

ОБЗОРЫ



Check for updates



Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-628>

Органоидные (3D-клеточные) культуры в оценке способности вирусов к межвидовым переходам

Кузнецова Т.А.^{1✉}, Галкина И.В.², Крыжановский С.П.³, Щелканов М.Ю.^{1,2}¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия;²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;³Дальневосточное отделение Российской академии наук, Владивосток, Россия

Аннотация

Цель обзора — охарактеризовать возможности применения органоидных (3D-клеточных) культур для оценки способности вирусов к межвидовым переходам.

Использованы источники из баз данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar и eLIBRARY.RU по состоянию на февраль 2025 г.

В работе системы эпидемиологического надзора, помимо классических методов эпидемиологической диагностики и надзора за вирусными инфекциями, широко применяются молекулярно-генетические технологии (полимеразная цепная реакция и секвенирование). Как показывает передовой мировой опыт, в решении этих вопросов перспективным является использование органоидных (3D-клеточных) культур. В настоящем обзоре проанализированы данные по применению органоидных (3D-клеточных) культур человеческого и животного происхождения для изучения иммунопатогенеза, а также оценки способности ряда вирусов (SARS-CoV-2, гриппа, Зика, кори и др.) к межвидовым переходам, что обуславливает их пандемический потенциал.

Ключевые слова: обзор, органоидные (3D-клеточные) культуры, вирусы, межвидовые переходы, эпидемиология

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Работа выполнена в рамках Государственного задания НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора № 141-00089-21-00 на 2021–2025 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кузнецова Т.А., Галкина И.В., Крыжановский С.П., Щелканов М.Ю. Органоидные (3D-клеточные) культуры в системе эпидемиологического надзора за вирусными инфекциями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(3):370–380.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-628>EDN: <https://www.elibrary.ru/SMVGQJ>

Review

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-628>

Organoid (3D-cell) cultures in the assessment of cross-species virus transmission

Tatyana A. Kuznetsova^{1✉}, Irina V. Galkina², Sergey P. Kryzhanovskiy³, Mikhail Yu. Shchelkanov^{1,2}¹G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia;²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;³Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Abstract

The **aim** of this review is to characterize the possibilities of using organoid (3D-cell) cultures to assess the ability of viruses for cross-species transmission.

Sources from Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar, and eLIBRARY.RU databases as of February 2025 were used.

In addition to classical methods of epidemiologic diagnostics and surveillance of viral infections, molecular genetic technologies (polymerase chain reaction and sequencing) are widely used in the epidemiologic surveillance system. As the best world experience shows, the use of organoid (3D-cell) cultures is promising in addressing these issues. This review analyzes data on the use of organoid (3D-cell) cultures of human and animal origin to study immunopathogenesis, as well as to assess the ability of a number of viruses (SARS-CoV-2, influenza, Zika, measles, etc.) for cross-species transmission, which determines their pandemic potential

Keywords: *review, organoid (3D-cell) cultures, viruses, cross-species transmission, epidemiology*

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding. The work was carried out within the framework of the State assignment of G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, No. 141-00089-21-00 for 2021-2025.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kuznetsova T.A., Galkina I.V., Krizhanovsky S.P., Shchelkanov M.Yu. Organoid (3D-cell) cultures in the assessment of cross-species virus transmission. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2025;102(3):370–380.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-628>

EDN: <https://www.elibrary.ru/SMVGQJ>

Введение

Успешное решение задач по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения требует совершенствования деятельности российской сети специализированных учреждений в области эпидемиологического надзора — системы комплексного наблюдения за эпидемическим процессом конкретного заболевания в динамике на определённой территории с целью повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий [1].

Пандемия COVID-19, этиологически связанная с коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome 2), с одной стороны, продемонстрировала предсказательные возможности эпидемиологических методов (о пандемическом потенциале коронавирусов отечественные специалисты предупреждали за несколько лет до начала пандемии [2–4]), а с другой стороны — способствовала формированию новых подходов: геномного эпидемиологического надзора [5]. Геномный эпидемиологический мониторинг в настоящее время является одним из основных элементов крупного федерального проекта «Санитарный щит — безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)», который Роспотребнадзор осуществляет на территории Российской Федерации [6]. Этот проект включает построение сети диагностических ПЦР-лабораторий и центров секвенирования, оснащённых современными высокоэффективными NGS-секвенаторами [5, 7]. Полученные данные агрегируются Российской платформой генетических данных VGARus [5]. Однако,

наряду с молекулярно-генетическими методами исследований, классические методы эпидемиологического надзора в области вирусологии, в частности подходы, связанные с клеточными культурами, также продолжают активно развиваться [8, 9]. В то же время, с учётом современных потребностей и возможностей, получили применение 3D-клеточные культуры.

Способность вирусов к межвидовым переходам обуславливает пандемический потенциал вирусов [10–12]. Большинство пандемий связано с вирусами, в числе которых могут быть ещё не идентифицированные и потенциально опасные вирусы, способные быстро эволюционировать и передаваться от одного организма-хозяина к другому. Причинами появления новых потенциально опасных вирусов могут быть изменение климата и таяние полярных ледников, урбанизация, торговля дикими животными. В связи с возможностью возникновения новых эпидемических вспышек вирусных заболеваний, вызванных новыми или мутирующими вирусами, создающими значительные угрозы здоровью населения, необходимо планирование адекватных профилактических и противоэпидемических мероприятий. В их числе — разработка новых экспериментальных моделей для изучения вирусов. Прогнозирование способности вирусов к межвидовым переходам также нуждается в новых экспериментальных моделях.

Цель обзора — охарактеризовать современные возможности применения органоидных (3D-клеточных) культур для оценки способности вирусов к межвидовым переходам.

Проанализирована научная литература, представленная в основных базах данных (Web of

Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar и eLIBRARY.RU) по состоянию на февраль 2025 г.

Применение органоидных (3D-клеточных) культур в вирусологии

Метод органоидных (3D-клеточных) культур нашёл широкое применение в вирусологии для культивирования и изучения репродукции вирусов человека и животных, изучения механизмов иммуннопатогенеза, разработки и тестирования противовирусных препаратов и вакцин [13–15]. Сравнительно новым аспектом использования органных культур является решение с их помощью ряда вопросов, касающихся эпидемиологического надзора и мониторинга вирусных инфекций. В частности, органоидные (3D-клеточные) культуры применяются для оценки способности вирусов к межвидовым переходам, что обуславливает их пандемический потенциал.

Органоиды и их разновидность — сфероиды — относятся к 3D-культурам. Единого определения органоидов не существует, но неотъемлемой их характеристикой является многоклеточность, способность к самоорганизации и выполнению каких-либо физиологических функций органа. Сфероиды — 3D-клеточные культуры, которые в процессе пролиферации образуют сфероподобные образования, что позволяет клеткам расти и дифференцироваться в нескольких направлениях.

Органоиды получают из плюрипотентных стволовых клеток, включая индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и эмбриональные стволовые клетки, а также из дифференцированных клеток или клеток опухолевой ткани [16–18]. Протоколы получения органоидов по способу получения подразделяют на две большие группы:

- различные модификации метода Ланкастера (2014) [19], различающиеся по срокам культивирования и применению индукторов дифференцировки с последующим вызреванием в микропробирках или планшетах [20];
- использование биореакторов или минибиореакторов [21].

Одним из подходов к созданию 3D-клеточных моделей является клеточная линия, выращенная на трёхмерном гелевом каркасе, а также культура сфероидов либо органотипическая (органная) культура, полученная непосредственно фрагментированием органа и его последующим культивированием [18]. 3D-культуры занимают более выгодное положение по сравнению с 2D-культурами и моделями *in vivo*, поскольку позволяют воспроизводить структуру реальных органов, управлять сигнальными путями и редактировать геномы клеток в среде, напоминающей организм, но лишены ряда недостатков живых систем. Отличная от нативной морфология клеток в 2D-клеточной культуре негативно влияет на кле-

точные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, экспрессию генов и белков. Кроме того, эти культуры имеют опухолевое происхождение, генетически нестабильны и не воспроизводят сложные межклеточные взаимодействия, необходимые для моделирования вирусных инфекций [8, 9, 22].

Преимуществом 3D-клеточных систем и, в частности, органоидов, по сравнению с клеточными линиями, является воспроизводимость клеточных слоев и структуры тканей, присутствующих в органах. Органоиды можно культивировать в течение более длительных периодов, замораживать и использовать для изучения физиологических явлений более реалистично, чем это возможно с клеточными линиями. Несмотря на то что культуры органоидов дороги и с трудом воспроизводят масштаб массивных систем культивирования клеточных линий, технологии по их конструированию быстро развиваются [13–15, 23].

Структура органоидов способствует усилению тропности вирусов к тканям и увеличивает вероятность развития вирусной инфекции [14, 23]. Человеческие органоиды стали важным инструментом в области исследований вирусных инфекций, сыграли большую роль в их моделировании и исследовании молекулярных механизмов, лежащих в основе их патогенеза. Только органоидные системы позволяют изучить реальное взаимодействие вируса с хозяином, патогенез инфекции, вопросы лечения и профилактики. Органоиды также представляют собой незаменимую модель для межвидовой проверки новых вирусов [14, 23, 24], о чём идёт речь ниже. Однако с точки зрения вирусологии применение органоидов в России пока находится в зачаточном состоянии.

Как отмечают ряд авторов, существует острая необходимость в использовании более совершенных биологических систем для исследования вирусных инфекций, в том числе для оценки межвидового потенциала антропозоонозных вирусов [12, 25].

Применение органоидных культур человеческого происхождения для изучения преодоления вирусами межвидового барьера

Взаимодействие между вирусом и хозяином является основной движущей силой эволюции вируса. Экологию вируса можно понять только через экологию его актуальных и потенциальных хозяев [26]. Природно-очаговые возбудители инфекционных заболеваний являются сочленами естественных биоценозов и могут циркулировать без участия человека [27]. Если человек оказывается на территории природного очага, то он может стать случайным хозяином возбудителя, причём в некоторых случаях возможно формирование антропонозной цепи его передачи [28].

Ключевым элементом экологической пластичности природно-очаговых вирусов является их способность преодолевать межвидовые барьеры. В наибольшей степени эта способность выражена у арбовирусов, которые передаются позвоночным путём биологической трансмиссии членистоногими переносчиками [26, 28]. К экологической группе арбовирусов относится, в частности, вирус Зика (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*), который является причиной спорадической заболеваемости в Африке и Азии, а в 2015 г. проник в Южную Америку [29]. Для изучения иммунопатогенеза лихорадки Зика и путей заражения этим вирусом использованы органоиды головного мозга, поскольку он ассоциирован с повышенным риском развития неврологических осложнений у взрослых и детей, а также вызывает пороки развития мозга у плодов инфицированных беременных женщин [30]. Органоидные культуры активно используются для изучения путей заражения и механизмов межвидовых переходов и для других арбовирусов: Чикунгунья (Martellivirales: Togaviridae, *Alphavirus*), японского энцефалита (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*), Повассан (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*); Денге (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*) [14, 31].

Примером применения органоидов в качестве подходящей модели для межвидовых вирусологических исследований является открытие и характеристика клеточных рецепторов CD46 для вируса кори (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Morbillivirus*). На модели органоидов дыхательной системы человека установлено, что вакцинные и лабораторно адаптированные штаммы этого вируса используют в качестве рецептора CD46 (молекула адгезии, экспрессируемая ядерными клетками человека и действующая как костимулирующий фактор для Т-лимфоцитов), тогда как вакцинные и клинические штаммы дикого типа не способны к использованию CD46 [32]. Затем был идентифицирован ещё один рецептор для адгезии диких штаммов вируса кори — нектин-4 (nectin-4) или PVRL4 (poliovirus receptor-related 4), интенсивно экспрессируемый на базолатеральной стороне эпителиальных клеток [33]. Это открытие привело к созданию новой парадигмы о том, как вирус кори проникает в дыхательные пути и покидает хозяина, что отразилось на разработке профилактических мероприятий.

Что касается вирусов, передающихся контактным путём, порог проникновения в человеческую популяцию понижен для вирусов человекообразных обезьян (Primates: Hominidae). Вирус иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов некогда произошёл от вируса иммунодефицита обезьян (Ortervirales: Retroviridae, *Lentivirus*) [28], и тканевый тропизм этих вирусов активно изучают на органоидных культурах [34]. Вирус оспы обезьян (Chitovirales:

Poxviridae, *Orthopoxvirus*), вызывающий большую настороженность у эпидемиологов, способен легко передаваться от приматов к человеку и вызывать эпидемические вспышки [28]. Y. Watanabe и соавт. (2023) использовали модели органоидов толстой кишки и кератиноцитов человека, полученных из плюрипотентных клеток, для изучения динамики репликации этого вируса в соответствующих тканях; было показано, что вирус наиболее интенсивно накапливается в кератиноцитах, дисфункция которых была связана со значительным повреждением митохондрий [35]. Чем более уникален — не только в генетическом, но и в физиологическом плане — основной хозяин вируса, тем сложнее вирусу преодолеть межвидовой барьер. Особенно интересны в этом отношении рукокрылые (*Chiroptera*), физиология и паразитом (включая вирусом) которых весьма специфичны [36]. Летучие мыши считаются естественным резервуаром различных вирусов, включая SARS-CoV-2, вирус Эбола и возможно другие. В большинстве случаев для эффективного проникновения в человеческую популяцию вирусам рукокрылых необходим промежуточный хозяин. Наиболее известное исключение из этого правила составляют лиссавирусы (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*), вызывающие бешенство, которые легко преодолевают межвидовые барьеры вследствие универсальности никотинового ацетилхолинового рецептора нервных окончаний, используемых для проникновения этих вирусов в клетку-мишень [28]. Именно поэтому органоиды нервной системы являются удобными и широко используемыми 3D-моделями для изучения путей заражения и механизмов межвидовых переходов лиссавирусов [37]. Для эболавирусов (Mononegavirales: Filoviridae, *Ebolavirus*) и марбургвирусов (Mononegavirales: Filoviridae, *Marburgvirus*), ассоциированных с геморрагическими лихорадками, в качестве факультативных (в некоторых случаях возможна и прямая передача возбудителя человеку от рукокрылых) промежуточных хозяев выступают приматы, которые долгое время считались природным резервуаром филовирсов [38]. В этом случае были эффективны органоиды кровеносных сосудов, позволяющие установить особенности патогенеза инфекции [39].

Для SARS-CoV (severe acute respiratory coronavirus — коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома)¹, который вызвал крупную эпидемию в Китае в 2002–2003 гг. [3], промежуточным хозяином стали гималайские циветы (*Paguma larvata*) [40]; для MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome — коронавируса Ближневосточного респираторного синдрома), вызвавшего серию эпидемических вспышек на Аравийском

¹ В связи с появлением SARS-CoV-2 в настоящее время допускается именовать SARS-CoV как SARS-CoV-1.

полуострове и множество завозных случаев по всему миру [3], — одnogорбые верблюды-дромадеры (*Camelus dromedarius*) [40]; для пандемического SARS-CoV-2 — панголины (*Pholidota*), которые широко встречаются на рынках Юго-Восточной Азии, поскольку их дериваты используются в восточной медицине, а мясо считается деликатесом [40, 41]. Значительный эпидемический потенциал коронавирусов рукокрылых [40] требует необходимости разработки органоидных моделей для изучения межвидовых переходов этих вирусов.

Принимая во внимание, что вирусы гриппа, Эбола, Зика, пандемический вариант коронавируса (SARS-CoV-2) продемонстрировали значительные угрозы общественному здравоохранению, органоидные культуры нашли применение для более глубокого понимания механизмов патогенеза и путей заражения при этих инфекциях.

Одновременно с широким внедрением геномного эпиднадзора пандемия COVID-19 стимулировала имплементацию клеточных 3D-моделей для изучения возбудителя этого заболевания, в частности — органоидных культур лёгких, бронхов и миндалин, печени и кишечника, почек и кровеносных сосудов человека [42]. Было показано, что COVID-19 является сосудистым заболеванием и вызывает прямое повреждение эндотелия [43]. На органоидах головного мозга был исследован нейронинвазивный потенциал SARS-CoV-2 [44]. Использование кишечных энтероидов человека, в которых поддерживалась устойчивая репликация SARS-CoV-2, наряду с обнаружением вирусной РНК в образцах кала и с развитием желудочно-кишечных симптомов у некоторых пациентов с COVID-19, подтвердило, что желудочно-кишечный тракт может служить одним из путей передачи SARS-CoV-2 в дополнение к воздушно-капельному [45]. Применение органоидной модели верхних дыхательных путей и лёгких человека для культивирования SARS-CoV-2 показало, что эта релевантная и надёжная модель для исследования коронавирусов имеет дополнительную ценность для тестирования других респираторных вирусов, изучения иммунопатогенеза, разработки терапевтических и профилактических мероприятий [42].

Одним из наиболее изученных примеров преодоления вирусом межвидовых барьеров является вирус гриппа А (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*), природным резервуаром которого являются птицы водно-околоводного экологического комплекса — в первую очередь гусеобразные (*Anseriformes*) и ржанкообразные (*Charadriiformes*) [26–28]. Все варианты этого вируса, циркулирующие среди млекопитающих, включая эпидемические [46] и пандемические [47] варианты, имеют предшественников в популяциях диких птиц.

Для изучения путей заражения при инфекции, вызванной вирусами гриппа А субтипов H1N1, H3N2, H7N1 и H5N1, были использованы органоиды головного мозга [14, 48]. Для изучения способности к размножению вирусов гриппа и других респираторных инфекций также использовались органоиды дыхательных путей человека с реснитчатым эпителием [48, 49]. Например, органоиды бронхов — для культивирования вирусов гриппа типов А (*Alphainfluenzavirus*), В (*Betainfluenzavirus*) и С (*Gammainfluenzavirus*) [50], органоиды лёгких — для вирусов парагриппа (Mononegavirales: Paramyxoviridae) 1-го, 3-го (*Respirovirus*), 2-го, 4-го (*Rubulavirus*) типов [48]. На органоидах дыхательных путей человека, содержащих основные типы эпителиальных клеток респираторного тракта, при моделировании гриппа А выявлена различная степень инфекционности штаммов человека и птиц. Это относится к размножению вируса, тропизму к тканям и продукции цитокинов на эти штаммы [51].

С использованием органоидных моделей респираторного тракта проводилось исследование рецептор-связывающего сайта гемагглютинаина штаммов, адаптированных к птицам. Установлено, что этот сайт имеет высокую аффинность к $\alpha 2'$ -3'-сиалозидам, в то время как эпидемические штаммы имеют сродство к $\alpha 2'$ -6'-сиалозидам; свиньи (*Suidae*) содержат клетки с обоими указанными типами сиалозидов, поэтому в их организме может происходить естественная адаптация птичьих вариантов вируса к «человеческой» рецепторной специфичности [26, 28, 52]. Ситуация осложняется тем, что клетки столбчатого эпителия в верхних отделах респираторного тракта человека несут на своей поверхности, главным образом, $\alpha 2'$ -6'-сиалозиды, а в нижних отделах — $\alpha 2'$ -3'-сиалозиды. Поэтому в процессе инфекции каждого отдельного человеческого организма возможна постепенная положительная селекция вирусных вариантов с $\alpha 2'$ -3'-специфичностью рецептор-связывающего сайта гемагглютинаина по мере перехода инфекции от верхних дыхательных путей к бронхиолам, что способствует развитию тяжёлых (вплоть до летальных) первичных вирусных пневмоний [53]. В связи с этим разработка органоидных (3D-моделей) для изучения дрейфа рецепторной специфичности вируса гриппа А в зависимости от условий его взаимодействия с клетками имеет значение не только в контексте адаптации вируса к человеческому организму и для изучения вопросов преодоления вирусами межвидового барьера, но и для прогнозирования клинических последствий развития инфекции.

Органоидные культуры животных в изучении преодоления вирусами межвидового барьера

По разным оценкам, из 1,5 тыс. известных в мире инфекционных заболеваний 60% имеют жи-

вотное происхождение, причём около 75% новых инфекционных заболеваний имеют зоонозный характер, а 25% зоонозов возникают у домашних животных. Вирусы являются этиологическими агентами зоонозов примерно в 30% случаев. Зоонозные вирусные инфекции у животных являются прямым доказательством способности вирусов преодолевать межвидовые барьеры и заражать человека [41, 54, 55].

Применение органоидов животных для моделирования зоонозных инфекций открывает перспективы для исследования взаимодействия хозяин–патоген при зоонозных вирусных инфекциях [41, 56, 57]. В этом аспекте для научно обоснованного прогнозирования возникновения новых опасных для человека вирусных вариантов с эпидемическим потенциалом, помимо молекулярно-генетических методов, значительный интерес представляют межвидовые (cross-species) органоидные культуры на основе клеток человека и животных [58]. По мнению ряда исследователей, применение таких органоидов способствует обеспечению биосистемы для подтверждения зоонозного потенциала вновь появляющихся вирусов, эффективному изучению цикла заражения этими вирусами у различных видов домашних и диких животных и способности вирусов к межвидовым переходам, в том числе адаптироваться к организму человека. Кроме того, использование межвидовых органоидов позволяет культивировать новые вирусы, не поддающиеся выращиванию в клеточных линиях [57, 58].

Y. Sang и соавт. проанализировали статус и потенциал межвидовых органоидных культур и отметили необходимость их разработки для изучения межвидовой восприимчивости и исследования вновь появляющихся зоонозных вирусов как у домашних, так и у диких животных. Авторы также отмечают необходимость адаптировать технологию получения органоидов человека для разработки органоидов животных, и в 1-ю очередь, на основе органов дыхания [58].

Несмотря на интенсивные исследования в связи с распространением возбудителя COVID-19 и других зоонозных респираторных вирусов, до текущего года не было сообщений о респираторных или лёгочных органоидах животных, поскольку респираторный тракт является одним из основных путей для вирусной инфекции. Только в 2025 г. появилось сообщение о разработке органоидов лёгких летучих мышей вида *Rousettus leschenaultia*. Эти органоиды успешно воспроизводят структуру и морфологию лёгочного эпителия, а также экспрессируют рецепторы входа коронавируса, подобные человеческим — ACE2-рецепторы (angiotensin-converting enzyme 2 — ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа) и TMPRSS2 (transmembrane protease serine group 2 — трансмембранная сериновая про-

теаза 2-го типа). Такая модель очень востребована и представляет широкие перспективы для изучения инфекций, исходящих от летучих мышей [59].

По мнению ряда исследователей, интегрирование органоидных культур в эпидемиологическое прогнозирование способствует решению вопросов, касающихся межвидовых переходов вирусов, особенно после существенной оптимизации человеческих органоидных систем [24, 60, 61]. В качестве примера оптимизированной системы D. Holthaus и соавт. подразумевают гармонизированную систему межвидовых культур органоидов для моделирования инфекционных заболеваний животных [62]. С этой целью при использовании трансвелл-платформы разработаны кишечные органоиды, полученные из стволовых клеток четырех видов (человек, мышь, свинья и курица), которые являются важными хозяевами токсоплазмы *Apicomplexa* и других простейших как агентов зоонозных инфекций [62]. В этом аспекте также интересна работа, посвящённая межвидовому анализу транскриптома клеток эпителия подвздошной кишки мыши, крысы, свиньи, макаки и человека, в которой предоставлена информация о клеточном составе этих органов и их функциональном назначении у 4 видов млекопитающих и человека. Полученные результаты также показали, что крыса и человек имеют схожие паттерны экспрессии генов, что важно для изучения метаболизма лекарственных препаратов. По всей вероятности, эти данные важны и для конструирования межвидовых (cross-species) органоидов [63].

Недостаточное количество животных моделей обусловлено индивидуальным разнообразием животного мира и другими проблемами (особенно по отлову и обследованию диких животных). В этом аспекте органоидные системы представляют прекрасную замену для изучения межвидовой и видоспецифической инфекционности вирусов. Для поддержания и дифференциации органоидов различных видов домашних и диких животных требуется видоспецифическая оптимизация условий культивирования. Так, для генерации кишечных органоидов мыши необходимы кондиционированные среды, содержащие соответствующие факторы роста и дифференцировки стволовых клеток, которых пока не существует для большинства видов животных [64–66]. Проблему сложности экспериментального подтверждения восприимчивости к коронавирусу у большинства видов животных, особенно у диких, выделяют и другие исследователи. Они также считают, что существенная оптимизация органоидов человека поможет в решении вопросов эпидемиологического прогнозирования [24, 44, 60].

После получения определённой органоидной культуры животных требуется дать ей аутентичную характеристику, например, на предмет гетерогенности клеток и дифференциации линий (экспрессии

генов) и др. С этой целью требуются различные клеточные маркеры. Такие маркеры существуют в отношении человека и мыши, но очень ограничены в отношении большинства видов животных [61, 67].

Несмотря на это, за последние 10 лет активизировались исследования, связанные с органоидами животных [59, 66, 68–70].

Животноводческие фермы, где содержатся несколько различных видов животных, особенно в случаях, когда в окружении могут быть дикие животные, являются возможным местом для появления новых штаммов вирусов и их передачи человеку. Органоидам сельскохозяйственных животных отведена важная роль в исследовании зоонозных и репродуктивных заболеваний не только для улучшения сельскохозяйственного производства, но и в целях благополучия в сфере общественного здравоохранения. Кишечные органоиды, полученные из крипт или плюрипотентных стволовых клеток, могут служить моделями для исследования механизмов межклеточных или патоген–хозяин взаимодействий при зоонозных инфекциях желудочно-кишечного тракта, при которых животные могут выступать в качестве бессимптомных носителей [69, 70].

Для успешного моделирования различных вирусных инфекций у животных и исследования взаимодействия патоген–хозяин в кишечнике использованы кишечные органоиды основных видов сельскохозяйственных животных: домашней свиньи (*Sus scrofa*) [71, 72], крупного рогатого скота (*Bos taurus*) [68, 73], овец (*Ovis aries*) [74] и других животных.

Получены органоиды толстого и тонкого кишечника мартышек (модельные нечеловеческие приматы, восприимчивые к желудочно-кишечным заболеваниям), способные к пассированию и длительному культивированию [75].

Также получены органоидные модели, воспроизводящие различные органы домашних плотоядных: кошек (*Felis catus*), собак (*Canis lupus*) [76, 77], поскольку нельзя исключать, что домашние животные могут являться промежуточными хозяевами при передаче вирусных инфекций [28, 68]. Установлено, что различные виды животных, включая домашних (кошек, собак, хомяков) и диких (львов, тигров), заражаются SARS-CoV-2 [78–80]. Большое число работ посвящено применению органоидов животных для изучения патогенеза коронавирусной инфекции. Так, при инфицировании энтероидов, полученных из разных сегментов кишечника свиней, двумя видами коронавируса (вирус эпидемической диареи свиней (*Porcine epidemic diarrhea virus*) и вирус трансмиссивного гастроэнтерита (*Transmissible gastroenteritis suum*)) был выявлен тропизм коронавируса к определённым клеткам [71, 72]. Получены кишечные органоиды (энтероиды) китайских подковоносов

(*Rhinolophus sinicus*), воспроизводящие кишечный эпителий и восприимчивые к инфекции SARS-CoV-2, в отличие от неудачных попыток с применением клеточных культур [45]. На основании результатов моделирования молекулярной структуры рецептора ACE2 *in silico* основным кандидатом на роль промежуточного хозяина стал малайский панголин (*Manis javanica*) [81]. Как отмечено выше, зарегистрированы органоиды лёгких летучих мышей, клетки которых экспрессировали рецепторы входа ACE2 и TMPRSS2 для коронавируса [59].

Несмотря на то что многочисленные исследования с органоидами сельскохозяйственных животных направлены на моделирование инфекций, большинство авторов сходятся во мнении, что эта клеточная технология открывает большие перспективы применения в ветеринарии, сельском хозяйстве, биомедицинских науках, а также для оценки и прогнозирования возможности преодоления вирусами межвидового барьера.

Заключение

В практике работы системы эпидемиологического надзора за вирусными инфекциями, помимо современных молекулярно-генетических технологий (ПЦР и секвенирование), являющихся основными инструментами эпидемиологических исследований, весьма актуально и перспективно использование органоидных (3D-клеточных) культур.

В обзоре проанализированы многочисленные примеры применения органоидных (3D-клеточных) культур человеческого и животного происхождения при моделировании и изучении патогенеза инфекций, вызываемых вирусами гриппа, Зика, кори и др. Отдельное внимание уделено анализу исследований с применением таких культур при расшифровке пандемии новой коронавирусной инфекции, которые позволили раскрыть источник и причины её быстрого распространения по миру. Значительный интерес в изучении преодоления вирусами межвидового барьера и способности адаптироваться к организму человека представляет разработка межвидовых органоидных культур на основе клеток человека и диких и домашних животных. Такие сведения необходимы для построения стратегии предотвращения и контроля межвидовой передачи и разработки научно обоснованных мероприятий по недопущению возникновения эпидемических вспышек. Несмотря на интенсивные исследования, существует ряд ограничений и проблем, касающихся межвидовых органоидных культур. Это ряд конструктивных особенностей, вопросы повышения их воспроизводимости, видоспецифической оптимизации и стандартизации протоколов культивирования. Открытым остаётся вопрос о возможности конструирования органоидов путём слияния клеток человека и животных.

Таким образом, органоидные (3D-культуры) человеческого и животного происхождения представляют эффективную модель для изучения патогенеза вирусных инфекций, взаимодействия вируса и хозяина и для решения вопросов, связанных с межвидовой передачей вирусов, следовательно, и для реализации целей и задач эпидемиологического надзора за вирусными инфекциями.

Будучи широко имплементированы в деятельность вирусологических и микробиологических лабораторий, эти модели будут способствовать разработке научно обоснованного прогноза проникновения патогенов от диких и сельскохозяйственных животных в человеческую популяцию, профилактических мероприятий, эффективных химиопрепаратов и стратегий лечения пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ|REFERENCES

1. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Опыт методической поддержки и практической реализации риск-ориентированной модели санитарно-эпидемиологического надзора: 2014–2017 гг. *Гигиена и санитария*. 2018;97(1):5–9. Popova A.Yu., Zaytseva N.V., May I.V. Experience of methodological support and practical implementation of the risk-oriented model of sanitary-epidemiological surveillance in 2014–2017. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018;97(1):5–9. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-5-9> EDN: <https://elibrary.ru/ywrrndr>
2. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(2):94–8. Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? *Pacific Medical Journal*. 2015;(2):94–8. EDN: <https://elibrary.ru/ulfnff>
3. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. *Лечащий врач*. 2013;(10):49–54. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. *Lechaschi Vrach*. 2013;(10):49–54. EDN: <https://elibrary.ru/takhvr>
4. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(3):89–93. Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Epidemic outbreak of MERS in the Republic of Korea (May–July, 2015): reasons, dynamics, conclusions. *Pacific Medical Journal*. 2015;(3):89–93. EDN: <https://elibrary.ru/ulhaer>
5. Попова А.Ю., Щелканов М.Ю., Крылова Н.В. и др. Генотипический портрет SARS-CoV-2 на территории Приморского края в период пандемии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):19–35. Popova A.Yu., Shchelkanov M.Yu., Krylova N.V., et al. Genotypic portrait of SARS-CoV-2 in Primorsky Krai during the COVID-19 pandemic. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(1):19–35. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-497> EDN: <https://elibrary.ru/pujffa>
6. Рудаков Н.В., Пенневская Н.А. Федеральный проект «Санитарный щит страны — безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)». *Национальные приоритеты России*. 2024;(2):47–59. Rudakov N.V., Pennevskaya N.A. Federal project "The country's sanitary shield – health safety (prevention, detection, response)" is the most important stage in the implementation of the national security strategy of the Russian Federation. *National Priorities of Russia*. 2024;(2):47–59. EDN: <https://elibrary.ru/beaecf>
7. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(2):163–72. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Khafizov K.F. Genomic surveillance strategy. Problems and perspectives. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(2):163–72. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-507> EDN: <https://elibrary.ru/mymnik>
8. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Алиев М.Р., Щелканов М.Ю. Клеточные культуры в вирусологии: от прошлого к будущему. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):143–53. Kuznetsova T.A., Besednova N.N., Aliev M.R., Shchelkanov M.Yu. The cell cultures in virology: from the past to the future. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(1):143–53. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-421> EDN: <https://elibrary.ru/xsaecy>
9. Dolskiy A.A., Grishchenko I.V., Yudkin D.V. Cell cultures for virology: usability, advantages, and prospects. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(21):7978. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21217978>
10. Jonas O., Seifman R. Do we need a global virome project? *Lancet Glob. Health*. 2019;7(10):e1314–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30335-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30335-3)
11. Carlson C.J., Albery G.F., Merow C., et al. Climate change increases cross-species viral transmission risk. *Nature*. 2022;607(7919):555–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04788-w>
12. Choudhury P.R., Saha T., Goel S., et al. Cross-species virus transmission and its pandemic potential. *Bull. Natl Res. Cent*. 2022;46(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00701-7>
13. Кузнецова Т.А., Алиев М.Р., Михалко А.А., Щелканов М.Ю. 3D клеточные культуры: перспективы использования в вирусологии. *Инфекция и иммунитет*. 2025;14(6):1045–62. Kuznetsova T.A., Aliev M.R., Mikhalko A.A., Shchelkanov M.Yu. 3D cell cultures: prospects for use in virology. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2025; 14(6):1045–62. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DCC-17656> EDN: <https://elibrary.ru/ucpvib>
14. Pajkrt D., Krenn V., Rocha-Pereira J. Editorial: Human organoid technology for virus research. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023;13:1155252. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1155252>
15. Yan J., Monlong J., Cougoule C., et al. Mapping the scientific output of organoids for animal and human modeling infectious diseases: a bibliometric assessment. *Vet. Res*. 2024;55(1):81. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-024-01333-7>
16. Chen K.G., Mallon B.S., Park K., et al. Pluripotent stem cell platforms for drug discovery. *Trends Mol. Med*. 2018;24(9):805–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.06.009>
17. Liu S., Xie B., Song X., et al. Self-formation of RPE spheroids facilitates enrichment and expansion of hiPSC-derived RPE generated on retinal organoid induction platform. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2018;59(13): 5659–69. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.1723613>
18. Suarez-Martinez E., Suazo-Sanchez I., Celis-Romero M., Carnero A. 3D and organoid culture in research: physiology, hereditary genetic diseases and cancer. *Cell Biosci*. 2022;12(1):39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00775-w>

19. Lancaster M.A., Knoblich J.A. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. *Nat. Protoc.* 2014;9(10):2329–40. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2014.158>
20. Yakoub A.M., Sadek M. Development and characterization of human cerebral organoids: an optimized protocol. *Cell Transplant.* 2018;27(3):393–406. DOI: <https://doi.org/10.1177/0963689717752946>
21. Qian X., Jacob F., Song M.M., et al. Generation of human brain region-specific organoids using a miniaturized spinning bioreactor. *Nat. Protoc.* 2018;13(3):565–80. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2017.152>
22. Hematian A., Sadeghifard N., Mohebi R., et al. Traditional and modern cell culture in virus diagnosis. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2016;7(2):77–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.11.011>
23. De Oliveira L.F., Filho D.M., Marques B.L., et al. Organoids as a novel tool in modelling infectious diseases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2023;144:87–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.09.003>
24. Sridhar A., Simmini S., Ribeiro C.M.S., et al. A perspective on organoids for virology research. *Viruses.* 2020;12(11):1341. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12111341>
25. Barrila J., Crabbé A., Yang J., et al. Modeling host-pathogen interactions in the context of the microenvironment: three-dimensional cell culture comes of age. *Infect. Immun.* 2018;86(11):e00282–18. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00282-18>
26. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology.* Academic Press;2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2014-0-01020-9>
27. Щелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андрюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО.* 2021;(5):16–25. Shchelkanov M.Yu., Leonova G.N., Galkina I.V., Andryukov B.G. At the origins of the natural focal point concept. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2021;(5):16–25. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-16-25> EDN: <https://elibrary.ru/kfstlj>
28. Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных.* М.;2013. Lvov D.K., ed. *Viruses and Viral Infections of Humans and Animals. Handbook of Virology.* Moscow;2013. DOI: <https://elibrary.ru/tlzmhf>
29. Musso D., Ko A.I., Baud D. Zika virus infection — after the pandemic. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(15):1444–57. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246>
30. Cugola F.R., Fernandes I.R., Russo F.B., et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534(7606):267–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18296>
31. Schultz E.M., Jones T.J., Xu S., et al. Cerebral organoids derived from a Parkinson's patient exhibit unique pathogenesis from Chikungunya virus infection when compared to a non-Parkinson's patient. *Pathogens.* 2021;10(7):913. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10070913>
32. Tatsuo H., Ono N., Tanaka K., Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature.* 2000;406(6798):893–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/35022579>
33. Noyce R.S., Richardson C.D. Nectin 4 is the epithelial cell receptor for measles virus. *Trends Microbiol.* 2012;20(9):429–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.05.006>
34. Donadoni M., Cakir S., Bellizzi A., et al. Modeling HIV-1 infection and NeuroHIV in hiPSCs-derived cerebral organoid cultures. *J. Neurovirol.* 2024;30(4):362–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13365-024-01204-z>
35. Watanabe Y., Kimura I., Hashimoto R., et al. Virological characterization of the 2022 outbreak-causing monkeypox virus using human keratinocytes and colon organoids. *J. Med. Virol.* 2023;95(6):e28827. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.28827>
36. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Любченко Е.Н. и др. *Рукокрылые: общая характеристика отряда.* Владивосток;2021. Shchelkanov M.Yu., Tabakaeva T.V., Lyubchenko E.N., et al. *Chiropterans: General Characteristics of the Order.* Vladivostok;2021. DOI: <https://doi.org/10.24866/7444-5119-6>
37. Antonucci J., Gehrke L. Cerebral organoid models for neurotropic viruses. *ACS Infect. Dis.* 2019;5(12):1976–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.9b00339>
38. Щелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г. и др. Природный резервуар филловирсов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017;72(2):112–9. Shchelkanov M.Yu., Magassouba N.F., Dedkov V.G., et al. Natural reservoir of filoviruses and types of associated epidemic outbreaks in Africa. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(2):112–9. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn803> EDN: <https://elibrary.ru/yntsev>
39. Werschler N., Penninger J. Generation of human blood vessel organoids from pluripotent stem cells. *J. Vis. Exp.* 2023;(191). DOI: <https://doi.org/10.3791/64715>
40. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(2):221–46. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(2):221–46. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412> EDN: <https://elibrary.ru/kziwqr>
41. Huang X.Y., Chen Q., Sun M.X., et al. A pangolin-origin SARS-CoV-2-related coronavirus: infectivity, pathogenicity, and cross-protection by preexisting immunity. *Cell Discov.* 2023;9(1):59. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00557-9>
42. Han Y., Yang L., Lacko L.A., Chen S. Human organoid models to study SARS-CoV-2 infection. *Nat. Methods.* 2022;19(4):418–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01453-y>
43. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 — a vascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2021;31(1):1–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
44. Ramani A., Muller L., Ostermann P.N., et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020;39(20):e106230. DOI: <https://doi.org/10.15252/emboj.2020106230>
45. Zhou J., Li C., Liu X., et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2020;26(7):1077–83. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
46. Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопалов А.М. и др. Эволюция вируса гриппа А/Н5N1 (1996–2016). *Вопросы вирусологии.* 2016;61(6):245–56. Shchelkanov M.Yu., Kirillov I.M., Shestopalov A.M., et al. Evolution of influenza A/H5N1 virus (1996–2016). *Problems of Virology.* 2016;61(6):245–56. DOI: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256> EDN: <https://elibrary.ru/xehnfh>
47. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(H1N1)v в России. *Вопросы вирусологии.* 2010;55(3):4–9. Lvov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., et al. Spread of new pandemic influenza A(H1N1)v virus in Russia. *Problems of Virology.* 2010;55(3):4–9. EDN: <https://elibrary.ru/muekip>
48. Chen Y.W., Huang S.X., de Carvalho A.L.R.T., et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. *Nat. Cell Biol.* 2017;19(5):542–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb3510>
49. Tang H., Abouleila Y., Si L., et al. Human organs-on-chips for virology. *Trends Microbiol.* 2020;28(11):934–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.06.005>

50. Hui K.P.Y., Ching R.H.H., Chan S.K.H., et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of influenza virus: an analysis of human airway organoids and *ex vivo* bronchus cultures. *Lancet Respir. Med.* 2018;6(11):846–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30236-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30236-4)
51. Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019;17(2):67–81. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0115-z>
52. Bhowmick R., Derakhshan T., Liang Y., et al. A three-dimensional human tissue-engineered lung model to study influenza A infection. *Tissue Eng. Part A.* 2018;24(19-20):1468–80. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0449>
53. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. *Вопросы вирусологии.* 2012;57(1):14–20. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., et al. Correlation between the receptor specificity of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probability of fatal primary viral pneumonia. *Problems of Virology.* 2012;57(1):14–20. EDN: <https://elibrary.ru/oximwz>
54. Shaheen M.N.F. The concept of one health applied to the problem of zoonotic diseases. *Rev. Med. Virol.* 2022;32(4):e2326. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2326>
55. Tomori O., Oluwayelu D.O. Domestic animals as potential reservoirs of zoonotic viral diseases. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2023;11:33–55. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-062922-060125>
56. Bourdon G., Cadoret V., Charpigny G., et al. Progress and challenges in developing organoids in farm animal species for the study of reproduction and their applications to reproductive biotechnologies. *Vet. Res.* 2021;52(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00891-w>
57. Jaewon C., Eun-Hye H., Hyun-Jeong K. Disease modeling in organoid cultures: a new tool for studying viruses. *Organoid.* 2022;2:e15. DOI: <https://doi.org/10.51335/organoid.2022.2.e15>
58. Sang Y., Miller L.C., Nelli R.K., Giménez-Lirola L.G. Harness organoid models for virological studies in animals: a cross-species perspective. *Front. Microbiol.* 2021;12:725074. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.725074>
59. Elbadawy M., Saito N., Kato Y., et al. Establishment of a bat lung organoid culture model for studying bat-derived infectious diseases. *Sci. Rep.* 2025;15(1):4035. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88621-0>
60. Schutgens F., Clevers H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:211–34. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611>
61. Wilson S.S., Mayo M., Melim T., et al. Optimized culture conditions for improved growth and functional differentiation of mouse and human colon organoids. *Front. Immunol.* 2021;11:547102. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.547102>
62. Holthaus D., Delgado-Betancourt E., Aebischer T., et al. Harmonization of protocols for multi-species organoid platforms to study the intestinal biology of toxoplasma gondii and other protozoan infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;10:610368. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.610368>
63. Li H., Wang X., Wang Y., et al. Cross-species single-cell transcriptomic analysis reveals divergence of cell composition and functions in mammalian ileum epithelium. *Cell Regen.* 2022;11(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13619-022-00118-7>
64. Corró C., Novellademunt L., Li V.S.W. A brief history of organoids. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2020;319(1):C151–65. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00120.2020>
65. Hofer M., Lutolf M.P. Engineering organoids. *Nat. Rev. Mater.* 2021;6(5):402–20. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00279-y>
66. Gabriel V., Zdyrski C., Sahoo D.K., et al. Adult animal stem cell-derived organoids in biomedical research and the one health paradigm. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):701. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25020701>
67. Dawson H.D., Sang Y., Lunney J. K. Porcine cytokines, chemokines and growth factors: 2019 update. *Res. Vet. Sci.* 2020;131:266–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.022>
68. Kar S.K., Wells J.M., Ellen E.D., et al. Organoids: a promising new in vitro platform in livestock and veterinary research. *Vet. Res.* 2021;52(1):43. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00904-2>
69. Seeger B. Farm animal-derived models of the intestinal epithelium: recent advances and future applications of intestinal organoids. *Altern. Lab. Anim.* 2020;48(5-6):215–33. DOI: <https://doi.org/10.1177/0261192920974026>
70. Pain B. Organoids in domestic animals: with which stem cells? *Vet. Res.* 2021;52(1):38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00911-3>
71. Luo H., Zheng J., Chen Y., et al. Utility evaluation of porcine enteroids as PDCoV infection model *in vitro*. *Front. Microbiol.* 2020;11:821. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00821>
72. Li Y., Yang N., Chen J., et al. Next-generation porcine intestinal organoids: an apical-out organoid model for swine enteric virus infection and immune response investigations. *J. Virol.* 2020;94(21):e01006–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01006-20>
73. Topfer E., Pasotti A., Telopoulou A., et al. Bovine colon organoids: from 3D bioprinting to cryopreserved multi-well screening platforms. *Toxicol. In Vitro.* 2019;61:104606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104606>
74. Liu M., Yu W., Jin J., et al. Copper promotes sheep pancreatic duct organoid growth by activation of an antioxidant protein 1-dependent MEK-ERK pathway. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2020;318(4):C806–16. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00509.2019>
75. Ishimura A., Iwatsuki K., Imai H. Establishment of intestinal organoids from common marmosets. *Organoids.* 2025;4(1):3. DOI: <https://doi.org/10.3390/organoids4010003>
76. Penning L., van den Boom R. Companion animal organoid technology to advance veterinary regenerative medicine. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:1032835. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1032835>
77. Sahoo D. Canine intestinal organoids as a novel in vitro model of intestinal drug permeability: a proof-of-concept study. *Cells.* 2023;12(9):1269. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12091269>
78. Haaker M.W., Kruitwagen H.S., Vaandrager A.B., et al. Identification of potential drugs for treatment of hepatic lipidosis in cats using an in vitro feline liver organoid system. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34(1):132–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.15670>
79. Conceicao C., Thakur N., Human S., et al. The SARS-CoV-2 Spike protein has a broad tropism for mammalian ACE2 proteins. *PLoS Biol.* 2020;18(12):e3001016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001016>
80. Sang E.R., Tian Y., Gong Y., et al. Integrate structural analysis, isoform diversity, and interferon-inductive propensity of ACE2 to predict SARS-CoV2 susceptibility in vertebrates. *Heliyon.* 2020;6(9):e04818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04818>
81. Zhang B.Z., Chu H., Han S., et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res.* 2020;30(10):928–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0390-x>

Информация об авторах

Кузнецова Татьяна Алексеевна[✉] — д-р мед. наук, г. н. с. лаб. иммунобиологических препаратов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток, Россия, takuznets@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>

Галкина Ирина Вячеславовна — канд. мед. наук, в. н. с. Международного научно-образовательного центра биобезопасности при кафедре эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия, galkina333@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>

Крыжановский Сергей Петрович — д-р мед. наук, зам. председателя Президиума Дальневосточного отделения Российской академии наук по научной работе, Владивосток, Россия, kryzhanovskiy@hq.febras.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1981-1079>

Щелканов Михаил Юрьевич — д-р биол. наук, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток, Россия; зав. каф. эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия, adorob@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>

Участие авторов: Кузнецова Т.А., Щелканов М.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования; Кузнецова Т.А., Галкина И.В., Крыжановский С.П. — сбор и обработка материала; Кузнецова Т.А. — написание текста; Щелканов М.Ю. — редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 11.03.2025;
принята к публикации 20.05.2025;
опубликована 28.06.2025

Information about the authors

Tatyana A. Kuznetsova[✉] — Dr. Sci. (Med.), main researcher, Laboratory of immunobiological preparates, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia, takuznets@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>

Irina V. Galkina — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, International scientific and educational center for biosafety, Department of epidemiology, microbiology and parasitology, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia, galkina333@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>

Sergey P. Kryzhanovsky — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chairman for scientific work, Presidium of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia, kryzhanovskiy@hq.febras.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1981-1079>

Mikhail Yu. Shchelkanov — Dr. Sci. (Biol.), Director, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia; Head, Department of epidemiology, microbiology and parasitology, School of medicine and life sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia, adorob@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>

Authors' contribution. Kuznetsova T.A., Shchelkanov M.Yu. — concept and design of the study development; Kuznetsova T.A., Galkina I.V., Kryzhanovsky S.P. — collection and processing of material; Kuznetsova T.A. — text writing; Shchelkanov M.Yu. — text editing. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a final approval of the version to be published.

The article was submitted 11.03.2025;
accepted for publication 20.05.2025;
published 28.06.2025