <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i> , 2001, vol. 280, no 3, pp. 24-30:L409–20.		
138	Taylor R.M. Studies on survival of influenza virus between epidemics and antigenic variants of the virus. <i>American Journal of Public Health and the Nation's Health</i> , 1949, vol. 39, no 2. pp. 171-178.		DOI: 10.2105/ajph.39.2.171
139	Thangam T., Parthasarathy K., Supraja K., Haribalaji V., Sounderrajan V., Sudhanarayani S.R., Jayaraj S. Lung organoids: Systematic review of recent advancements and its future perspectives. <i>Tissue Engineering and Regenerative Medicine</i> , 2024, vol. 21, pp. 653-671.		DOI: 10.1007/s13770-024-00628-2
140	Tong S., Li Y., Rivaller P., Conrardy C., Castillo D.A., Chen L.M., Recuenco S.,		DOI:

	Ellison J.A., Davis C.T., York I.A., Turmelle A.S., Moran D., Rogers S., Shi M., Tao Y., Weil M.R., Tang K., Rowe L.A., Sammons S., Xu X., Frace M., Lindblade K.A., Cox N.J., Anderson L.J., Rupprecht C.E., Donis R.O. A distinct lineage of influenza A virus from bats. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2012, vol. 109, pp. 4269-4274.		10.1073/pnas.1116200109
141	Toulmin S.A., Bhadiadra C., Paris A.J., Lin J.H., Katzen J., Basil M.C., Morrissey E.E., Worthen G.S., Eisenlohr L.C. Type II alveolar cell MHCII improves respiratory viral disease outcomes while exhibiting limited antigen presentation. <i>Nature Communications</i> , 2021, vol. 12, no 1: 3993.		DOI: 10.1038/s41467-021-23619-6
142	Turner D.L., Amoozadeh S., Baric H., Stanley E., Werder R.B. Building a human lung		DOI:

	from pluripotent stem cells to model respiratory viral infections. <i>Respiratory Research</i> , 2024, vol. 25, no 1: 277.		10.1186/s12931-024-02912-0
143	Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. <i>British Medical Journal</i> , 1965, vol. 1, pp. 1467-1470.		DOI: 10.1136/bmj.1.5448.1467
144	Tyrrell D.A., Hoorn B. The growth of some myxoviruses in organ cultures. <i>British Journal of Experimental Pathology</i> , 1965, vol. 46, no 5, pp. 514-518.		
145	Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J., Kuiken T., de Groot R., Fouchier R.A., Osterhaus A.D. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with		DOI: 10.1038/89098

	respiratory tract disease. <i>Nature Med</i> , 2001, vol. 7, no 6, pp. 719-724.		
146	Villénave R., Shields M.D., Power U.F. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium. <i>Trends in Microbiology</i> , 2013, vol. 21, no 5, pp. 238-244.		DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.004
147	Vries R.D., Herfst S., Richard M. Avian influenza A virus pandemic preparedness and vaccine development. <i>Vaccines (Basel)</i> , 2018, Vol. 6, no 3:46.		DOI: 10.3390/vaccines6030046
148	Wu C.T., Lidsky P.V., Xiao Y., Cheng R., Lee I.T., Nakayama T., Jiang S., He W., Demeter J., Knight M.G., Turn R.E., Rojas-Hernandez L.S., Ye C., Chiem K., Shon J., Martinez-Sobrido L., Bertozzi C.R., Nolan G.P., Nayak J.V., Milla C., Andino R., Jackson P.K.		DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.030

	SARS-CoV-2 replication in airway epithelia requires motile cilia and microvillar reprogramming. <i>Cell</i> , 2023, vol. 186, no 1, pp. 112-130.		
149	Xu M., Perdomo M.F., Mattola S., Pyöriä L., Toppinen M., Qiu J., Vihinen-Ranta M., Hedman K., Nokso-Koivisto J., Aaltonen L.M., Söderlund-Venermo M. Persistence of human Bocavirus 1 in tonsillar germinal centers and antibody-dependent enhancement of infection. <i>mBio</i> , 2021, vol. 12, no 1: e03132-20.		DOI: 10.1128/mBio.03132-20
150	Yaghi A., Dolovich M.B. Airway epithelial cell cilia and obstructive lung disease. <i>Cells</i> , 2016, vol. 5, no 4: 40.		DOI: 10.3390/cells5040040
151	Yang T.I., Li W.L., Chang T.H., Lu C.-Y, Chen J.-M., Lee P.-I., Huang L.-M., Chang L.-Y.		DOI:

	Adenovirus replication and host innate response in primary human airway epithelial cells. <i>J Microbiol, Immunol Infect</i> , 2019, vol. 52, no 2, pp. 207-214.		10.1016/j.jmii.2018.08.010
152	Yang W., Schountz T., Ma W. Bat influenza viruses: Current status and perspective. <i>Viruses</i> , 2021, vol. 13, no 4:547.		DOI: 10.3390/v13040547
153	Yu X., Lakerveld A.J., Imholz S., Hendriks M., Ten Brink S.C.A., Mulder H.L., de Haan K., Schepp R.M., Luytjes W., de Jong M.D., van Beek J., van Kasteren P.B. Antibody and local cytokine response to respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults. <i>mSphere</i> , 2020, vol. 5, no 5: e00577-20.		DOI: 10.1128/mSphere.00577-20
154	Zehender G., De Maddalena C., Canuti M., Zappa A., Amendola A., Lai A., Galli M.,		DOI:

	Tanzi E. Rapid molecular evolution of human bocavirus revealed by Bayesian coalescent inference. <i>Infection, Genetics and Evolution</i> , 2010, vol. 10, no 2, pp. 215-220.		10.1016/j.meegid.2009.11.011
155	Zepp J.A., Morrissey E.E. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. <i>Nature Reviews Molecular Cell Biology</i> , 2019, vol. 20, no 9, pp. 551-566.		DOI: 10.1038/s41580-019-0141-3
156	Zhang L., Bukreyev A., Thompson C.I., Watson B., Peeples M.E., Collins P.L., Pickles R.J. Infection of ciliated cells by human parainfluenza virus type 3 in an in vitro model of human airway epithelium. <i>Journal of Virology</i> , 2005, vol. 79, no 2, pp. 1113-1124.		DOI: 10.1128/JVI.79.2.1113-1124.2005
157	Zhang M., Wang P., Luo R., Wang Y., Li Z., Guo Y., Yao Y., Li M., Tao T., Chen W., Han		DOI:

	J., Liu H., Cui K., Zhang X., Zheng Y., Qin J. A human disease model of SARS-CoV-2-induced lung injury and immune responses with a microengineered organ chip. <i>BioRxiv</i> , 2020.		10.1101/2020.07.20.211789
158	Zhao Y, Jamaluddin M, Zhang Y, Sun H, Ivanciuc T, Garofalo RP, et al. Systematic Analysis of Cell-Type Differences in the Epithelial Secretome Reveals Insights Into the Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus-Induced Lower Respiratory Tract Infections. <i>J Immunol</i> , 2017, vol. 198, no 8:3345–3364.		DOI: 10.4049/jimmunol.1601291