

УДК 615.015; 615.21/.26; 615.032; 615.038
DOI

З.Т. ШУЛЬГАУ, А.В. ШУСТОВ, В.В. КЕЕР, Ө.Е.ДАУТОВ, А.В. ГУЛЯЕВ
РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии», г. Нур-Султан, Казахстан

ОБЗОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ РАЗРАБОТКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДЕЛИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРИГОДНОЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЭФФЕКТА ИНТЕРФЕРОНА И ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА

Введение: Пандемия COVID-19 стимулировала поиск профилактических и терапевтических противовирусных препаратов. Использование интерферона и индукторов интерферона, как известная противовирусная стратегия, получила дополнительные стимулы развития. Потребность в наличии адекватных тест-систем для скрининга потенциальных индукторов интерферона является очевидной.

Цель: определить доступные модели респираторных вирусных инфекций для оценки противовирусного действия кандидатных соединений, включая индукторы интерферона, *in vivo* в условиях лабораторий с уровнем безопасности 2 (BSLII).

Стратегия поиска: Информационный анализ материалов по моделям респираторных инфекций, пригодных для оценки противовирусного эффекта фармакологически активных субстанций, проводился в научных базах данных Pubmed и Web of science, используя ключевые слова. Глубина литературного поиска составила 20 лет, однако авторы опирались в своем исследовании и на более ранние фундаментальные исследования, используемые в качестве первоисточников информации. В ходе литературного поиска авторами были отобраны 69 литературных источников, в которых рассматривались возможности вакцинологии и фармакологии в борьбе с вирусными инфекциями дыхательных путей.

Обсуждение: Принципиально определена возможность разработки мышинной модели для тестирования потенциальных противовирусных препаратов. В дополнение к мышинной модели, хомяки и хорьки могут оказаться полезной животной моделью для инфекции SARS-CoV-2 из-за развития у них клинических признаков болезни, включая повреждение легких, подобное тому, которое наблюдается у людей.

Новая модель аэрогенно-передаваемой вирусной инфекции на мышах, с использованием вакцинного штамма РНК-вируса венесуэльского энцефалита (Venezuelan equine encephalitis virus, VEE) сконструированного из синтетических фрагментов (*de novo*) генома вакцинного штамма TC-83 вируса VEE позволяет тестировать потенциальные индукторы интерферона в условиях лабораторий BSLII. Создание отечественной собственной технологической платформы для испытания противовирусной активности позволит начать интенсивные исследования перспективных субстанций для контроля респираторных инфекций, в первую очередь с целью получения новых препаратов для борьбы с распространением COVID-19.

Ключевые слова: респираторная инфекция; аэрогенный механизм передачи; интраназальное заражение; индукторы интерферона; врожденный иммунитет; экспериментальная модель.

Зарина Т. Шульгау, Александр В. Шустов, Виктория В. Кеер, Әділет Е. Даутов, Александр Е. Гуляев

«Ұлттық Биотехнология Орталығы»

РМК, Нұр-сұлтан қ., Қазақстан

ИНТЕРФЕРОН МЕН ИНТЕРФЕРОН ИНДУКТОРЛАРЫНЫҢ ВИРУСҚА ҚАРСЫ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУГЕ ЖАРАМДЫ РЕСПИРАТОРЛЫҚ ИНФЕКЦИЯ МОДЕЛІН ЖАСАУ ЖӘНЕ ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІКТЕРІНЕ ШОЛУ

Кіріспе: COVID-19 пандемиясы профилактикалық және терапевтік вирусқа қарсы препараттарды іздеуді ынталандырды. Белгілі вирусқа қарсы стратегия ретінде интерферон мен интерферонның индукторларын қолдану дамудың қосымша ынталандыруларын алды. Потенциалды интерферонның индукторларын скрининг үшін барабар тест-жүйелерінің бар болуының қажеттілігі айқын.

Мақсаты: үміткер қосындылардың, соның ішінде in vivo екінші қауіпсіздік деңгейіндегі (BSLII) зертханалық жағдайындағы интерферон индукторларының, вирусқа қарсы белсенділігін бағалау үшін респираторлық вирустық инфекциялардың үлгілерін анықтау.

Іздеу стратегиясы: Фармакологиялық белсенді субстанциялардың вирусқа қарсы әсерін бағалау үшін жарамды респираторлық инфекциялардың үлгілері бойынша материалдарды ақпараттық талдау түйінді сөздерді пайдалана отырып, Pubmed және Web of science ғылыми дерекқорларында жүргізілді. Әдеби іздеудің тереңдігі 20 жыл болды, алайда авторлар өздерінің зерттеулерінде ақпараттың бастапқы көздері ретінде қолданылатын алдыңғы іргелі зерттеулерге сүйенді. Әдеби іздеу барысында авторлар тыныс жолдарының вирустық инфекцияларымен күресте вакцинология мен фармакологияның мүмкіндіктерін қарастыратын 69 әдеби дереккөзді таңдап алды.

Талқылау: Потенциалды вирусқа қарсы препараттарды сынауға арналған тінтуір үлгісін жасау мүмкіндігі толықтай анықталды. Тінтуір үлгісіне қосымша, хомяктар мен күзендер SARS-CoV-2 инфекциясы үшін пайдалы жануарлар үлгілері бола алады. Олардың денесінде аурудың клиникалық белгілері дамыған, соның ішінде адамдарда байқалғанға ұқсас өкпенің зақымдалуы байқалған.

VEE вирусының TC-83 вакциналық штамм геномының синтетикалық фрагменттерінен (de novo) құрастырылған РНҚ-вирусының вакциналық штаммы Венесуэла жылқы энцефалитінің вирусын (VEE) қолдана отыра, тышқандардағы ауа-тамшылары арқылы тарайтын вирустық инфекцияның жаңа үлгісі BSLII зертханаларында потенциалды интерферон индукторларын сынауға мүмкіндік туғызады. Вирусқа қарсы белсенділікті сынау үшін отандық технологиялық платформаны құру, ең алдымен, COVID-19 таралуымен күресу үшін жаңа препараттарды алу мақсатында және респираторлық инфекциялармен күресу үшін перспективті заттарды қарқынды зерттеуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: респираторлық инфекция; аэрогендік берілу механизмі; мұрын ішілік инфекция; интерферон индукторлары; туа біткен иммунитет; эксперименттік модель.

Zarina T. Shulgau, Alexander V. Shustov, Viktoriya V. Keer, Adilet Y. Dautov, Alexander V. Gulyaev

National Centre for Biotechnology" RSE

Nur-Sultan, Kazakhstan

REVIEW OF POSSIBILITIES FOR THE DEVELOPMENT AND USE OF A RESPIRATORY INFECTION MODEL SUITABLE FOR STUDYING THE ANTIVIRAL EFFECT OF INTERFERON AND INTERFERON INDUCERS

Introduction: The COVID-19 pandemic has stimulated the search for prophylactic and therapeutic antivirals. The use of interferon and interferon inducers, as a well-known antiviral strategy, has received additional development incentives. The need for adequate test systems for screening potential interferon inducers is obvious.

Aim: to determine available models of respiratory viral infections for evaluation of the antiviral activity of candidate compounds, including interferon inducers, in vivo under biosafety level 2 (BSLII) laboratory conditions.

Search strategy: Information analysis of scientific material on models of respiratory infections suitable for assessing the antiviral effect of pharmacologically active substances was carried out in the scientific databases Pubmed and Web of Science using keywords. The depth of the literature search was 20 years, however, the authors, in their study, relied on earlier fundamental studies used as primary sources of information. During the literature search, the authors selected 69 literature sources, which considered the possibilities of vaccinology and pharmacology in the fight against viral infections of the respiratory tract.

Discussion: In principle, the possibility of developing a mouse model for testing potential antiviral drugs has been determined. In addition to the mouse model, hamsters and ferrets can be useful animal models for SARS-CoV-2 infection due to the development of clinical signs of the disease, including lung damage similar to that seen in humans.

A new model of an aerogenically transmitted SARS viral infection in mice using a vaccine strain of the Venezuelan equine encephalitis virus (VEE), an RNA-virus constructed from synthetic fragments (de novo) of the genome of the TC-83 vaccine strain of the VEE virus, makes it possible to test potential interferon inducers under BSLII laboratory conditions. The creation of a domestic technological platform for testing antiviral activity will make it possible to start intensive research on promising substances for the control of respiratory infections, primarily with the aim of obtaining new drugs to combat the spread of COVID-19.

Keywords: respiratory infection; aerogenic transmission mechanism; intranasal infection; interferon inducers; innate immunity; experimental model.

Введение

Вирусные инфекции дыхательных путей (респираторные инфекции) являются наиболее распространёнными заболеваниями, поражающими людей во всем мире. Из-за большой заболеваемости и универсальной подверженности людей респираторным инфекциям, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) воспринимаются как “неизбежные”. До появления COVID-19, в общественном сознании ОРВИ воспринимались в целом как “неопасные” болезни, хотя и до COVID-19 респираторные инфекции в совокупности были главной причиной заболеваемости, госпитализации и смертности среди младенцев и пожилых людей [1, 2]. Развивающаяся на наших глазах пандемия коронавируса COVID-19 заставила по-новому оценивать опасность аэрогенно-передаваемых инфекций. Респираторные инфекции стали оцениваться не только как проблема здравоохранения, но как факторы, негативно влияющие на все стороны существования общества.

Казахстан занимает центральное положение на континенте Евразия. В силу географического положения, территория Казахстана всегда была и остаётся пространством, в котором перемешиваются людские потоки, по которому проходят пути миграции животных и птиц, а также для Казахстана существует постоянная угроза трансграничной передачи инфекционных болезней. В настоящее время для большого региона Центральной Евразии и Казахстана характерна существенно меньшая изученность эпидемиологических процессов, местных очагов и циркуляции патогенов, чем позволяет современный уровень технологий в эпидемиологии. Казахстан граничит со странами Центральной Азии и Западной Азии, в которых эпидемиологическая обстановка либо изучена недостаточно, либо имеющиеся данные показывают общее неблагоприятие. Такое соседство создаёт угрозу распространения респираторных инфекций, не исключая вероятного завоза новых, ранее не встречавшихся в Казахстане агентов ОРВИ [3, 4, 5, 6].

Постоянно существует угроза появления на глобальной эпидемиологической сцене и в нашем регионе большого континента нового угрожающего вируса, подобного COVID-19. В наше время ни одна страна не может заявить, что ей не угрожает вторая волна эпидемии коронавируса COVID-19, и зная историю бывших эпидемий SARS (2002-2003 гг), MERS (2012-2013 гг), а также продолжающейся с конца 2019 г. пандемии COVID-19, можно предсказать повторение похожих событий в будущем. Даже когда пандемия COVID-19 будет побеждена, эта победа не отменит важность подготовки системы здравоохранения к возможным эпидемиям в будущем. Большинство вирусов – агентов ОРВИ – не контролируются вакцинацией, так как для них нет клинически одобренных вакцин. Вакцинацией контролируются очень малая доля вирусных респираторных патогенов - грипп, корь, краснуха, свинка. В

практике здравоохранения вообще нет вакцин против широкого перечня аэрогенно-передаваемых вирусов из родов метапневмо-, адено-, парво-, корона-, риновирусов. Более того, даже сезонный грипп пока не удаётся полностью контролировать вакцинацией, что подтверждается большим числом болеющих в эпидпериод; одна из причин такого положения вещей - недостаточный охват населения вакцинальной компанией, другая возможная причина - совместная циркуляция разных штаммов гриппа, включая варианты, иммунологически отличающиеся от антигена в составе применяемой вакцины. Для лечения гриппа существуют этиотропные препараты (ингибиторы ионных каналов и нейраминидазы), но лечение негриппозных ОРВИ остаётся симптоматическим, и обычно включает антибиотики (для профилактики присоединения бактериальных патогенов).

Именно пандемия COVID-19, расцениваемая как всемирная угроза, привела к растущей потребности в профилактических и терапевтических противовирусных стратегиях.

Цель: определить доступные модели респираторных вирусных инфекций для оценки противовирусного действия кандидатных соединений, включая индукторы интерферона *in vivo* в условиях лабораторий с уровнем безопасности 2 (BSLII).

Стратегия поиска: Информационный анализ материалов по моделям респираторных инфекций, пригодных для оценки противовирусного эффекта фармакологически активных субстанций, проводился в научных базах данных Pubmed и Web of science по ключевым словам (респираторная инфекция; аэрогенный механизм передачи; интраназальное заражение; индукторы интерферона; врождённый иммунитет; экспериментальная модель). Глубина литературного поиска составила 20 лет, однако авторы опирались в своем исследовании и на более ранние фундаментальные исследования, используемые в качестве первоисточников информации. В ходе литературного поиска авторами были отобраны 69 литературных источников, в которых рассматривались возможности вакцинологии и фармакологии в борьбе с вирусными инфекциями дыхательных путей.

Результаты поиска и обсуждение

Возбудители ОРВИ универсально чувствительны к врождённому иммунитету

Ведущие мировые фармкомпании испытывают новые химические вещества этиотропного действия (например, ингибиторы вирусной репликации), а также вещества, демонстрирующие противовирусную активность широкого спектра (это индукторы внутриклеточных механизмов противовирусной защиты, обеспечиваемой при участии интерферонов) [7, 8, 9].

Все респираторные вирусы чувствительны к ингибированию репликации, опосредованному интерферон-зависимыми сигнальными системами. Общеизвестна важность интерферонов (IFN) в эффективных адап-

тивных иммунных ответов против вирусных инфекций на различных этапах. Особенно большое значение механизмы защиты при участии интерферона имеют для контроля РНК-содержащих вирусов (это большинство агентов ОРВИ: RSV и представители семейств пикорна-, миксо-, парамиксо- и коронавирусов, включая SARS-CoV-2) [10, 11, 12].

Ключевая роль IFN в индукции противовирусного иммунитета в ответ на коронавиральные инфекции сейчас стала хорошо известна. IFN способствуют индукции иммунных клеток, особенно антигенпрезентирующих клеток, естественных клеток-киллеров, Т-клеток и В-клеток [13, 14]. Хотя ранняя индукция IFN должна обеспечивать подавление репликации вируса, на самом деле коронавирусы задерживают выработку IFN, как в крови, так и в образцах легочной ткани пациентов с COVID-19 [15, 16], что указывает на ингибирующее действие SARS-CoV-2 на индукцию IFN [17]. При этом поздняя индукция IFN не только бесполезна для контроля и подавления вирусной нагрузки, но также может вызвать повреждение тканей и воспалительные реакции [18]. В ретроспективном когортном исследовании в Китае, раннее введение ингаляционного IFN- $\alpha 2b$ было связано со снижением смертности и более коротким пребыванием пациентов в стационаре. С другой стороны, позднее назначение IFN- $\alpha 2b$ привело к более длительному пребыванию в больнице, а также к увеличению смертности пациентов [19]. Таким образом, введение IFN является общепринятой стратегией возбуждения противовирусного иммунного ответа. В свете текущей эпидемиологической ситуации важно отметить, что коронавирусы высокочувствительны к противовирусному действию IFN-I, в частности коронавирус COVID-19 не заражает культуры, обработанные IFN- α или IFN- β [20, 21]. Видимо, введение интерферонов до вирусного пика и воспалительной фазы заболевания может оказывать сильное защитное действие. Терапия IFN в случае заражения коронавирусом, похоже, дает довольно противоречивые результаты. Похоже, что терапия IFN на довольно ранних стадиях инфекции дает эффективные результаты, в то время как эта стратегия показывает пагубные результаты на тяжелых или поздних стадиях инфекции [22, 23].

Следовательно, очень важно определить наилучшее временное окно для назначения IFN или разработать препараты, адекватно повышающие активность интерферонов без избыточной стимуляции воспалительной реакции и провоцирования иммунопатологии. Такие препараты известны под названием «индукторы интерферона» (ИИ).

Преимущества ИИ перед экзогенным IFN: низкомолекулярные соединения с высокой биодоступностью, низкими рисками развития иммуногенности и аллергенности; фармакокинетикой ИИ проще управлять (в сравнении с пегилированием интерферонов); применение рекомбинантного IFN не воспроизводит весь

спектр интерферонового ответа организма, тогда как применение ИИ индуцирует выработку трёх классов интерферонов [24, 25]. Эффективность ИИ для профилактики ОРВИ доказана в клинических исследованиях [26, 27]. Большое разнообразие низкомолекулярных ИИ и отсутствие патентной защиты на многие эффективные ИИ, означает возможность организации в Казахстане производства препаратов для профилактики вирусных заболеваний.

Низкомолекулярные ИИ интересны тем, что уже давно широко применяются в странах бывшего СССР для профилактики вирусных инфекций. При этом в медицине стран Западного мира этот класс препаратов практически неизвестен, они вообще не входят в национальные фармакопеи.

Анализ научной литературы по низкомолекулярным ИИ, опубликованной в странах бывшего СССР, выявляет парадоксальную ситуацию: количество опубликованной информации по тестированию противовирусного действия этих веществ лабораторных условиях, в системах как *in vitro*, так и *in vivo*, значительно меньше, чем число сообщений о якобы успешном применении таких препаратов в клинике, для лечения больных с самыми разными этиологиями, в том числе неинфекционными.

На наш взгляд, проблема заключается в отсутствии адекватных животных моделей для первичного скрининга и дальнейшего исследования противовирусных препаратов. В целом, работы по организации выпуска отечественных противовирусных препаратов на основе синтетических химических соединений или природных источников (растительного сырья) ограничены и затруднены, в основном из-за отсутствия доступных моделей для оценки противовирусного действия таких препаратов *in vivo* (на животных). Кроме того, лаборатории Казахстана за единственным исключением имеют уровень безопасности не выше 2 (BSL1 или BSL2), что существенно ограничивает использование экспериментальных моделей вирусных инфекций.

В Казахстане ситуация следующая: есть исследовательские группы, которые создают препараты с потенциальной противовирусной активностью, но нет технологической базы для исследований эффективности против возбудителей ОРВИ. Центр экспертизы лекарственных средств МЗ РК (НЦЭЛС) не выполняет исследования, в которых используются живые вирусы, а вирусологические лаборатории МЗ не проводят исследования противовирусной активности препаратов на животных моделях.

Поиск в базах данных Pubmed и Web of science, а также в базах патентов приводит к выводу, что до настоящего времени в Казахстане никто не работает с животными моделями противовирусного действия фармпрепаратов.

Таким образом, складывается ситуация, когда совершенно необходима модельная система для оценки способности препаратов индуцировать выработку интер-

ферона и защищать экспериментальных животных от вирусной инфекции.

Проблема: где, на какой модели оценивать защиту противовирусных препаратов?

При такой постановке задачи, т.е., поиске адекватной модели для исследования противовирусных препаратов, в частности, индукторов интерферона, следует понимать, что поведение вирусов в организме естественного хозяина часто отличается от поведения этого же вируса в организме человека. Вирусы, вызывающие серьезные заболевания у людей, часто протекают бессимптомно у своих естественных хозяев. Вот почему естественные хозяева имеют ограниченное значение как модели. В случае респираторных вирусов естественными резервуарными животными следует считать птиц и свиней, а в случае MERS-CoV – летучих мышей и верблюдов [28, 29, 30]. Но течение вирусных инфекций у этих объектов принципиально отличается от заболеваний, возникающих у человека, использовать их в качестве объектов тестирования противовирусных препаратов маловероятно. В целом, вирусологические исследования на животных моделях проводятся по двум основным направлениям: (1) исследование вирусных характеристик хозяев, таких как репликационная способность, клеточные тропизмы, патогенность и передача, и (2) разработка противовирусных препаратов и вакцин. Понятно, что никакие животные модели не могут быть идеальной копией людей. Некоторые модели на животных могут иметь преимущества в представлении о патогенезе вирусной инфекции, в то же время, другие могут дать отчетливое представление о вероятности проявления противовирусного действия исследуемых субстанций [31]. Следовательно, экспериментальные вопросы могут определить лучшую модель на животных, и эксперименты должны проводиться таким образом, чтобы результаты, полученные с использованием моделей на животных, могли быть экстраполированы на людей.

Вплоть до недавнего времени хорьки (*Mustella putorius furo*) рассматривались одной из самой релевантной животной моделью для изучения респираторных инфекций, включая гриппозную [32]. Как и у людей, верхние дыхательные пути хорьков восприимчивы к инфекционным заболеваниям, которые вызывают сезонные штаммы вируса гриппа, за счет присутствия множества $\alpha 2,6$ -рецепторов в тканях верхних дыхательных путей [33]. К тому же, без предварительной адаптации, хорьки восприимчивы к широкому диапазону вирусов гриппа человека. Вдобавок, они имитируют заболевание вирусом гриппа человека с наибольшей точностью. Экспериментальная животная модель, воспроизведенная на хорьках, при инфицировании человеческим вирусом гриппа, показывает аналогичную для человека симптоматику, а именно: заложенность носа, носовые выделения, атония, чихание, повышенная температура тела, снижение веса [34]. У иммуни-

зированных животных проявляется стойкий иммунный ответ, это тоже делает эту модель самой подходящей для изучения противовирусных вакцин [35]. Исследования многих нынешних аспектов иммунитета было бы затруднительно без применения такой экспериментальной модели [36, 37].

Еще одной релевантной экспериментальной животной моделью для исследования человеческого вируса гриппа из-за их чувствительности являются морские (гвинейские) свинки (лат. *Cavia porcellus*). *Cavia porcellus* одни из самых распространенных лабораторных животных в силу их дешевизны, неприхотливости и удобства использования в эксперименте. Однако у данной животной модели есть существенный недостаток – отсутствие проявления у морских свинок клинической симптоматики, характерной для вируса гриппа, а именно катарально-респираторных проявлений. Проявления инфекции выражаются в повышении температуры, атонии, снижении массы тела, возможно развитие пневмонии. По аналогии с хорьками, у морских свинок, вирус гриппа человека размножается в тканях дыхательных путей [38].

Хлопковую крысу (лат. *Sigmodon hispidus*) также возможно использовать для исследования человеческого вируса гриппа, причем без предварительной адаптации, что является существенным достоинством данной экспериментальной модели.

Но для исследования коронавирусных инфекций морские свинки и крысы малопригодны. Это связано с тем, что крысы, как и морские свинки, землеройки, сурки, панголины, а также домашние животные, такие как кошки и собаки, могут быть потенциальными хозяевами для поддержки инфекции SARS-CoV-2. [39, 40]. Золотой сирийский хомячок (*Mesocricetus auratus*) в течение многих десятилетий использовался для изучения связанных с человеком заболеваний и инфекций, вызываемых респираторными вирусами, такими как атипичная пневмония, аденовирус и вирус гриппа [41]. А сейчас особенно важно, что хомяки не только восприимчивы к SARS-CoV-2, но и могут распространять вирус с высокой скоростью передачи как через прямой контакт, так и воздушно-капельным путем [42]. В 40-е гг XX века было определено, что в ответ на инфицирование вирусом гриппа человека у хомяков развивается выраженная клиническая симптоматика и формируется антительный иммунный ответ. Однако, хомяков в качестве экспериментальной животной модели, несмотря на их неприхотливость и очевидное удобство, в настоящее время используют нечасто [43]. Хотя интраназальная инокуляция SARS-CoV золотистым сирийским хомякам приводит к инфицированию с высокими вирусными титрами в легких и носовых раковинах. Нейтрализующие антитела, которые защищали хомяков, также были обнаружены после инфицирования [44]. По сравнению с моделями на мышах, инфекция SARS-CoV у хомяков вызывала виремию, а также внелегочное распространение вируса на се-

лезенку и печень. Модели хомяков также характеризовались высокими вирусными титрами, которые реплицировались в течение более длительного периода в дыхательных путях, что сопровождалось значительной патологией [45].

По сравнению с другими моделями животных сирийские золотые хомяки демонстрируют более устойчивый фенотип заболевания легких во время инфекций SARS-CoV-2 [46]. Это является аргументом в пользу использования хомяков в качестве животной модели для исследований SARS-CoV-2.

Понятно, что человек в филогенетическом аспекте наиболее близок из всех млекопитающих с обезьянами, и именно обезьяны, безусловно, наилучшая экспериментальная животная модель для исследования человеческих патогенов. В экспериментах с использованием не человекообразных приматов было показано, что данная животная модель высокорелевантна для исследования фармакологических субстанций с противовирусными свойствами. Большую пользу исследованиям коронавируса принесло использование обезьян в качестве моделей инфекции. У различных обезьян, включая макаков-резусов (*Macaca mulatta*), макаков синомолгусов (*Macaca fascicularis*), африканских зеленых обезьян (*Chlorocebus sabaeus*), обыкновенных мартышек (*Callithrix jacchus*), белчиных обезьян (*Saimiri*) и усатых тамаринов (*Saguinus mystax*), продемонстрировали инфекцию SARS-CoV, с такими симптомами, как лихорадка, диарея и клинические проявления пневмонита [41]. У африканских зеленых мартышек, яванских макаков и макаков-резусов после заражения штаммом SARS-CoV наблюдались легкие симптомы, и они вырабатывали нейтрализующие антитела, которые могли помочь избавиться от вируса [47]. Однако тяжелой пневмонии и летального исхода на моделях с использованием обезьян не наблюдалось, противовирусные препараты на этой модели исследовать оказалось неудобно [48, 49].

В силу высокой стоимости приматов, сложности их размножения в условиях лабораторных питомников, зачастую этической нецелесообразности, лишь единичные лаборатории могут себе позволить их использование в эксперименте.

Такие факторы как: удобство экспериментальной работы, рентабельность, этическая целесообразность, определили широкое применение в изучении респираторных инфекций таких лабораторных животных как: хорьки, лабораторные мыши и крысы, морские свинки, хомяки, аквариумные рыбки «Zebrafish» (*Danio rerio*) [50, 51].

В ходе поиска более совершенной и рентабельной экспериментальной животной модели для исследования течения инфекции гриппа, внимание ученых было обращено на аквариумные рыбки данио (*Danio rerio*) или «Zebrafish». У Zebrafish, по аналогии с человеком, существует как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Морфологически иммунные клет-

ки Zebrafish аналогичны клеткам человека. Кроме того, важным аспектом для исследования течения инфекции гриппа у Zebrafish является выработка гликоконъюгатов с $\alpha 2,6$ связью на ранних этапах развития. Подобные параметры представляют Zebrafish удачной экспериментальной моделью для исследования приобретенного иммунного ответа [52].

Самыми широко применяемыми экспериментальными животными моделями для исследования респираторных вирусов являются лабораторные мыши. Хотя эта модель является подходящей для предварительного изучения противовирусных препаратов, имеется ряд недостатков. Тщетными оказались испытания на выявление репликации вируса SARS-CoV-2 у лабораторных мышей [53]. Очевидно их устойчивость к вирусу SARS-CoV-2 связана с существенными различиями в структуре мышинового и человеческого рецептора АПФ-2 [54]. Из-за этого в экспериментальных моделях, вызываемых вирусом SARS-CoV-2, применяют трансгенных мышей. Доза, используемая в эксперименте, способы введения генов АПФ-2-рецепторов, пути инфицирования, возраст животных позволяют моделировать разную интенсивность клинического состояния. Инфицирование мышей SARS-CoV-2 интраназально может приводить к различной степени тяжести инфекционного процесса – от полного отсутствия до 100%-ной смертности животных. В ряде экспериментальных работ было показано, что заражение мышей дикого типа в дозе $\sim 2,8 \times 10^5$ БОЕ (где БОЕ – бляшкообразующая единица) и мышей линии C57BL/6, способных экспрессировать АПФ-2-рецептор человека в дозе $4,0 \times 10^5$ БОЕ, приводило к низкой вирусной нагрузке в тканях легкого при 100%-ной выживаемости лабораторных животных [55, 56]. Инфицирование мышей линий BALB/c и C57BL/6 путем введения рекомбинантного аденовирусного вектора d5hACE2 также не вызывало смертности лабораторных животных, проявлялась умеренная репликация патогена в тканях легких, величина которой составляла 6–7 lg БОЕ/мл на вторые сутки [57]. При этом в ряде работ продемонстрирована 100% летальность при заражении АПФ-2-экспрессирующих моделей линии K18 (используемые в работах дозы составляли $1,0 \times 10^4$ и $2,0 \times 10^4$ БОЕ), причем смертность имела корреляцию с полом [58, 59]. Применение лабораторных мышей в качестве моделей коронавирусной инфекции имеет множество преимуществ, среди которых: повсеместность, распространенность, рентабельность, удобство в работе, разнообразие инбредных линий, возможность модификации степени выраженности клинических состояний. Умеренное или среднетяжелое развитие процесса инфекции дает шанс исследования возможных путей лечения и профилактики болезни на ранних, еще обратимых в морфологическом и функциональном отношении этапах, что, безусловно, увеличивает ценность данных животных моделей. С учетом этого, мыши – это хорошая доступная экспериментальная

модель для исследования респираторных инфекций, которые проявляют почти полный диапазон клинических симптомов. Для адекватной оценки эффективности противовирусных фармакологически активных субстанций на экспериментальной мышинной модели необходимо учитывать такие параметры: потеря массы тела, инфекционная доза при заражении, инфекционный титр вируса, параметры характерные для гуморального иммунного ответа.

Так, мышей стандартно используют как модель при исследовании кандидатных соединений против респираторных вирусов [60, 61, 62, 63], включая коронавирусы. Подчеркивается, что течение инфекции и выраженность симптомов при заражении новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 делает применение лабораторных мышей очень актуальным для скрининга фармакологически активных субстанций с противовирусным эффектом [64].

Считаем необходимым выделить как адекватную модель для изучения коронавирусной инфекции, так называемых «гуманизированных мышей».

Легкие – главный орган-мишень коронавирусной инфекции. Ещё в 2012 году Maidji et al. трансплантировал ткани легких плода человека под капсулу почек мышей SCID с иммунодефицитом [65]. Легочные ткани быстро росли и развивались зрелые структуры, напоминающие нормальное человеческое легкое. В 2017 году Wang et al. создали модель мыши с ксенотрансплантатом легких человека для исследования инфекции VZV [66]. После инфицирования VZV в ксенотрансплантатах легких человека были обнаружены репликация вируса, и провоспалительные цитокины. Совсем недавно Wahl et al. сообщили о гуманизированной мыши с приживлением легкого человека (LoM) [67]. Мыши LoM или BLT-L поддерживают инфекцию и репликацию патогенов человека, таких как MERS-CoV, RSV, CMV и вирус Зика [67]. Антиген-специфические гуморальные и Т-клеточные ответы наблюдались у мышей BLT-L, что позволяет предположить, что мыши с двойными химерными клетками легких и иммунных клеток могут быть идеальной гуманизированной животной моделью для патогенеза и иммунного исследования SARS-CoV-2. А главное, мыши с приживлением человеческих соматических или стволовых клеток, а также различных человеческих тканей и органов могут быть полезны для исследования и поиска лекарственных препаратов [68].

По сравнению с традиционными моделями животных, гуманизированные мыши предоставляют исследователям новые возможности для непосредственного изучения вирусной инфекции в тканях человека, что достаточно для определения тропизма тканей и взаимодействия вируса-хозяина. Создание гуманизированных мышей важно для улучшения нашего фундаментального понимания механизмов коронавирусной инфекции и иммунопатофизиологии. В будущем гуманизированные мыши могут стать уникальным инструмен-

том для понимания наших стратегий разработки вакцины против коронавируса, раннего вмешательства и противовирусной терапии.

Поиск в Pubmed и базах патентов приводит к выводу, что в Казахстане вообще не проводятся работы с животными моделями для поиска противовирусных препаратов (либо исследования *in vitro*, либо клинические исследования).

В мировой науке ситуация следующая: аэрогенное заражение экспериментальных животных (в том числе мышей) разными видами альфавирусов (к которым относится вирусный штамм TC-83 VEE) часто используется для вирусологических задач (изучение патологии, разработка вакцин), но не задач фармакологии. Предлагаемое решение для оценки противовирусного действия препаратов, в частности индукторов интерферона

Решение данной проблемы предложено в проекте, реализуемом в Национальном центре биотехнологии в настоящее время. Исследователи впервые демонстрируют пригодность модели аэрогенной инфекции альфавирусом на мышах для оценки эффективности препаратов-индукторов интерферона. Цель проекта – продемонстрировать эффективность экспериментальной модели, созданной для оценки противовирусного действия препаратов, в частности индукторов интерферона. Эффективность защиты в модели авторов измеряется как доля (%) выживших животных, после введения экспериментального препарата и экспериментальной инфекции.

В данном проекте используется модель аэрогенно-передаваемой вирусной инфекции на мышах, которые чувствительны к аэрогенному или интраназальному заражению вакцинным штаммом TC-83 вируса венесуэльского энцефалита (Venezuelan equine encephalitis virus, VEE). Инфекция вакцинным штаммом TC-83 демонстрирует высокую чувствительность к противовирусному действию IFN; высокая чувствительность к IFN-I является характеристикой представителей всего рода альфавирусов, к которому относится применяемый в модели вирус VEE. Инфицированные взрослые мыши не погибают. Детекция заражения проводится путём выявления специфических противовирусных антител. Защита от заражения проявляется как способность экзогенного IFN или применяемого препарата ИИ ингибировать вирусную репликацию в организме животного. Для измерения эффективности противовирусного действия, мышей обрабатывают препаратами ИИ, и заражают вирусом TC-83 в дозе, которая приводит к выработке противовирусных антител у 100% инфицированных животных. Эффективность противовирусного действия выражается как доля (%) животных, у которых после введения ИИ и заражения не выработались антитела.

В проекте используется полученный авторами вирус, созданный путём внесения генетических модификаций в геном вакцинного штамма TC-83 вируса VEE (род

Alphavirus, семейство *Togaviridae*). Полученный вирус безопасен как родительский вирус на уровне биобезопасности BSLII. Вирус не вызывает гибели экспериментальных животных (взрослых мышей), но устойчиво вызывает виремию в дозах $2 \cdot 10^5$ - 10^6 инфекционных единиц на животное при подкожном введении. Вирус демонстрирует высокую чувствительность к противовирусному действию интерферона. Этот вирус используется для изучения эффективности подавления вирусной репликации путём введения экспериментальным животным индукторов интерферона в разные сроки (0-24 ч) перед экспериментальным заражением.

Используемый вирус был сконструирован из синтетических фрагментов (*de novo*) генома вакцинного штамма TC-83 вируса VEE, который является РНК-вирусом. Вакцинный штамм TC-83 отнесён к группе патогенности BSLII. Простота использования моделей инфекции на уровне биобезопасности BSLII является важным преимуществом, которое делает экспериментальную модель потенциально доступной не только для заявителей, но и для широкого перечня заинтересованных пользователей, включая фармкомпании.

Модель по критериям воспроизводимости результатов, возможности количественной оценки противовирусного действия, доступности использования (BSLII), цене полностью отвечает запросам разработчиков и фармкомпаний, то есть закрывает данную технологическую брешь.

Демонстрация модели является испытанием аптечных препаратов (циклоферон, тилорон) на способность защищать животных от вируса в модели аэрогенной инфекции. Кроме аптечных препаратов, будет измерена индукция синтеза эндогенного интерферона и способность защищать от вирусной инфекции для новых ранее не исследованных на противовирусную активность веществ – синтетических гетероциклических производных с потенциальной противовирусной активностью на основе оксоинового ядра. Существует вероятность обнаружения среди аптечных препаратов или иных перспективных индукторов интерферона такого препарата, который обеспечивает защиту от аэрогенной инфекции VEE, и такой препарат с высокой вероятностью будет защищать и от заражения другим РНК-содержащим вирусом – коронавирусом COVID-19. В проекте будут получены доказательные данные по сравнению эффективности разных препаратов для защиты от аэрогенной инфекции РНК-вирусом, и такие данные будут использованы в

качестве обоснования рекомендации применения для профилактики заражения COVID-19. Экспериментальные доказательства и обоснованные рекомендации по выбору препаратов против заражения COVID-19 в настоящее время остро востребованы.

Заключение

Хотя распространенные стандартные линии мышей не восприимчивы к естественной инфекции SARS-CoV-2, было разработано несколько подходов к созданию особых линий мышей, чувствительных к SARS-CoV-2. Главное, определена возможность разработки мышинной модели для тестирования потенциальных противовирусных препаратов. В дополнение к мышинной модели, хомяки могут оказаться полезной животной моделью для инфекции SARS-CoV-2 из-за развития у них клинических признаков болезни, включая повреждение легких, подобное тому, которое наблюдается у людей. Это же касается хорьков. Несмотря на то, что доступны несколько моделей респираторных вирусных инфекций, включая инфекцию COVID-19, в настоящее время ни одна существующая модель на животных не может действительно воспроизвести весь спектр патологии вызываемой SARS-CoV-2 у человека [69]. Тем не менее, каждая модель на животных имеет преимущества и недостатки, и, что важно, ценность различных моделей на животных заключается в том, что их можно адаптировать, предоставляя различные варианты для достижения научных целей исследователя. Разработанная модель аэрогенно-передаваемой вирусной инфекции на мышах, с использованием вакцинного штамма РНК-вируса венесуэльского энцефалита (*Venezuelan equine encephalitis virus, VEE*) сконструированного из синтетических фрагментов (*de novo*) генома вакцинного штамма TC-83 вируса VEE позволяет тестировать потенциальные индукторы интерферона в условиях лабораторий BSLII.

Создание отечественной собственной технологической платформы для испытания противовирусной активности позволит начать интенсивные исследования перспективных субстанций для контроля респираторных инфекций, в первую очередь с целью получения новых препаратов для борьбы с распространением COVID-19.

Финансирование. Данное исследование профинансировано Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант «Демонстрация животной модели на уровне биобезопасности BSLII аэрогенно-передаваемой вирусной инфекции для испытания противовирусных препаратов» (ИРН AP08855853).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Tregoning JS, Schwarze Jürgen. Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and Immunology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(1):74–98, doi:10.1128/cmr.00032-09.
- 2 Seo YB, Song JY, Choi MJ, Kim IS, Yang TU, Hong K-W, Cheong HJ, Kim WJ. Etiology and clinical outcomes of acute respiratory virus infection in hospitalized adults. *Infection & Chemotherapy*. 2014;46(2):67, doi:10.3947/ic.2014.46.2.67.
- 3 Kjærsgaard J, Anastasaki M, Stubbe Østergaard M, Isaeva E, Akyzbekov A, Nguyen NQ, Reventlow S, Lionis C, Sooronbaev T, Pham LA, Nantanda R, Stout JW, Poulsen A. Diagnosis and treatment of acute respiratory illness in children under five in primary care in low-, middle-, and high-income countries: A Descriptive Fresh Air Study. *PLOS ONE*. 2019;14(11):e0221389, doi:10.1371/journal.pone.0221389.
- 4 Halaji M, Hashempour T, Moayedi J, Pouladfar GR, Khansarnejad B, Khashei R, Moattari A, Musavi Z, Ghassabi F, Pirbonyeh N. Viral etiology of acute

- respiratory infections in children in southern Iran. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2019;52:e20180249, doi:10.1590/0037-8682-0249-2018.
- 5 Wang H, Zheng Y, Deng J, Wang W, Liu P, Yang F, Jiang H. Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Virology Journal*. 2016;13(1), doi:10.1186/s12985-016-0493-7.
- 6 Lu Y, Wang S, Zhang L, Xu C, Bian C, Wang Z, Ma Y, Wang K, Ma L, Meng C, Ni C, Tong J, Li G, Han J. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infections in Jinan, China. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013:1–8, doi:10.1155/2013/210490.
- 7 Nicholson EG, Munoz FM. A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(8):1268–81, doi:10.1016/j.clinthera.2018.06.014.
- 8 Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1327, doi:10.3389/fmicb.2019.01327.
- 9 Asha K, Kumar P, Sanicas M, Meseko C, Khanna M, Kumar B. Advancements in nucleic acid based therapeutics against respiratory viral infections. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;8(1):6, doi:10.3390/jcm8010006.
- 10 Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Seminars in Immunology*. 2019;43:101300, doi:10.1016/j.smim.2019.101300.
- 11 Yuen C-K, Lam J-Y, Wong W-M, Mak L-F, Wang X, Chu H, Cai J-P, Jin D-Y, To KK-W, Chan JF-W, Yuen K-Y, Kok K-H. SARS-COV-2 NSP13, NSP14, NSP15 and ORF6 function as potent interferon antagonists. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1418–1428, doi:10.1080/22221751.2020.1780953.
- 12 Rathnasinghe R, Salvatore M, Zheng H, Jangra S, Kehrer T, Mena I, Schotsaert M, Muster T, Palese P, Garcia-Sastre A. Interferon mediated prophylactic protection against respiratory viruses conferred by a prototype live attenuated influenza virus vaccine lacking non-structural protein 1. *Scientific Reports*. 2021;11(1):22164, doi:10.1038/s41598-021-01780-8.
- 13 Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(4):231–242, doi:10.1038/nri3806.
- 14 Smith PO, Jin P, Rahman KM. Strategies for drug repurposing against Coronavirus Targets. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2021;3:100072, doi:10.1016/j.crphar.2021.100072.
- 15 Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Comeau A, Boussier J, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwebel T-A, Smith N, Merklng SH, Treluyer J-M, Verer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020, doi:10.1101/2020.04.19.20068015.
- 16 Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced host response to SARS-COV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036–1045.e9, doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
- 17 Owji H, Negahdaripour M, Hajjgharamani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *International Immunopharmacology*. 2020;88:106924, doi:10.1016/j.intimp.2020.106924.
- 18 Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host & Microbe*. 2020;27(6):870–878, doi:10.1016/j.chom.2020.05.008.
- 19 Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P, Qiu F, Wang X, Zou X, Wan D, Qian X, Wang S, Guo Y, Yu H, Cui M, Tong G, Xu Y, Zheng Z, Lu Y, Hong P. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host & Microbe*. 2020;28(3):455–464.e2, doi:10.1016/j.chom.2020.07.005.
- 20 Lokugamage KG, Hage A, de Vries M, Valero-Jimenez AM, Schindewolf C, Dittmann M, Rajsbaum R, Menachery VD. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-COV-2 from SARS-COV. *Journal of Virology*. 2020;94(23), doi:10.1128/jvi.01410-20.
- 21 Kim Y-M, Shin E-C. Type I and III interferon responses in SARS-COV-2 infection. *Experimental & Molecular Medicine*. 2021;53(5):750–760, doi:10.1038/s12276-021-00592-0.
- 22 Lin F-C, Young HA. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2014;25(4):369–376, doi:10.1016/j.cytogr.2014.07.015.
- 23 Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-COV-infected mice. *Cell Host & Microbe*. 2016;19(2):181–193, doi:10.1016/j.chom.2016.01.007.
- 24 Andrews ER, Fleming RW, Grisar JM, Kihm JC, Wenstrup DL, Mayer GD. Bis basic-substituted polycyclic aromatic compounds. new class of antiviral agents. 2. tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorenone, and fluorene. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1974;17(8):882–886, doi:10.1021/jm00254a020.
- 25 Chen L, Wang F. Development of sustained-release matrix tablets of BKP-01-041 (tilorone derivative) containing Hypromellose. *Die Pharmazie*. 2013;68(10):796–799.
- 26 Erman ES, Osidak LV, Sukhovetskaya VF, Drinevskii VP. Efficiency of interferon inductor Anaferon (pediatric formulation) in prophylaxis of acute respiratory infections in sickly children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(2):270–274, doi:10.1007/s10517-009-0705-x.
- 27 Боткина АС, Таболина ВА. Индукторы интерферона в лечении респираторных вирусных инфекций у детей. *Практика педиатра*. 2019;(1):3-6.
- 28 Peck KM, Burch CL, Heise MT, Baric RS. Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: Biochemical mechanisms and evolutionary perspectives. *Annual Review of Virology*. 2015;2(1):95–117, doi:10.1146/annurev-virology-100114-055029.
- 29 Cui J, Eden J-S, Holmes EC, Wang L-F. Adaptive evolution of bat dipeptidyl peptidase 4 (DPP4): Implications for the origin and emergence of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology Journal*. 2013;10(1):304, doi:10.1186/1743-422x-10-304.
- 30 Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) origin and Animal Reservoir. *Virology Journal*. 2016;13(1), doi:10.1186/s12985-016-0544-0.
- 31 Park MS, Kim JI, Bae J-Y, Park M-S. Animal models for the risk assessment of viral pandemic potential. *Laboratory Animal Research*. 2020;36(1), doi:10.1186/s42826-020-00040-6.
- 32 Smith W, Andrews CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*. 1933;222(5732):66–68, doi:10.1016/S0140-6736(00)78541-2.
- 33 Jia N, Barclay WS, Roberts K, Yen H-L, Chan RWY, Lam AKY, Air G, Peiris JS, Dell A, Nicholls JM, Haslam SM. Glycomic characterization of respiratory tract tissues of ferrets. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(41):28489–28504, doi:10.1074/jbc.M114.588541.
- 34 Francis T. Transmission of influenza by a filterable virus. *Science*. 1934;80(2081):457–459, doi:10.1126/science.80.2081.457-a.
- 35 Francis T, Magill TP. Immunological studies with the virus of influenza. *Journal of Experimental Medicine*. 1935;62(4):505–516, doi:10.1084/jem.62.4.505.
- 36 Baker D.G. In: Natural pathogens of laboratory animals their effects on research. D. C., Washington: ASM Press; 2003. P. 408.
- 37 Renegar K. Influenza virus infections and immunity: a review of human and animal models. *Laboratory Animal Science*. 1992;42(3):222–232.
- 38 Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: From SARS to Mers Coronavirus. *Virology*. 2015;479:247–258, doi:10.1016/j.virol.2015.02.030.
- 39 Yuan L, Tang Q, Cheng T, Xia N. Animal models for emerging coronavirus: Progress and new insights. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):949–961, doi:10.1080/22221751.2020.1764871.
- 40 Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, Liu R, He X, Shuai L, Sun Z, Zhao Y, Liu P, Liang L, Cui P, Wang J, Zhang X, Guan Y, Tan W, Wu G, Chen H, Bu Z. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020;368(6494):1016–1020, doi:10.1126/science.abb7015.
- 41 Miao J, Chard LS, Wang Z, Wang Y. Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2329, doi:10.3389/fimmu.2019.02329.
- 42 Chan JF-W, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK-M, Chan CC-S, Lee AC-Y, Chan W-M, Fan Z, Tsoi H-W, Wen L, Liang R, Cao J, Chen Y, Tang K, Luo C, Cai J-P, Kok K-H, Chu H, Chan K-H, Sridhar S, Chen Z, Chen H, To KK-W, Yuen K-Y. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease

- 2019 (COVID-19) in a golden syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:2428–2446, doi:10.1093/cid/ciaa325.
- 43 Нагорных АМ, Тюменцев АИ, Тюменцева МА, Акимкин ВГ. SARS, снова SARS и MERS. Обзор животных моделей респираторных синдромов человека, вызываемых коронавирусными инфекциями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(5):431–444, doi:10.36233/0372-9311-2020-97-5-6.
- 44 Roberts A, Vogel L, Guarnier J, Hayes N, Murphy B, Zaki S, Subbarao K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of Golden Syrian hamsters. *Journal of Virology*. 2005;79(1):503–511, doi:10.1128/JVI.79.1.503-511.2005.
- 45 Sharun K, Tiwari R, Patel SK, Karthik K, Iqbal Yattoo M, Malik YS, Singh KP, Panwar PK, Harapan H, Singh RK, Dhama K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in domestic animals and wildlife: Advances and prospects in the development of animal models for vaccine and therapeutic research. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;16(12):3043–3054, doi:10.1080/21645515.2020.1807802.
- 46 Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujje M, Takahashi K, Ito M, Yamada S, Fan S, Chiba S, Kuroda M, Guan L, Takada K, Armburst T, Balogh A, Furusawa Y, Okuda M, Ueki H, Yasuhara A, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJ, Kiso M, Yamayoshi S, Kinoshita N, Ohmagari N, Hattori S-I, Takeda M, Mitsuya H, Krammer F, Suzuki T, Kawaoka Y. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(28):16587–16595, doi:10.1073/pnas.2009799117.
- 47 McAuliffe J, Vogel L, Roberts A, Fahle G, Fischer S, Shieh W-J, Butler E, Zaki S, St. Claire M, Murphy B, Subbarao K. Replication of SARS coronavirus administered into the respiratory tract of African Green, Rhesus and Cynomolgus Monkeys. *Virology*. 2004;330(1):8–15, doi:10.1016/j.virol.2004.09.030.
- 48 de Wit E, Rasmussen AL, Falzarano D, Bushmaker T, Feldmann F, Brining DL, Fischer ER, Martellaro C, Okumura A, Chang J, Scott D, Benecke AG, Katze MG, Feldmann H, Munster VJ. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(41):16598–16603, doi:10.1073/pnas.1310744110.
- 49 Lu S, Zhao Y, Yu W, Yang Y, Gao J, Wang J, Kuang D, Yang M, Yang J, Ma C, Xu J, Qian X, Li H, Zhao S, Li J, Wang H, Long H, Zhou J, Luo F, Ding K, Wu D, Zhang Y, Dong Y, Liu Y, Zheng Y, Lin X, Jiao L, Zheng H, Dai Q, Sun Q, Hu Y, Ke C, Liu H, Peng X. Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for covid-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1), doi:10.1038/s41392-020-00269-6.
- 50 Bouvier NM, Lowen AC. Animal models for influenza virus pathogenesis and transmission. *Viruses*. 2010;2(8):1530–1563, doi:10.3390/v20801530.
- 51 Mondla LH, Ross TM, Dinis JM, Weinfurter JT, Mortimer TD, Schultz-Darken N, Brunner K, Capuano SV, Boettcher C, Post J, Johnson M, Bloom CE, Weiler AM, Friedrich TC. A novel nonhuman primate model for influenza transmission. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78750, doi:10.1371/journal.pone.0078750.
- 52 Gabor KA, Goody MF, Mowel WK, Breitbach ME, Gratacap RL, Witten PE, Kim CH. Influenza A virus infection in zebrafish recapitulates mammalian infection and sensitivity to anti-influenza drug treatment. *Disease Models & Mechanisms*. 2014;7(11):1227–1237, doi:10.1242/dmm.014746.
- 53 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhang Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- 54 Li W, Greenough TC, Moore MJ, Vasileva N, Somasundaran M, Sullivan JL, Farzan M, Choe H. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of Virology*. 2004;78(20):11429–11433, doi:10.1128/JVI.78.20.11429-11433.2004.
- 55 Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, Wei Q, Yu P, Xu Y, Qi F, Qu Y, Li F, Lv Q, Wang W, Xue J, Gong S, Liu M, Wang G, Wang S, Song Z, Zhao L, Liu P, Zhao L, Ye F, Wang H, Zhou W, Zhu N, Zhen W, Yu H, Zhang X, Guo L, Chen L, Wang C, Wang Y, Wang X, Xiao Y, Sun Q, Liu H, Zhu F, Ma C, Yan L, Yang M, Han J, Xu W, Peng X, Jin Q, Wu G, Qin C. The pathogenicity of SARS-COV-2 in HACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020;583(7818):830–833, doi:10.1038/s41586-020-2312-y.
- 56 Sun S-H, Chen Q, Gu H-J, Yang G, Wang Y-X, Huang X-Y, Liu S-S, Zhang N-N, Li X-F, Xiong R, Guo Y, Deng Y-Q, Huang W-J, Liu Q, Liu Q-M, Shen Y-L, Zhou Y, Yang X, Zhao T-Y, Fan C-F, Zhou Y-S, Qin C-F, Wang Y-C. A mouse model of SARS-COV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host & Microbe*. 2020;28(1):124–133.e4, doi:10.1016/j.chom.2020.05.020.
- 57 Sun J, Zhuang Z, Zheng J, Li K, Wong RL-Y, Liu D, Huang J, He J, Zhu A, Zhao J, Li X, Xi Y, Chen R, Alshukairi AN, Chen Z, Zhang Z, Chen C, Huang X, Li F, Lai X, Chen D, Wen L, Zhuo J, Zhang Y, Wang Y, Huang S, Dai J, Shi Y, Zheng K, Leidinger MR, Chen J, Li Y, Zhong N, Meyerholz DK, McCray PB, Perlman S, Zhao J. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment. *Cell*. 2020;182(3):734–743.e5, doi:10.1016/j.cell.2020.06.010.
- 58 Golden JW, Cline CR, Zeng X, Garrison AR, Carey BD, Mucker EM, White LE, Shamblin JD, Brocato RL, Liu J, Babka AM, Rauch HB, Smith JM, Hollidge BS, Fitzpatrick C, Badger CV, Hooper JW. Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice infected with SARS-COV-2 develop severe and fatal respiratory disease. *JCI Insight*. 2020;5(19):e142032, doi:10.1172/jci.insight.142032.
- 59 Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shan C, Zhou Y-W, Shen X-R, Li Q, Zhang L, Zhu Y, Si H-R, Wang Q, Min J, Wang X, Zhang W, Li B, Zhang H-J, Baric RS, Zhou P, Yang X-L, Shi Z-L. Pathogenesis of SARS-COV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell*. 2020;182(1):50–58.e8, doi:10.1016/j.cell.2020.05.027.
- 60 Деева ЭГ, Русинов ВЛ, Чарушин ВН, Чупахин ОН, Киселев ОИ. Противовирусный препарат Триазавирин: от скрининга до клинической апробации. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014;7(2):144-151.
- 61 Фальинскова ИН, Ленёва ИА, Макарова ОВ, Махмудова НР, Глубокова ЕА, Карташова НП, Мхитаров ВА, Джалилова ДШ. Оценка эффективности комбинации риампиовира и осельтамивира на модели экспериментальной гриппозной инфекции мышей. Антибиотики и Химиотерапия. 2017;62(11-12):21-28.
- 62 Одиноков АИ, Гребеникова ТВ, Плетенева ТВ. Специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020;9(1):83-91, doi:10.33380/2305-2066-2020-9-1-83-91.
- 63 Rodriguez L, Nogales A, Martínez-Sobrido L. Influenza A virus studies in a mouse model of infection. *Journal of Visualized Experiments*. 2017;(127):55898, doi:10.3791/55898.
- 64 Петрова НВ, Ганина КК, Тарасов СА. Изучение чувствительности лабораторных животных к вирусу SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus). Вопросы вирусологии. 2021;66(2):103-111, doi:10.36233/0507-4088-47.
- 65 Maidji E, Kosikova G, Joshi P, Stoddart CA. Impaired surfactant production by alveolar epithelial cells in a scid-hu lung mouse model of congenital human cytomegalovirus infection. *Journal of Virology*. 2012;86(23):12795–12805, doi:10.1128/JVI.01054-12.
- 66 Wang W, Pan D, Fu W, Cai L, Ye J, Liu J, Liu C, Huang X, Lin Y, Xia N, Cheng T, Zhu H. A SCID mouse-human lung xenograft model of varicella-zoster virus infection. *Antiviral Research*. 2017;146:45–53, doi:10.1016/j.antiviral.2017.08.012.
- 67 Wahi A, De C, Abad Fernandez M, Lenarcic EM, Xu Y, Cockrell AS, Cleary RA, Johnson CE, Schramm NJ, Rank LM, Newsome IG, Vincent HA, Sanders W, Aguilera-Sandoval CR, Boone A, Hildebrandt WH, Dayton PA, Baric RS, Pickles RJ, Braunstein M, Moorman NJ, Goonetilleke N, Victor Garcia J. Precision Mouse models with expanded tropism for human pathogens. *Nature Biotechnology*. 2019;37(10):1163–1173, doi:10.1038/s41587-019-0225-9.
- 68 Jamagin K, Alvarez O, Shresta S, Webb DR. Animal models for SARS-cov2/covid19 research-A commentary. *Biochemical Pharmacology*. 2021;188:114543, doi:10.1016/j.bcp.2021.114543.
- 69 Casel MA, Rollon RG, Choi YK. Experimental animal models of coronavirus infections: Strengths and limitations. *Immune Network*. 2021;21(2):e12, doi:10.4110/in.2021.21.e12.

REFERENCES

- 1 Tregoning JS, Schwarze Jürgen. Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and Immunology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(1):74–98, doi:10.1128/cmr.00032-09.
- 2 Seo YB, Song JY, Choi MJ, Kim IS, Yang TU, Hong K-W, Cheong HJ, Kim WJ. Etiology and clinical outcomes of acute respiratory virus infection in

- hospitalized adults. *Infection & Chemotherapy*. 2014;46(2):67, doi:10.3947/ic.2014.46.2.67.
- 3 Kjaergaard J, Anastasaki M, Stubbe Østergaard M, Isaeva E, Akylbekov A, Nguyen NQ, Reventlow S, Lionis C, Sooronbaev T, Pham LA, Nantanda R, Stout JW, Poulsen A. Diagnosis and treatment of acute respiratory illness in children under five in primary care in low-, middle-, and high-income countries: A Descriptive Fresh Air Study. *PLOS ONE*. 2019;14(11):e0221389, doi:10.1371/journal.pone.0221389.
- 4 Halaji M, Hashempour T, Moayed J, Pouladfar GR, Khansarinejad B, Khashei R, Moattari A, Musavi Z, Ghassabi F, Pirbonyeh N. Viral etiology of acute respiratory infections in children in southern Iran. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2019;52:e20180249, doi:10.1590/0037-8682-0249-2018.
- 5 Wang H, Zheng Y, Deng J, Wang W, Liu P, Yang F, Jiang H. Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Virology Journal*. 2016;13(1), doi:10.1186/s12985-016-0493-7.
- 6 Lu Y, Wang S, Zhang L, Xu C, Bian C, Wang Z, Ma Y, Wang K, Ma L, Meng C, Ni C, Tong J, Li G, Han J. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infections in Jinan, China. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013:1–8, doi:10.1155/2013/210490.
- 7 Nicholson EG, Munoz FM. A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(8):1268–81, doi:10.1016/j.clinthera.2018.06.014.
- 8 Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1327, doi:10.3389/fmicb.2019.01327.
- 9 Asha K, Kumar P, Sanicas M, Meseko C, Khanna M, Kumar B. Advancements in nucleic acid based therapeutics against respiratory viral infections. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;8(1):6, doi:10.3390/jcm8010006.
- 10 Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Seminars in Immunology*. 2019;43:101300, doi:10.1016/j.smim.2019.101300.
- 11 Yuen C-K, Lam J-Y, Wong W-M, Mak L-F, Wang X, Chu H, Cai J-P, Jin D-Y, To KK-W, Chan JF-W, Yuen K-Y, Kok K-H. SARS-COV-2 NSP13, NSP14, NSP15 and ORF6 function as potent interferon antagonists. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1418–1428, doi:10.1080/22221751.2020.1780953.
- 12 Rathnasinghe R, Salvatore M, Zheng H, Jangra S, Kehrer T, Mena I, Schotsaert M, Muster T, Palese P, García-Sastre A. Interferon mediated prophylactic protection against respiratory viruses conferred by a prototype live attenuated influenza virus vaccine lacking non-structural protein 1. *Scientific Reports*. 2021;11(1):22164, doi:10.1038/s41598-021-01780-8.
- 13 Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(4):231–242, doi:10.1038/nri3806.
- 14 Smith PO, Jin P, Rahman KM. Strategies for drug repurposing against Coronavirus Targets. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2021;3:100072, doi:10.1016/j.crp.2021.100072.
- 15 Hadjadji J, Yatim N, Barnabel L, Corneau A, Boussier J, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwebel T-A, Smith N, Merklings SH, Treluyer J-M, Verer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020, doi:10.1101/2020.04.19.20068015.
- 16 Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced host response to SARS-COV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9, doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
- 17 Owji H, Negahdaripour M, Hajigharamani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *International Immunopharmacology*. 2020;88:106924, doi:10.1016/j.intimp.2020.106924.
- 18 Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host & Microbe*. 2020;27(6):870–878, doi:10.1016/j.chom.2020.05.008.
- 19 Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P, Qiu F, Wang X, Zou X, Wan D, Qian X, Wang S, Guo Y, Yu H, Cui M, Tong G, Xu Y, Zheng Z, Lu Y, Hong P. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host & Microbe*. 2020;28(3):455-464.e2, doi:10.1016/j.chom.2020.07.005.
- 20 Lokugamage KG, Hage A, de Vries M, Valero-Jimenez AM, Schindewolf C, Dittmann M, Rajsbaum R, Menachery VD. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-COV-2 from SARS-COV. *Journal of Virology*. 2020;94(23), doi:10.1128/jvi.01410-20.
- 21 Kim Y-M, Shin E-C. Type I and III interferon responses in SARS-COV-2 infection. *Experimental & Molecular Medicine*. 2021;53(5):750–760, doi:10.1038/s12276-021-00592-0.
- 22 Lin F-C, Young HA. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2014;25(4):369–376, doi:10.1016/j.cytogfr.2014.07.015.
- 23 Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-COV-infected mice. *Cell Host & Microbe*. 2016;19(2):181–193, doi:10.1016/j.chom.2016.01.007.
- 24 Andrews ER, Fleming RW, Grisar JM, Kihm JC, Wenstrup DL, Mayer GD. Bis basic-substituted polycyclic aromatic compounds. new class of antiviral agents. 2. tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorene, and fluorene. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1974;17(8):882–886, doi:10.1021/jm00254a020.
- 25 Chen L, Wang F. Development of sustained-release matrix tablets of BKP-01-041 (tilorone derivative) containing Hypromellose. *Die Pharmazie*. 2013;68(10):796–799.
- 26 Erman ES, Osidak LV, Sukhovetskaya VF, Drinevskii VP. Efficiency of interferon inductor Anaferon (pediatric formulation) in prophylaxis of acute respiratory infections in sickly children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(2):270–274, doi:10.1007/s10517-009-0705-x.
- 27 Botkina AS, Tabolina VA. Induktor interferona v lechenii respiratornykh virusnykh infektsii u detei [Interferon inducers in the treatment of respiratory viral infections in children]. *Praktika pediatria [Pediatric practice]*. 2019;(1):3-6. [in Russian]
- 28 Peck KM, Burch CL, Heise MT, Baric RS. Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: Biochemical mechanisms and evolutionary perspectives. *Annual Review of Virology*. 2015;2(1):95–117, doi:10.1146/annurev-virology-100114-055029.
- 29 Cui J, Eden J-S, Holmes EC, Wang L-F. Adaptive evolution of bat dipeptidyl peptidase 4 (DPP4): Implications for the origin and emergence of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology Journal*. 2013;10(1):304, doi:10.1186/1743-422x-10-304.
- 30 Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) origin and Animal Reservoir. *Virology Journal*. 2016;13(1), doi:10.1186/s12985-016-0544-0.
- 31 Park MS, Kim Ji, Bae J-Y, Park M-S. Animal models for the risk assessment of viral pandemic potential. *Laboratory Animal Research*. 2020;36(1), doi:10.1186/s42826-020-00040-6.
- 32 Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*. 1933;222(5732):66–68, doi:10.1016/S0140-6736(00)78541-2.
- 33 Jia N, Barclay WS, Roberts K, Yen H-L, Chan RWW, Lam AKY, Air G, Peiris JS, Dell A, Nicholls JM, Haslam SM. Glycomic characterization of respiratory tract tissues of ferrets. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(41):28489–28504, doi:10.1074/jbc.M114.588541.
- 34 Francis T. Transmission of influenza by a filterable virus. *Science*. 1934;80(2081):457–459, doi:10.1126/science.80.2081.457-a.
- 35 Francis T, Magill TP. Immunological studies with the virus of influenza. *Journal of Experimental Medicine*. 1935;62(4):505–516, doi:10.1084/jem.62.4.505.
- 36 Baker D.G. In: *Natural pathogens of laboratory animals their effects on research*. D. C., Washington: ASM Press; 2003. P. 408.
- 37 Renegar K. Influenza virus infections and immunity: a review of human and animal models. *Laboratory Animal Science*. 1992;42(3):222–232.
- 38 Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: From SARS to Mers Coronavirus. *Virology*. 2015;479:247–258, doi:10.1016/j.virol.2015.02.030.
- 39 Yuan L, Tang Q, Cheng T, Xia N. Animal models for emerging coronavirus: Progress and new insights. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):949–961, doi:10.1080/22221751.2020.1764871.
- 40 Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, Liu R, He X, Shuai L, Sun Z, Zhao Y, Liu P, Liang L, Cui P, Wang J, Zhang X, Guan Y, Tan W, Wu G,

- Chen H, Bu Z. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science*. 2020;368(6494):1016–1020, doi:10.1126/science.abb7015.
- 41 Miao J, Chard LS, Wang Z, Wang Y. Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2329, doi:10.3389/fimmu.2019.02329.
- 42 Chan JF-W, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK-M, Chan CC-S, Lee AC-Y, Chan W-M, Fan Z, Tsoi H-W, Wen L, Liang R, Cao J, Chen Y, Tang K, Luo C, Cai J-P, Kok K-H, Chu H, Chan K-H, Sridhar S, Chen Z, Chen H, To KK-W, Yuen K-Y. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:2428–2446, doi:10.1093/cid/ciaa325.
- 43 Nagornykh AM, Tiumentsev AI, Tiumentseva MA, Akimkin VG. SARS, snova SARS i MERS. Obzor zhivotnykh modelei respiratornykh sindromov cheloveka, vyzvyaemykh koronavirusnymi infektsiyami [SARS, again SARS and MERS. Review of animal models of human respiratory syndromes caused by coronavirus infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2020;97(5):431–444, doi:10.36233/0372-9311-2020-97-5-6. [in Russian]
- 44 Roberts A, Vogel L, Guamer J, Hayes N, Murphy B, Zaki S, Subbarao K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of Golden Syrian hamsters. *Journal of Virology*. 2005;79(1):503–511, doi:10.1128/JVI.79.1.503-511.2005.
- 45 Sharun K, Tiwari R, Patel SK, Karthik K, Iqbal Yatoo M, Malik YS, Singh KP, Panwar PK, Harapan H, Singh RK, Dhama K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in domestic animals and wildlife: Advances and prospects in the development of animal models for vaccine and therapeutic research. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;16(12):3043–3054, doi:10.1080/21645515.2020.1807802.
- 46 Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujje M, Takahashi K, Ito M, Yamada S, Fan S, Chiba S, Kuroda M, Guan L, Takada K, Ambrust R, Balogh A, Furusawa Y, Okuda M, Ueki H, Yasuhara A, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJ, Kiso M, Yamayoshi S, Kinoshita N, Ohmagari N, Hattori S-I, Takeda M, Mitsuya H, Krammer F, Suzuki T, Kawaoka Y. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(28):16587–16595, doi:10.1073/pnas.2009799117.
- 47 McAuliffe J, Vogel L, Roberts A, Fahle G, Fischer S, Shieh W-J, Butler E, Zaki S, St. Claire M, Murphy B, Subbarao K. Replication of SARS coronavirus administered into the respiratory tract of African Green, Rhesus and Cynomolgus Monkeys. *Virology*. 2004;330(1):8–15, doi:10.1016/j.virol.2004.09.030.
- 48 de Wit E, Rasmussen AL, Falzarano D, Bushmaker T, Feldmann F, Brining DL, Fischer ER, Martellaro K, Okumura A, Chang J, Scott D, Benecke AG, Katze MG, Feldmann H, Munster VJ. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(41):16598–16603, doi:10.1073/pnas.1310744110.
- 49 Lu S, Zhao Y, Yu W, Yang Y, Gao J, Wang J, Kuang D, Yang M, Yang J, Ma C, Xu J, Qian X, Li H, Zhao S, Li J, Wang H, Long H, Zhou J, Luo F, Ding K, Wu D, Zhang Y, Dong Y, Liu Y, Zheng Y, Lin X, Jiao L, Zheng H, Dai Q, Sun Q, Hu Y, Ke C, Liu H, Peng X. Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for covid-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1), doi:10.1038/s41392-020-00269-6.
- 50 Bouvier NM, Lowen AC. Animal models for influenza virus pathogenesis and transmission. *Viruses*. 2010;2(8):1530–1563, doi:10.3390/v20801530.
- 51 Moncla LH, Ross TM, Dinis JM, Weinfurter JT, Mortimer TD, Schultz-Darken N, Brunner K, Capuano SV, Boettcher C, Post J, Johnson M, Bloom CE, Weiler AM, Friedrich TC. A novel nonhuman primate model for influenza transmission. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78750, doi:10.1371/journal.pone.0078750.
- 52 Gabor KA, Goody MF, Mowel WK, Breitbach ME, Gratacap RL, Witten PE, Kim CH. Influenza A virus infection in zebrafish recapitulates mammalian infection and sensitivity to anti-influenza drug treatment. *Disease Models & Mechanisms*. 2014;7(11):1227–1237, doi:10.1242/dmm.014746.
- 53 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- 54 Li W, Greenough TC, Moore MJ, Vasilieva N, Somasundaran M, Sullivan JL, Farzan M, Choe H. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of Virology*. 2004;78(20):11429–11433, doi:10.1128/JVI.78.20.11429-11433.2004.
- 55 Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, Wei Q, Yu P, Xu Y, Qi F, Qu Y, Li F, Lv Q, Wang W, Xue J, Gong S, Liu M, Wang G, Wang S, Song Z, Zhao L, Liu P, Zhao L, Ye F, Wang H, Zhou W, Zhu N, Zhen W, Yu H, Zhang X, Guo L, Chen L, Wang C, Wang Y, Wang X, Xiao Y, Sun Q, Liu H, Zhu F, Ma C, Yan L, Yang M, Han J, Xu W, Tan W, Peng X, Jin Q, Wu G, Qin C. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in HACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020;583(7818):830–833, doi:10.1038/s41586-020-2312-y.
- 56 Sun S-H, Chen Q, Gu H-J, Yang G, Wang Y-X, Huang X-Y, Liu S-S, Zhang N-N, Li X-F, Xiong R, Guo Y, Deng Y-Q, Huang W-J, Liu Q, Liu Q-M, Shen Y-L, Zhou Y, Yang X, Zhao T-Y, Fan C-F, Zhou Y-S, Qin C-F, Wang Y-C. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host & Microbe*. 2020;28(1):124–133.e4, doi:10.1016/j.chom.2020.05.020.
- 57 Sun J, Zhuang Z, Zheng J, Li K, Wong RL-Y, Liu D, Huang J, He J, Zhu A, Zhao J, Li X, Xi Y, Chen R, Alshukairi AN, Chen Z, Zhang Z, Chen C, Huang X, Li F, Lai X, Chen D, Wen L, Zhuo J, Zhang Y, Wang Y, Huang S, Dai J, Shi Y, Zheng K, Leidinger MR, Chen J, Li Y, Zhong N, Meyerholz DK, McCray PB, Perlman S, Zhao J. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment. *Cell*. 2020;182(3):734–743.e5, doi:10.1016/j.cell.2020.06.010.
- 58 Golden JW, Cline CR, Zeng X, Garrison AR, Carey BD, Mucker EM, White LE, Shamblin JD, Brocato RL, Liu J, Babka AM, Rauch HB, Smith JM, Hollidge BS, Fitzpatrick C, Badger CV, Hooper JW. Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice infected with SARS-CoV-2 develop severe and fatal respiratory disease. *JCI Insight*. 2020;5(19):e142032, doi:10.1172/jci.insight.142032.
- 59 Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shan C, Zhou Y-W, Shen X-R, Li Q, Zhang L, Zhu Y, Si H-R, Wang Q, Min J, Wang X, Zhang W, Li B, Zhang H-J, Baric RS, Zhou P, Yang X-L, Shi Z-L. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell*. 2020;182(1):50–58. e8, doi:10.1016/j.cell.2020.05.027.
- 60 Deeva EG, Rusinov VL, Charushin VN, Chupakhin ON, Kiselev OI. Protivovirusnyi preparat Triazavirin: ot skrininga do klinicheskoi aprobatsii [Antiviral drug Triazavirin: from screening to clinical testing]. *Razrabotka i registratsia lekarstvennykh sredstv* [Development and registration of medicines]. 2014;7(2):144–151. [in Russian]
- 61 Falynskova IN, Leneva IA, Makarova OV, Makhmudova NR, Glubokova EA, Kartashova NP, Mkhitarov VA, Dzhaliilova DSh. Otsenka effektivnosti kombinatsii riamilovira i oseltamivira na modeli eksperimentalnoi grippoznoi infektsii myshei [Evaluation of the effectiveness of a combination of riamilovir and oseltamivir in a model of experimental influenza infection in mice]. *Antibiotiki i Khimioterapiia*. [Antibiotics and Chemotherapy]. 2017;62(11-12):21-28. [in Russian]
- 62 Odnovorov AI, Grebennikova TV, Pleteneva TV. Spetsificheskaiia terapiia grippa: sovremennoe sostoianie i perspektivy (obzor) [Specific Influenza Therapy: State of the Art and Prospects (Review)]. *Razrabotka i registratsia lekarstvennykh sredstv*. [Development and registration of medicines]. 2020;9(1):83-91, doi:10.33380/2305-2066-2020-9-1-83-91. [in Russian]
- 63 Rodriguez L, Nogales A, Martinez-Sobrido L. Influenza A virus studies in a mouse model of infection. *Journal of Visualized Experiments*. 2017;(127):55898, doi:10.3791/55898.
- 64 Petrova NV, Ganina KK, Tarasov SA. Izuchenie chuvstvitel'nosti laboratornykh zhivotnykh k virusu SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) [Study of the sensitivity of laboratory animals to the SARS-CoV-2 virus (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus)]. *Voprosy virusologii*. [Questions of virology]. 2021;66(2):103-111, doi:10.36233/0507-4088-47. [in Russian]
- 65 Maidji E, Kosikova G, Joshi P, Stoddart CA. Impaired surfactant production by alveolar epithelial cells in a scid-hu lung mouse model of congenital human cytomegalovirus infection. *Journal of Virology*. 2012;86(23):12795–12805, doi:10.1128/JVI.01054-12.
- 66 Wang W, Pan D, Fu W, Cai L, Ye J, Liu J, Liu C, Huang X, Lin Y, Xia N, Cheng T, Zhu H. A SCID mouse-human lung xenograft model of varicella-zoster virus infection. *Antiviral Research*. 2017;146:45–53, doi:10.1016/j.antiviral.2017.08.012.
- 67 Wahl A, De C, Abad Fernandez M, Lenarcic EM, Xu Y, Cockrell AS, Cleary RA, Johnson CE, Schramm NJ, Rank LM, Newsome IG, Vincent HA, Sanders W, Aguilera-Sandoval CR, Boone A, Hildebrand WH, Dayton PA, Baric RS, Pickles RJ, Braunstein M, Moorman NJ, Goonetilleke N, Victor Garcia J. Precision

Mouse models with expanded tropism for human pathogens. *Nature Biotechnology*. 2019;37(10):1163–1173, doi:10.1038/s41587-019-0225-9.
 68 Jamagin K, Alvarez O, Shrestha S, Webb DR. Animal models for SARS-cov2/covid19 research-A commentary. *Biochemical Pharmacology*. 2021;188:114543, doi:10.1016/j.bcp.2021.114543.
 69 Casel MA, Rollon RG, Choi YK. Experimental animal models of coronavirus infections: Strengths and limitations. *Immune Network*. 2021;21(2):e12, doi:10.4110/in.2021.21.e12.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Information about the authors

Шульгау Зарина Токтамысовна, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии в РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: shulgau@biocenter.kz, г. Нур-Султан, Казахстан, +7 7172 707 542.

ORCID 0000-0001-8148-0816

Шустов Александр Вячеславович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетической инженерии в РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: shustov@biocenter.kz, г. Нур-Султан, Казахстан, +7 7172 707 523.

ORCID 0000-0001-9880-9382

Кеер Виктория Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории генетической инженерии в РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: keer@biocenter.kz, г. Нур-Султан, Казахстан, +7 7172 707 523.

ORCID 0000-0001-8885-2387

Даутов Әділет Ерланұлы, магистр биологических наук младший научный сотрудник лаборатории токсикологии и фармакологии в РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: adilet.dautov@alumni.nu.edu.kz, г. Нур-Султан, Казахстан, +7 7172 707 542.

ORCID 0000-0002-5653-4867

Гуляев Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант лаборатории токсикологии и фармакологии в РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: akin@mail.ru, г. Нур-Султан, Казахстан, +7 7172 707 542.

ORCID 0000-0001-5098-4675

Information about the authors

Shulgau Zarina Toktamysovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the RSE on the REM "National Center for Biotechnology". Contact information: shulgau@biocenter.kz, Nur-Sultan, Kazakhstan, +7 7172 707 542.

ORCID 0000-0001-8148-0816

Shustov Alexander Vyacheslavovich, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Genetic Engineering at the RSE on the REM "National Center for Biotechnology". Contact information: shustov@biocenter.kz, Nur-Sultan, Kazakhstan, +7 7172 707 523.

ORCID 0000-0001-9880-9382

Keyer Viktoriya Vladimirovna, Junior Researcher of the Laboratory of Genetic Engineering at the RSE on the REM "National Center for Biotechnology". Contact information: keer@biocenter.kz, Nur-Sultan, Kazakhstan, +7 7172 707 523.

ORCID 0000-0001-8885-2387

Dautov Adilet Yerlanuly, Master of Biological Sciences, Junior Researcher of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the RSE on the REM "National Center for Biotechnology". Contact information: adilet.dautov@alumni.nu.edu.kz, Nur-Sultan, Kazakhstan, +7 7172 707 542.

ORCID 0000-0002-5653-4867

Gulyayev Alexander Yevgeniyevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Consultant of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the RSE on the REM "National Center for Biotechnology". Contact information: akin@mail.ru, Nur-Sultan, Kazakhstan, +7 7172 707 542.

ORCID 0000-0001-5098-4675