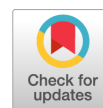


# МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, АКТУАЛЬНЫХ В ПЕРВОЙ ЧЕТВЕРТИ XXI ВЕКА: ОТ ПЕРВИЧНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР ДО ОРГАНОИДОВ



Т.А. Кузнецова<sup>1</sup>, А.А. Михалко<sup>1,2</sup>, Е.М. Щелканов<sup>3</sup>, С.П. Крыжановский<sup>4</sup>,  
М.Ю. Щелканов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины и наук о жизни, г. Владивосток, Россия

<sup>3</sup> Государственный университет просвещения, г. Мытищи, Московская область, Россия

<sup>4</sup> Дальневосточное отделение Российской академии наук, г. Владивосток, Россия

**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. Обзор выполнен на основе анализа 158 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 и 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, коронавируса, риновирусов, бокавирусов, аденовирусов), как тропизм к тканям, рецепторные взаимодействия и врожденный иммунный ответ. В обзоре также представлены сведения о перспективных моделях респираторных вирусных инфекций, воспроизводящих ключевые аспекты физиологии респираторного тракта. **Заключение.** Основной биотехнологической целью

#### Адрес для переписки:

Кузнецова Татьяна Алексеевна  
690087, Россия, Приморский край, г. Владивосток,  
ул. Сельская, 1, ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (423) 244-24-46. E-mail: takuznets@mail.ru

#### Contacts:

Tatyana A. Kuznetsova  
690087, Russian Federation, Vladivostok, Selskaya str., 1,  
G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.  
Phone: +7 (423) 244-24-46. E-mail: takuznets@mail.ru

#### Для цитирования:

Кузнецова Т.А., Михалко А.А., Щелканов Е.М., Крыжановский С.П.,  
Щелканов М.Ю. Моделирование респираторных вирусных инфекций,  
актуальных в первой четверти XXI века: от первичных эпителиальных  
культур до органоидов // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 6.  
С. 1009–1034. doi: 10.15789/2220-7619-MRV-17899

#### Citation:

Kuznetsova T.A., Mikhalko A.A., Shchelkanov E.M., Kryzhanovskiy S.P.,  
Shchelkanov M.Yu. Modeling respiratory viral infections actual in the first  
quarter of the XXI century: from primary epithelial cultures to organoids //  
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025,  
vol. 15, no. 6, pp. 1009–1034. doi: 10.15789/2220-7619-MRV-17899

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.

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

Kuznetsova T.A.<sup>a</sup>, Mikhalko A.A.<sup>a,b</sup>, Shchelkanov E.M.<sup>c</sup>, Kryzhanovsky S.P.<sup>d</sup>, Shchelkanov M.Yu.<sup>a,b</sup>

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

<sup>b</sup> Far Eastern Federal University, School of Medicine and Life Sciences, Vladivostok, Russian Federation

<sup>c</sup> State University of Education, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

<sup>d</sup> Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

**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 (PECs) derived from various anatomical sites of the human respiratory tract (RT) and 3D cell cultures. For this, there were assessed 158 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.

**Key words:** respiratory viruses, primary airway epithelium cultures, organoids, immunopathogenesis, tropism, cellular receptors, cytokines.

## Введение

Вся новейшая история<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> (РТ) [27, 47, 54, 102]. Возбудители ОРВИ являются серьезной проблемой для здравоохранения, вызывая высокую заболеваемость и смертность, что приводит к значительным социально-экономическим потерям. 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 H1N1pdm09 [17, 52] и тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute-respiratory

В XXI веке человечество уже столкнулось с двумя масштабными пандемиями, вызванными вирусами гриппа А (IAV — Influenza A virus) (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) субтипа H1N1pdm09 [17, 52] и тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute-respiratory

<sup>1</sup> Новейшая история — период Всемирной истории с 1918 г. по настоящее время.

<sup>2</sup> В 1955 г. С.Н. Andrewes предложил термин «миксовирус», 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]).

coronavirus 2) (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [26, 38]. 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 остороженности следует по отношению и к другим бетакоронавирусам человека, имеющим высокий эпидемический потенциал: коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2 — Severe acute-respiratory coronavirus) (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [48] и Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV—Middle East respiratory syndrome coronavirus) (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*) [39, 40]. Помимо IAV и SARS-CoV-2, превратившихся в постпандемический период в сезонные элементы подъема заболеваемости, наиболее распространенными возбудителями ОРВИ у человека являются вирус гриппа В (IBV — Influenza B virus) (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Betainfluenzavirus*), вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов (HPIV-1, HPIV-3 — Human parainfluenza virus 1, 3) (*Mononegavirales: Paramyxoviridae, Respirovirus*), вирусы парагриппа 2-го и 4-го типов (HPIV-2, HPIV-4 — Human parainfluenza virus 2, 4) (*Mononegavirales: Paramyxoviridae, Orthorubulavirus*), метапневмовирус человека (HMPV — Human metapneumovirus) (*Mononegavirales: Pneumoviridae, Metapneumovirus*), респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV — Human respiratory syncytial virus) (*Mononegavirales: Pneumoviridae, Orthopneumovirus*), аденовирусы (HAdV — Human adenoviruses) (*Rowavirales: Adenoviridae, Mastadenovirus*), бокавирусы человека 1–4-го типов (HBoV 1, 2, 3, 4 — Human bocavirus 1, 2, 3, 4) (*Piccovirales: Parvoviridae, Bocaparvovirus*), риновирусы человека (HRV-A, B, C — Human rhinovirus A, B, C) (*Picornavirales: Picornaviridae, Enterovirus*) [10, 12, 23, 27, 47, 55].

Задачи обеспечения эпидемического благополучия диктуют необходимость изучения иммунопатогенеза респираторных вирусных инфекций, разработки эффективных вакцин и противовирусных препаратов (в первую очередь — этиотропных), а также научно-обоснованных подходов к совершенствованию мониторинга возбудителей ОРВИ. Одним из наиболее перспективных направлений исследований в этой области является создание и использование экспериментальных моделей, воспроизводящих ключевые 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

Вирусы гриппа или ортомиксовирусы (*Articulavirales: Orthomyxoviridae*) человека принадлежат к трем 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 — легочные 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]. Вирионы 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 (HA — hemagglutinin), который содержит рецептор-связывающий сайт (PСС), 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 вирусного нуклеокапсида из цитоплазматической эндосомы на этапе проникновения в клетку-мишень [53, 57]. На сегодняшний день известно 18 подтипов HA (H1, H2, ..., H18) и 11 подтипов NA (N1, N2, ..., N11), комбинации которых определяют субтип IAV [27, 50, 147]. Например, пандемия «испанского гриппа» (1918–1919 гг.) была вызвана IAV/H1N1, «азиатского гриппа» (1957–1959 гг.) — IAV/H2N2, «гонконгского гриппа» (1968–1970 гг.) — IAV/H3N2, «свиного гриппа» (2009–2010 гг.) — IAV/H1N1 [12, 23, 27, 47]. Эпидемически актуальными субтипами

**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

класс class	отряд order	семейство family	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
			род genus	специальное special	бинарное binary	клетки-мишени target cells	клеточный рецептор cell receptor			
Inthoviricetes	Articulavirales	Orthomyxoviridae	<i>Alphainfluenzavirus</i>	вирус гриппа А influenza A virus (IAV)	<i>A. influenzae</i>	цилиарные эпителиальные, базальные, альвеолярные ciliary epithelial, basal, goblet, alveolar	сialозиды ( $\alpha 2$ '-6' — в верхних, $\alpha 2$ '-3' — в нижних отделах респираторного тракта) sialosides ( $\alpha 2$ '-6' — in the upper, $\alpha 2$ '-3' — in the lower respiratory tract)	ринит, фарингит, ларингит, бронхит, ринофарингит, трахеит, интоксикация, осложнения в форме крупы и пневмонии rhinitis, pharyngitis, laryngitis, bronchitis, rhinopharyngitis, tracheitis, intoxication, complications in the form of croup and pneumonia	иммунный ответ на инфекцию immune response to infection	
			<i>Betainfluenzavirus</i>	вирус гриппа В influenza B virus (IBV)	<i>B. influenzae</i>					
			<i>Gammainfluenzavirus</i>	вирус гриппа С influenza C virus (ICV)	<i>G. influenzae</i>					
Monjiviricetes		Paramyxoviridae	<i>Orthorubulavirus</i>	вирусы парагриппа человека 2-го и 4-го типов human parainfluenza viruses 2 and 4 (HPIV2, 4)	<i>O. laryngotracheitidis (HPIV2)</i> <i>O. hominis (HPIV4)</i>	цилиарные эпителиальные ciliary epithelial	сialозиды (главным образом, $\alpha 2$ '-3') sialosides (mainly $\alpha 2$ '3')	ларингит, ринофарингит, ложный круп, отек слизистой оболочки гортани laryngitis, rhinopharyngitis, false croup, swelling of the mucous membrane of the larynx	CXCL10, CXCL11	
			<i>Respirovirus</i>	вирусы парагриппа человека 1-го и 3-го типов human parainfluenza viruses 1 and 3 (HPIV1, 3)	<i>R. laryngotracheitidis (HPIV1)</i> <i>R. pneumoniae (HPIV3)</i>					
			<i>Metapneumovirus</i>	метапневмовирус человека human metapneumovirus (HMPV)	<i>M. hominis</i>					
Monjiviricetes		Pneumoviridae	<i>Orthopneumovirus</i>	респираторно- синцитиальный вирус человека human respiratory syncytial virus (HRSV)	<i>O. hominis</i>	эпителиальные на всем протяжении респираторного тракта epithelial cells throughout the respiratory tract	CX3CR1	фарингит, тонзиллит, бронхит, бронхиолит, осложнения в форме пневмонии pharyngitis, tonsillitis, bronchitis, bronchiolitis, complications in the form of pneumonia	IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , CXCL1, CXCL8, RANTES	
			<i>Metapneumovirus</i>	метапневмовирус человека human metapneumovirus (HMPV)	<i>M. hominis</i>					

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					
класс class	отряд order	семейство 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		
Pisonivirales	Nidovirales	Coronaviridae	Alphacoronavirus	коронавирус человека 229E human coronavirus 229E (HCoV229E)	<i>A. chicaoense</i>	N-аминопептидаза (CD13) Aminopeptidase N (CD13)	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia	органониды [88] organoids [88]	-			
				коронавирус человека NL63 human coronavirus NL63 (HCoVNL63)	<i>A. amsterdamense</i>					ангиотензин- превращающий фермент 2-го типа (ACE2) angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia	-
				бетакоронавирус 1-го типа, или коронавирус человека OC43 betacoronavirus 1, or human coronavirus OC43	<i>B. gravejinis</i>							
			коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома Middle East respiratory syndrome coronavirus	<i>B. cameli</i>	дипептидилпептидаза 4-го типа (CD26) dipeptidyl peptidase 4 (CD26)	ринит, ларингит, осложнения в форме пневмонии rhinitis, laryngitis, complications in the form of pneumonia	-					
			коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома severe acute respiratory syndrome coronavirus	<i>B. randemicum</i>				ангиотензин- превращающий фермент 2-го типа (ACE2), CD147 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), CD147	ринофарингит, бронхит, «атипичная» пневмония rhinopharyngitis, bronchitis, pneumonia	дифПЭКК [135], органониды [98] diffPECC [135], organoids [98]	IFN-1, IFN-3, IL-1β, IL-6, IL-17, IL-18, IL-33, MIP1β, CCL20, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL10, CXCL11, CXCL20	
			коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа severe acute respiratory syndrome coronavirus 2			ринофарингит, бронхит, «атипичная» пневмония, респираторный дистресс-синдром rhinopharyngitis, bronchitis, pneumonia, respiratory distress syndrome	дифПЭКК [60, 80, 85, 107, 148], органониды [72, 75, 89, 157] diffPECC [60, 80, 85, 107, 148], organoids [72, 75, 89, 157]					

**Окончание таблицы 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 ARV1 pathogens on models of primary epithelial cells and RT organoids (continued)

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			
класс class	отряд order	семейство family	род genus	специальное special	бинарное binary			клетки-мишени target cells	клеточный рецептор cell receptor	
Pisonivirales	Picornavirales	Picornaviridae	<i>Enterovirus</i>	риновирусы человека AC human rhinovirus AC (HRV AC)	<i>E. alphacoxsackie (HRV A, B)</i> <i>E. alpharhino (HRV A)</i> <i>E. betacoxsackie (HRV A, B)</i> <i>E. betarhino (HRV B)</i> <i>E. cerhino (HRV C)</i> <i>E. coxsackiepol (HRV C)</i> <i>E. deconjunctioni (HRV A, B)</i>	плоские и цилиарные эпителиальные flat and ciliary epithelial	ICAM-1, CXCR3R1, NCL, LDLR	дифПЭКК [86, 113, 137], органоиды [65, 73, 117] difPECC [86, 113, 137], organoids [65, 73, 117]	иммунный ответ на инфекцию immune response to infection	TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IFN-1, IFN-3
Quintovirales	Picornavirales	Parvoviridae	<i>Bocaparvovirus</i>	бокавирусы человека 14-го типов human bocavirus 14 (HBoV-14)	<i>B. primate1 (HboV-1, 2)</i> <i>B. primate2 (HboV-3)</i> <i>B. primate3 (HboV-4)</i>	макрофаги и В-клетки (в первую очередь — небных миндалин) macrophages and B cells (first of all — in the tonsils)	Fc $\gamma$ RII	дифПЭКК [78, 101], органоиды [73, 149] difPECC [78, 101], organoids [73, 149]	IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CCL24, RANTES	
Testivirales	Rowavirales	Adenoviridae	<i>Mastadenovirus</i>	аденовирусы человека AG human adenoviruses AG (HAdV AG)	<i>M. adami (HAdV A)</i> <i>M. blackbeari (HAdV B)</i> <i>M. saesari (HAdV C)</i> <i>M. dominans (HAdV D)</i> <i>M. exoticum (HAdV E)</i> <i>M. faecale (HAdV F)</i> <i>M. russelli (HAdV G)</i>	эпителиальные на всем протяжении респираторного тракта, легочной паренхимы epithelial cells throughout the respiratory tract, pulmonary parenchyma	десмоглеин 2-го типа desmoglein 2	дифПЭКК [151], органоиды [93, 94] difPECC [151], organoids [93, 94]	IL-1RA, IL-8, IL-21, GM-CSF, GRO $\alpha$ , SDF1 $\alpha$	

**Примечание.** \* дифПЭКК — культура дифференцированных первичных эпителиальных клеток. « — » — данные не обнаружено.  
Note. \* difPECC — differentiated primary epithelial cell culture. « — » — no data found.

продолжают оставаться IAV/H3N2 и H1N1 (при этом IAV/H1N1pdm09 продолжает циркулировать в качестве рутинного компонента сезонного подъема заболеваемости) [4]. В популяциях летучих мышей Центральной Америки с помощью NGS-секвенирования обнаружены субтипы H17N10 и H18N11, однако соответствующие штаммы до сих пор не изолированы, что связано с уникальной структурой их РСС [51, 140, 151].

В настоящее время достоверно установлено, что IAV имеет широкий спектр хозяев среди позвоночных (*Vertebrata*) [9, 18, 27]. Его природным резервуаром являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса, в первую очередь гусеобразные (*Anseriformes*) и ржанкообразные (*Charadriiformes*), среди которых, в подавляющем большинстве случаев, циркулируют слабовирулентные варианты (LPAI — low pathogenic avian influenza) [22, 27, 47]. При возникновении мутаций и обогащении сайта протеолитического разрезания гемагглютинина положительно заряженными аминокислотами, IAV приобретает высоковирулентный фенотип (HPAI — highly pathogenic avian influenza) [18, 21, 27, 42]. РСС вариантов IAV, адаптированных к птицам, имеет выраженную аффинность по отношению к  $\alpha 2'$ -3'-сиалозидам, в то время как эпидемические штаммы имеют специфичность к  $\alpha 2'$ -6'-сиалозидам, содержащимся на поверхности эпителиоцитов верхних отделов РТ человека. Ситуация осложняется тем, что нижние отделы РТ человека содержат  $\alpha 2'$ -3'-сиалозиды, 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 новорожденных [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), причем штаммы свиного происхождения близки, но не идентичны эпидемическим [87].

Коронавирусы (*Nidovirales: Coronaviridae*), известные с 1931 г., когда американские вирусологи А.Ф. Schalk и М.С. Hawn описали вирус инфекционного бронхита (IBV — Infectious bronchitis virus) кур (*Gammacoronavirus, Igacovirus*)<sup>3</sup> [131], долгое время считались серьезной ветеринарной проблемой [54], но их эпидемический потенциал оставался недооцененным вплоть до начала XXI века, когда эпидемия SARS-CoV остановилась буквально в шаге от перерастания в пандемию [23, 48]. В настоящее время, известны 7 коронавирусов человека (табл. 1): 229E (HCoV-229E — human coronavirus 229E) (*Alphacoronavirus, Duvinacovirus*) был впервые описан D. Hamre и J.J. Procknow (1966); OC43 (HCoV-OC43 — human coronavirus OC43) (*Betacoronavirus, Embecovirus*) — К. McIntosh и соавт. (1967); коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — severe acute respiratory syndrome coronavirus) (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*) — Peiris J.S.M. и соавт. (2003); NL63 (HCoV-NL63 — human coronavirus NL63) (*Alphacoronavirus, Setracovirus*) — R.A. Fouchier и соавт. (2004); HKU1 (HCoV-HKU1 — human coronavirus HKU1) (*Betacoronavirus, Embecovirus*) — P.C. Woo, и соавт. (2005); коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome coronavirus) (*Betacoronavirus, Merbecovirus*) — А.М. Zaki и соавт. (2012); коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*) — F. Wu и соавт. (2020) [1]. SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV относятся к числу особо опасных [12]. Согласно релизу Международного Комитета по таксономии вирусов ([www.ictv.global](http://www.ictv.global)) 2024 г. SARS-CoV и SARS-CoV-2 предложено рассматривать как варианты одного и того же вируса.

Оболочечные вирусные частицы коронавирусов имеют округлую (120–160 нм) плеоморфную форму. Булавовидные поверхностные пепломеры, напоминающие зубцы короны (от-

<sup>3</sup> Здесь и далее для представителей семейства *Coronaviridae* таксономическое положение приводится в формате: род, подрод.

куда происходит и название семейства) длиной 10–25 нм, представляют собой тримеры спайкового гликопротеина S, первая субъединица которого содержит РСС. Поверхностный гликопротеин гемагглютинин-эстераза (HE) имеется лишь у некоторых бетакоронавирусов (из поражающих человека — у HCoV-NKUI). Белок M является трансмембранным с трехзаходной NexoCendo-топологией. Пентамеры белка E способны формировать ионные каналы и представляют собой важный фактор вирулентности коронавирусов. Нуклеокапсид (60–70 нм) спиральной симметрии формируется фосфорилированным белком N в комплексе с односегментной одноцепочечной РНК<sup>4</sup> позитивной полярности, которая m7G-кэпирована на 5'- и полиаденилирована на 3'-конце [24, 46, 54].

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

Полноценная серологическая идентификация HPIV была осуществлена в 1958–1961 гг. группой американских вирусологов под руководством R.M. Chanock с использованием клинических изолятов, полученных в начале 1950-х гг., главным образом, от детей с симптомами ОРВИ: с помощью реакции связывания комплекта было показано, что гемадсорбирующиеся (HA — hemadsorption) — как их тогда называли — вирусы различных типов близки друг к другу и к вирусу Сендай<sup>5</sup>, но отличны от IAV, IBV, ICV [53, 54]. В 1959 г. советский вирусолог В.М. Жданов ввел в научный обиход термин «вирусы парагриппа» [9, 27].

Оболочечный вирион парамиксовирусов имеет плейоморфную 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), которые содержат 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), образующим нековалентный комплекс с односегментной одноцепочечной РНК негативной полярности [12, 23, 27].

Пневмовирусы (*Mononegavirales: Pneumoviridae*) человека включают два вида: респираторно-синцитиальный<sup>6</sup> 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 учеными B.G. Van den Hoogen с соавт. [145]. К HMPV-инфекции особенно восприимчивы дети: антитела против этого вируса к трем годам появляются примерно у 60%, а к пяти — практически у всех жителей крупных населенных 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 для взрослых старше 70 лет с хронической патологией 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 вид, рассматривая их как варианты с различным эпидемиологическим потенциалом (аналогично LPAI/HPAI и эпидемиологическим штаммам IAV).

Оболочечные вирионы пневмовирусов имеют округлую плейоморфную (180–210 нм) или вытянутую (200–210 × 300–350 нм) форму и со-

<sup>4</sup> Коронавирусы обладают самым протяженным геномом (порядка 30 тыс. нуклеотидов) среди всех известных на сегодняшний день РНК-содержащих вирусов [102].

<sup>5</sup> 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 еще большую путаницу в связи с тем, что в 2011 г. В.М. Haufe и соавт. был описан новый представитель ортомиксовирусов — вирус гриппа D (IDV — Influenza D virus) (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Deltainfluenzavirus*), который циркулирует среди крупного рогатого скота и свиней и не вызывает инфекцию у людей [91].

<sup>6</sup> 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].

**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
<b>HAdV-A</b>	HAdV-12, 18, 31
<b>HAdV-B</b>	HAdV-3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55
<b>HAdV-C</b>	HAdV-1, 2, 5, 6, 57
<b>HAdV-D</b>	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
<b>HAdV-E</b>	HAdV-4
<b>HAdV-F</b>	HAdV-40, 41
<b>HAdV-G</b>	HAdV-52

держат три поверхностных трансмембранных белка: гликопротеин (G — glycoprotein), включающий PСC (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 виropорином, способным формировать ионные каналы. Геном представлен однонитевой 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 — га-

строэнтериты; 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. в США W.P. Rowe с соавт. 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 трех 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

**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
<b>HRV-A</b>	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
<b>HRV-B</b>	HRV-3–6, 14, 17, 26, 27, 35, 37, 42, 48, 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91–93, 97, 99
<b>HRV-C</b>	<b>Впервые описана группой американских вирусологов: D. Lamson и соавт. (2006) [109]</b> The first descriptions of a group of american scientists: D. Lawson et al. (2006) [109]

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 нуклеокапсиды, также встречается в составе вириона. Геном аденовируса представлен линейной одноцепочечной двухцепочечной ДНК, которая фланкирована инвертированными концевыми последовательностями, позволяющими одноцепочечным ДНК формировать кольца типа «сковородки с ручкой» за счет образования водородных связей между концами одной и той же цепи [27].

Бокавирусы (*Piccovirales: Parvoviridae, Boca-parvovirus*) 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 слизистой с задней стенки носа и горла) у детей с ОРВИ [61]. HBoV поражают макрофаги и В-клетки аденоидных тканей, проникая в клетку-мишень посредством антителозависимого механизма с использованием клеточного  $\gamma$ -рецептора Fc-фрагментов антител (Fc $\gamma$ 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 отдельный род *Rhinovirus*, обладающих уникальными вируснейтрализующими и комплемент-связывающими антигенами, и потому рассматривавшихся в качестве самостоятельных видов. В процессе имплементации молекулярно-генетических методов эта таксономическая схема претерпела существенные изменения (табл. 3): *Rhinovirus* был упразднен, 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 в связи с присоединением бактериальной флоры могут осложняться бронхитами, синуситами, отитами, ринитами [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 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, легкие, 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 ткань легких. Принято выделять три типа пневмонии: первичная вирусная (вызванная прямым вирусным поражением),

вторичная вирусно-бактериальная (когда в течение первых 2 недель присоединяется бактериальная инфекция) 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 ее 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 легкой клинической симптоматикой. Отличным примером такой жизненной стратегии являются HRV. В некотором смысле, широкое распространение ОРВИ в человеческой популяции представляет собой «расплату за обретение речи»: как только наши далекие 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 легких 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 при-

сутствуют 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 тяжелых и смертельно опасных пневмоний: эпидемический штамм, включающий множество вирусных вариантов, как правило, обогащен 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 произойдет 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 приводит к высокому уровню 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 воздушно-капельным путем, поэтому инфицирование людей HPAI/H5N1 ограничивается спорадическими случаями; но если такой вариант попадет непосредственно в кровоток (например, при сыроедении, через порезы при ошпыивании, при контактах с выделениями зараженных 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 обращен в выстилаемую эпителием полость [141, 142, 127]. Цилиарные или реснитчатые клетки составляют 50–80% эпителиальных клеток РТ, на апикальной поверхности которых находятся реснички. Реснички, представляющие собой выросты цитоплазмы, похожи на волосы, покрытые мембраной и содержащие микротрубочки, и выполняют функцию очистки воздуха от слизи и пыли [149]. Цилиарной активностью реснитчатых клеток и реологическими свойствами слизистого секрета определяется работа мукоцилиарной транспортной системы (МЦС) —

механизма 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 взаимодействие с поверхностью других эпителиальных клеток, и поэтому не может быть смоделирован на наиболее распространенных клеточных линиях [14, 15].

Около 9% респираторных эпителиальных клеток составляют бокаловидные клетки, продуцирующие слизь. 31% от популяции эпителиальных клеток РТ составляют базальные клетки, располагающиеся у основания эпителиального слоя. Базальные клетки представляют собой популяцию плюрипотентных клеток (ППК), 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 врожденный 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 эпителиальных 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 легких, биопсии, из трупных эксплантатов. Полученную ткань измельчают и подвергают действию протеаз (в первую очередь — коллагеназ) для разрушения межклеточного матрикса и получения суспензии клеток, которые затем выращивают 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 (еще 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%-й инфекционной дозы (ИД<sub>50</sub>)), а также продукции хемокинов и цитокинов (с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)) двух штаммов IAV: эпидемического A/Hong Kong/54/1998 (H1N1) и HPAI A/Vietnam/3046/2004 (H5N1) [70]. Такой подход позволяет прогнозировать способность HPAI преодолевать межвидовой барьер и заражать эпителиоциты человека (и тогда эпидемический штамм можно рассматривать как референс-образец). Культура нормальных бронхиальных эпителиоцитов была использована и Т. Kogure с соавт. (2006) для выяснения уровней представленности на их поверхности  $\alpha 2'$ -6'- и  $\alpha 2'$ -3'-сиалозидов, а также способности IAV инфицировать эти клетки [103]. Это исследование можно рассматривать как точку роста нового экспериментального направления — картирования различных анатомических отделов РТ по соотношению  $\alpha 2'$ -3'/ $\alpha 2'$ -6'-сиалозидов на поверхности эпителиоцитов. Эффективность такого подхода можно было бы дополнительно повысить путем его сочетания с измерением коэффициента специфичности, предложенного отечественными специалистами для определения  $\alpha 2'$ -3'/ $\alpha 2'$ -6'-аффинности с помощью набора сиалозидов различной химической структуры [19, 27].

На модели ндПЭКК из бронхов и трахеи было установлено, что IAV и HPIV-3 способны непосредственно инфицировать клетки мерцательного (цилиарного) эпителия [155]. Этот

результат следовало бы дополнить влиянием лекарственных препаратов на цилиарный эпителий [5] и выяснению эффектов их сочетанного влияния с ОРВИ.

Ж.А. Aguiar с соавт. (2020) использовали ндПЭКК эпителиальных клеток дыхательных путей, собранных из носовых или бронхиальных соскобов здоровых некурящих людей для их профилирования на предмет наличия потенциальных рецепторов для SARS-CoV-2 [60]. Позже, в работе С.Т. Wu с соавт. (2023), была представлена схема использования этим вирусом различных клеток-мишеней: в течение первых 24 ч после контакта SARS-CoV-2 с ндПЭКК происходит связывание с ресничками мерцательного эпителия; затем происходит выход дочерних вирусных частиц из микроворсинок обратно в слой слизи, и мукоцилиарный транспорт обеспечивает распространение вируса по РТ. При этом варианты линии Омикрон, обладающие выраженной контагиозностью, демонстрировали и наиболее высокую специфичность по отношению к реснитчатому эпителию [148]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях с применением ндПЭКК [80, 85, 107].

Сегодня ндПЭКК широко применяются для восстановления эпителиального слоя после трансплантации или реконструкции элементов верхних дыхательных путей, после оперативных вмешательств в связи с травмами или 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 путем 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 так называемых transwell-системах — пористых средах, на базолатеральную поверхность которых 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, псевдостратифицирован-

ный респираторный эпителий, содержащий базальные, реснитчатые, бокаловидные или кубовидные клетки (в зависимости от анатомического расположения) [67]. Такие клетки воспроизводят естественную структуру респираторного эпителия человека и подходят для эффективного исследования иммунопатогенеза респираторных вирусных инфекций, особенно таких аспектов, как тропизм и рецепторные взаимодействия (но не содержат иммунных клеток) [74].

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

Y.T. Lin с соавт. (2020) использовали дифПЭКК для изучения реакции эпителиоцитов на заражение IAV и выявили, что в ответ на инфекцию клетки продуцируют, главным образом, провоспалительные цитокины IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN-1, IFN-3, а также хемокины CCL2, CCL5 [108]. Использование трахеобронхиальной дифПЭКК позволило установить, что в качестве клеточных рецепторов HPIV-1 выступают  $\alpha$ 2'-3'-сиалозиды, а иммунный ответ против этого вируса реализуется через хемокины CXCL10, CXCL11, регулирующие хемотаксис лимфоцитов [156].

Для идентификации клеточного тропизма HRSV и HMPV также использовались дифПЭКК носовой полости и бронхов, свидетельствующие, что реснитчатые эпителиальные клетки и АЦ-II являются основной мишенью этих вирусов [84, 126]. Только применение культуры дифПЭКК позволило идентифицировать в качестве клеточных рецепторов для HRSV хемокиновый рецептор CX3CR1, поскольку этот рецептор отсутствует на иммортализованных клеточ-

ных 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- $\alpha$ , CXCL1, CXCL8, RANTES [84, 118, 153].

Е. Lam с соавт. (2015), используя дифПЭКК, смогли установить, что HAdV проявляют тропность к клеткам легочной паренхимы, десмоглеин 2-го типа (DSG2 — desmoglein 2) является рецептором для этого вируса, а заражение HAdV вызывает продукцию эпителиоцитами IL-1, IL-8, IL-21 и факторов роста GM-CSF, GRO- $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$  [104].

HBoV успешно реплицируются в дифПЭКК, представляющих 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 $\beta$ , TNF $\alpha$ , 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 тяжелыми 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-легких», отражающих истинное разнообразие клеточного состава этого органа [142].

Разработка органотипических 3D-моделей (3D-ОТМ) — трехмерных клеточных культур, способных к самоорганизации и обновлению пространственной структуры, представляет важный этап в исследовании ОРВИ: это органоиды (мини-органы), сфероиды, «органы на чипе». Получены 3D-ОТМ из эпителиальных клеток РТ, например полости носа или бронхов [63, 66, 109], а также легочные органоиды [139, 157].

Для разработки 3D-ОТМ используются различные типы ППК: эмбриональные (ЭППК), индуцированные (ИППК), органоспецифичес-

кие (ОППК) клетки [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 перспективным 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 легких для получения любых типов клеток, связанных с респираторными заболеваниями. Такие ИППК могут дифференцироваться в эпителий легких, клетки врожденного иммунитета, эндотелиальные клетки и фибробласты, воспроизводя их функции *in vivo* в условиях *in vitro* [79, 116].

Наиболее совершенной является 3D-ОТМ легочных органоидов человека из фрагментов неповрежденной ткани с использованием transwell-систем на границе раздела воздух–жидкость [75]. В таких моделях сохранена эпителиальная и стромальная структуры наряду с эндогенными резидентными иммунными клеточными субпопуляциями легких (Т-, В-, НК- и миелоидные клетки с сохранением их рецепторов). Это позволяет моделировать респираторные инфекции, развитие легочной недостаточности, а также воспроизводить не только врожденный, 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 $\alpha$ , 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 может размножаться 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 продукции провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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

продемонстрировали, что этот вирус реплицируется в макрофагах и В-клетках. Кроме того, в такой модели *ex vivo* было показано, что вирионы НВов-1 проникают в клетки-мишени, взаимодействуя с  $\gamma$ -рецептором Fc $\gamma$ 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 трехмерной 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. Turrell и M.L. Vunoe 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 отдельностей) помещали в чашку Петри вверх поверхностью с реснитчатым эпителием, вносили среду 199 с 0,035 г/л бикарбоната натрия и инкубировали при 33°C 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. для 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. Hoorn и D.A. Turrell показали применимость 3D-ОТМ/НЕТОС для эффективного культивирования IAV, IBV, IBC, HPIV-1, 2, 3, 4, HAAdV-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. Но 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 трехмерную 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*.

## Заключение

В первой четверти XXI века вполне отчетливо проявились основные тренды формирования эпидемической ситуации в отношении ОРВИ: последовательная урбанизация и экспоненциальный рост численности населения. Последнее приводит не только к увеличению плотности населения (что, естественно, облегчает распространение возбудителей ОРВИ среди людей), но и к разрастанию сельскохозяйственных и антропогенных ландшафтов, что приводит к интенсификации 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]. Высокий уровень готовности следует сохранять и 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 оснащенность 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, еще 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 надежности прогнозировать биологические свойства возбудителей 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 использо-

вания 3D-клеточных моделей для широкомасштабного мониторинга и изучения актуальных возбудителей ОРВИ должны быть направлены на создание национальных Банков биологических 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), разработанной Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [1, 38, 52]. Необходимы разработка единой линейки отечественного оборудования для биопринтинга и унификация алгоритмов печати 3D-ОТМ. Следует рассмотреть вопрос о восстановлении широкого использования 3D-ОТМ/НЕТОС.

Aut non tentaris, aut perforce.<sup>7</sup> Поскольку моделирование респираторных вирусных инфекций в широком спектре методических подходов — от первичных эпителиальных культур до органоидов — доказало свою эффективность, то Rubicon iam supra est<sup>8</sup>.

## Список литературы/References

1. Акимкин В.Г., Семенов 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 // Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. Т. 77, № 4. С. 254–260. [Akimkin V.G., Semenov T.A., Ugleva S.V., Dubodelov D.V., Kuzin S.N., Yacyshina S.B., Khafizov K.F., Petrov V.V., Cherkashina A.S., Gasanov G.A., Svanadze N.K. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2022, vol. 77, no. 4, pp. 254–260. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn2121
2. Александров В.Н., Камилова Т.А., Фирсанов Д.В., Калужная Л.И., Кривенцов А.В., Кондратенко А.А., Фигуркина М.А. Тканевая инженерия трахеи // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3. С. 212–219. [Alexandrov V.N., Kamilova T.A., Firsanov D.V., Kalyuzhnaya L.I., Kriventsov A.V., Kondratenko A.A., Figurkina M.A. Trachea tissue engineering. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 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. *Moscow: Medicine*, 1997, 544 p. (In Russ.)]
4. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Шелканов 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 в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 1. С. 20–28. [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 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. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 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 // Русский медицинский журнал. 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. *RRusskii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2012, vol. 20, no. 24, pp. 1222–1227. (In Russ.)]

<sup>7</sup> Или не берись, или доводи до конца. (лат.)

<sup>8</sup> Рубикон уже позади. (лат.)

6. Ерофеева М.К., Стукова М.А., Шахланская Е.В., Бузицкая Ж.В., Максакова В.Л., Крайнова Т.И., Писарева М.М., Попов А.Б., Позднякова М.Г., Лиознов Д.А. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 52–60. [Yerofeeva M.K., Stukova M.A., Shakhlan'skaya E.V., Buzitskaya Zh.V., Maksakova V.L., Krainova T.I., Pisareva M.M., Popov A.B., Pozdnyakova M.G., Lioznov D.A. Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 52–60. (In Russ)] doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-52-60-52-60
7. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Сомова Л.М., Шелканов М.Ю. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 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. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO = Public Health and Life Environment — PH&LE*, 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., Шелканов М.Ю., Матюшина Р.О., Колобухина Л.В., Феодоритова Е.Л., Слепушкин А.Н. Распространение и биологические свойства эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, циркулировавших в сезоне 2006–2007 гг. в России // Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53, № 5. С. 19–23. [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., Slepishkin A.N. The spread and biological properties of epidemic influenza viruses A and B strains circulating in the 2006–2007 season in Russia. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 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. *Moscow: MIA, 2022, 152 p.* (In Russ.)]
10. Инфекционные болезни: национальное руководство / Ред.: Н.Д. Юшук, 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-INV-2021-1-1104
11. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Кружкова И.С., Шелканов 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 // Пульмонология. Приложение. 2010. № 1. С. 9–14. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A., Kruzhkova I.S., 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. *Pulmonologiya = Pulmonologiya. Supplement*, 2010, no. 1, pp. 9–14. (In Russ.)]
12. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю. Вирусные инфекции дыхательных путей // В кн.: Пульмонология. Национальное руководство / Ред.: академик РАН А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Гл. 6. С. 143–170. [Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu. Virus infections of respiratory tract. In: *Pulmonology. National guidance* / Ed.: A.G. Chuchalin. *Moscow: GEOTAR-Media, 2013, ch. 6, pp. 143–170.* (In Russ.)]
13. Краснослободцев К.Г., Львов Д.К., Альховский С.В., Бурцева Е.И., Федякина И.Т., Колобухина Л.В., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Оскерко Т.А., Шелканов М.Ю., Дерябин П.Г. Полиморфизм аминокислот в позиции 222 рецептор-связывающего сайта гемагглютинаина вируса гриппа А(H1N1)pdm09 у пациентов с летальной вирусной пневмонией в 2012–2014 гг. // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61, № 4. С. 166–171. [Krasnoslobodtsev K.G., Lvov D.K., Alkhovskiy S.V., Burtseva E.I., Fedyakina I.T., Kolobukhina L.V., Kirillova E.S., 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. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2016, vol. 61, no. 4, pp. 166–171. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-4-166-171
14. Кузнецова Т.А., Алиев М.Р., Михалко А.А., Шелканов М.Ю. 3D клеточные культуры: перспективы использования в вирусологии // Инфекция и иммунитет. 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. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 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., Шелканов М.Ю. Клеточные культуры в вирусологии: от прошлого к будущему // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2024. Т. 101, № 1. С. 143–153. [Kuznetsova T.A., Besednova N.N., Aliev M.R., Shchelkanov M.Yu. The cell cultures in virology: from the past to the future. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2024, vol. 101, no. 1, pp. 143–153. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-421
16. Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н., Шевченко Е.С., Оскерко Т.А., Иванова С.М., Данилевская М.М., Шелканов М.Ю., Федякина И.Т., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Журавлева 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 // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 3. С. 17–21. [Lavrisheva 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., Alkhovskiy 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. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2013, vol. 58, no. 3, pp. 17–21. (In Russ.)]
17. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Шелканов 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., Трушакова 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 // Вопросы вирусологии. 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. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 4–9. (In Russ.)]
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/Н1N1swl: 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/H1N1swl: clinics, diagnostics, treatment. Methodological recommendations. *Moscow: Department of Healthcare of Moscow*, 2009, 18 p. (In Russ.)]
  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., Журавлева М.М., Шевченко Е.С., Лаврищева В.В., Львов Д.Н., Прошина Е.С., 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 // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 1. С. 14–20. [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., 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., Fedelech 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. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 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.) // Вопросы вирусологии. 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., Burtseva E.I., Slepuchkin 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). *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2006, vol. 51, no. 1, pp. 11–14. (In Russ.)]
  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., Альховский С.В., Усачева О.В., Киреев Д.Е., Славский А.А., Стариков Н.С., Петренко М.С., Михайлова В.В., Усачев Е.В., Садькова Г.К., Морозова Т.Н., Самохвалов Е.И., Юдин А.Н. Молекулярно-генетическая характеристика штамма А/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) из очага эпизоотии высокопатогенного гриппа А среди сельскохозяйственных птиц в Подмоскowie (февраль 2007 г.) // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 40–47. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Akanina D.S., Galkina I.V., Grebennikova T.V., 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. Molecular genetic characteristics of the strain A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) strain from an epizootic focus of highly pathogenic influenza A among agricultural birds in the near-Moscow region (February 2007). *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 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) // Вопросы вирусологии. 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., Dzharckenov 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). *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2004, vol. 49, no. 3, pp. 17–24. (In Russ.)]
  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.)]
  24. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунув 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., Zabozaev F.G., Kruzhkova I.S., Kadyshv 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.)*
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. Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024. Т. 23, № 3. С. 88–97. [Petrova P.A., Konovalova N.I., Boyarintseva A.Yu., Danilenko D.M., Vasilyeva A.D., Shelepanova T.N., Prokopets A.V., Eroptkin M.Yu. Etiological characteristics of influenza epidemics in Russia during the COVID-19 pandemic in 2020–2023. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis, 2024, vol. 23, no. 3, pp. 88–97. (In Russ.)* doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97
  26. Попова А.Ю., Шелканов М.Ю., Крылова Н.В., Белик А.А., Семейкина Л.М., Запорожец Т.С., Смоленский В.Ю., Персиянова Е.В., Проянникова 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 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2024. Т. 101, № 1. С. 19–35. [Popova A.Yu., Shchelkanov M.Yu., Krylova N.V., Belik A.A., Semeykina 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. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2024, vol. 101, no. 1, pp. 19–35. (In Russ.)* doi: 10.36233/0372-9311-497
  27. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. академика РАН Д.К. Львова. 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.)*
  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., Шелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленева 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 противогриппозным химиопрепаратам // Антибиотики и химиотерапия. 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. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy, 2011, vol. 56, no. 3-4, pp. 3–9. (In Russ.)*
  30. Хайманова Ю.В., Косяков С.Я. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и среднего уха и способы их изучения // Вестник оториноларингологии. 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. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology, 2012, vol. 77, no. 3, pp. 104–109. (In Russ.)*
  31. Целуйко С.С., Кушнарев В.А. 3D биопечать на службе дыхательной системы (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. № 61. С. 128–134. [Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. 3D bioprinting in the service of the respiratory system (review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration, 2016, no. 61, pp. 128–134. (In Russ.)* doi: 10.12737/21464
  32. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 3. С. 5–11. [Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive, 2004, vol. 76, no. 3, pp. 5–11. (In Russ.)*
  33. Шестопалов А.М., Кононова Ю.В., Гаджиев А.А., Гуляева М.А., Васфи М.М., Алексеев А.Ю., Джамалутдинов Д.М., Шелканов М.Ю. Биоразнообразие и эпидемический потенциал коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) рукокрылых // Юг России: экология, развитие. 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). *Yug Rossii: ekologiya, razvitie = South of Russia: Ecology, Development, 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., Шелканов Е.М., Баранчугов И.А., Щеглова С.Н., Шелканов М.Ю. Риноларингологические симуляторы на основе 3D-печати: новые возможности профессиональной подготовки // Якутский медицинский журнал. 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. *Yakutskii meditsinskii zhurnal = Yakut Medical Journal, 2020, no. 3, pp. 60–63. (In Russ.)* doi: 10.25789/YMJ.2020.71.16
  35. Щеглов Б.О., Галкина И.В., Щеглова С.Н., Шелканов М.Ю. Эффективность внедрения лаборатории 3D-моделирования в лечебно-диагностических учреждениях // Якутский медицинский журнал. 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. *Yakutskii meditsinskii zhurnal = Yakut Medical Journal, 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 дыхательных путей человека. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2740727 C1 по заявке 2.020122209e+09 с приоритетом от 06.07.2020; дата государственной регистрации: 20.01.2021. 18 с. [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 human respiratory tract. Patent of Russian Federation for invention RU 2740727 C1 on application 2.020122209e+09 with priority from 06.07.2020; date of state registration: 20.01.2021. 18 p. (In Russ.)]
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 № 2.02261115e+09; дата государственной регистрации: 20.01.2022. [Shcheglov B.O., Semejkina L.M., Shchelkanov E.M., Galkina I.V., Shcheglova S.N., Shchelkanov M.Yu. Program for predicting epidemic dynamics COVID-19. Certificate of state registration of a computer program in the Russian Federation No. 2.02261115e+09 Date of state registration: 20.01.2022. (In Russ.)]
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 physicians. 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? *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 2, pp. 94–98. (In Russ.)]
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 // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 89–93. [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, 2015): reasons, dynamics, conclusions. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 3, pp. 89–93. (In Russ.)]
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 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. С. 21–32. [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.M. Sechenov Moscow Medical Academy Press, 2014, pp. 21–32. (In Russ.)]
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.) // Журнал инфекционной патологии. 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., Krasheninnikov 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. *Zhurnal infektsionnoi patologii = Journal of Infectious Pathology*, 2005, vol. 12, no. 3–4, pp. 121–124. (In Russ.)]
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 сельскохозяйственных птиц в окрестностях Комсомольска-на-Амуре осенью 2022 г // Юг России: экология, развитие. 2024. Т. 19, № 4. С. 41–56. [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 and farm birds in the vicinity of Komsomolsk-on-Amur in the autumn of 2022. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie = South of Russia: Ecology, Development*, 2024, vol. 19, no. 4, pp. 41–56. (In Russ.)] doi: 10.18470/1992-1098-2024-4-4
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) // Юг России: экология, развитие. 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). *Yug Rossii: ekologiya, razvitie = South of Russia: Ecology, Development*, 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/Н5N1 (1996–2016) // Вопросы вирусологии. 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). *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2016, vol. 61, no. 6, pp. 7–18. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256
46. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 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. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 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 // Лечащий врач. 2011. № 10. С. 33–38. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Influenza: history, clinic, pathogenesis. *Lechashchii vrach = Attending Physician*, 2011, no. 10, pp. 33–38. (In Russ.)]
48. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 49–54. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K.

- Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. *Lechashchii vrach = Attending Physician*, 2013, no. 10, pp. 49–54. (In Russ.)
49. Шелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андрюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5. С. 16–25. [Shchelkanov M.Yu., Leonova G.N., Galkina I.V., Andryukov B.G. At the origins of the natural focal point concept. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO = Public Health and Life Environment — PH&LE*, 2021, no. 5, pp. 16–25. (In Russ.)] doi: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-16-25
  50. Шелканов М.Ю., Львов Д.К. Генотипическая структура рода Influenza A virus // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 5. С. 19–23. [Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. Genotypic structure of the genus Influenza A virus. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2011, no. 5, pp. 19–23. (In Russ.)]
  51. Шелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопросы вирусологии. 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. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2012, Suppl. 1, pp. 159–168. (In Russ.)]
  52. Шелканов 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., Подолько 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 2009 г // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 3. С. 10–15. [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., Ereemeeva Yu.V., Dovgal M.A., Kuchukov 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., Alkhovskiy 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. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 10–15. (In Russ.)]
  53. Шелканов 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 // Журнал инфектологии. 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. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 31–46. (In Russ.)]
  54. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 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). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 221–246. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
  55. Шелканов М.Ю., Суняйкина А.Б., Коваленко Т.С., Львов Д.К. Современная таксономия пикорнавирусов (Picornavirales, Picornaviridae) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 53–64. [Shchelkanov M.Yu., Sunyaykin A.B., Kovalenko T.S., Lvov D.K. Modern taxonomy of picornaviruses (Picornavirales, Picornaviridae). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2015, no. 3, pp. 53–64. (In Russ.)]
  56. Шелканов М.Ю., Татоннова Ю.В., Табакаева Т.В., Шелканов Е.М., Наумов Н.А., Хотко У.Е., Калинина К.А., Шуменко П.Г., Израильская А.В., Галкина И.В. Эндопаразиты рукокрылых: нематоды. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2023. 112 с. [Shchelkanov M.Yu., Tatonova Yu.V., Tabakaeva T.V., Shchelkanov E.M., Naumov N.A., Khotko U.E., Kalinina K.A., Shumenko P.G., Israelyskaya A.V., Galkina I.V. Endoparasites of bats: nematodes. *Vladivostok: Far Eastern Federal University*, 2023, 112 p. (In Russ.)] doi: 10.61726/5457.2024.48.27.001
  57. Шелканов 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 структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 5. С. 12–19. [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 Orthomyxoviridae: current views and immediate prospects. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2011, no. 5, pp. 12–19. (In Russ.)]
  58. Эсауленко Е.В., Новак К.Е. Современные возможности этиотропной и патогенетической терапии при респираторных инфекциях // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 3. С. 62–69. [Esaulenko E.V., Novak K.E. Modern possibilities of etiotropic and pathogenetic therapy in respiratory infections. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Education*, 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., Шелканов М.Ю. Динамика эпидемического процесса COVID-19 и других ОРВИ на Российском Дальнем Востоке (2019–2023 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 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). *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2025, vol. 24, no. 1, pp. 18–30. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2025-24-1-18-30
  60. Aguiar 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. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 3: 2001123. doi: 10.1183/13993003.01123-2020
61. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 36, pp. 12891–12896. doi: 10.1073/pnas.0504666102
  62. Andrewes C.H., Laidlaw P.P., Smith W. The susceptibility of mice to the viruses of human and swine influenza. *Lancet*, 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. *Viruses*, 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 serosurveillance study in the Dutch population focusing on infants younger than 2 years. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 224, no. 2, pp. 269–278. doi: 10.1093/infdis/jiaa483
  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. *Nat. Med.*, 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. *J. Vis. Exp.*, 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). *Methods Mol. Biol.*, 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. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 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. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 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. *PLoS One*, 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. *Am. J. Hyg.*, 1957, vol. 66, no. 3, pp. 281–290. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901
  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. *Nat. Cell Biol.*, 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. *Biomed. Environ. Sci.*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 136–145. doi: 10.3967/bes2018.016
  74. Chiok K.R., Dahlan N.A., Banerjee A., Dhar N. Establishing air-liquid interface (ALI) airway culture models for infectious disease research. *Methods Mol. Biol.*, 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. *Res Sq. [Preprint]*, 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. *J. Histochem. Cytochem.*, 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. *Comput. Math. Methods Med.*, 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 human airway epithelial cells. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, no. 15, pp. 7739–7748. doi: 10.1128/JVI.00614-09
  79. Dronina J., Samukaite-Bubniene U., Ramanavicius A. Advances and insights in the diagnosis of viral infections. *J. Nanobiotechnol.*, 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. *Nat. Commun.*, 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. *Eur. Respir. J.*, 2005, 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. *Science*, 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. *mBio*, 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. *Viruses*, 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. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 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. *Respir. Res.*, 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. *J. Gen. Virol.*, 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. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 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 infection. *Nat. Methods*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 418–428. doi: 10.1038/s41592-022-01453-y
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. *Arch. Gesamte Virusforsch.*, 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., Armién 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. *PLoS Pathog.*, 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. *Rev. Infect. Dis.*, 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. *Arch. Gesamte Virusforsch.*, 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. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1965, vol. 46, no. 2, pp. 109–118.
95. Hoorn B., Tyrrell D.A. Organ cultures in virology. *Prog. Med. Virol.*, 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. *Nat. Biotechnol.*, 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. *N. Engl. J. Med.*, 1954, vol. 251, no. 27, pp. 1077–1086. doi: 10.1056/NEJM195412302512701
98. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, Farzan M, Wohlford-Lenane C, Perlman S, McCray PB Jr. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, no. 23, pp. 14614–14621. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005
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. *Cladistics*, 2020, vol. 36, no. 4, pp. 358–373. doi: 10.1111/cla.12422
100. Khaled 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 systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2024, vol. 24, no. 1: 478. doi: 10.1186/s12879-024-09386-x
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. *PLoS One*, 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. *Russ. J. Mar. Biol.*, 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., Kawaoka Y., Suzuki Y. Human trachea primary epithelial cells express both sialyl( $\alpha$ 2-3)Gal receptor for human parainfluenza virus type 1 and avian influenza viruses, and sialyl( $\alpha$ 2-6)Gal receptor for human influenza viruses. *Glycoconj. J.*, 2006, vol. 23, no. 1–2, pp. 101–106. doi: 10.1007/s10719-006-5442-z
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. *PLoS One*, 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-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004–2005. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 194, no. 10, pp. 1398–1402. doi: 10.1086/508551
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. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2020, vol. 318, pp. 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 and nasal organoids reveal escalating replicative fitness of SARS-CoV-2 emerging variants. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2023, vol. 120, no. 17: e2300376120. doi: 10.1073/pnas.2300376120

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. *Acta Otolaryngol.*, 2020, vol. 140, no. 2, pp. 149–156. doi: 10.1080/0016489.2019.1700304
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. *Genes*, 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. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 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. *Acta Naturae*, 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. *Open Vet. J.*, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 868–876. doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i6.14
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. *Front. Immunol.*, 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. *J. Med. Microbiol.*, 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-type viruses in tracheal organ culture at permissive and restrictive temperatures. *J. Infect. Dis.*, 1977, vol. 136, no. 1, pp. 1–6. doi: 10.1093/infdis/136.1.1
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. *In Vitro Models*, 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. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 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. *Virus Res.*, 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. *Science*, 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, South Korea, 2010–2019. *Emerg. Infect. Dis.*, 2024, vol. 30, no. 6, pp. 1088–1095. doi: 10.3201/eid3006.230670
121. Peretz J., Pekosz A., Lane A.P., Klein S.L. Estrogenic Compounds Reduce Influenza A Virus Replication in Primary Human Nasal Epithelial Cells Derived From Female, But Not Male, Donors. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2016, vol. 310, no. 5, pp. L415–L425. doi: 10.1152/ajplung.00398.2015
122. Pickles R.J. Human Airway Epithelial Cell Cultures for Modeling Respiratory Syncytial Virus Infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 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., Makhosous N., Rima B., Briese T., Greninger A.L., Snoeck H.W., Moscona A. Authentic modeling of human respiratory virus infection in human pluripotent stem cell-derived lung organoids. *MBio*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 1360–1381. doi: 10.1128/mBio.00723-19
124. Price W.H. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 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 E.A., Hartmann B.M., Nair V.D., Marjanovic N., Monteagudo P.L., DeJesus V.A., Mutetwa T., Zamojski M., Tan G.S., Jayaprakash C., Zaslavsky E., Albrecht R.A., Sealfon S.C., García-Sastre A., Fernandez-Sesma A. Innate Immune Response to Influenza Virus at Single-Cell Resolution in Human Epithelial Cells Revealed Paracrine Induction of Interferon Lambda 1. *J. Virol.*, 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., 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. *mSphere*, 2024, vol. 9, no. 2: e0074323. doi: 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. *Front. Immunol.*, 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. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, vol. 84, no. 3, pp. 570–573. doi: 10.3181/00379727-84-20714
129. Rubin B.A. Clinical picture and epidemiology of adenovirus infections (a review). *Acta Microbiol. Hung.*, 1993, vol. 40, no. 4, pp. 303–323.
130. Schaap-Nutt A., Liesman R., Bartlett E.J., Scull M.A., Collins P.L., Pickles R.J., Schmidt A.C. Human Parainfluenza Virus Serotypes Differ in Their Kinetics of Replication and Cytokine Secretion in Human Tracheobronchial Airway Epithelium. *Virology*, 2012, vol. 433, no. 2, pp. 320–328. doi: 10.1016/j.virol.2012.08.027
131. Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1931, vol. 78, pp. 413–423.

132. Scherzad A., Hagen R., Hackenberg S. Current understanding of nasal epithelial cell mis-differentiation. *J. Inflamm. Res.*, 2019, vol. 12, pp. 309–317. 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. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 19, pp. 10289–10296. doi: 10.1128/JVI.01304-10
134. Shope R.E. Swine influenza: I. Experimental transmission and pathology. *J. Exp. Med.*, 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. *Virus Res.*, 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. *Gerontology*, 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, Yamada N, Nishimura H, Sekizawa K, Sasaki H. Type 2 Rhinovirus Infection of Cultured Human Tracheal Epithelial Cells: Role of LDL Receptor. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2001, vol. 280, no. 3, pp. L409–L420. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.3.L409
138. Taylor R.M. Studies on survival of influenza virus between epidemics and antigenic variants of the virus. *Am. J. Public Health Nation's Health*, 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. *Tissue Eng. Regen. Med.*, 2024, vol. 21, pp. 653–671. doi: 10.1007/s13770-024-00628-2
140. Tong S., Li Y., Rivailler P., Conrardy C., Castillo D.A., Chen L.M., Recuenco S., 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. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 4269–4274. doi: 10.1073/pnas.1116200109
141. Toulmin S.A., Bhadiadra C., Paris A.J., Lin J.H., Katzen J., Basil M.C., Morrisey E.E., Worthen G.S., Eisenlohr L.C. Type II alveolar cell MHCII improves respiratory viral disease outcomes while exhibiting limited antigen presentation. *Nat. Commun.*, 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 from pluripotent stem cells to model respiratory viral infections. *Respir. Res.*, 2024, vol. 25, no. 1: 277. doi: 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. *Br. Med. J.*, 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. *Br. J. Exp. Pathol.*, 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 respiratory tract disease. *Nat. Med.*, 2001, vol. 7, no. 6, pp. 719–724. doi: 10.1038/89098
146. Villenave R., Shields M.D., Power U.F. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium. *Trends Microbiol.*, 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. *Vaccines (Basel)*, 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. SARS-CoV-2 replication in airway epithelia requires motile cilia and microvillar reprogramming. *Cell*, 2023, vol. 186, no. 1, pp. 112–130. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.030
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. *mBio*, 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. *Cells*, 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. Adenovirus replication and host innate response in primary human airway epithelial cells. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2019, vol. 52, no. 2, pp. 207–214. doi: 10.1016/j.jmii.2018.08.010
152. Yang W., Schountz T., Ma W. Bat influenza viruses: Current status and perspective. *Viruses*, 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. *mSphere*, 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., Tanzi E. Rapid molecular evolution of human bocavirus revealed by Bayesian coalescent inference. *Infect. Genet. Evol.*, 2010, vol. 10, no. 2, pp. 215–220. doi: 10.1016/j.meegid.2009.11.011
155. Zepp J.A., Morrisey E.E. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 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. *J. Virol.*, 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 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. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.07.20.211789
158. Zhao Y, Jamaluddin M, Zhang Y, Sun H, Ivanciuc T, Garofalo RP, Brasier AR. Systematic Analysis of Cell-Type Differences in the Epithelial Secretome Reveals Insights Into the Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus-Induced Lower Respiratory Tract Infections. *J. Immunol.*, 2017, vol. 198, no. 8, pp. 3345–3364. doi: 10.4049/jimmunol.1601291

**Авторы:**

**Кузнецова Т.А.**, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия;

**Михалко А.А.**, лаборант-исследователь лаборатории респираторных инфекций ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия; студентка Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия;

**Щелканов Е.М.**, студент факультета естественных наук Государственного университета просвещения, Московская область, г. Мытищи, Россия;

**Крыжановский С.П.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., зам. Председателя Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия;

**Щелканов М.Ю.**, член-корреспондент РАН, д.б.н., директор ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия; зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия.

**Authors:**

**Kuznetsova T.A.**, DSc (Medicine), Head Researcher, Laboratory of Immunobiological Preparates, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation;

**Mikhalko A.A.**, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Biopreparations, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation; Student, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation;

**Shchelkanov E.M.**, Student of the Faculty of Natural Sciences, State University of Education, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation;

**Kryzhanovsky S.P.**, RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Deputy Chairman of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation;

**Shchelkanov M.Yu.**, RAS Corresponding Member, DSc (Biology), Director of G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation; Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.03.2025  
Отправлена на доработку 09.07.2025  
Принята к печати 10.07.2025

Received 25.03.2025  
Revision received 09.07.2025  
Accepted 10.07.2025