Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор)

Кобылянский В.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», 115682, Москва, Российская Федерация

В статье проанализирована проблема патогенеза COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), эпидемия которой началась с конца 2019 г. – начала 2020 г., с позиции бронхолегочной системы, с которой связан основной путь проникновения вируса данного инфекционного заболевания (SARS-CoV-1) с развитием тяжелой пневмонии, нередко с летальным исходом. И если изучение и результаты исследования этой проблемы в определенной мере освещены в литературе, то они касались главным образом респираторных регионов дыхательных путей (ДП), учитывая, что в основном с ними связаны осложнения, ведущие к летальному исходу. Вместе с тем исследования проводящих ДП отражены в единичных зарубежных работах, хотя имеются данные, предполагающие их немалый вклад в патогенез COVID-19. В отечественной литературе подобной направленности исследования отражения не получили.

Цель работы – определение роли эпителия респираторного тракта проводящих и респираторных отделов бронхолегочной системы в патогенезе COVID-19.

Методологически анализ проведен путем системного подхода на материале различных баз данных медико-биологической и биомедицинской научной информации, включая Index Medicus, PubMed, EMBASE, Cochrane и др., главным образом за 2020 г.

Результаты. Дан анализ механизмов воздействия на морфофункциональное состояние слизистой оболочки ДП коронавирусной инфекции в зависимости от их отделов, включая проводящие и респираторные. Отражены методы и подходы к исследованию подобного влияния. Показана возможная роль нарушений морфофункционального состояния и защитных механизмов легких, приведены гипотезы и парадигмы о патогенезе коронавирусной инфекции.

Результаты анализа свидетельствуют, что имеется целый комплекс морфофункциональных нарушений, обуславливающий развитие данной патологии, ее вирулентность. Установлена принципиальная роль эпителия респираторного тракта и отражен многоклеточный рецепторный тропизм в патогенезе COVID-19.

В заключение указывается на существенную роль эпителиальных клеток не только респираторных, но и проводящих отделов ДП, преимущественно реснитчатых, которые участвуют в патогенезе COVID-19 не только с позиции функциональных рецепторов, но и в плане нарушений наиболее раннего ведущего защитного механизма – мукоцилиарного клиренса, существенно усугубляющих порочный круг патогенеза данной патологии.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 69–77. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
Статья поступила в редакцию 09.12.2020. Принята в печать 31.03.2021.

Ключевые слова:

морфология, мукоцилиарный и альвеолярный клиренс, механизмы патогенеза COVID-19

Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review)

Kobylyansky V.I.

Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, 115682, Moscow, Russian Federation

The article reflects the analysis of the state of the problem concerning the pathogenesis of COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), the epidemic of which began from the end of 2019 to the beginning of 2020, from the position of the bronchopulmonary system, which is associated with the main route of penetration of the virus of this infectious disease (SARS-CoV-1) with the development of severe pneumonia, often fatal. And if the study and results of the study of this problem are to a certain extent highlighted in the literature, then they concerned mainly the respiratory regions of the respiratory tract (RT), given that mainly complications leading to death are associated with them. At the same time, studies on conducting RT are reflected in a few foreign works, although there are data suggesting their not small contribution to the pathogenesis of COVID-19. In the domestic literature, studies of this kind have not been reflected.

The aim of the work is to analyze, reflect and assess the role of possible morphological and functional regional changes in the mucous membrane of the RT in the pathogenesis of COVID-19.

Methodologically, the analysis was carried out using a systematic approach based on the material of various databases of biomedical and biomedical scientific information, including such as Index Medicus, PubMed, EMBASE, Cochrane, and others for the period, mainly 2020.

Results. An analysis of the mechanisms of influence on the morphofunctional state of the mucous membrane of the RT of coronavirus infection is given, depending on their departments, including conductive and respiratory. Methods and approaches to the study of such influence are reflected. The possible role of disturbances in the morphofunctional state and defense mechanisms of the lungs is shown, hypotheses and paradigms regarding the pathogenesis of coronavirus infection are presented.

The results of the analysis indicate that there is a whole complex of morphological and functional disorders that determine the development of this pathology, its virulence. The fundamental role of the epithelium of the respiratory tract has been established and multicellular receptor tropism in the pathogenesis of COVID-19 is reflected.

In conclusion, it is pointed out that the essential role of epithelial cells not only of the respiratory, but also of the conductive parts of the LTP, mainly ciliates, which are involved in the pathogenesis of COVID-19 not only from the position of functional receptors, but also in terms of violations of the earliest leading protective mechanism – mucociliary clearance aggravating the “vicious circle of pathogenesis” of this pathology.

Funding. The work was done without sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflicts of interest.

For citation: Kobylyansky V.I. Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (2): 69–77. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77> (in Russian)

Received 09.12.2020. **Accepted** 31.03.2021.

Keywords:

morphology, mucociliary and alveolar clearance, mechanisms of COVID-19 pathogenesis

Дыхательные пути (ДП) человека инфицируются вирусами, в том числе из семейства коронавирусов (HCoV), представленных 43 видами РНК-содержащих вирусов, объединенных в подсемейства. Известны 7 вирусов, заражающих человека, из них классические коронавирусы человека (известные до конца 2019 г.) – это HCoV (открыт в 1960 г.), HCoV-NL63 (2004), HCoV-43 (1967), HCoV-NKU1 (2005). Они ответственны за острые респираторные вирусные инфекции в 15–20% случаев и обычно вызывают относительно легкие симптомы простуды [1, 2]. Есть мнение, что часть из них приобрела патогенность в отношении человека в течение последних нескольких веков и, вероятно, это было связано с развитием пандемии [3]. При этом иммунитет после перенесенной коронавирусной

инфекции, как правило, непродолжителен и не защищает от реинфицирования. Клиническая картина при инфицировании этими вирусами колеблется от легкой до выраженной и может осложняться пневмониями нередко тяжелого течения, вплоть до смертельного исхода у относительно молодых больных [4, 5]. В начале 2002-х гг. было обращено пристальное внимание на возможность тяжелого течения коронавирусной инфекции, часто приводящего к тяжелой пневмонии с летальным исходом, что было названо коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus – SARS-CoV). И уже в этот период начались интенсивные изучение и разработка диагностики и лечения данной патологии [6].

В 2015 г. в Южной Корее произошла вспышка так называемого ближневосточного респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (Middle East respiratory syndrome, related coronavirus, MERS-CoV), случаи заболевания которым зарегистрированы в 23 странах, включая Саудовскую Аравию, Йемен, ОАЭ, а также Францию, Германию, Италию, Грецию, Тунис, Египет, Малайзию, Таиланд и др. В последующем каждый год продолжали выявлять случаи заболевания, вызванные MERS-CoV, от единичных случаев до десятков. В мире всего зарегистрировано от 2494 до 2506 случаев заболеваний, вызванных MERS-CoV, умерли от 862 до 912 человек [7].

По своей сути и тропности к рецепторному аппарату эпителия ДП к SARS-CoV близок современный коронавирус, названный SARS-CoV-2 (COVID-19). С него началась вспышка необычно тяжелой пневмонии с высокой частотой летального исхода, зарегистрированная в Ухане (Китай) в конце декабря 2019 г. В дальнейшем эта вспышка переросла в пандемию. Однако морфопатогенез данной патологии изучен и отражен в литературе недостаточно. При этом исследования и освещение данной проблемы сконцентрированы в основном на респираторных отделах ДП, касающихся альвеолярного эпителия и драматических событий, определяющих клиническую картину и тяжесть течения заболевания. Что же касается проводящих отделов ДП, с которыми изначально происходит взаимодействие вируса, то их исследования при новой коронавирусной инфекции отражены лишь в единичных зарубежных работах. В отечественной литературе такого рода исследования, касающиеся эпителия респираторного тракта как центральных, так и периферических его регионов, почти не приведены, хотя в мире существуют экспериментальные модели для изучения данной патологии в условиях *in vitro*, оптимальные и широко используемые вирусологами [8].

Цель работы – определение роли эпителия респираторного тракта проводящих и респираторных отделов бронхолегочной системы в патогенезе COVID-19.

Методологией реализации цели стал подробный анализ, проведенный на основании использования различных баз данных научной литературы, включая Index Medicus, PubMed, EMBASE, Cochrane и др. При этом около $\frac{1}{3}$ источников литературы, использованных в настоящей работе, приходится на 2020 г.

Морфофункциональные особенности слизистой оболочки респираторного тракта проводящих и респираторных отделов дыхательных путей, их функциональная взаимосвязь

Известно, что слизистая оболочка проводящих ДП в упрощенном виде представлена псевдомногоядерным эпителием, первостепенно значимые клетки которого – высококодифференцированные реснитчатые (цилиарные), бокаловидные (основные продуценты слизи или мукуса) и наименее дифференцированные – базальные (материал для производства предыдущих клеток) [9]. Благодаря взаимодействию ресничек и слизи, составляющих основные звенья так называемой мукоцилиарной системы (МЦС), происходит мукоцилиарный

транспорт слизи под воздействием ресничек и элиминация из ДП эндогенных и ингалируемых экзогенных патогенов, включая вирусы и бактерии [10]. Таким образом осуществляется мукоцилиарное очищение, или мукоцилиарный клиренс (МЦК) легких, вносящий главенствующий вклад в клиренс легких. Немаловажную роль в клиренсе легких играют и другие механизмы защиты, связанные с гуморальными и клеточными механизмами местной защиты легких [10]. Последние играют роль преимущественно в респираторных отделах ДП, альвеолах. Альвеолы имеют форму пузырьков, открывающихся в просвет респираторных бронхиол и выстланных плоским, состоящим главным образом из пневмоцитов I, участвующих в газообмене, и пневмоцитов II, вырабатывающих сурфактант и выполняющих другие важные функции (регуляция водно-электролитного транспорта, синтез и секреция интерферона и лизоцима, участие в обмене ксенобиотиков и обезвреживании окислителей и пр.). Третьим с рассматриваемых позиций типом клеток в альвеолах являются альвеолярные макрофаги (АМ). Это фагоциты, они играют решающую роль в гомеостазе, определении патогенности микроорганизмов и защите от них хозяина, в remodelировании тканей и др. [11].

Функции защитных механизмов тесно связаны между собой независимо от преимущественной принадлежности того или иного механизма какому-либо региону. Например, функция АМ, в значительной мере способствующая альвеолярному клиренсу, реализуется непосредственно во многом за счет функции МЦС. При этом установлено, что АМ, участвуя в фагоцитозе, функционируют главным образом в периферических отделах ДП, попадая в просвет альвеол в фазу клиренса, которую некоторые исследователи называют «клеточной элиминацией» [12]. При этом путь транспорта фагоцитированных частиц и их элиминация могут проходить как по лимфатической системе, пассивно, так и в значительном объеме из альвеол в более проксимальные отделы ДП и в окружающую среду благодаря МЦК. Эта связь заслуживает быть отмеченной, так как она обеспечивает и существенно снижает вероятность стойкой задержки высокодисперсных частиц, в частности вирусов, в респираторных отделах легких [13]. Наряду с этим необходимо учитывать, что при снижении МЦС компенсаторно повышается абсорбционный клиренс, увеличивающий элиминацию слизи, но вместе с ней и патогенного материала, способного таким образом напрямую оказывать свое воздействие. Естественно, что нарушение одного из защитных механизмов, и прежде всего МЦК, учитывая его наиболее значительный вклад в клиренс органов дыхания, ведет к напряжению других [14]. При снижении МЦК интенсифицируются гуморальное и клеточное звенья местной защиты легких, которые, компенсируя в данном случае мукоцилиарную недостаточность, во многом реализуются также благодаря МЦС напрямую или опосредованно. Очевидно, выраженная и/или длительная мукоцилиарная недостаточность обуславливает напряжение этих местных защитных механизмов легких, которое при определенных обстоятельствах и/или при генетических дефектах, связанных с этими защитными механизмами, может приводить к их декомпенсации и развитию патологического процесса.

Методы и подходы к изучению патогенеза коронавирусной инфекции

По данным зарубежных исследователей, занимающихся данной проблемой, в качестве такой модели используют культуру органотипических, хорошо дифференцированных эпителиальных клеток ДП человека (ЭДП). Они представляют собой трехмерную среду, в отличие от обычной лабораторной, и обладают преимуществами в поддержании репликации SARS-CoV-2 по сравнению со стандартными immortalized клетками (Vero E6 или Uuh7) [13]. Такая система культивирования ЭДП представляет собой *in vitro* модель ЭДП человека, физически и биохимически она наиболее сходна с живыми тканями, но имеет некоторые технические сложности в обслуживании, например нуждается в диффузии. При этом она состоит из реснитчатых, нереснитчатых, секретирующих муцин и базальных эпителиальных клеток [15]. С целью лучшего понимания механизма патогенеза SARS-CoV-2 с помощью данного подхода сравнивали характеристики репликации, клеточного тропизма и морфогенеза его и HCoV-NL63 в клетках ДП, экспрессирующих, как было установлено, один общий рецептор, к которому они тропны, – человеческий ангиотензин-1-конвертирующий фермент 2 (Angiotensin-converting enzyme – ACE2) [16, 17].

Инфекция SARS является оптимальной моделью по разным причинам, к которым можно отнести следующие. Она вызывает патологический процесс, идентичный COVID-19, эффективно реплицируется *in vitro*, позволяет создать молекулярный клон для изучения репликации и патогенеза, выявления генетических детерминант, позволяющих напрямую манипулировать вирусным геномом и управлять патогенезом и вирулентностью. Кроме того, она может апробироваться на животных путем разных подходов [18–20].

Для оценки инфекционной *in vitro* модели реснитчатого ЭДП, полученного из носовых и трахеобронхиальных областей ДП, был создан рекомбинантный SARS-CoV путем делеции открытой рамки считывания 7a/7b флуоресцентного белка, в результате чего SARS-CoV реплицировался до титров, аналогичных титрам вирусов дикого типа в клеточных линиях [21]. Для подтверждения роли того или иного рецептора использовали антитела с применением соответствующей антисыворотки с целью блокирования взаимодействия определенного вируса с исследуемым рецептором, что позволяло вычленивать роль последнего. Например, для подтверждения роли ACE2 в тропности SARS-CoV к цилиарному ЭДП были использованы антитела с применением антисыворотки против ACE2, что блокировало взаимодействие SARS-CoV с функциональным рецептором ACE2 [22].

Целесообразно широкое применение цитогенетических методов исследования, в частности флуоресцентной гибридизации *in situ*, или метод FISH (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) для детекции и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*. В отличие от стандартной микроскопии, они, помимо только мощного увеличения, обеспечивают цифровую обработку изображений и дают возможность исследования клеток на молеку-

лярном уровне, предполагая окрашивание образцов прямым и непрямой методом мечения с последующим анализом излучения.

Влияние коронавирусной инфекции на морфофункциональное состояние эпителия респираторного тракта на разных его уровнях

Известно, что клетки эпителия проводящих ДП являются первичными мишенями респираторных вирусов (в частности, вируса гриппа А), что играет ключевую роль в патогенезе вирусной инфекции, являющейся частым триггером обострений таких бронхолегочных заболеваний, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких [23]. При этом эпителий проводящих ДП, с одной стороны, играет важную роль в защите хозяина от инфекции. И в этом случае одним из ведущих защитных механизмов легких является функция МЦС, способствующая элиминации патогенов из дыхательных путей, а также гуморальные и клеточные механизмы местной защиты легких. В совокупности и взаимодействии они составляют, согласно понятию «система», единую систему защиты легких от экзогенных и эндогенных патогенных агентов [24]. С другой стороны, взаимодействие вирусных агентов с внутриклеточными сигнальными путями клетки-хозяина могут приводить к гиперреактивности иммунологических механизмов, включая интерфероны, продукты цитокинов и хемокинов, влияющие на последующий индуцированный врожденный и специфический иммунный ответ. Этот эффект, называемый еще гипервоспалительным синдромом или «цитокиновым штормом», нередко приводит к летальной пневмонии и/или острому респираторному дистресс-синдрому [25]. Хотя это и способствует удалению патогенного материала из ДП, гиперсекреция провоспалительных медиаторов и избыточное привлечение воспалительных клеток могут усиливать ранее существовавшее под влиянием различных заболеваний воспаление ДП, приводя к иммунопатологии и ущербу для хозяина, существенно превышающему защитный и лечебный эффект. Именно такой сценарий патофизиологических событий и рассматривается при COVID-19, по мнению большинства ученых, занимающихся изучением данной патологии.

Установлено, что основным рецептором, ассоциированным с SARS-CoV, является ACE2 [26]. Именно он обуславливает многоклеточный рецепторный тропизм SARS-CoV к эпителию ДП, локализуясь в эпителиальных клетках верхних и нижних ДП [27, 28]. При этом, по данным одних исследователей, экспрессия рецептора ACE2 в качестве главного, функционального рецептора SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеет место преимущественно в реснитчатых клетках трахеобронхиального эпителия ДП человека [29–31]. При проведении электронной микроскопии (ЭМ) можно видеть, что реснитчатые клетки содержат на поверхности большое количество вирусных частиц, значительная часть из них некротизирована, а результирующий продукт этого выходит на поверхность эпителия. Вирусные частицы также обнаруживают в пневмоцитах I и II [32].

Наряду с этим, по результатам других исследователей, экспрессия ACE2 была обнаружена главным образом в альвеолярной области легких с вовлечением в патологический процесс преимущественно пневмоцитов II. Это подтверждено выявлением вирусных РНК и обнаружением вирусоподобных частиц с помощью ЭМ. При этом преобладающим патологическим процессом SARS-CoV является диффузное альвеолярное воспалительное повреждение на разных этапах его развития, а у пациентов, которые умерли от этого заболевания, имелись признаки организации экссудата в просветах альвеол и фиброза. Никаких гистологических признаков, специфичных для этого заболевания, не выявлено; этиологический диагноз зависит от вирусологических и ультраструктурных исследований [33]. Использование сканирующего электронно-микроскопического метода исследования имело существенное значение для выявления этиологического агента при атипичной пневмонии, обусловленной SARS. Этиологический агент с помощью тонкого электронно-микроскопического среза был первоначально идентифицирован как коронавирус при исследовании изолята вируса. Вирионы имели сферическую форму со средним диаметром 78 нм и состояли из спирального нуклеокапсида внутри оболочки с выступами на поверхности. Было показано, что заражение коронавирусом, ассоциированным с SARS, привело к появлению отчетливых ультраструктурных особенностей: двойных мембранных везикул, нуклеокапсидных включений и больших гранулярных областей цитоплазмы. Эти 3 структуры и частицы коронавируса оказались положительными в отношении вирусных белков и РНК с помощью ультраструктурного исследования и тестов гибридизации *in situ*. К тому же ультраструктурное исследование образца, полученного при бронхоальвеолярном лаваже от пациента с SARS, показало множество инфицированных коронавирусом клеток с характеристиками, аналогичными таковым в инфицированных культуральных клетках [34].

При этом важно отметить, что тропизм к тому же рецептору на мерцательных клетках имеют CoV-MERS и HCoV-NL63. Однако, в отличие от последних, SARS-CoV-2 обладает тропизмом и к бокаловидным клеткам, что предполагает возможность более значительного количества рецепторов для прикрепления COVID-19 (в дополнение к рецептору ACE2) [32, 35]. Наряду с более значительным количеством восприимчивых клеток и, соответственно, рецепторов при COVID-19 имеет место и более эффективная его репликация, что в совокупности обуславливает его более высокую передачу и патогенность, чем CoV-MERS и HCoV-NL63. Кроме того, секреторные клетки высвобождают везикулы с большим количеством вирусных частиц, диспергированных в цитоплазме, путем экзоцитоза, что обеспечивает высокий уровень их обнаружения в мокроте [36].

Примечателен тот факт, что клинические симптомы со стороны верхних ДП возникают у меньшинства пациентов с SARS, но, тем не менее, РНК SARS-CoV-2 можно обнаружить в носоглоточных аспиратах или мазках [37, 38]. Однако в тканях верхних дыхательных путей, таких как слизистая оболочка полости рта и носа, а также носоглотка, не было обнаружено экспрессии ACE2 на поверхности эпителиаль-

ных клеток. Это позволяет предположить, что данные ткани не являются первичным местом входа SARS-CoV, и вероятность выявления РНК SARS-CoV-2 существенно ниже. Очевидно, это можно объяснить наличием вторичной инфекции, к которой пациенты с пневмонией на фоне SARS-CoV-2 могут быть восприимчивы. Более того, РНК SARS-CoV, обнаруженная в носоглоточном аспирате в этом случае, может быть получена из инфицированных нижних ДП. Кроме того, с практических позиций необходимо учитывать, что мазок из носоглотки может вызывать у пациента дискомфорт и чихание или кашель рефлекторного характера. Это требует наличия у медицинских работников средств индивидуальной защиты высокого уровня. Использование отбора образцов мокроты устраняет необходимость в труднодоступных мазках, улучшает принятие процедуры пациентами и увеличивает шансы на самостоятельный сбор ими образцов, что уменьшит риск для медицинских работников. Результаты показывают, что отбор образцов только из верхних дыхательных путей, например с использованием мазков из носоглотки, может привести к пропущенному диагнозу COVID-19 и неточному предположению о клиренсе вируса SARS-CoV-2, который определяет продолжительность социальной изоляции и возвращение к работе. Однако при отсутствии мокроты мазок из носоглотки является альтернативой [39].

Возможная роль нарушений защитных механизмов легких в развитии коронавирусной инфекции: гипотезы и парадигмы

Расстройства функции МЦС под влиянием SARS-CoV-2, когда имеет место инфицирование обоих типов клеток, определяющих работу мукоцилиарного аппарата, вирусными компонентами, выделяемыми ими посредством экзоцитоза, проявляются различными нарушениями как со стороны ресничек (изменениями их паттерна работы и ее коэффициента полезного действия, повреждением самого реснитчатого эпителия, вплоть до его гибели и пр.), так и продукции бокаловидных клеток. Это, в свою очередь, не только нарушает элиминацию патогенного материала и МЦК, но и может приводить к напряжению других защитных механизмов, неразрывно связанных с МЦК, включая адсорбционный и альвеолярный клиренс. Таким образом, усугубляется порочный круг при COVID-19, что способствует более значительному проникновению вируса в респираторные отделы легких и развитию в них тяжелой пневмонии. Имеются данные, что функция АМ, в значительной степени определяющая альвеолярный клиренс, реализуется непосредственно за счет МЦС. При этом установлено, что АМ, участвуя в фагоцитозе, функционируют главным образом в периферических регионах респираторного тракта, попадая в просвет альвеол в фазу клиренса, которую некоторые исследователи называют «клеточной элиминацией» [12].

Путь транспорта фагоцитированных частиц и их элиминация могут проходить как по лимфатической системе, пассивно, так и в немалом объеме из альвеол в более проксимальные отделы ДП и окружающую среду благодаря

МЦК [40]. Связь клиренса легких и фагоцитоза подтверждается тем, что при стимуляции АМ или повышении их функционального резерва задержка в легких, например, кварцевой пыли уменьшается [41]. Другой направленности данные предполагают, что механизм распространения вируса SARS-CoV-2 в респираторные отделы легких в немалой степени определяется тем, что он инфицирует дендритные клетки (ДК) легких, которые и переносят вирус в альвеолярные области, что позволяет инфицировать пневмоциты II, к которым существует тропность данного вируса. Это предположение подкрепляется исследованиями, в которых ДК были инфицированы вирусом SARS-CoV [42].

Взаимодействие вирусных гликопротеинов с клеточными рецепторами необходимо для проникновения вируса. Специфическая для ДК межклеточная адгезия – неинтегрин (ДК-SING), лектин С-типа, экспрессируемый на ДК, – была первоначально обнаружена как фактор прикрепления для ВИЧ, который связывался с белком оболочки вируса и усиливал инфицирование [43–45]. Этот эффект имел место и относительно заражения другими вирусами, в частности SARS-CoV. При этом ДК-SING не действует как рецептор для SARS-CoV, но способствует передаче вируса чувствительным клеткам. Равномерный градиент экспрессии ACE2 в ДП обеспечивает основу для повторяющихся циклов амплификации вируса и его распространения по ним на всем протяжении, что в итоге приводит к тяжелому поражению пневмоцитов II и к пневмонии тяжелого течения [42].

Естественно, что генетические поломки и другие факторы, например «цитокиновый шторм», будут усугублять этот порочный круг. И если наряду с данной гипотезой учесть вышеназванные парадигмы, которые предполагают перенос иммунокомпетентными клетками, включая ДК и макрофаги, патогенного материала в альвеолы и факты того, что имеет место многоклеточный тропизм при SARS-CoV-2, существенно увеличивающий площадь и интенсивность его воздействия на функциональные рецепторы, а также увеличение уровня репликации вируса в реснитчатых клетках и скорость передачи, не вызывает удивления такое мощное воздействие данного вида коронавирусной инфекции, приводящее к летальному исходу.

Анализируя данные касательно вируса SARS-CoV-2 и развивая представления о патогенезе этой инфекции, целесообразно провести сравнение с другими респираторными вирусными инфекциями, в частности с риновирусной и гриппозной. Вирусам – возбудителям этих инфекций присущ тропизм к клеткам эпителия проводящих ДП и цилиарному эпителию. При этом можно отметить, что не все эти вирусы могут вызывать нарушения МЦС. Зарегистрированы нормальные показатели МЦК в трахее у больных с риновирусной инфекцией, что связывают с разной тяжестью течения вирусной инфекции и неоднозначным ответом организма на нее [46]. В отличие от этого, при гриппе имеют место значительные нарушения МЦК. При этом имеются данные, что снижение функции МЦС происходит за счет цитотоксического воздействия на клетки бронхиального эпителия, негативно сказывающегося на цилиарном аппарате бронхов и его слизистом покрытии. Следствием цитотоксического эффекта респираторных вирусов являются дистро-

фически-деструктивные изменения бронхиального эпителия, его десквамация, повреждение ресничек и снижение частоты их биения, увеличение объема секрета и нарушение его физических свойств [47]. Выделяющиеся при этом биологически активные вещества также влияют на цилиарный аппарат, сопровождаясь разнонаправленными эффектами. Исследования структуры ресничек у детей при острых респираторных инфекциях ДП показали, что уже на ранних стадиях заболевания наблюдался их дисморфизм, сопровождающийся микротубулярными абберациями. Восстановление структуры цилиарного эпителия происходило в течение 2–10 нед после развития инфекционного процесса [48–50].

Полученные в 2000-е гг. данные при исследовании МЦК радиоаэрозольным методом на разных уровнях ДП у больных острым бронхитом и острой пневмонией на фоне вирусной инфекции свидетельствовали о мукоцилиарной недостаточности у этих пациентов [40]. Степень ее варьировала от значительной до резкой в центральных отделах ДП и от умеренной до значительной – в периферических при остром бронхите, тогда как при острой пневмонии нарушения МЦК были выражены главным образом в периферических отделах ДП, преимущественно на стороне поражения. Нарушения МЦК длительно сохранялись, вплоть до 6 мес и более. Это указывало, с одной стороны, на значимость состояния МЦК в развитии воспалительных изменений в бронхолегочной системе, а с другой – на необходимость оптимизации целенаправленного воздействия на МЦК на этапах лечения и реабилитации, а следовательно, увеличения сроков диспансерного наблюдения за больными, перенесшими острую пневмонию вирусной этиологии. На рисунке представлены разработанная схема патогенеза мукоцилиарной недостаточности и принципы ее коррекции на разных стадиях.

Следует отметить, что целенаправленные исследования по оценке состояния МЦС при SARS-CoV-2 еще только предстоит провести, что позволит выработать адекватную стратегию, тактику диагностики, лечения и реабилитации пациентов, перенесших эту патологию.

Заключение

Патогенные для человека вирусы из семейства коронавирусов обладают разной вирулентностью и способны вызывать инфекционный процесс разной тяжести течения. Вирусы HCoV-229E, HCoV-HL62, HCoV-OC4, как правило, приводят к развитию относительно легкой клинической картины, существенно реже осложняются пневмонией. В отличие от них, SARS (COVID-19) – заболевание, выявленное во второй половине 2019 г., в клинической картине которого основное проявление – пневмония нового типа, протекает тяжело, вплоть до летального исхода, и трудно поддается лечению. Как показал проведенный анализ, этому способствует целый комплекс морфофункциональных изменений в ДП. Пока еще только предстоит подтвердить и расширить представления о патогенезе данной патологии.

Существует ряд методик и подходов *in vitro* и *in vivo* для исследования воздействия вирусов, в том числе данного семейства, на эпителий человека и животных, являющийся точкой приложения патогенного эффекта и его развития,

Механизмы развития мукоцилиарной недостаточности при длительном воздействии экзогенных и эндогенных патогенных агентов на мукоцилиарную систему (МЦС) дыхательных путей и принципы ее коррекции

который касается ведущих защитных механизмов органов дыхания и прежде всего мукоцилиарного и альвеолярного клиренса легких. К сожалению, круг работ, раскрывающих аспекты рассматриваемой проблемы, существенно ограничен. Определенные исследования в этом плане имеются, в частности касающиеся МЦС, но они требуют дальнейшего развития и существенного финансирования.

В ходе проведенного анализа опубликованных зарубежных материалов с учетом опыта отечественных ученых были сформулированы представления и предложена схема развития мукоцилиарной недостаточности при COVID-19. Однако они требуют дополнительных и расширенных уточнений и доказательств, что и планируется выполнить, учитывая важность и непростое течение данной пандемии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кобылянский Вячеслав Иванович (Vyacheslav I. Kobylansky) – доктор медицинских наук, профессор образовательного центра ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

E-mail: kobylansky@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1523-9669>

ЛИТЕРАТУРА

1. Lau S.K.P. Molecular Epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination // J. Virol. 2011. Vol. 85, N 21. P. 11 325–11 337. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.05512-11>
2. Gaunt E.R. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method // J. Clin. Microbiol. 2010. Vol. 8. P. 2940–2947. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>
3. King A. An uncommon cold // New Sci. 2020. Vol. 246, N 3280. P. 32–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0262-4079\(20\)30862-9](https://doi.org/10.1016/S0262-4079(20)30862-9)
4. Peiris J., Lai S.T., Poon L.L.M. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome // Lancet. 2003. Vol. 366. P. 1319–1325. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13077-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13077-2)
5. Pene F., Merlat A., Vabret F., Rozenberg A., Buzyn F. et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37. P. 929–932.
6. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1953–1966.
7. Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from March 2012 to 2 December 2019. Ecdc. europa.eu. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (6 December 2019). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). United Arab Emirates. URL: <http://who.int> (date of access January 31, 2020)
8. Amineva S.P., Aminev A.J., Gern G.E., Palmenberg A.C. Comparison of rhinovirus A infection in human primary epithelial and HeLa cells // J. Gen. Virol. 2011. Vol. 92, pt 11. P. 2549–2557. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.031302-0>
9. Поликар А., Гали П. Бронхолегочный аппарат: структура и механизмы в норме и при патологии. Новосибирск : Наука, 1972.
10. Stuart B. Deposition and clearance of inhaled particles // Environ. Health Perspect. 1984. Vol. 55. P. 369–390.

11. Патофизиология / под ред. П.Ф. Литвицкого. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 856 с.
12. Rache B., Ulmer W.T. Animal experimental studies on the dependence of cellular elimination rate in the alveolar space following dust exposure in reference to the age of experimental animals // Beitr. Selikoseforsch Pneumokoniose. 1970. Vol. 1. P. 26–39.
13. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. P. 727–733.
14. Moskwa P., Lorentzen D., Exoffon K.L. A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. 174–183.
15. Zhang L., Peeples M.E., Boucher R.C., Collins P.L., Pickles R.J. Respiratory syncytial virus infection of human airway epithelial cells is polarized, specific to ciliated cells, and without obvious cytopathology // J. Virol. 2002. Vol. 76, N 11. P. 5654–5666.
16. Ou X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. P. 1620–1632.
17. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. 2020. Vol. 579. P. 270–273.
18. Roberts A., Vogel L., Guarner J., Hayes N., Murphy B., Zaki S. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters // J. Virol. 2005. Vol. 79. P. 503–511.
19. Greenough T.C., Carville A., Coderre J., Somasundaran M. et al. Pneumonitis and multi-organ system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus // Am. J. Pathol. 2005. Vol. 167. P. 455–463.
20. Yount B., Curtis K.M., Fritz E.A., Hensley L.E. et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 12 995–13 000.
21. Nelson C.A., Pekosz A., Lee C.A., Diamond M.S., Fremont D.H. Structure and intracellular targeting of the SARS-coronavirus Orf7a accessory protein // Structure (Cambridge). 2005. Vol. 1. P. 75–85.
22. Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003. Vol. 426, N 6965. P. 450–454. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
23. Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний // Пульмонология. 2013. № 2. С. 105–108.
24. Анохин П.К. Теория функциональной системы как предпосылка к построению физиологической кибернетики // Биологические системы кибернетики / под ред. А.А. Кузина. Москва, 1962.
25. Rahmati M., Moosavi M.A. Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 patients: options and cautions // Eurasian J. Med. Oncol. 2020. Vol. 2. P. 179–181. DOI: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.72142>
26. Dales A.N., Alexandra E.G. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol. 124. P. 11 852–11 853. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja0277226>
27. Dijkman R. et al. Isolation and characterization of current human coronavirus strains in primary human epithelial cell cultures reveal differences in target cell tropism // J. Virol. 2013. Vol. 87. P. 6081–6090.
28. Pyrc K. et al. Culturing the unculturable: human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces progeny virions in human ciliated airway epithelial cell cultures // J. Virol. 2010. Vol. 84. P. 11 255–11 263.
29. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003. Vol. 426, N 6965. P. 450–454. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
30. Wenhui Li, Moore J.M., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003. Vol. 426. P. 450–454. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
31. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. 2020. Vol. 579. P. 270–273.
32. Ehre C. SARS-CoV-2 infection of airway cells // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383, N 10. P. 969. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMmicr2023328>
33. Cheung O.Y., Chan J.W.M., Ng C.K., Koo C.K. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS) // Histopathology. 2004. Vol. 45, N 2. P. 119–124. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01926>
34. Goldsmith C.S., Tatti K.M., Ksiazek T.G. et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus // Emerg. Infect. Dis. 2004. Vol. 2. P. 320–326. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030913>
35. Lukassen S. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // EMBO J. 2020. Vol. 39. Article ID e105114.
36. Wolfel R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // Nature. 2020. Vol. 581. P. 465–469.
37. Wang W., Xu Y., Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // JAMA. 2020. Vol. 323, N 18. P. 1843–1844.
38. Yang Y., Yang M., Shen C. et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections // medRxiv. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>
39. Mohammadi A., Esmaeilzadeh E., Lia Y. et al. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: a systematic review and meta-analysis Abbas. Research paper // EBioMedicine. 2020. Vol. 59. Article ID 102903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102903>
40. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. Москва : БИНОМ, 2008. 416 с.
41. Быковский А.В., Комовников Г.С. Патогенез пневмокониозов // Труды Всесоюзного симпозиума. Свердловск : НИИ гигиены труда и профзаболеваний, 1970. С. 341–360.
42. Marzi A., Gramberg T., Simmons G. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of marburg virus and the s protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus // J. Virol. 2004. Vol. 21. P. 12 090–12 095. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.12090-12095.2004>
43. Curtis B.M., Scharnowske S., Watson A.J. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120 // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89. P. 8356–8360.
44. Geijtenbeek T.B., Kwon D.S., Torensma R. et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses // Cell. 2000. Vol. 100, N 5. P. 575–585. DOI: [https://doi.org/10.1016/S092-8674\(00\)80693-5](https://doi.org/10.1016/S092-8674(00)80693-5)
45. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells // Cell. 2000. Vol. 100, N 5. P. 587–597.
46. Garrard C.S., Levandowski R., Gerrity T.R. The acute effect of acute respiratory viral infection upon tracheal mucus transport // Arch. Environ. Health. 1985. Vol. 40. P. 322–325.
47. Puchell E., Zahm J.M., Girard F. et al. Mucociliary transport in vivo and in vitro, relation to sputum properties in chronic bronchitis // Eur. J. Respir. Dis. 1980. Vol. 61. P. 143–150.
48. Tristram D.A., Hicks W. Jr, Hard R. Respiratory syncytial virus and human bronchial epithelium // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998. Vol. 124. P. 777–783. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.124.7.777>
49. Carson J.L., Collier A.M., Hu S.S. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 312. P. 463–468. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198502213120802>
50. Wong J.Y., Rutman A., O'Callaghan C. Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy // Thorax. 2005. Vol. 60. P. 582–587. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2004.024638>

REFERENCES

1. Lau S.K.P. Molecular Epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. J Virol. 2011; 85 (21): 11 325–37. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.05512-11>
2. Gaunt E.R. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. J Clin Microbiol. 2010; 8: 2940–7. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>
3. King A. An uncommon cold. New Sci. 2020; 246 (3280): 32–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0262-4079\(20\)30862-9](https://doi.org/10.1016/S0262-4079(20)30862-9)
4. Peiris J., Lai S.T., Poon L.L.M., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet. 2003; 366: 1319–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13077-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13077-2)
5. Pene F., Merlat A., Vabret F., Rozenberg A., Buzyn F., et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2003; 37: 929–32.

6. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R., et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1953–66.
7. Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from March 2012 to 2 December 2019. *Ecdc. europa.eu.* European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (6 December 2019). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). United Arab Emirates. URL: <http://who.int> (date of access January 31, 2020)
8. Amineva S.P., Aminev A.J., Gern G.E., Palmenberg A.C. Comparison of rhinovirus A infection in human primary epithelial and HeLa cells. *J Gen Virol.* 1981; 92 (Pt 11): 2549–57. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.031302-0>
9. Polikar A., Gali P. Bronchopulmonary apparatus: structure and mechanisms in health and disease. Novosibirsk: Nauka, 1972. (in Russian)
10. Stuart B. Deposition and clearance of inhaled particles. *Environ Health Perspect.* 1984; 55: 369–90.
11. Pathophysiology. Edited by P.F. Litvitsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 856 p. (in Russian)
12. Rache B., Ulmer W.T. Animal experimental studies on the dependence of cellular elimination rate in the alveolar space following dust exposure in reference to the age of experimental animals. *Beitr Selikoseforsch Pneumokoniose.* 1970; 1: 26–39.
13. Zhu N., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727–33.
14. Moskwa P., Lorentzen D., Exoffon K.L. A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 174–83.
15. Zhang L., Peeples M.E., Boucher R.C., Collins P.L., Pickles R.J. Respiratory syncytial virus infection of human airway epithelial cells is polarized, specific to ciliated cells, and without obvious cytopathology. *J Virol.* 2002; 76 (11): 6564–66.
16. Ou X., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11: 1620–32.
17. Zhou P., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270–3.
18. Roberts A., Vogel L., Guarnier J., Hayes N., Murphy B., Zaki S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters. *J Virol.* 2005; 79: 503–11.
19. Greenough T.C., Carville A., Coderre J., Somasundaran M., et al. Pneumonitis and multi-organ system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Am J Pathol.* 2005; 167: 455–63.
20. Yount B., Curtis K.M., Fritz E.A., Hensley L.E., et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 12 995–3000.
21. Nelson C.A., Pekosz A., Lee C.A., Diamond M.S., Fremont D.H. Structure and intracellular targeting of the SARS-coronavirus Orf7a accessory protein. *Structure (Cambridge).* 2005; 1: 75–85.
22. Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
23. Simonyan L.G. The role of viruses in the development of bronchopulmonary diseases. *Pul'monologiya [Pulmonology].* 2013; (2): 105–8. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-105-108> (in Russian)
24. Anokhin P.K. The theory of the functional system as a prerequisite for the construction of physiological cybernetics. Edited by A.L. Cousin. *Biological Systems of Cybernetics.* Moscow, 1962. (in Russian)
25. Rahmati M., Moosavi M.A. Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 patients: options and cautions. *Eurasian J Med Oncol.* 2020; 2: 179–81. DOI: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.72142>
26. Dales A.N., Alexandra E.G. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2002; 40: 11 852–3. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja0277226>
27. Dijkman R., et al. Isolation and characterization of current human coronavirus strains in primary human epithelial cell cultures reveal differences in target cell tropism. *J Virol.* 2013; 87: 6081–90.
28. Pyrc K., et al. Culturing the unculturable: human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces progeny virions in human ciliated airway epithelial cell cultures. *J Virol.* 2010; 84: 11 255–63.
29. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
30. Wenhui Li, Moore J.M., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426: 450–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
31. Zhou P., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270–3.
32. Ehre C. SARS-CoV-2 infection of airway cells. *N Engl J Med.* 2020; 383 (10): 969. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMimc2023328>
33. Cheung O.Y., Chan J.W.M., Ng C.K., Koo C.K. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology.* 2004; 45 (2): 119–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01926>
34. Goldsmith C.S., Tatti K.M., Ksiazek T.G., et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004; 2: 320–6. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030913>
35. Lukassen S., et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020; 39: e105114.
36. Wolfel R., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581: 465–9.
37. Wang W., Xu Y., Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1843–1844.
38. Yang Y., Yang M., Shen C., et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>
39. Mohammadi A., Esmailzadeh A., Lia Y., et al. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: a systematic review and meta-analysis Abbas. *Research paper. EBioMedicine.* 2020; 59: 102903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102903>
40. Kobylansky V.I. Mucociliary system. Fundamental and applied aspects. Moscow: BINOM, 2008: 416 p. (in Russian)
41. Bykovsky A.V., Komovnikov G.S. Pathogenesis of pneumoconiosis. In: *Proceedings of All-Union Symposium. Sverdlovsk: NII gigieny truda i profzabolevaniy,* 1970: 341–60. (in Russian)
42. Marzi A., Gramberg T., Simmons G. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of marburg virus and the s protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2004; 21: 12 090–5. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.12090-12095.2004>
43. Curtis B.M., Scharnowske S., Watson A.J. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 8356–60.
44. Geijtenbeek T.B., Kwon D.S., Torensma R., et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell.* 2000; 100 (5): 575–85. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0962-8674\(00\)80693-5](https://doi.org/10.1016/S0962-8674(00)80693-5)
45. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell.* 2000; 100 (5): 587–97.
46. Garrard C.S., Levandowski R., Gerrity T.R. The acute effect of acute respiratory viral infection upon tracheal mucus transport. *Arch Environ Health.* 1985; 40: 322–5.
47. Puchell E., Zahm J.M., Girard F., et al. Mucociliary transport in vivo and in vitro, relation to sputum properties in chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis.* 1980; 61: 143–50.
48. Tristram D.A., Hicks W. Jr, Hard R. Respiratory syncytial virus and human bronchial epithelium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124: 777–83. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.124.7.777>
49. Carson J.L., Collier A.M., Hu S.S. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med.* 1985; 312: 463–8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198502213120802>
50. Wong J.Y., Rutman A., O'Callaghan C. Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy. *Thorax.* 2005; 60: 582–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2004.024638>