

РИНО– И РС–ВИРУСЫ В ПАНДЕМИЮ COVID–19

И.В. Киселева^{1,2},

А.Д. Ксенафонтов³

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт–Петербург,
Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургский государственный университет», Санкт–
Петербург, Россия;

³ФГБУ «Научно–исследовательский институт гриппа им. А.А.
Смординцева» Минздрава России, Санкт–Петербург, Россия

RHINO– AND RS–VIRUSES IN THE COVID–19 PANDEMIC

Kiseleva I.V.,^{a,b}

Ksenafontov A.D.,^c

^aInstitute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

^bSaint Petersburg University, St. Petersburg;

^cSmorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Острые респираторные вирусные инфекции являются самыми многочисленными заболеваниями человека, с которыми связывают несколько сотен различных вирусов. Один из наиболее распространенных на планете респираторных патогенов – это риновирус человека, который является причиной более половины всех случаев острых респираторных вирусных инфекций; на долю сезонных коронавирусов человека приходится 10–15% простудных заболеваний; респираторно–синцитиальный (РС) вирус – наиболее частая причина госпитализации младенцев с респираторными заболеваниями; также широко распространены вирусы гриппа, аденовирусы, вирус парагриппа человека, метапневмовирусы и некоторые другие возбудители. Считается, что вирусные простудные заболевания – это в основном самостоятельно купирующиеся, легко протекающие инфекции, которые обычно проходят в течение 8–10 дней. Однако не стоит недооценивать роль обычных сезонных респираторных вирусов в общей массе респираторных патогенов. Оказалось, что в экстраординарных условиях пандемий они ведут себя по–разному. Это было очень четко продемонстрировано в последнюю гриппозную пандемию 2009 года. Если одни вирусы под гнетом агрессивного пандемического штамма сдали свои позиции, то другие, и ярким тому примером может служить риновирус, – продолжали активно бороться за существование и не только циркулировали наравне с пандемическим патогеном, но и в ряде случаев задерживали его распространение. Так происходило, например, в ряде европейских стран, где наступление пандемического вируса гриппа H1N1pdm09 было приостановлено начавшейся ежегодной осенней вспышкой риновируса. Спустя десять лет от начала пандемии гриппа H1N1pdm09 разразилась пандемия COVID–19, вызванная новым коронавирусом SARS–CoV–2. Эта пандемия нарушила устоявшиеся эпидемиологические и патогенетические взаимосвязи. Уровень циркуляции многих респираторных патогенов значительно изменился. Например, глобальная активность гриппа уже второй

год находится на гораздо более низком уровне, чем ожидалось. Во многих регионах мира сезон гриппа так и не начался. Но что интересно, – риновирусы, а с ними и РС–вирус, снова проявили свою уникальную способность конкурировать с высокопатогенными и агрессивными возбудителями. При значительном сокращении циркуляции многих сезонных респираторных вирусов, именно риновирус и РС–вирус оказались наиболее часто обнаруживаемыми вирусами. В настоящем обзоре мы свели воедино основные биологические характеристики таких генетически удаленных вирусов, как риновирус, вирус гриппа А, РС–вирус и SARS–CoV–2, в попытке понять, что их объединяет и разъединяет, почему так по–разному они ведут себя в экстремальных пандемических условиях и что что позволяет риновирусам и РС–вирусам сосуществовать с SARS–CoV–2, который в свою очередь почти полностью вытеснил вирус гриппа.

Ключевые слова: COVID–19, острые респираторные вирусные инфекции; грипп; риновирусные инфекции, РС–вирусные инфекции.

Abstract. Acute respiratory viral infections are distributed across the globe and are the most numerous human diseases caused by several hundreds of diverse viruses. Human rhinovirus is one of the most common respiratory pathogens worldwide, causing more than half of all acute respiratory viral infection cases. Seasonal human coronaviruses account for 10–15% of common cold cases; respiratory syncytial (RS) virus is the most common cause of respiratory hospitalization in infants; influenza viruses, adenoviruses, human parainfluenza virus, metapneumoviruses, and some other pathogens are also widespread. It is believed that viral common colds are mostly self–limited, causing mild infections that usually resolve within 8–10 days. However, the role of common seasonal respiratory viruses in total respiratory morbidity should not be underestimated. It turned out that during extraordinary conditions of pandemics, they behave

differently. This was clearly demonstrated in the last 2009 influenza pandemic. Whereas some viruses lost relevance under the burden of a new aggressive pandemic strain, others, e.g., rhinovirus, continued to fight for existence and not only circulated along with the pandemic pathogen, but delayed its spread in some cases. For instance, the data from some European countries pointed out that the circulation of the H1N1pdm09 influenza A pandemic virus was interrupted by the annual rhinovirus outbreak. Ten years after the H1N1pdm09 influenza pandemic, a new virus outbreak emerged – the COVID–19 pandemic has begun. This pandemic, caused by the SARS–CoV–2 virus, has disrupted well–established pathogenetic and epidemiological relationships. The level of circulation of many respiratory pathogens has changed dramatically. For instance, global influenza activity has been at a much lower level than expected for the second year from now. In many regions of the world, the flu season has not been started yet. But what is interesting is that rhinoviruses together with RS–virus again showed their unique ability to compete with highly pathogenic and aggressive pathogens. Along with profoundly reduced circulation of many other seasonal respiratory viruses, rhinovirus, and RS–virus are the most frequently detected viruses. In this review, we have brought together the main biological characteristics of such genetically distinct viruses such as rhinovirus, influenza A virus, RS–virus, and SARS–CoV–2. We focused on their main similarities and discrepancies in the attempt to understand why they behave so differently in extreme pandemic conditions as well as what allows rhinoviruses and RS–viruses to coexist with SARS–CoV–2, which in turn almost fully replaced the influenza virus.

Keywords: COVID–19, acute respiratory viral infections, influenza, rhinovirus infection, RS–virus infection.

1 **ВВЕДЕНИЕ**

2 Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми
3 распространенными и многочисленными заболеваниями человека, с
4 которыми связывают сотни различных вирусов. Чаще всего встречаются
5 риновирусы человека, на долю которых приходится более половины всех
6 случаев ОРВИ [25], сезонные коронавирусы человека, которые являются
7 причиной 10–15% случаев простудных заболеваний, респираторно–
8 синцитиальный (РС), или ортопневмовирус человека – наиболее частая
9 причина госпитализации младенцев с респираторными заболеваниями (до
10 60%), вирусы гриппа, аденовирусы, вирус парагриппа человека и
11 метапневмовирусы [25,45]. Считается, что вирусные простудные заболевания
12 – это в основном легко протекающие инфекции [79]. Однако не стоит
13 недооценивать роль респираторных вирусов, в частности, риновирусов
14 человека и РС–вируса, в общей массе респираторных патогенов.

15 В самом начале распространения по миру SARS–CoV–2 предполагали,
16 что пандемия будет развиваться в соответствии с одним из двух сценариев:
17 вирусы SARS–CoV–2 (а) будут циркулировать параллельно с другими
18 респираторными вирусами или (б) вытеснят их [49]. Однако с течением
19 времени стало ясно, что может иметь место третий, комбинированный
20 сценарий: совместная циркуляция различных респираторных вирусов со
21 штаммами SARS–CoV–2 может приводить как к кооперативным, так и к
22 конкурентным формам вирус–вирусных взаимодействий. Если до 2020 года
23 наиболее часто обнаруживаемым вирусом был вирус гриппа, за которым
24 следовал риновирус [82], то появление нового коронавируса 2019 года
25 сопровождалось значительным сокращением циркуляции многих сезонных
26 респираторных вирусов, за исключением риновируса и РС–вируса [10].

27 Полагают, что, поскольку существует более 170 серотипов риновирусов,
28 предшествующая риновирусная инфекция обеспечивает слабую
29 иммунологическую защиту человека при следующем заражении, что

30 является причиной высокой частоты последующих инфекций [14]. Однако
31 значительное количество серотипов не объясняет, почему риновирусы не
32 исчезают во время пандемий. Многие другие респираторные вирусы, такие,
33 например, как аденовирусы человека, также имеют большое количество
34 серотипов [43], что не помогает им выживать в пандемию COVID–19. И
35 наоборот, у РС–вируса различают всего два серотипа, А и В [31], что не
36 мешает им достаточно активно циркулировать в пандемию COVID–19.

37 **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ ПРИ ИХ** 38 **СОВМЕСТНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ В ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИЙ**

39 Возможное взаимовлияние респираторных патогенов освещалось в
40 литературе [4,70,72,111,114]. Наиболее полная информация касается двух
41 последних пандемий – пандемии гриппа H1N1pdm09 и COVID–19. Было
42 установлено, что взаимоотношения между риновирусами, РС–вирусами и
43 вирусами гриппа (а в пандемию COVID–19 сюда добавился и коронавирус
44 SARS–CoV–2) во время их совместной циркуляции проявляются в
45 нескольких вариантах: распространение вирусов гриппа задерживается
46 сезонными риновирусами [3,4,10,12,13] или блокируется пандемическим
47 вирусом SARS–CoV–2 [106]; в свою очередь, пандемический SARS–CoV–2
48 может блокироваться риновирусом [20] или циркулировать вместе с ним
49 [10]; РС–вирусы сосуществуют не только с сезонными вирусами гриппа и
50 риновирусами, но и с SARS–CoV–2 (рис. 1).

51 Ниже мы более подробно остановимся на возможных вариантах этих
52 взаимоотношений.

53

54 **Рисунок 1. Варианты взаимоотношений между риновирусами, РС–**
55 **вирусами, вирусами гриппа А и SARS–CoV–2 при их социркуляции в**
56 **период пандемий (по материалам, опубликованным в [2–**
57 **4,10,20,48,61,71,106,111])**

58 Figure 1. Variants of the relationship between rhinoviruses, RS–viruses, influenza
59 A viruses and SARS–CoV–2 during their co-circulation in pandemics (based on
60 [2–4,10,20,48,61,71,106,111])

61

62 **Распространение вируса гриппа А может быть приостановлено**
63 **риновирусом.** Девятилетний анализ более 44 тысяч случаев респираторных
64 заболеваний в Глазго (Великобритания), показал, что взаимодействие между
65 повсеместно распространенным риновирусом человека во время его
66 максимальной активности и вирусом сезонного гриппа А может снизить
67 активность последнего [71], то есть распространение вируса гриппа А может
68 быть остановлено или по крайней мере сдерживается риновирусом.
69 Некоторые исследователи полагают, что конкурентные взаимоотношения
70 между риновирусом и пандемическим вирусом H1N1pmd09 отсрочили
71 развитие пандемии в Европе. Данные из ряда европейских стран указывают
72 на то, что циркуляция пандемического вируса гриппа H1N1pdm09 была
73 прервана ежегодной осенней эпидемией риновируса [2,111]. Другие
74 исследования также показали, что риновирус задерживал распространение
75 пандемического вируса гриппа H1N1pdm09 [3,4]. Этот феномен объясняли
76 тем, что риновирус может подавлять последующее заражение вирусом
77 гриппа за счет активации противовирусной защиты в слизистой оболочке
78 дыхательных путей, которая является мишенью для обоих вирусов [111].

79 Риновирусы давно известны как одна из самых частых причин
80 простудных заболеваний, зачастую протекающих бессимптомно. Такие
81 бессимптомные инфекции могут запускать экспрессию генов,
82 стимулированную интерфероном, в эпителии верхних дыхательных путей
83 [46,110]. Таким образом, риновирусная инфекция может защитить хозяина,
84 блокируя его последующее заражение другими, более высоковирулентными
85 вирусами.

86 Интересно, что в пандемию гриппа H1N1pdm09 уровень циркуляции
87 РС–вируса, наоборот, снизился и вернулся к прежнему уровню только когда
88 пандемия пошла на убыль [39].

89 **SARS–CoV–2 задерживает распространение большинства**
90 **респираторных вирусов, включая вирусы гриппа.** Примечательно, что на
91 протяжении всей пандемии, вызванной SARS–CoV–2, во всем мире
92 наблюдается 99%–ное снижение выделения вирусов гриппа [48,61]. Низкий
93 уровень циркуляции отмечен и для аденовирусов [48]. Согласно данным
94 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 27 января
95 2022 года, глобальная активность гриппа находится на более низком уровне,
96 чем ожидалось для этого времени года [106]. В Северном полушарии
97 активность гриппа вернулась к межсезонному уровню, а в Южном
98 полушарии сезон гриппа так и не начался. Большинство стран сообщают в
99 ВОЗ о спорадическом обнаружении гриппа при высоком уровне случаев
100 COVID–19; в регионах, где COVID–19 широко распространен, циркуляция
101 вирусов гриппа по–прежнему значительно снижена [106].

102 Некоторые исследователи полагают, что грипп вновь возникнет после
103 пандемии SARS–CoV–2 и снова будет циркулировать [9]. С другой стороны,
104 широкое распространение SARS–CoV–2 может привести к тому, что не
105 удалось сделать человечеству за все годы изучения гриппа – если не
106 полностью победить его, то хотя бы вытеснить из циркуляции [50].

107 **Риновирус может блокировать распространение нового**
108 **коронавируса SARS–CoV–2.** Конкурентные взаимоотношения были
109 зарегистрированы не только для риновируса + вирус гриппа А, но и для
110 риновируса + SARS–CoV–2. Согласно экстраординарному исследованию
111 Центра вирусных исследований Университета MRC в Глазго
112 (Великобритания), экспериментальная риновирусная инфекция может
113 блокировать репликацию SARS–CoV–2 в клетках дыхательных путей

114 человека, вызывая индукцию интерферона, что по мнению авторов может
115 уменьшить тяжесть течения COVID–19 [20].

116 **SARS–CoV–2 может социркулировать с такими респираторными**
117 **патогенами, как РС–вирус и риновирусы.** Наиболее частыми
118 респираторными инфекционными агентами во время пандемии COVID–19
119 были сезонные коронавирусы, рино– и РС–вирусы. Так, исследование,
120 проведенное в Италии с декабря 2019 года по март 2020 года, показало
121 интересную тенденцию в распространении респираторных патогенов;
122 риновирус (22,3%) и РС–вирус (23,7%) оказались наиболее часто
123 обнаруживаемыми вирусами, за ними следовал SARS–CoV–2 (14,1%) [10].
124 Wu *et al.* [111] предположили, что ежегодные вспышки риновируса могут
125 определять время и степень тяжести сезонных эпидемий гриппа и
126 продолжающейся пандемии COVID–19. В Израиле в самом начале пандемии
127 COVID–19 была отмечена низкая заболеваемость РС–вирусной инфекцией,
128 однако к лету 2021 года количество детей, госпитализированных с этим
129 диагнозом, существенно увеличилось [103].

130 Любопытно, что во время пандемии COVID–19 и гриппозных пандемий
131 именно риновирусы и в определенной степени РС–вирусы создают огромное
132 социально–экономическое бремя, будучи наиболее распространенными
133 респираторными патогенами, обнаруживаемыми у пациентов, отвечающих
134 соответствующим клиническим критериям для госпитализации [5,27].

135 Все вышесказанное указывает на необходимость пересмотра
136 существующей концепции риновирусной инфекции и должно стимулировать
137 интерес к ее изучению.

138 Что же позволяет риновирусам и РС–вирусам сосуществовать с SARS–
139 CoV–2, который при этом вытеснил вирус гриппа? Чтобы попытаться понять,
140 что объединяет SARS–CoV–2, вирус гриппа А, РС–вирус и риновирус
141 человека и каковы различия между ними, мы сравнили их основные
142 известные биологические характеристики.

143 **ТАКСОНОМИЯ, МОРФОЛОГИЯ, СТРУКТУРА, РЕПЛИКАЦИЯ**

144 Все четыре вируса – SARS-CoV-2, вирус гриппа А, РС-вирус и
145 риновирус человека – принадлежат к царству РНК-содержащих вирусов
146 *Orthornavirae* [30,43,44]. Два из них, вирус гриппа А и РС-вирус, относятся к
147 типу *Negarnaviricota*, их геном представлен молекулами РНК отрицательной
148 полярности, а два других вируса – риновирус и SARS-CoV-2 – являются
149 носителями положительного генома и относятся к классу *Pisoniviricetes* типа
150 *Pisuviricota*. РС-вирусы, раньше вместе с вирусом кори и вирусом болезни
151 Ньюкасл относившиеся к семейству *Paramyxoviridae*, по последней
152 классификации занимают место в семействе *Pneumoviridae* наряду с
153 метапневмовирусами [43,44]. SARS-CoV-2 рассматривается
154 Международным комитетом по таксономии вирусов как сестринский клайд
155 прототипных SARS-подобных коронавирусов [30] (рис. 2).

156

157 **Рисунок 2. Таксономия респираторных вирусов, рассматриваемых в**
158 **данном обзоре (составлена на основе материалов, приведенных в**
159 **[30,43,44])**

160 Figure 2. Taxonomy of respiratory viruses discussed in the review (based on
161 [30,43,44])

162

163 Как было отмечено выше, на сегодняшний день, в период
164 продолжающейся пандемии COVID-19, риновирусы продолжают
165 циркулировать вместе с другим представителем класса *Pisoniviricetes*, SARS-
166 CoV-2. Достаточно активно циркулируют и представители класса
167 *Monjiviricetes* – РС-вирусы. Напротив, представители того же типа
168 *Negarnaviricota*, относящиеся к другому классу – *Insthoviricetes* (вирусы
169 гриппа человека), продемонстрировали загадочный феномен замещения
170 новым пандемическим патогеном SARS-CoV-2 [48,61,106]. Анализ

171 детальной схемы, приведенной на рис. 2, не позволяет найти какие-либо
172 закономерности, объясняющие этот феномен.

173 Инфекционные частицы вируса гриппа, SARS-CoV-2, РС- и
174 риновирусов состоят из геномной РНК, окруженной белковой оболочкой.
175 Капсид всех этих вирусов имеет икосаэдрическую форму с кубическим
176 типом симметрии. На электронных фотографиях вирионы SARS-CoV-2, РС-
177 вируса и вируса гриппа А выглядят частицами среднего размера в диаметре
178 (80–120 нм); напротив, риновирусы человека имеют меньшие размеры (около
179 30 нм) [101].

180 Все известные вирусы делятся на два типа в зависимости от структуры
181 их вириона: (1) оболочечные и (2) безоболочечные вирусы [87]. Вирус гриппа
182 А, РС-вирусы и SARS-CoV-2 известны как вирусы с липидной оболочкой,
183 которая состоит из фрагментов хозяйских клеточных мембран и включает
184 гликопротеины вируса.

185 Будучи оболочечными вирусами, вирусы гриппа А, РС-вирусы и SARS-
186 CoV-2 экологически неустойчивы к температуре (чувствительны к
187 нагреванию) [21,26,37,75]; они разрушаются кислотами, детергентами и
188 сушкой [21,26,35,37,68,85,102], чувствительны к окислителям, липидным
189 растворителям, УФ-облучению и формальдегиду [85].

190 Напротив, безоболочечные риновирусы экологически более устойчивы к
191 повышенным температурам и могут легко выдерживать сухую и кислую
192 среду [28,36,56,64,78]. По сравнению с оболочечными вирусами, вирусы без
193 оболочки, как правило хорошо размножаются в кислой среде [29,59,73,81].
194 Однако, в отличие от многих других пикорнавирусов [73,81], риновирусы
195 чувствительны к кислой среде [45,69,73] и нестабильны при рН ниже 5–6
196 [43,73].

197 Из-за своей сложной внешней структуры оболочечные вирусы, как
198 правило, демонстрируют более высокую стабильность и дольше выживают
199 благодаря своей способности адаптироваться к различным условиям

200 окружающей среды [38,55]. Напротив, из-за низкой устойчивости к суровым
201 условиям окружающей среды риновирусы менее стабильны и выживают как
202 в хозяйском организме, так и за его пределами в течение более короткого
203 времени [45,73].

204 Риновирусы, как и любые другие безоболочечные вирусы, трудно
205 поддаются стерилизации, поскольку легко приспосабливаются к изменениям
206 температуры [73]. Из отсутствия липидной оболочки вытекает устойчивость
207 к детергентам и высушиванию. Оболочечные же вирусы легче стерилизовать,
208 поскольку они не обладают высокой устойчивостью к высушиванию и
209 термообработке [64].

210 Липидная оболочка оболочечных вирусов «инкрустирована»
211 гликопротеинами. Липидная оболочка SARS-CoV-2 содержит белок
212 оболочки E, белок-шип S и мембранный белок M. Белок нуклеокапсида
213 образует ядро вириона [6]. Спайковый белок S обеспечивает связь вируса с
214 поверхностью клетки-хозяина [40]. Существует мнение, что связывание
215 спайкового S-белка с рецепторами в момент проникновения вируса в клетку
216 в конечном счете приводит к нарушениям свертываемости крови,
217 гиперактивации тромбоцитов и тромбозам [32]. Вирион SARS-CoV-2
218 содержит многоосновный сайт расщепления, который, как известно, отвечает
219 за повышенную трансмиссивность и патогенность других вирусов, в
220 частности, вирусов гриппа птиц. Частицы вируса гриппа А окружены
221 липидным бислоем, который содержит два основных гликопротеина –
222 гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA), а также белок M2 ионного
223 канала [9]. G-гликопротеин РС-вируса отвечает за прикрепление вируса к
224 клеткам-хозяевам, а его F-белок отвечает за слияние мембран вируса и
225 клетки-хозяина и за образование синцития [17,18].

226 Напротив, структура вириона безоболочечного риновируса человека
227 проще [99]; его капсид не покрыт липидной оболочкой [91] и состоит из
228 четырех структурных белков вируса (VP1–VP4). Остальные вирусные белки

229 отвечают за репликацию вируса и последующую сборку [41]. Белки капсида
230 обладают высокой степенью гетерогенности, что приводит к широкому
231 антигенному разнообразию [91,101]. В настоящее время известны три
232 серологически различных вида риновирусов человека: А, В и С. В общей
233 сложности среди трех видов риновирусов идентифицировано более 170
234 типов, которые могут циркулировать в человеческой популяции [67].

235 Все обсуждаемые в обзоре патогены представляют собой
236 одноцепочечные РНК–вирусы с линейным типом молекулы нуклеиновой
237 кислоты (см. ниже рис. 3). Вирус гриппа А содержит сегментированную
238 РНК, а его геном состоит из восьми генов различной длины: PB2, PB1, PA,
239 NA, NP, NA, M и NS. Каждый сегмент генома вируса гриппа кодирует по
240 крайней мере один белок [15] и связан с белковым комплексом [9,19].
241 Напротив, геномы РС–вируса, SARS–CoV–2 и риновируса не
242 сегментированы, в результате чего, в отличие от вирусов гриппа, эти вирусы
243 не способны к генетической реассортации.

244 На поверхности клеток–хозяев вирусам соответствуют специфические
245 рецепторы, к которым они прикрепляются, и, в свою очередь, каждый вирус
246 имеет особый вирусный белок, который связывается с клеточным
247 рецептором. Для риновирусов главным поверхностным белком является
248 VP1, который играет важную роль в прикреплении к поверхности клетки–
249 хозяина [45,91,98]. SARS–CoV–2 прикрепляется к клеткам–хозяевам с
250 помощью белка клеточной поверхности ACE2 через рецептор–связывающий
251 домен S–белка [63,89,98]. Присоединение к клетке–хозяину вируса гриппа А
252 происходит через рецептор–связывающий домен, расположенный в HA1 [22].
253 Прикрепление РС–вируса к поверхности чувствительной клетки связано с
254 гликопротеинами F и G [17].

255 Все четыре вируса проникают в клетку посредством эндоцитоза [17,22,
256 45,91,98], а SARS–CoV–2 также может использовать слияние плазматических
257 мембран [89].

258 Клетки–хозяева обычно не реплицируют РНК, поэтому РНК–вирусы,
259 включая SARS–CoV–2, должны кодировать фермент РНК–зависимую РНК–
260 полимеразу, которая необходима для репликации генома и продукции мРНК
261 [54,93,113]. Есть некоторые различия в организации генома: вирус гриппа А
262 и РС–вирус содержат отрицательный геном, (–)РНК; два других содержат
263 плюс–нить РНК, (+)РНК (см. ниже рис. 4). Для всех (–)РНК–вирусов важным
264 этапом является синтез мРНК из геномной (–)РНК при помощи РНК–
265 зависимой–РНК–полимеразы. Сам по себе геном (–)РНК–вирусов не
266 является инфекционным [92,93]. Важно отметить, что в отличие от
267 остальных вирусов, синтез РНК вириона вируса гриппа происходит в ядре.

268 Для вирусов с (+) геномом после их проникновения в клетку–хозяина
269 первым этапом репликации является трансляция геномной (+)РНК с
270 образованием белков, необходимых для синтеза антигеномных копий.
271 (+)РНК является инфекционной, то есть введение геномной (+)РНК в
272 восприимчивую клетку приводит к завершению инфекционного цикла
273 [93,94].

274 Новые вирусные частицы высвобождаются из инфицированной клетки
275 через почкование (РС– вирус и вирус гриппа А), экзоцитоз (SARS–CoV–2)
276 или литические или нелитические механизмы (риновирус) [17,22,45,65].

277 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

278 **Температурная чувствительность репликации.** Риновирусы человека
279 имеют относительно низкую оптимальную температуру репликации в
280 культуре клеток HeLa (33°C), что отражает их адаптацию к репликации в
281 области носоглотки [45,88]. Однако некоторые риновирусы устойчивы к
282 температуре и могут размножаться при более высокой температуре (37°C)
283 [77,78]. В клетках MDCK вирусы гриппа А могут реплицироваться в
284 широком диапазоне температур от 32°C до 38°C [53], а в развивающихся
285 куриных эмбрионах предельная температура инкубации еще выше и
286 достигает 40°C [51,52]. SARS–CoV–2 эффективно реплицируется в клетках

287 Vero в диапазоне 33°C–37°C [60]. РС–вирус, несмотря на высокий уровень
288 репликации в верхних дыхательных путях человека, также обладает
289 способностью к активному размножению при повышенной температуре
290 инкубации. Так, в культуре клеток Vero РС–вирус размножается в широком
291 диапазоне температур от 32°C до 40°C [47]. Продемонстрированная
292 способность респираторных вирусов реплицироваться *in vitro* за верхними
293 пределами температурного оптимума подтверждает тот факт, что эти вирусы
294 также могут инфицировать нижние дыхательные пути, вызывая их
295 повреждение.

296 **Патогенез и клинические проявления.** Основным путем
297 проникновения риновируса, РС–вируса, вируса гриппа А и SARS–CoV–2
298 являются верхние дыхательные пути (рот и нос). В целом респираторные
299 симптомы типичны для большинства вирусных инфекций верхних
300 дыхательных путей [25] и примерно одинаковы для всех вирусных
301 патогенов. Исследования симптомов, характерных для различных
302 респираторных вирусов, показали, что невозможно идентифицировать
303 конкретный вирус на основе одних только симптомов, поскольку похожие
304 симптомы вызываются разными вирусами [100].

305 Вирус гриппа и SARS–CoV–2 вызывают острую респираторную
306 инфекцию, которая может проявляться различными способами, от
307 бессимптомных до тяжелых и даже со смертельным исходом. Существует
308 несколько различий в патогенезе SARS–CoV–2 и вируса гриппа А, например,
309 последний имеет более короткий инкубационный период. Хотя симптомы
310 обоих заболеваний схожи, доля пациентов с тяжелым заболеванием
311 различается. Клиническая картина COVID–19 похожа на грипп и многие
312 другие ОРВИ. Отличительным событием является нарастающая одышка, что
313 может указывать на развитие пневмонии. Осложнения тяжелой формы
314 COVID–19 включают в себя пневмонию, сепсис, острый респираторный

315 дистресс–синдром, поражения сердца, менингоэнцефалит, миокардит,
316 тромбоз и почечную недостаточность [8].

317 COVID–19 может вызывать неврологические осложнения [11]. К
318 сожалению, пока еще мало что известно о патогенезе инфекции SARS–CoV–
319 2 в центральной нервной системе. Kumari *et al.* [58] предположили, что
320 прямое инфицирование клеток центральной нервной системы вместе с
321 воспалительной реакцией, индуцированной в головном мозге, приводит к
322 тяжелому заболеванию. Что касается гриппа, то доля тяжелых и крайне
323 тяжелых случаев и осложнений ниже [7,42,112].

324 Риновирусная инфекция не вызывает напрямую развитие симптомов
325 ОРВИ, но индуцирует воспалительную реакцию [79,108]. Как правило,
326 риновирусная инфекция протекает в легкой форме и проходит
327 самостоятельно, но она также может быть связана с бронхиолитом (у
328 младенцев) и пневмонией (у пациентов с ослабленным иммунитетом) [74].
329 Риновирусы являются основными детскими патогенами, которые поражают
330 как верхние, так и нижние дыхательные пути и часто вызывают обострения
331 астмы и пневмонию [24,77]. Дефектный иммунный ответ на риновирусную
332 инфекцию с участием интерферона–лямбда считается одним из механизмов
333 обострения у детей–астматиков [24]. В отличие от вируса гриппа, риновирус
334 человека не вызывает цитопатических изменений в эпителиальных клетках
335 носа [109], однако может вызывать поражение бронхиального эпителия [77]
336 и нарушение эпителиального барьера дыхательных путей [86,95].

337 Таким образом, в патогенезе риновирусной инфекции есть один очень
338 важный момент, который отличает риновирусы от других респираторных
339 патогенов и сближает их с новыми коронавирусами. В отличие от многих
340 других респираторных вирусов, клинические симптомы риновирусной
341 инфекции в первую очередь вызваны иммунным ответом хозяина на
342 инфекцию, а не цитопатическим действием вируса [23,80,108].

343 РС–вирус является наиболее частой причиной инфекции нижних
344 дыхательных путей у детей в возрасте до 2 лет, приводя к развитию
345 бронхоолита и пневмонии. Кроме того, РС–инфекция является доказанным
346 фактором риска возникновения у детей бронхиальной астмы. Вирус
347 подавляет образование интерферона клетками, но при этом активирует
348 синтез провоспалительных цитокинов. Наблюдается инфильтрация легочной
349 ткани макрофагами, что усугубляет повреждение легких [90]. В тяжелых
350 случаях у больных детей развивается острая дыхательная недостаточность. У
351 взрослых респираторно–синцитиальные инфекции наиболее часто
352 отмечаются в возрасте 50 лет и старше, особенно у лиц с хроническими
353 заболеваниями дыхательной системы и вторичным иммунодефицитом [17].
354 РС–вирус индуцирует аутоиммунные и аллергические процессы, что, как и
355 риновирус, в какой–то степени может роднить его с SARS–CoV–2.

356 **Сезонность.** Сезонные колебания с преобладанием в холодное время
357 года типичны для гриппа, РС– и риновирусных инфекций [62,83,84,105]. В
358 отличие от РС– и риновирусов, вызывающих только локальные вспышки,
359 вирусы гриппа типа А являются причиной эпидемий и пандемий. Что
360 касается SARS–CoV–2, то пока рано говорить о сезонности его
361 распространения. Через шесть месяцев после начала пандемии COVID–19
362 ВОЗ предположила, что, в отличие от других коронавирусов, новый вирус не
363 является сезонным. «Это будет одна большая волна», – заявила официальный
364 представитель ВОЗ доктор Маргарет Харрис на пресс–конференции в июле
365 2020 года [66]. Позиция ВОЗ заключалась в том, что на COVID–19 не влияют
366 ни низкие температуры, ни жара, и нет никаких доказательств того, что
367 COVID–19 будет следовать сезонным колебаниям. Но позднее было
368 высказано мнение о том, что сезон все–таки влияет на передачу вируса [1],
369 который с течением времени может зарекомендовать себя как эндемический
370 респираторный вирус человека [16].

371 **Заболееаемость и смертность.** По оценкам ВОЗ, во всем мире
372 ежегодные эпидемии гриппа вызывают около 1 млрд случаев инфекции [57],
373 порядка 9,5 млн госпитализаций и около 410 тыс. летальных исходов [96]. В
374 эту оценку не включена заболееаемость и смертность от гриппа во время
375 пандемии COVID–19.

376 Глобальная заболееаемость COVID–19 иная. Годовой уровень
377 смертности примерно в 2,8–6,2 раза выше, чем от сезонного гриппа
378 (коэффициенты были рассчитаны на основе данных, представленных в
379 [96,97,104]). Уровень ежегодного заражения SARS–CoV–2 составляет около
380 125 млн случаев, а частота госпитализаций составляет около 20 млн.

381 Несмотря на то, что рино– и РС–вирус являются частой причиной
382 острых респираторных вирусных инфекций, общее количество случаев,
383 связанных с ними, неизвестно; скорее всего, это происходит потому, что
384 эпидемиологический надзор за респираторными вирусами негриппозной
385 этиологии еще до конца не налажен. Статистические данные по
386 госпитализации и смертности от РС– и риновирусной инфекции также
387 отсутствуют. Такая информация на сегодняшний день доступна только для
388 некоторых стран. Например, по данным Панамериканской организации
389 здравоохранения, в Северной Америке зарегистрировано около 16000
390 лабораторно подтвержденных случаев риновирусной инфекции (средние
391 данные с 2017 по 2020 год), в среднем 695 случаев в Центральной Америке за
392 тот же период и 185 случаев – в Южной Америке. Примерно такие же
393 значения приводятся и для РС–вирусной инфекции [76].

394 **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ** 395 **РИНОВИРУСАМИ, SARS–CoV–2, РС–ВИРУСАМИ И ВИРУСОМ** 396 **ГРИППА А**

397 Как было продемонстрировано выше, риновирусы, РС–вирусы, вирус
398 гриппа А и SARS–CoV–2 имеют ряд общих биологических свойств: они
399 распространены повсеместно во всем мире и являются наиболее часто

400 встречающимися РНК–вирусами, связанными с глобально
401 распространенными респираторными инфекциями. Это респираторные
402 вирусы, геном которых представлен одноцепочечной линейной молекулой
403 РНК. Форма вириона – сферическая, симметрия – икосаэдрическая. В состав
404 вириона всех четырех вирусов входит РНК–зависимая–РНК–полимераза.
405 Синтез белков и сборка вирионов происходят в цитоплазме (рис. 3). Различия
406 в клинической картине заболеваний, вызванных этими вирусами, не
407 настолько выражены, чтобы мы могли абсолютно точно идентифицировать
408 возбудителя острой респираторной инфекции без специфической
409 диагностики. Собственно, на этом общие черты и заканчиваются.

410

411 **Рисунок 3. Общие черты риновирусов, вирусов гриппа А, РС–вирусов и**
412 **SARS–CoV–2 (по материалам, опубликованным в [17,33,34,50,65,91])**

413 Figure 3. Common features between rhinoviruses, influenza A viruses, RS–viruses
414 and SARS–CoV–2 (based on [17,33,34,50,65,91])

415

416 Что же отличает рино– и РС–вирусы от всех остальных? Что общего у
417 них и SARS–CoV–2? Если сравнивать по 9 основным биологическим
418 свойствам только три вируса (рино–, вирус гриппа и SARS–CoV–2), можно
419 заметить, что наибольшие отличия имеются между вирусом гриппа и
420 риновирусом. В свою очередь риновирус по ряду свойств схож с новым
421 коронавирусом (рис. 4). Однако, если добавить в схему РС–вирус,
422 циркулирующий в природе наравне с риновирусом вне зависимости от
423 эпидемиологической ситуации, не появляется никакого логического
424 объяснения этого явления – РС–вирусу в большей степени присущи
425 характеристики, свойственные вирусу гриппа, а между риновирусом и РС–
426 вирусом гораздо больше различий, чем сходства.

427

428 **Рисунок 4. Отличительные черты риновирусов, вирусов гриппа А, РС–**
429 **вирусов и SARS–CoV–2 (по материалам, опубликованным в**
430 **[17,33,34,50,65,91]).**

431 **Белые прямоугольники – признаки, по которым другие вирусы**
432 **отличаются от риновирусов; серые прямоугольники – признаки, общие**
433 **у риновирусов и других вирусов.**

434 Figure 4. Distinctive features of rhinoviruses, influenza A viruses, RS–viruses and
435 SARS–CoV–2 (based on [17,33,34,50,65,91]).

436 White rectangles denote features of other viruses differed from rhinoviruses; gray
437 rectangles – common features for rhinoviruses and other viruses.

438

439 Таким образом, на уровне морфологии, структуры, воспроизведения и
440 физико–химических свойств не представляется возможным выделить общие
441 признаки, которые бы характеризовали исключительно рино– и РС–вирусы.
442 Возможно, именно комбинация определенных признаков приводит к
443 способности рино– и РС–вирусов сосуществовать с такими патогенными для
444 человека вирусами, как SARS–CoV–2.

445 Что касается клинических проявлений инфекции, респираторные
446 симптомы гриппа, рино– и РС–вирусной инфекции и COVID–19 схожи, но
447 доля пациентов с тяжелым заболеванием выше всего среди пациентов,
448 инфицированных SARS–CoV–2.

449 Интересно, что в патогенезе риновирусной инфекции есть один очень
450 важный момент, который отличает риновирусы от других респираторных
451 патогенов и сближает их с коронавирусами. В отличие от многих других
452 респираторных вирусов, клинические симптомы риновирусной инфекции в
453 первую очередь вызваны иммунным ответом хозяина на инфекцию, а не
454 цитопатическим действием вируса [23].

455 **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

456 Особенности пандемии COVID–19 и вызвавшего ее возбудителя
457 активнейшим образом изучают без малого два года. Опубликовано более 300
458 тысяч научных статей. Это в 2 раза превышает количество материалов,
459 касающихся вирусов гриппа за почти столетнюю историю их изучения, в 15
460 раз больше, чем статей, опубликованных о респираторно–синцитиальной
461 инфекции и в 50 раз больше публикаций о риновирусах с момента их
462 открытия в 1950–х годах. Тем не менее, многие вопросы остаются
463 открытыми, в частности – что позволяет некоторым респираторным
464 патогенам, таким, как SARS–CoV–2 и РС– или риновирусы, сосуществовать,
465 в то время как SARS–CoV–2 вытесняет другие респираторные вирусы?

466 Риновирусы известны как одна из самых частых причин простудных
467 заболеваний. Их значение в эпидемиологическом процессе долгое время
468 умалялось, отчасти, это было связано с преимущественно легким течением
469 вызванного им заболевания [95]. В последние годы появились данные,
470 заставившие исследователей пересмотреть свой взгляд на роль риновирусов.
471 Было показано, что распространение сезонного гриппа А может
472 сдерживаться риновирусом [71], а конкурентные взаимоотношения между
473 риновирусом и пандемическим вирусом H1N1pdm09 затормозили развитие
474 пандемии в Европе [2–4,111].

475 Уникальные особенности риновирусов подтвердились в пандемию
476 COVID–19. Оказалось, что SARS–CoV–2 задерживает распространение
477 большинства респираторных вирусов [72,106], за исключением риновирусов
478 [10] и в несколько меньшей степени – РС–вирусов [103]. Более того,
479 экспериментально показано, что риновирус в системе *in vitro* может
480 блокировать репликацию SARS–CoV–2 в клетках бронхиального эпителия
481 человека [20].

482 Таким образом, риновирусная инфекция может защитить хозяина,
483 блокируя его последующее заражение другими, более высоковирулентными
484 вирусами, а сами риновирусы являются уникальными патогенами, на

485 циркуляцию которых не влияют такие катаклизмы, как эпидемии и
486 пандемии.

487 О роли РС–вирусов известно меньше, однако, тот факт, что сегодня, в
488 пандемию COVID–19, они циркулируют почти с такой же активностью, что и
489 риновирусы, позволяет сделать вывод о том, что и их роль в
490 эпидемиологическом процессе недооценена.

491 Среди рассмотренных в обзоре биологических свойств вирусов нет
492 общих характеристик, объединяющих риновирусы и РС–вирусы, которые
493 могли бы объяснить, почему на их циркуляцию не влияют другие вирусные
494 патогены. Филогенетически и по своим основным свойствам они очень
495 далеки друг от друга. Их принадлежность к одному царству *Orthornavirae*
496 вряд ли играет ключевую роль. Вероятно, причина кроется в еще не
497 обнаруженных тонких молекулярных механизмах инфекций, вызываемых
498 этими агентами.

499 Есть еще один интересный момент в патогенезе рино– и РС–инфекции,
500 который отличает их от других респираторных патогенов, но сближает их с
501 возбудителем COVID–19. Они активируют синтез провоспалительных
502 цитокинов, индуцируя аутоиммунные и аллергические процессы [23,80,107].
503 Возможно, в этом и кроется ответ на многие поставленные вопросы. Пока
504 еще слишком много «белых пятен», чтобы делать какие–либо выводы.
505 Однако, представленная совокупность данных, касающиеся рино– и РС–
506 вирусов человека, должна стимулировать интерес к изучению всех сезонных
507 респираторных вирусов, включая рино– и РС–вирусы.

508 **Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке
509 Российского научного фонда, грант № 21–75–30003.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Варианты взаимоотношений между риновирусами, РС-вирусами, вирусами гриппа А и SARS-CoV-2 при их социркуляции в период пандемий (по материалам, опубликованным в [2-4,10,20,48,61,71,106,111])

Figure 1. Variants of the relationship between rhinoviruses, RS-viruses, influenza A viruses and SARS-CoV-2 during their circulation in pandemics (based on [2-4,10,20,48,61,71,106,111])

Блокирование

Blocking

РС-вирус

RS-virus

Сосуществование

Coexistence

SARS-CoV-2

SARS-CoV-2

Сосуществование

Coexistence

Сосуществование

Coexistence

Блокирование

Blocking

Вирус гриппа А

Influenza A virus

Блокирование

Blocking

Риновирус

Rhinovirus

Задержка

Delay

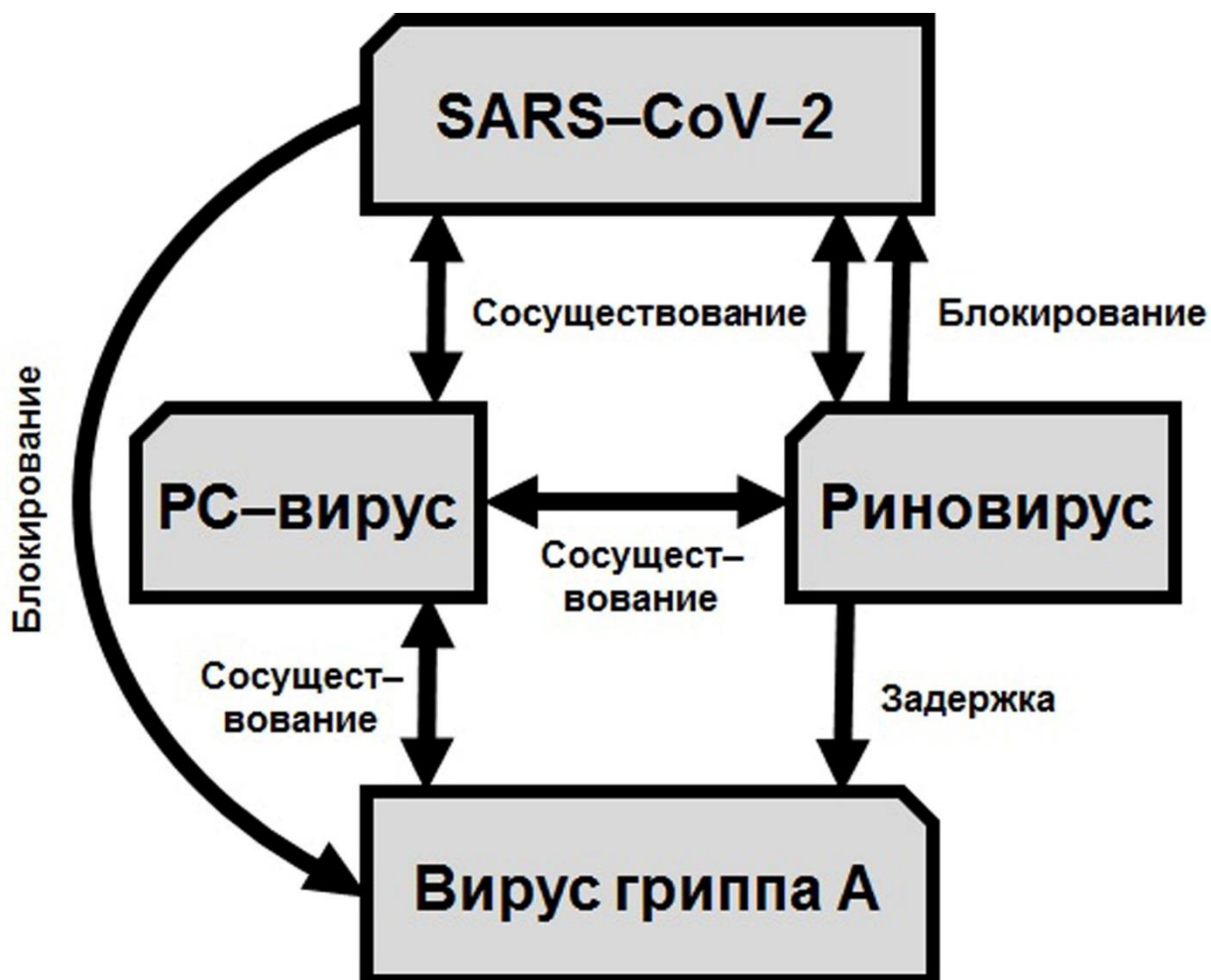
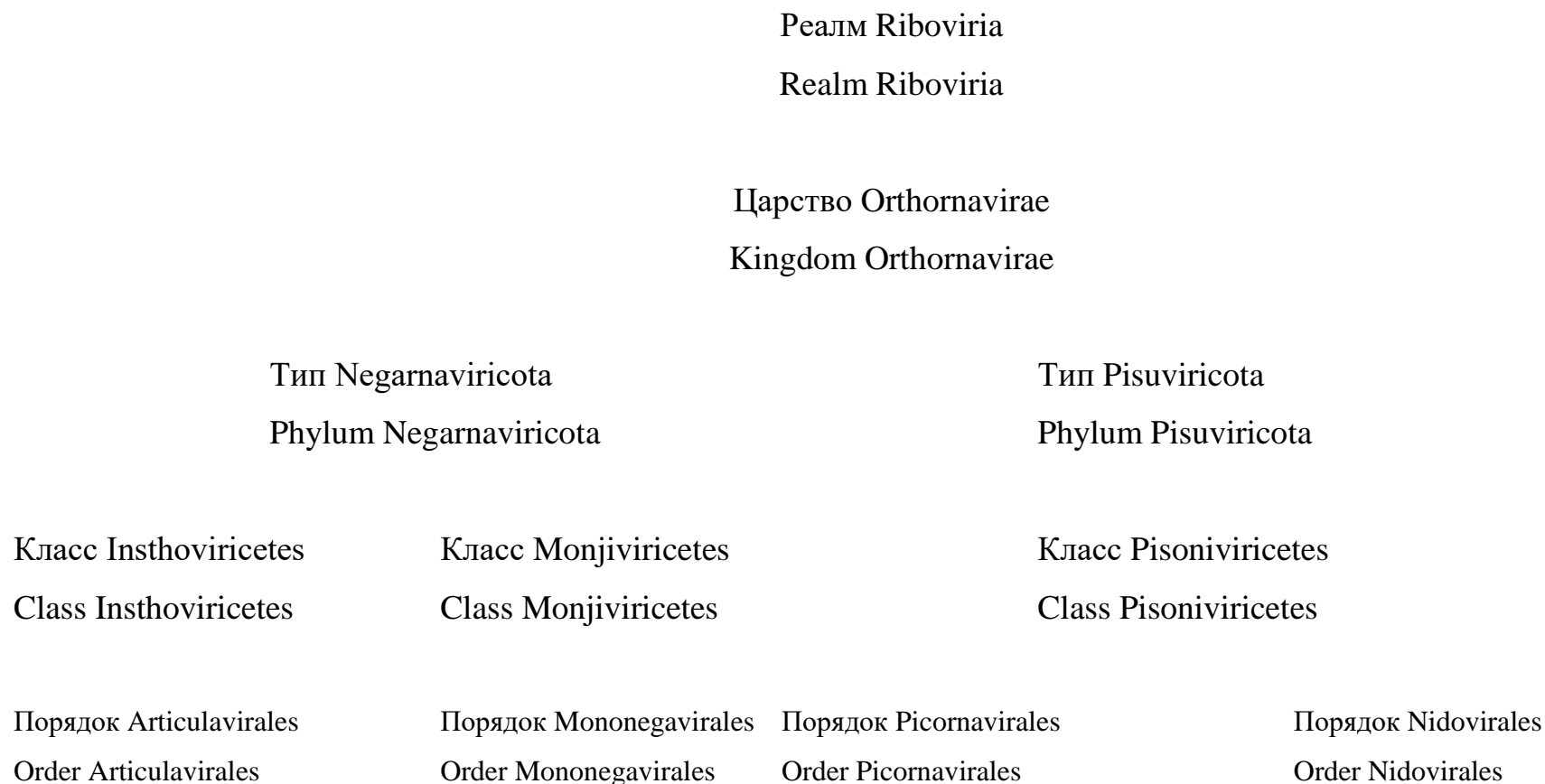


Рисунок 2. Таксономия респираторных вирусов, рассматриваемых в данном обзоре (составлена на основе материалов, приведенных в [30,43,44])

Figure 2. Taxonomy of respiratory viruses discussed in the review (based on [30,43,44])



Семейство Orthomyxoviridae	Семейство Pneumoviridae	Семейство Picornaviridae	Семейство Coronaviridae
Family Orthomyxoviridae	Family Pneumoviridae	Family Picornaviridae	Family Coronaviridae
Род Alphainfluenzavirus	Род Orthopneumovirus	Род Enterovirus	Род Betacoronavirus
Genus Alphainfluenzavirus	Genus Orthopneumovirus	Genus Enterovirus	Genus Betacoronavirus
Вид вирус гриппа А	Вид РС–вирус	Вид риновирусы человека А, В, С	Вид SARS–подобные коронавирусы
Species Influenza A virus	Species RS–virus Species	Human rhinovirus type A, B, C	Species SARS–like coronaviruses
			Клайд SARS–CoV–2
			Sister clade SARS–CoV–2

**Рисунок 3. Общие черты риновирусов, вирусов гриппа А,
РС-вирусов и SARS-CoV-2 (по материалам, опубликованным в [17,33,34,50,65,91])**

Figure 3. Common features of rhinoviruses, influenza A viruses,
RS-viruses and SARS-CoV-2 (based on [17,33,34,50,65,91])

Вид риновирусы человека А, В, С	Клайд SARS-CoV-2	Вид РС-вирус	Вид вирус гриппа А
Species Human rhinovirus type A, B, C	Sister clade SARS-CoV-2	Species RS-virus	Species Influenza A virus

Респираторные вирусы, передающиеся воздушно-капельным путем
Respiratory viruses transmitted by airborne droplets

Повсеместное распространение
Ubiquitous

Геном представлен линейной одноцепочечной РНК
The genome is represented by linear single-stranded RNA

Икосаэдрическая симметрия вириона

Icosahedral symmetry of the virion

Сферическая форма вириона

Spherical shape of virion

Вирион содержит РНК–зависимую–РНК–полимеразу

Virion contains RNA–dependent–RNA polymerase

Синтез белков и сборка вирионов происходят в цитоплазме

Protein synthesis and virion assembly occur in the cytoplasm



Рисунок 4. Отличительные черты риновирусов, вирусов гриппа А, РС–вирусов и SARS–CoV–2 (по материалам, опубликованным в [17,33,34,50,65,91]).

Белые прямоугольники – признаки, по которым другие вирусы отличаются от риновирусов; серые прямоугольники – признаки, общие у риновирусов и других вирусов.

Figure 4. Distinctive features of rhinoviruses, influenza A viruses, RS–viruses and SARS–CoV–2 (based on [17,33,34,50,65,91]).
White rectangles – features of other viruses differed from rhinoviruses; gray rectangles – common features of rhinoviruses and other viruses.

Вид риновирусы человека А, В, С

Species Human rhinovirus type A, B, C

Клайд SARS–CoV–2

Sister clade SARS–CoV–2

Вид РС–вирус

Species RS–virus

Вид вирус гриппа А

Species Influenza A virus

Маленький размер вириона

Small–sized virion

Средний размер вириона

Medium–sized virion

Средний размер вириона

Medium–sized virion

Средний размер вириона

Medium–sized virion

Чувствительность

к детергентам

и высушиванию

Чувствительность

к детергентам

и высушиванию

Чувствительность

к детергентам

и высушиванию

Чувствительность

к детергентам

и высушиванию

Stability to detergents and drying	Stability to detergents and drying	Stability to detergents and drying	Stability to detergents and drying
Липидная оболочка отсутствует Non– enveloped virus	Липидная оболочка присутствует Enveloped virus	Липидная оболочка присутствует Enveloped virus	Липидная оболочка присутствует Enveloped virus
Спайковые белки отсутствуют No spike proteins	Спайковый белок S Spike protein S	Спайковые белки F и G Spike proteins F and G	Спайковые белки HA и NA Spike proteins HA and NA
(+)РНК геном (+)RNA genome	(+)РНК геном (+)RNA genome	(–)РНК геном (–)RNA genome	(–)РНК геном (–)RNA genome
Инфекционная геномная РНК Infectious genomic RNA	Инфекционная геномная РНК Infectious genomic RNA	Неинфекционная геномная РНК Noninfectious genomic RNA	Неинфекционная геномная РНК Noninfectious genomic RNA
Несегментированный геном	Несегментированный геном	Несегментированный геном	Сегментированный геном

Nonsegmented genome

Nonsegmented genome

Nonsegmented genome

Segmented genome

Неспособность к реассортации
Failure to reassort

Неспособность к реассортации
Failure to reassort

Неспособность к реассортации
Failure to reassort

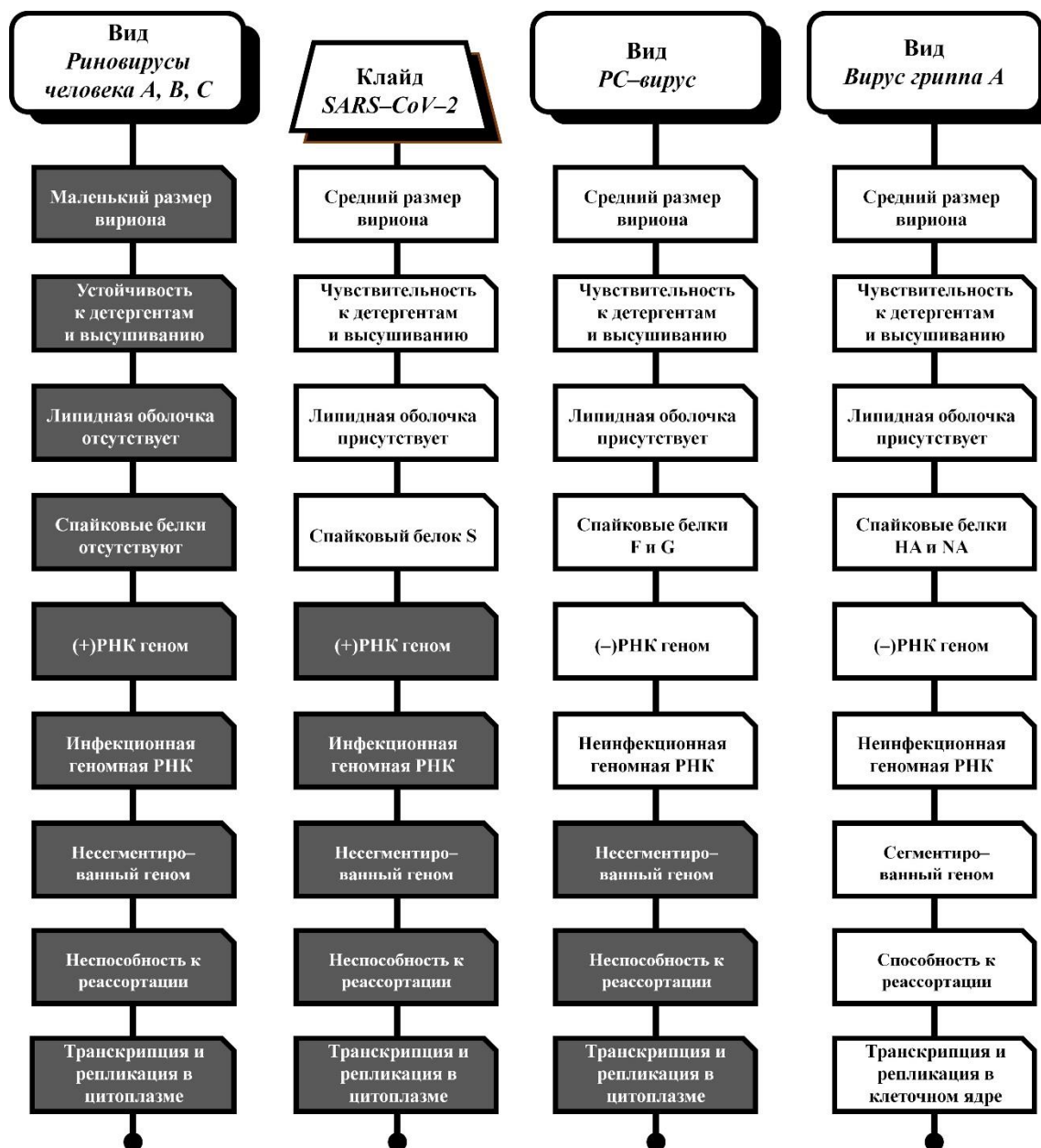
Неспособность к реассортации
Ability to reassort

Транскрипция и репликация
в цитоплазме
Transcription and replication
in cytoplasm

Транскрипция и репликация
в цитоплазме
Transcription and replication
in cytoplasm

Транскрипция и репликация
в цитоплазме
Transcription and replication
in cytoplasm

Транскрипция и репликация
в ядре
Transcription and replication
in nucleus



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Рино– и РС–вирусы в пандемию COVID–19

И.В. Киселева^{1,2}, А.Д. Ксенафонтов³

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт–Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургский государственный университет», Санкт–Петербург, Россия;

³ФГБУ «Научно–исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт–Петербург, Россия

Rhino– and RS–viruses in the COVID–19 pandemic

Kiseleva I.V.,^{a,b} Ksenafontov A.D.,^c

^a*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;*

^b*Saint Petersburg University, St. Petersburg;*

^c*Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia*

Автор, ответственный за переписку: Киселева И.В., доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ул. академика Павлова, 12, 197376, Санкт-Петербург, Россия. Тел. +7(812)2346860, +7(911)2247462, факс +7(812)2346868, irina.v.kiseleva@mail.ru.

Corresponding author: Kiseleva I.V., Ph.D., D.Sci., Professor, Head of the Laboratory, Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov Street, 197376, St Petersburg, Russia. Тел. +7(812)2346860, факс +7(812)2346868, irina.v.kiseleva@mail.ru.

Ксенафонтов А.Д., аспирант, ФГБУ «Научно–исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт–Петербург, Россия.

Ksenafontov A.D., Ph.D. Student, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17 Prof. Popov Street, 197376, St Petersburg, Russia.

Сокращенное название статьи: ОРВИ в пандемию COVID-19

Running title: ARVI during COVID-19 pandemic

Ключевые слова: COVID–19, острые респираторные вирусные инфекции; грипп; риновирусные инфекции, РС-вирусные инфекции.

Key words: COVID–19, acute respiratory viral infections, influenza, rhinovirus infection, RS-virus infection.

Текст статьи содержит 18 страниц, иллюстрирован 4 рисунками.

Статья предназначена для раздела «ОБЗОРЫ».

Дата отправления работы: 20 ноября 2021 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/илиDOI
1.	Aboubakr H.A., Sharafeldin T.A., Goyal S.M. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. <i>Transbound. Emerg. Dis.</i> , 2021, vol. 68, no. 2, pp. 296-312.	—	doi: 10.1111/tbed.13707
2.	Anderson R.M., Fraser C., Ghani A.C., Donnelly C.A., Riley S., Ferguson N.M., Leung G.M., Lam T.H., Hedley A.J. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. <i>Philos. Trans. R.</i>	—	doi: 10.1098/rstb.2004.1490

	<i>Soc. Lond. B. Biol. Sci.</i> , 2004, vol. 359, no. 1447, pp. 1091-1105.		
3.	Ånestad G., Nordbø S.A., Does rhinovirus inhibit influenza A(H1N1) pandemic? <i>Tidsskr. Nor. Laegeforen.</i> , 2010, vol. 130, no. 19, pp. 1932-1934.	–	doi: 10.4045/tidsskr.10.0660
4.	Ånestad G., Nordbø S.A., Virus interference. Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Norway? <i>Med. Hypotheses</i> , 2011, vol. 77, no. 6, pp. 1132-1134.	–	doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.021
5.	Arden K.E., Mackay I.M., Newly identified human rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses. <i>Rev. Med. Virol.</i> , 2010, vol. 20, no. 3, pp.156-176.	–	doi: 10.1002/rmv.644
6.	Barreto-Vieira D.F., da Silva M.A.N.,	–	doi: 10.1590/0074-02760200443

	Garcia C.C., Miranda M.D., Matos A.D.R., Caetano B.C., Resende P.C., Motta F.C., Siqueira M.M., Girard-Dias W., et al. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. <i>Mem. Inst. Oswaldo Cruz.</i> , 2021, vol. 116, p. e200443.		
7.	Beeching, N.J., Fletcher, T.E., Beadsworth, M.B.J. COVID-19: Testing times. <i>BMJ</i> , 2020, vol. 369, no. m1403, pp. 1-2.	—	doi: 10.1136/bmj.m1403
8.	Berlin D.A., Gulick R.M., Martinez F.J., Severe COVID-19. <i>N. Engl. J. Med.</i> , 2020, vol.383, no. 25, pp. 2451-2460.	—	doi: 10.1056/NEJMcp2009575
9.	Breen M., Nogales A., Baker S.F., Martínez-Sobrido L., Replication-competent influenza A viruses	—	doi: 10.3390/v8070179

	expressing reporter genes. <i>Viruses</i> , 2016, vol. 8, no. 7, pp. 179.		
10.	Calderaro A., De Conto F., Buttrini M., Piccolo G., Montecchin S., Maccari C., Martinelli M., Di Maio A., Ferraglia F., Pinardi F., Montagna P., Arcangeletti M.C., Chezzi C. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. <i>Int. J. Infect. Dis.</i> , 2020, vol. 102, pp. 79–84.	–	doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1473
11.	Carod-Artal F.J., Neurological complications of coronavirus and COVID-19. <i>Rev. Neurol.</i> , 2020, vol. 70, no. 9, pp. 311-322.	–	doi: 10.33588/rn.7009.2020179
12.	Casalegno J.S., Ottmann M., Bouscambert-Duchamp M., Valette M., Morfin F., Lina B. Impact of the 2009	–	URL: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.06.19485-en

	influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernal respiratory virus epidemics, France, 2009. <i>Euro Surveill.</i> , 2010,. vol. 15, no. 6, p. 19485.		
13.	Casalegno J.S., Ottmann M., Duchamp M.B., Escuret V., Billaud G., Frobert E., Morfin F., Lina B. Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. <i>Clin. Microbiol. Infect.</i> , 2010, vol. 16, no. 4, pp. 326–329.	–	doi: 10.1111/j.14690691.2010.03167.x
14.	Charles C.H., Yelmene M., Luo G.X. Recent advances in rhinovirus therapeutics. <i>Curr. Drug Targets Infect. Disord.</i> , 2004, vol. 4, no. 4, pp. 331-337.	–	doi: 10.2174/1568005043340551
15.	Cheung T.K., Poon L.L. Biology of	–	doi: 10.1196/annals.1408.001

	influenza a virus. <i>Ann. N. Y. Acad. Sci.</i> , 2007, vol. 1102, pp. 1-25.		
16.	Cimolai N. Complicating infections associated with common endemic human respiratory coronaviruses. <i>Health Secur.</i> , 2021, vol. 19, no. 2, pp. 195-208.	–	doi: 10.1089/hs.2020.0067
17.	Collins P.L., Fearn R., Graham B.S. Respiratory syncytial virus: Virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. <i>Curr. Top Microbiol. Immunol.</i> , 2013, vol. 372, pp. 3-38.	–	doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1
18.	Cowton V.M., McGivern D.R., Fearn R. Unravelling the complexities of respiratory syncytial virus RNA synthesis. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2006, vol. 87, no. 7, pp. 1805-1821.	–	doi: 10.1099/vir.0.81786-0
19.	De Vlugt C., Sikora D., Pelchat M.	–	doi: 10.3390/v10110641

	Insight into influenza: A virus capsid-snatching. <i>Viruses</i> 2018, vol. 10, no. 11, p. 641.		
20.	Dee K., Goldfarb D.M., Haney J., Amat J.A.R., Herder V., Stewart M., Szemiel A.M., Baguelin M., Murcia P.R. Human rhinovirus infection blocks SARS-CoV-2 replication within the respiratory epithelium: implications for COVID-19 epidemiology. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2021, vol. 224, no. 1, pp. 31-38.	—	doi: 10.1093/infdis/jiab147
21.	Dehbandi R., Zazouli M.A. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. <i>Lancet Microbe</i> . 2020, vol. 1, no. 4, p. e145.	—	doi: 10.1016/s2666-5247(20)30093-8
22.	Dou D., Revol R., Östbye H., Wang H., Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and	—	doi: 10.3389/fimmu.2018.01581

	movement. <i>Front Immunol.</i> , 2018, vol. 9, p. 1581.		
23.	Dreschers S., Dumitru C.A., Adams C., Gulbins E. The cold case: Are rhinoviruses perfectly adapted pathogens? <i>Cell Mol. Life. Sci.</i> , 2007, vol. 64, no. 2, pp. 181-191.	–	doi: 10.1007/s00018-006-6266-5
24.	Drysdale S.B., Mejias A., Ramilo O. Rhinovirus - not just the common cold. <i>J. Infect.</i> , 2017, vol. 74, no. 1, pp. 41-46.	–	doi: 10.1016/s0163-4453(17)30190-1
25.	Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. <i>Lancet Infect. Dis.</i> , vol. 2005, no. 5, pp. 718-725.	–	doi: 10.1016/s1473-3099(05)70270-x
26.	Eslami H., Jalili M. The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). <i>AMB</i>	–	doi: 10.1186/s13568-020-01028-0

	<i>Express</i> , 2020, vol. 10, no., p. 92.		
27.	Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza- related viral respiratory tract infection in the United States. <i>Arch. Intern. Med.</i> , 2003, vol. 163, no. 4, pp. 487- 494.	–	doi: 10.1001/archinte.163.4.487
28.	Firquet S., Beaujard S., Lobert P.E., Sané F., Caloone D., Izard D., Hober D. Survival of enveloped and non- enveloped viruses on inanimate surfaces. <i>Microbes Environ.</i> , 2015, vol. 30, no. 2, pp. 140-144.	–	doi: 10.1264/jsme2.ME14145
29.	Geller C., Varbanov M., Duval R.E. Human coronaviruses: Insights into environmental resistance and its influence on the development of new	–	doi: 10.3390/v4113044

	antiseptic strategies. <i>Viruses</i> 2012, vol. 4, no. 11, pp. 3044-3068.		
30.	Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman D.W., et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. <i>Nat. Microbiol.</i> , 2020, vol. 5, no. 4, pp. 536-544.	–	doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
31.	Hall C.B., Walsh E.E., Schnabel K.C., Long C.E., McConnochie K.M., Hildreth S.W., Anderson L.J. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and	–	doi: 10.1093/infdis/162.6.1283

	clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1990, vol. 162, no. 6, pp. 1283-1290.		
32.	Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. <i>Am. J. Hematol.</i> , 2020, vol. 95, no. 12, pp. 1578-1589.	–	doi: 10.1002/ajh.25982
33.	Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. <i>Trends Immunol.</i> , 2020, vol. 41, no. 12, pp. 1100-1115.	–	doi: 10.1016/j.it.2020.10.004
34.	Hasöksüz M., Kiliç S., Saraç F. Coronaviruses and SARS-CoV-2. <i>Turk. J. Med. Sci.</i> , 2020, vol. 50, no. SI-1, pp. 549-556.	–	doi: 10.3906/sag-2004-127
35.	Hemalatha M., Kiran U., Kuncha S.K., Kopperi H., Gokulan C.G., Mohan	–	doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144704

	S.V., Mishra R.K. Surveillance of SARS-CoV-2 spread using wastewater-based epidemiology: Comprehensive study. <i>Sci. Total Environ.</i> , 2021, vol. 768, pp. 144704.		
36.	Hendley J.O., Wenzel R.P., Gwaltney J.M. Jr. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. <i>N. Engl. J. Med.</i> , 1973, vol. 288, no. 26, pp. 1361-1364.	–	doi: 10.1056/nejm197306282882601
37.	Henwoo A.F. Coronavirus disinfection in histopathology. <i>J. Histotechnol.</i> , 2020, vol. 43, no. 2, pp. 102-104.	–	doi: 10.1080/01478885.2020.1734718
38.	Hirose R., Ikegaya H., Naito Y., Watanabe N., Yoshida T., Bandou R., Daidoji T., Itoh Y., Nakaya T. Survival of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin: Importance of hand	–	doi: 10.1093/cid/ciaa1517

	hygiene in COVID-19. <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 2020, p. ciaa1517.		
39.	Hirsh S., Hindiye M., Kolet L., Regev L., Sherbany H., Yaary K., Mendelson E., Mandelboim M. Epidemiological changes of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Israel. <i>PLoS ONE</i> , 2014, vol. 9, no.3, p. e90515.	–	doi: 10.1371/journal.pone.0090515
40.	Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. <i>Cell</i> , 2020, vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8.	–	doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
41.	Hrebík D., Füzik T., Gondová M.,	–	doi: 10.1073/pnas.2024251118

	Šmerdová L., Adamopoulos A., Šedo O., Zdráhal Z., Plevka P. ICAM-1 induced rearrangements of capsid and genome prime rhinovirus 14 for activation and uncoating. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</i> , 2021, vol. 118, no. 19, pp. e2024251118.		
42.	Hui D.S., E I.A., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., Ippolito G., McHugh T.D., Memish Z.A., Drosten C., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. <i>Int. J. Infect. Dis.</i> , 2020, vol. 91, pp. 264-266.	–	doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
43.	ICTV. Virus taxonomy. Classification and nomenclature of viruses. Ninth	–	URL: https://www.academia.edu/8097730/Nin

	Report of the International Committee on taxonomy of viruses, 9th Eds. King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J. Academic Press: London, 2012. ISBN 978-0-12-384684-6.		th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses
44.	ICTV. Virus taxonomy: 2020 Release.	—	URL: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/
45.	Jacobs S.E., Lamson D.M., St. George K., Walsh T.J. Human rhinoviruses. <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> , 2013, vol. 26, no. 1, pp. 135.	—	doi: 10.1128/CMR.00077-12
46.	Jartti T., Jartti L., Peltola V., Waris M., Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> , 2008, vol. 27, no. 12, pp. 1103-1107.	—	doi: 10.1097/INF.0b013e31817e695d

47.	Karron R.A., Wright P.F., Crowe J.E. Jr., Clements-Mann M.L., Thompson J., Makhene M., Casey R., Murphy B.R. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1997, vol. 176, no. 6, pp. 1428-1436.	–	doi: 10.1086/514138
48.	Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. <i>JAMA</i> , 2020, vol. 323, no. 20, pp. 2085–2086.	–	doi: 10.1001/jama.2020.6266
49.	Kiseleva I., Grigorieva E., Larionova N., Al Farroukh M., Rudenko L. COVID-19 in light of seasonal respiratory infections. <i>Biology (Basel)</i> ,	–	doi: 10.3390/biology9090240

	2020, vol. 9, no. 9, p. 240.		
50.	Kiseleva, I., Larionova, N. Influenza: A century of research. Eds. Kiseleva, I., Larionova, Bentham Science Publishers Ltd.: Sharjah, UAE, 2021; 202p. ISBN: 978-1-68108-845-7 (Print) ISBN: 978-1-68108-844-0 (Online).	–	doi: 10.2174/97816810884401210101
51.	Kiseleva I., Larionova N., Kuznetsov V., Rudenko L. Phenotypic characteristics of novel swine-origin influenza A/California/07/2009 (H1N1) virus. <i>Influenza Other Respir. Viruses</i> , 2010, vol. 4, no. 1, pp. 1-5.	–	doi: 10.1111/j.1750-2659.2009.00118.x
52.	Kiseleva I., Rekstin A., Al Farroukh M., Bazhenova E., Katelnikova A., Puchkova L., Rudenko L. Non-mouse-adapted H1N1pdm09 virus as a model		doi:10.3390/v12060590.

	for influenza research. <i>Viruses</i> , 2020, vol. 12, no. 6, p. 590.		
53.	Kiseleva I., Su Q., Toner T.J., Szymkowiak C., Kwan W.S., Rudenko L., Shaw A.R., Youil R. Cell-based assay for the determination of temperature sensitive and cold adapted phenotypes of influenza viruses. <i>J. Virol. Methods</i> , 2004, vol. 116, no., pp. 71-78.	–	doi: 10.1016/j.jviromet.2003.10.012
54.	Koonin E.V., Gorbalenya A.E., Chumakov K.M. Tentative identification of RNA-dependent RNA polymerases of dsRNA viruses and their relationship to positive strand RNA viral polymerases. <i>FEBS Lett.</i> , 1989, vol. 252, no. 1-2, pp. 42-46.	–	doi: 10.1016/0014-5793(89)80886-5
55.	Kormuth K.A., Lin K., Qian Z.,	–	doi: 10.1128/mSphere.00552-19

	Myerburg M.M., Marr L.C., Lakdawala S.S., Environmental persistence of influenza viruses is dependent upon virus type and host origin. <i>mSphere</i> , 2019, vol. 4, no. 4, pp. e00552-19.		
56.	Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. <i>BMC Infect. Dis.</i> , 2006, vol. 6, p. 130.	—	doi: 10.1186/1471-2334-6-130
57.	Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R.A.M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P.C., Palese P., Shaw M.L., Treanor J., Webster R.G., et al. Influenza. <i>Nat. Rev. Dis. Primers</i> , 2018, vol. 4, no. 1, pp. 3.	—	doi: 10.1038/s41572-018-0002-y
58.	Kumari P., Rothan H.A., Natekar J.P.,	—	doi: 10.3390/v13010132

	Stone S., Pathak H., Strate P.G., Arora K., Brinton M.A., Kumar M. Neuroinvasion and encephalitis following intranasal inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 mice. <i>Viruses</i> , 2021, vol. 13, no. 1, p. 132.		
59.	Lamarre A., Talbot P.J. Effect of pH and temperature on the infectivity of human coronavirus 229E. <i>Can J. Microbiol.</i> , 1989, vol. 35, no. 10, pp. 972-974.	—	doi: 10.1139/m89-160
60.	Laporte M., Raeymaekers V., Van Berwaer R., Vandeput J., Marchand-Casas I., Thibaut H.J., Van Looveren D., Martens K., Hoffmann M., Maes P., et al. The SARS-CoV-2 and other human coronavirus spike proteins are fine-tuned towards temperature and	—	doi: 10.1371/journal.ppat.1009500

	proteases of the human airways. <i>PLoS pathog.</i> , 2021, vol. 17, no. 4, pp. e1009500.		
61.	Laurie K.L., Rockman S. Which influenza viruses will emerge following the SARS-CoV-2 pandemic? <i>Influenza Other Respir. Viruses</i> , 2021, vol. 15, no. 5, pp. 573-576.	–	doi: 10.1111/irv.12866
62.	Leotte J., Trombetta H., Faggion H.Z., Almeida B.M., Nogueira M.B., Vidal L.R., Raboni S.M. Impact and seasonality of human rhinovirus infection in hospitalized patients for two consecutive years. <i>J. Pediatr. (Rio J)</i> , 2017, vol. 93, no. 3, pp. 294-300.	–	doi: 10.1016/j.jpmed.2016.07.004
63.	Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., et al. Genomic characterization	–	doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8

	and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. <i>Lancet</i> , 2020, vol. 395, no. 10224, pp. 565-574.		
64.	Mahl M.C., Sadler C. Virus survival on inanimate surfaces. <i>Can. J. Microbiol.</i> , 1975, vol. 21, no. 6, pp. 819-823.	–	doi: 10.1139/m75-121
65.	Malik Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. <i>Malays J. Pathol.</i> , 2020, vol. 42, no. 1, pp. 3-11.	–	URL: Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2 - PubMed (nih.gov)
66.	Mandal, A. COVID-19 pandemic is “one big wave” says WHO. 2020.	–	URL: https://www.news-medical.net/news/20200730/COVID-19-pandemic-is-one-big-wave-says-WHO.aspx
67.	McIntyre C.L., Knowles N.J., Simmonds P. Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically	–	doi: 10.1099/vir.0.053686-0

	assigned types. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2013, vol. 94, no. 8, pp. 1791-1806.		
68.	Mohan S.V., Hemalatha M., Kopperi H., Ranjith I., Kumar A.K. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. <i>Chem. Eng. J.</i> , 2021, vol. 405, pp. 126893.	–	doi: 10.1016/j.cej.2020.126893
69.	Murray, P.R. Baron, E. Jorgenson, J.H. Pfaller, M. Tenover, R.H. Manual of clinical microbiology, Ed. P. R. Murray, 9th ed.; 2003; USA: ASM Press, vol. 1., 1482 p. ISBN:9781555810863 (hard cover).	–	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/9442686
70.	Nickbakhsh S., Ho A., Marques D.F.P., McMenamin J., Gunson R.N., Murcia P.R. Epidemiology of seasonal coronaviruses: Establishing the context	–	doi: 10.1093/infdis/jiaa185

	for COVID-19 emergence. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2020, vol. 222, no. 1, pp. 17–25.		
71.	Nickbakhsh S., Mair C., Matthews L., Reeve R., Johnson P.C.D., Thorburn F., von Wissmann B., Reynolds A., McMenamin J., Gunson R.N., Murcia P.R. Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> , 2019, vol. 116, no. 52, pp. 27142–27150.	–	doi: 10.1073/pnas.1911083116
72.	Nowak M.D., Sordillo E. M., Gitman M.R., PanizMondolfi A.E., Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? <i>J. Med. Virol.</i> , 2020, vol. 92, no. 10, pp. 1699–1700.	–	doi: 10.1002/jmv.25953
73.	Oliveira A.C., Ishimaru D., Gonçalves	–	doi: 10.1016/s0006-3495(99)77290-5

	R.B., Smith T.J., Mason P., Sá-Carvalho D., Silva J.L. Low temperature and pressure stability of picornaviruses: implications for virus uncoating. <i>Biophys. J.</i> , 1999, vol. 76, no., pp. 1270-1279.		
74.	Ortega H., Nickle D., Carter L. Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities. <i>Rev. Med. Virol.</i> , 2020, vol. 31, no. 4, pp. e2193.	—	doi: 10.1002/rmv.2193
75.	Otter J.A., Donskey C., Yezli S., Douthwaite S., Goldenberg S.D., Weber D.J. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. <i>J. Hosp. Infect.</i> , 2016, vol. 92, no. 3, pp. 235-250.		doi:10.1016/j.jhin.2015.08.027.

76.	РАНО. Flu Net home page. 2010-2021.	–	URL: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_flu.asp
77.	Papadopoulos N.G., Bates P.J., Bardin P.G., Papi A., Leir S.H., Fraenkel D.J., Meyer J., Lackie P.M., Sanderson G., Holgate S.T., et al. Rhinoviruses infect the lower airways. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2000, vol. 181, no. 6, pp. 1875-1884.	–	doi: 10.1086/315513
78.	Papadopoulos N.G., Sanderson G., Hunter J., Johnston S.L. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. <i>J. Med. Virol.</i> , 1999, vol. 58, no. 1, pp. 100-104.	–	doi: 10.1002/(sici)1096-9071(199905)58:1<100::aid-jmv16>3.0.co2-d
79.	Pappas D.E., Hendley J.O. The common cold and decongestant therapy. <i>Pediatr. Rev.</i> , 2011, vol. 32, no. 2, pp. 47-54.	–	doi: 10.1542/pir.32-2-47
80.	Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden	–	doi: 10.1097/INF.0b013e31814847d9

	F.G., Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> , 2008, vol. 27, no. 1, pp. 8-11.		
81.	Pérez L., Carrasco L. Entry of poliovirus into cells does not require a low-pH step. <i>J. Virol.</i> , 1993, vol. 67, no. 8, pp. 4543-4548.	–	doi: 10.1128/jvi.67.8.4543-4548.1993
82.	Poole S., Brendish N.J., Clark T.W. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. <i>J. Infect.</i> , 2020, vol. 81, no. 6, pp. 966-972.	–	doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.010
83.	Roebuck M.O. Rhinoviruses in Britain 1963-1973. <i>J. Hyg.</i> , 1976, vol. 76, no., pp. 137-146.	–	doi: 10.1017/s0022172400055029
84.	Rose E.B., Wheatley A., Langley G.,	–	doi: 10.15585/mmwr.mm6702a4

	Gerber S., Haynes A. Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014-2017. <i>MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.</i> , 2018, vol. 67, no. 2, pp. 71-76.		
85.	Sagripani J.L., Lytle C.D. Inactivation of influenza virus by solar radiation. <i>Photochem. Photobiol.</i> , 2007, vol. 83, no. 5, pp. 1278-1282.	–	doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00177.x
86.	Sajjan U., Wang Q., Zhao Y., Gruenert D.C., Hershenson M.B. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> , 2008, vol. 178, no. 12, pp. 1271-1281.	–	doi: 10.1164/rccm.200801-136OC
87.	Sakudo A., Onodera T., Tanaka Y. Inactivation of viruses. In <i>Sterilization and Disinfection by Plasma:</i>	–	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101533730

	Sterilization Mechanisms, Biological and Medical Applications (Medical Devices and Equipment), 1st ed., Eds. Sakudo, A., Shintani, H. Hauppauge, N.Y.: Nova Science Publishers: United States, 2010; pp. 49-60. ISBN: 9781616687823 (hardcover).		
88.	Savolainen C., Blomqvist S., Hovi T. Human rhinoviruses. <i>Paediatr. Respir. Rev.</i> , 2003, vol. 4, no. 2, pp. 91-98.	–	doi: 10.1016/s1526-0542(03)00030-7
89.	Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A., Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</i> , 2020, vol. 117, no. 21, pp. 11727-11734.	–	doi: 10.1073/pnas.2003138117
90.	Sow F.B., Gallup J.M., Krishnan S., Patera A.C., Suzich J., Ackermann M.R. Respiratory syncytial virus	–	doi: 10.1186/1465-9921-12-106

	infection is associated with an altered innate immunity and a heightened pro-inflammatory response in the lungs of preterm lambs. <i>Respir. Res.</i> , 2011, vol. 12, no. 1, pp. 106.		
91.	Stobart C.C., Nosek J.M., Moore M.L. Rhinovirus biology, antigenic diversity, and advancements in the design of a human rhinovirus vaccine. <i>Front. Microbiol.</i> , 2017, vol. 8, p. 2412.	–	doi: 10.3389/fmicb.2017.02412
92.	Strauss J.H., Strauss E.G. Minus-strand RNA viruses. In <i>Viruses and human disease</i> , 2nd ed., Eds. Strauss, J.H., Strauss, E.G., Academic Press: London, 2008, pp. 137-191.	–	doi: 10.1016/B978-0-12-373741-0.50007-6
93.	Strauss J.H., Strauss E.G. Overview of viruses and virus infection. In <i>Viruses and human disease</i> , 2nd ed., Eds.	–	doi: 10.1016/B978-0-12-373741-0.50004-0

	Strauss, J.H., Strauss, E.G., Academic Press: London, 2008, pp. 1-33.		
94.	Strauss J.H., Strauss E.G. Plus-strand RNA viruses. In Viruses and human disease, 2nd ed.; Eds. Strauss, J.H., Strauss, E.G., Academic Press: London, 2008, pp. 63-136.	–	doi: 10.1016/B978-0-12-373741-0.50006-4
95.	To K.K.W., Yip C.C.Y., Yuen K.Y. Rhinovirus - from bench to bedside. <i>J. Formos. Med. Assoc.</i> , 2017, vol. 116, no. 7, pp. 496-504.	–	doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.009
96.	Troeger C., Blacker B.F., Khalil I.A., Rao P.C., Cao S., Zimsen S.R.M., Albertson S., Stanaway J.D., Deshpande A., Farag T., et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory	–	doi: 10.1016/s1473-3099(18)30310-4

	infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. <i>Lancet Infect. Dis.</i> , 2018, vol. 18, no. 11, pp. 1191-1210.		
97.	Troeger C., Blacker B.F., Khalil I.A., Zimsen S.R.M., Albertson S.B., Abate D., Abdela J., Tara Ballav Adhikari T.B.A., Sargis Aghasi Aghayan S.A., Agrawal S., et al. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. <i>Lancet Respir. Med.</i> , 2019, vol. 7, no. 1, pp. 69-89.	–	doi: 10.1016/s2213-2600(18)30496-x
98.	Trougakos I.P., Stamatelopoulos K., Terpos E., Tsitsilonis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D., Kastritis E., Pavlakis	–	doi: 10.1186/s12929-020-00703-5

	G.N., Dimopoulos M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. <i>J. Biomed. Sci.</i> , 2021, vol. 28, no. 1, pp. 9.		
99.	Tuthill T.J., Groppelli E., Hogle J.M., Rowlands D.J. Picornaviruses. <i>Curr. Top. Microbiol. Immunol.</i> , 2010, vol. 343, pp. 43-89.	–	doi: 10.1007/82_2010_37
100.	Tyrrell D.A., Cohen S., Schlarb J.E. Signs and symptoms in common colds. <i>Epidemiol. Infect.</i> , 1993, vol. 111, no. 1, pp. 143-156.	–	doi: 10.1017/s0950268800056764
101.	Waman V.P., Kolekar P.S., Kale M.M., Kulkarni-Kale U. Population structure and evolution of rhinoviruses. <i>PloS ONE</i> , 2014, vol. 9, no. 2, pp. e88981.	–	doi: 10.1371/journal.pone.0088981

102.	Weber T.P., Stilianakis N.I. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. <i>J. Infect.</i> , 2008, vol. 57, no. 5, pp. 361-373.	–	doi: 10.1016/j.jinf.2008.08.013
103.	Weinberger Opek M., Yeshayahu Y., Glatman-Freedman A., Kaufman Z., Sorek N., Brosh-Nissimov T. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. <i>Euro Surveill.</i> , 2021, vol. 26, no. 29, p.2100706.	–	doi: 10.2807/1560-7917.Es.2021.26.29.2100706
104.	WHO. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2021.	–	URL: https://covid19.who.int/
105.	WHO. Influenza (Seasonal).	–	URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-

			(seasonal)
106.	WHO. Overview of influenza activity globally. Influenza Update N° 411 of 27 January 2022.	–	URL: https://www.who.int/publications/m/item/influenza-update-n-411
107.	Winther B. Rhinovirus infections in the upper airway. <i>Proc. Am. Thorac. Soc.</i> , 2011, vol. 8, no. 1, pp. 79-89.	–	doi: 10.1513/pats.201006-039RN
108.	Winther, B. Rhinoviruses. In International Encyclopedia of Public Health, Ed. Heggenhougen, H.K., Academic Press: Oxford, 2008, pp. 577-581.	–	doi: 10.1016/B978-012373960-5.00610-9
109.	Winther B., Gwaltney J.M., Hendley J.O. Respiratory virus infection of monolayer cultures of human nasal epithelial cells. <i>Am. Rev. Respir. Dis.</i> , 1990, vol. 141, no. 4, pp. 839-845.	–	doi: 10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.839
110.	Wolsk H.M., Følsgaard N.V., Birch S.,	–	doi: 10.1093/infdis/jiv594

	Brix S., Hansel T.T., Johnston S.L., Kebabze T., Chawes B.L., Bønnelykke K., Bisgaard H. Picornavirus-induced airway mucosa immune profile in asymptomatic neonates. <i>J. Infect. Dis.</i> , 2016, vol. 213, no. 8, pp. 1262-1270.		
111.	Wu A., Mihaylova V.T., Landry M.L., Foxman E.F. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. <i>Lancet Microbe</i> , 2020, vol. 1, no. 6, pp. e254-e262.	—	doi: 10.1016/s2666-5247(20)30114-2
112.	Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and	—	doi: 10.1001/jama.2020.2648

	Prevention. <i>JAMA</i> , 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239-1242.		
113.	Zanotto P.M., Gibbs M.J., Gould E.A., Holmes E.C. A reevaluation of the higher taxonomy of viruses based on RNA polymerases. <i>J. Virol.</i> , 1996, vol. 70, no. 9, pp. 6083-6096.	–	doi: 10.1128/JVI.70.9.6083-6096.1996
114.	Zlateva K.T., van Rijn A.L., Simmonds P., Coenjaerts F.E.J., van Loon A.M., Verheij T.J.M., de Vries J.J.C., Little P., Butler C.C., van Zwet E.W., et al. Molecular epidemiology and clinical impact of rhinovirus infections in adults during three epidemic seasons in 11 European countries (2007-2010). <i>Thorax</i> , 2020, vol. 75, no. 10, pp. 882-890.	–	doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214317