

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ РЕСПИРАТОРНО- СИНЦИТИАЛЬНЫМ ВИРУСОМ (*ORTHORNEUMOVIRUS*)

А.А. Никонова, И.Ю. Исаков, В.В. Зверев

ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Резюме. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) инфицирует детей, пожилых людей и больных с иммунодефицитами. В 2016 г. РСВ был переименован в *Orthorhineovirus* в связи с латинизацией таксономии вирусов, а также был включен в семейство *Pneumoviridae*. Однако в данном обзоре мы будем применять старое, более известное название вируса — РСВ. РСВ-инфекция не индуцирует развитие пожизненного стерилизующего иммунитета. Разные типы клеток иммунной системы, такие как дендритные клетки, макрофаги, Т-клетки, В-клетки и эозинофилы, принимают участие в противовирусном ответе при РСВ-инфекции. Некоторые из них играют важную роль в элиминации вируса, тогда как другие могут провоцировать повреждение тканей. Взаимодействие между этими клетками происходит посредством индукции различных цитокинов и хемокинов, часть из которых индуцируется на ранних стадиях заболевания, часть — на более поздних. Кроме того, перечисленные виды клеток могут оказывать влияние на течение как первичной, так и повторной РСВ-инфекции. Пролонгированная или персистирующая РСВ-инфекция наблюдается у детей с Т-клеточными иммунодефицитами, и это свидетельствует о том, что Т-клетки являются необходимым компонентом для разрешения острой фазы инфекции и для формирования вирус-специфической иммунологической памяти. РСВ-специфические антитела присутствуют практически у всех взрослых и детей, однако их наличие не защищает от повторного заражения вирусом. Некоторые исследования указывают на то, что именно уровень РСВ-специфических мукозальных, а не сывороточных антител коррелирует с более эффективной защитой от РСВ-инфекции. В отношении РСВ разрабатываются следующие виды вакцин: живые аттенуированные, субъединичные, вакцины на основе инактивированного вируса, вакцины на основе вирусных частиц, вакцины на основе нуклеиновых кислот, а также моноклональные антитела. При разработке вакцин следует принимать во внимание особенности иммунного ответа при РСВ-инфекции, а также учитывать возраст вакцинируемых. Так, для детей во избежание вакцин-ассоциированного усиления инфекции оправдано применение живых аттенуированных вакцин, тогда как для лиц среднего возраста и пожилых людей возможно применение субъединичных вакцин. Однако в настоящее время все еще нет лицензированных вакцин против РСВ-инфекции. В данном обзоре подробно рассмотрены особенности взаимодействия вируса с разными звеньями иммунной системы, отражено современное представление о вакцинопрофилактике РСВ-инфекции.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, *Orthorhineovirus*, иммунитет, вакцины, респираторные вирусные инфекции.

Адрес для переписки:

Никонова Александра Александровна
115088, Россия, Москва, ул. 1-я Дубровская, 15,
ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (495) 674-08-43.
E-mail: aa.nikonova@nrccii.ru

Contacts:

Alexandra A. Nikonova
115088, Russian Federation, Moscow, 1st Dubrovskaya str., 15,
I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (495) 674-08-43.
E-mail: aa.nikonova@nrccii.ru

Для цитирования:

Никонова А.А., Исаков И.Ю., Зверев В.В. Иммунный ответ на инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом (*Orthorhineovirus*) // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 2. С. 223–236. doi: 10.15789/2220-7619-IRT-1300

Citation:

Nikonova A.A., Isakov I.Y., Zverev V.V. Immune response to respiratory syncytial virus infection (*Orthorhineovirus*) // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 223–236. doi: 10.15789/2220-7619-IRT-1300

Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-15-01525.

IMMUNE RESPONSE TO RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION (ORTHOPNEUMOVIRUS)

Nikonova A.A., Isakov I.Yu., Zverev V.V.

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abstract. Respiratory syncytial virus (RSV) infects children as well as elderly and immunocompromised subjects. In 2016, RSV was renamed to *Orthopneumovirus* owing to virus taxonomy latinization and was also included into the *Pneumoviridae* family. However, in this review we will use the old and more common RSV name. RSV infection may occur throughout human lifetime as it does not induce sterilizing immunity. During RSV infection, diverse immune cells such as dendritic cells, macrophages, T cells, B cells and eosinophils are involved in the antiviral response. Some of them play an important role in eliminating RSV, while the others can provoke tissue damage. An interaction between these cells occurs through the induced cytokines and chemokines, some of which emerge at early disease stages, whereas the others — at later stages. In addition, the mentioned cells can affect the course of both primary and secondary RSV infection. A prolonged or persistent RSV infection is observed in children with T-cell immunodeficiency, emphasizing the importance of T cells in resolution of acute infection as well as for virus-specific immunological memory development. Almost all the adults and children bear RSV-specific antibodies, but that doesn't protect against the repeated infection. It was shown that high mucosal rather than serum IgG level correlated better with reduced RSV load. A growing body of RSV vaccine candidates has emerged: live-attenuated, protein-based, whole-inactivated, particle-based, subunit antigens, and nucleic acid-based vaccines. While developing vaccines, there should be taken into consideration features of anti-RSV immune response as well as age of subjects to be vaccinated. In particular, to avoid vaccine-associated aggravation of RSV infection it is justified to use live attenuated vaccines in children, whereas middle-aged and the elderly subjects might be applied with subunit vaccines. Currently, no licensed vaccine for RSV infection is available. In this review, we will detail an interaction of the RSV with diverse immune cells as well as our contemporary understanding regarding preventive vaccines in RSV infection.

Key words: *respiratory syncytial virus, Orthopneumovirus, immunity, vaccines, respiratory viral infections.*

Общие сведения

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) был открыт более 50 лет назад [6] и до сих пор является основной причиной вирус-индуцированных инфекций респираторного тракта у младенцев и пожилых людей, а также у иммунокомпрометированных индивидуумов. По всему миру ежегодно регистрируется более 60 тыс. смертей от РСВ-инфекции среди госпитализированных детей младше 5 лет [82]. РСВ передается за счет прямого или непрямого контакта с выделениями из носовой или ротовой полости инфицированных и способен вызывать повторные заражения в течение жизни как у детей [30], так и у пожилых людей [17]. В регионах с умеренным климатом отмечают сезонную циркуляцию вируса, его активность сохраняется в период от трех до четырех месяцев, обычно в зимне-весенний период. В тропических регионах сезонность заболевания менее выражена, в некоторых областях вирус обнаруживается в любое время года. Несмотря на большое количество накопленной информации о репликации РСВ, механизмах вызываемых патологий и распространения в популяции, на сегодняшний день существует ограниченное количество препаратов для профилактики и лечения РСВ-инфекции [26].

В 2016 г. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV, <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>) предложил присвоить подсемейству *Pneumovirinae*, включающему РСВ и метапнев-

мовирус, статус семейства *Pneumoviridae* [76], тем самым выделив его из семейства *Paramyxoviridae*. Основанием для обновления классификации послужили несколько причин. Во-первых, пневмовирусы по строению генов полимеразы ближе к филовирусам, чем к парамиксовирусам. Во-вторых, пневмовирусы отличаются наличием гена M2, кодирующего два уникальных белка. В-третьих, рибонуклеопротеиновые (RNP) комплексы пневмовирусов и парамиксовирусов различаются по структуре. В 2018 г. РСВ был переименован в *Orthopneumovirus* в связи с латинизацией таксономии вирусов. Однако в данном обзоре мы будем применять старое, более известное название вируса.

Геном РСВ представлен несегментированной одноцепочечной РНК отрицательной полярности длиной 15,2 kb. Геном состоит из 10 субгеномных РНК, которые служат в качестве матрицы для трансляции 11 вирусных белков. Белки включают РНК-полимеразу (L), протеин нуклеокапсида (N), фосфопротеин (P), регуляторы транскрипции (M2-1, M2-2), матричный белок (M), малый гидрофобный протеин (SH), неструктурные протеины (NS1, NS2) и два главных поверхностных гликопротеина (F и G), участвующие в проникновении вируса в клетку и являющиеся главными иммуногенами РСВ [76]. Белок G играет главную роль в процессе прикрепления к клетке. Белок F (fusion) принимает участие в слиянии вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина, что ве-

дет к проникновению вируса в клетку. Порядок расположения генов РСВ имеет следующий вид: 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L-5' [1].

Гликопротеин G — наиболее изменчивый структурный белок среди изолятов РСВ. Две антигенные группы РСВ (группы А и В) были описаны на основе их реакции с моноклональными антителами [63]. Данные о нуклеотидной последовательности гипервариабельной области 2 (HVR-2), расположенной на С-концевом домене белка G, позволили описать по меньшей мере 12 генотипов для РСВ-А и 22 для РСВ-В [24]. В течение ежегодных эпидемий штаммы РСВ обоих подвидов часто циркулируют совместно. Предполагается, что РСВ подгруппы А вызывает более тяжелое течение инфекции у детей, чем представители группы В [7, 80].

Гликопротеин F — вирусный белок слияния I класса, несмотря на незначительное сходство нуклеотидных последовательностей, кодирующих F-белок, обладает структурным сходством с гликопротеинами F семейства *Paramyxoviridae* [100]. Белок F синтезируется в виде полипептида F0 длиной в 574 аминокислотных остатка, который, в зависимости от штамма, подвергается посттрансляционной модификации 5 или 6 N-связанными гликанами. Затем путем протеолиза формируются субъединицы F2 и F1, которые связываются двумя дисульфидными мостиками, образуя гетеродимерный протомер [12]. Из трех протомеров формируется зрелая форма F-гликопротеина, образуя конформацию F-белка, называемую «предшествующей слиянию» (prefusion), или пре-F-формой. Эта форма белка F является нестабильной и подвергается рефолдингу, о чем свидетельствует накопление на поверхности вириона рефолдированной постфузионной (postfusion) формы F-белка (пост-F). Она необратима и необычайно стабильна по сравнению с «предшествующей слиянию» конформацией F-белка [43]. В отличие от G-гликопротеина, домены F-белка различаются лишь на ~5% между группами РСВ-А и РСВ-В.

Иммунный ответ на РСВ-инфекцию

Несмотря на то что большинство людей инфицируются РСВ в раннем возрасте, повторное заражение наблюдается на протяжении всей жизни. Таким образом, РСВ-инфекция не индуцирует развитие пожизненного стерилизующего иммунитета. На животных моделях РСВ-инфекции повторное заражение в большинстве случаев характеризуется сниженной вирусной нагрузкой и менее выраженным повреждением тканей легких [67]. В настоящее время нам все еще не хватает глубокого понимания патофизиологии РСВ-инфекции у детей.

Особенности механизмов врожденного иммунитета при РСВ-инфекции

Роль барьерной функции слизистых оболочек и резидентных клеток дыхательных путей

Слизистая оболочка респираторного тракта задерживает вдыхаемые частицы, которые могут содержать инфекционный вирус, но чрезмерная продукция слизи может приводить к обструкции дыхательных путей [101]. РСВ-инфекция провоцирует выработку муцина путем опосредованного F-белком повышения уровня фосфорилирования EGFR (epidermal growth factor receptor) [11]. При этом способность стимулировать выработку муцина зависит от штамма вируса. Так, например, широко используемый лабораторный штамм РСВ А2 является относительно слабым индуктором продукции муцина [88]. Кроме того, РСВ-инфекция может вызвать развитие цилиарной дискинезии [85], которая в совокупности с повреждением мерцательного (цилиарного) эпителия приводит к нарушению работы мукоцилиарного аппарата и обструкции дыхательных путей.

Противомикробный пептид кателицидин/LL-37 обладает противовирусным действием в отношении РСВ, ингибируя заражение эпителиальных клеток в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Более высокий уровень LL-37 в носовых путях ассоциирован с протективной защитой от РСВ-инфекции в исследованиях с экспериментальным заражением добровольцев [10]. Кроме того, белки сурфактанта могут связываться непосредственно с F-белком РСВ, способствуя элиминации вируса у мышей [50]. Было показано, что у младенцев с тяжелым течением РСВ-инфекции отмечается сниженный уровень сурфактанта в легких [41], а полиморфизм генов, кодирующих сурфактантные белки, ассоциируется с тяжестью инфекции [2]. В экспериментах *in vivo* установлено, что белок CCSP (Clara Cell Secretory Protein), секретируемый клетками Клара, выстилающими бронхиолы легких, также обладает протективным действием в отношении РСВ-инфекции у мышей [95].

Попадая в организм и преодолев барьер слизистых оболочек, РСВ инфицирует эпителиальные клетки дыхательных путей. Происходит связывание белка G РСВ и рецептора CX3CR1, который присутствует на апикальной поверхности цилиарного эпителия, в частности непосредственно на цилиях (ресничках) [36]. Проникновение вируса в клетку опосредовано фузогенной активностью белка F РСВ. Этот белок обладает слабой цитопатической активностью, вызывая относительно невысокий уровень лизиса клеток эпителия дыхательных путей человека [98]. Однако он способствует распространению вируса от клетки к клетке в зараженных

дыхательных путях путем образования слившихся клеток (синцитиев), что опосредовано действием F-белка и малой ГТФазы RhoA [70]. Способность формировать синцитии зависит от штамма вируса (упомянутый выше РСВ А2 обладает слабой способностью к образованию синцитиев).

Распознавание РСВ в зараженных клетках происходит при участии различных паттерн-распознающих рецепторов (PRR), включая цитозольные RIG-I-подобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene-1), которые проводят сигнал активации посредством адаптерного белка MAVS, NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain), инфламмосомы и рецепторы TLR (Toll-like receptors) [45]. В частности, у мышей в процесс распознавания РСВ вовлечены TLR2, TLR3, TLR4 и TLR7 [55]. Перечисленные PRR активируют транскрипционный фактор (NF)- κ B, член семейства интерферон-регулирующих факторов (IRF), который контролирует экспрессию провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа (IFN-I). IFN-I индуцирует развитие антивирусного состояния соседних незараженных клеток посредством индукции многочисленных интерферон-стимулируемых генов (ISG), часть которых усиливает воспалительные реакции при РСВ-инфекции [25] посредством активации дендритных клеток, натуральных киллеров и Т-клеток [15]. Этот эффект наблюдается не только при заражении полноценным инфекционным вирусом, но и под воздействием дефектных вирусных частиц, причем даже в большей степени [89]. Продукция интерферонов и других медиаторов воспаления инфицированными эпителиальными клетками играет важную роль в развитии РСВ-инфекции. IFN III типа, продуцируемые клетками эпителия, также индуцируют противовирусный ответ и ограничивают распространение инфекции [93], тогда как IFN β может дополнительно индуцировать продукцию респираторным эпителием фактора активации В-клеток BAFF [57]. Следует отметить, что продукция IFN-I при РСВ-инфекции ингибируется неструктурными белками вируса (NS1/2) [87]. Однако это не является основной причиной реинфекции, так как NS-белок вирусов гриппа также блокирует продукцию интерферонов, но повторного заражения гомологичными штаммами не происходит [47]. Тем не менее ингибирование продукции IFN-I является одним из основных факторов, определяющих чувствительность организма к повторному заражению РСВ, и оказывает влияние на развитие реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа [90]. В исследовании Penning J.L. [71] был проведен анализ транскриптома у молодых и старых мы-

шей, до и во время РСВ-инфекции. В отсутствие инфекции у старых мышей наблюдалось снижение активности генов, которые участвуют в формировании внеклеточного матрикса. Кроме того, было установлено, что, несмотря на более выраженную индукцию антивирусных IFN I типа у старых мышей, контроль развития инфекции у них был хуже, чем у молодых.

Кроме реакций, происходящих в эпителиальных клетках, следует отметить роль альвеолярных макрофагов (АМф), которые обеспечивают гомеостаз в тканях легких и также способны распознавать вирус, фагоцитировать патоген и клеточный дебрис, продуцировать IFN-I и другие биологически активные вещества [34]. Альвеолярные макрофаги, выделенные из бронхоальвеолярной жидкости от РСВ-инфицированных младенцев и взрослых пациентов, перенесших пересадку легких, характеризуются коэкспрессией поверхностных гликопротеинов РСВ, молекул HLA-DR, IL-1 β и цитоплазматического TNF α , что свидетельствует о том, что АМф играют важную роль в местных иммунорегуляторных реакциях и презентации антигена [59, 69]. Было показано, что АМф чувствительны к заражению вирусом, так как вирусная репликация была подтверждена в экспериментах *ex vivo* [59]. Согласно данным, полученным Shirey K.A. и соавт., заражение РСВ индуцирует продукцию IL-4 и IL-13 АМф, что приводит к формированию альтернативно активированного фенотипа макрофагов и активации IL-4R α /STAT6-, TLR4-, IFN β -зависимого сигнального пути. Таким образом, опосредованные макрофагами «Th2-подобные» реакции врожденного иммунитета, которые развиваются на ранних стадиях РСВ-инфекции, предшествуя активации адаптивного иммунного ответа, можно рассматривать в качестве ответа организма, направленного на смягчение повреждения тканей легких. Более того, способность организма к развитию такого рода ранних реакций может оказывать влияние на тяжесть протекания РСВ-инфекции [84].

Инфильтрация тканей легких иммунными клетками

Реакция эпителиальных клеток и альвеолярных макрофагов в ответ на инфекцию индуцирует выброс хемоаттрактантов, которые привлекают к месту воспаления другие клетки врожденной (а позже адаптивной) иммунной системы.

Нейтрофилы

Нейтрофилы являются доминирующим типом клеток в дыхательных путях у младенцев с РСВ-бронхиолитами (до 80% всех инфильтро-

ванных клеток), а также преобладают в легких мышей, зараженных большой дозой РСВ [25]. Неясно, приносят они вред или пользу или отражают развитие повреждения в тканях легких. Нейтрофилы — самая многочисленная разновидность лейкоцитов, которые принимают участие в элиминации бактерий и грибов, поэтому их массовая инфильтрация в легкие при РСВ-инфекции необъяснима. Кроме того, неконтролируемая цитотоксичность нейтрофильных противомикробных средств может даже потенцировать вызванное вирусом повреждение легких [3]. Повышенный уровень интерлейкина-8 (IL-8), который является хемоаттрактантом для нейтрофилов, наблюдается у пациентов с РСВ-бронхиолитами, и его уровень коррелирует с тяжестью течения заболевания [86]. Также у пациентов с РСВ-бронхиолитами наблюдается повышенная экспрессия генов, кодирующих α -дефензин-1 и эластазу (антимикробные пептиды, секретируемые нейтрофилами). И уровень их экспрессии также коррелирует с тяжестью заболевания [58]. Все это указывает на то, что нейтрофилы вносят вклад в развитие повреждения тканей легких вследствие РСВ-инфекции. Некоторые авторы полагают, что индуцируемое нейтрофилами повреждение дыхательных путей в период младенческого развития имеет длительные неблагоприятные последствия для архитектуры легких и может способствовать появлению бронхиальной астмы в будущем у восприимчивых субъектов [22].

При тяжелой форме инфекции вирусные частицы непосредственно взаимодействуют с нейтрофилами. Так, геномная РНК и мРНК РСВ были обнаружены в нейтрофилах. Это может быть связано с фагоцитозом вирионов или репликацией РСВ в нейтрофилах [29]. Такие клетки были детектированы в периферической крови больных с РСВ, куда, скорее всего, они трансмигрируют из легких. Нетоз (NETosis) нейтрофилов (программируемая гибель клеток) и выброс нейтрофилами внеклеточной нейтрофильной ловушки (NET — neutrophil extracellular trap) также активны во время инфекции. Уровень белков, вовлеченных в апоптоз (annexin V и рецептор Fas [cell surface death receptor]), повышен в назофарингеальных смывах и бронхоальвеолярной жидкости детей, находящихся на искусственной вентиляции легких [9]. Таким образом, нейтрофильные ловушки могут предотвращать распространение инфекционных частиц.

Натуральные киллеры

Натуральные киллеры (НК) — это лимфоциты, которые играют важную роль в контроле над вирусными инфекциями. В течение нескольких дней после начала инфекции большое

количество НК инфильтрирует в ткани легких и активируется [51]. НК-клетки используют несколько механизмов для элиминации вируса: 1) опосредованная «рецептором смерти» гибель зараженной клетки; 2) продукция провоспалительных цитокинов с противовирусной активностью (например, IFN γ); 3) антителозависимая цитотоксичность, при которой НК-клетки связываются с покрытыми антителами зараженными вирусом клетками посредством Fc-гамма рецептора III (Fc γ RIII)/CD16 и лизируют клетку. Однако конкретная роль НК-клеток при РСВ-инфекции до конца неясна. У мышей количество НК-клеток повышается в легких вскоре после заражения РСВ [51]. На этой модели инфекции присутствие НК является необходимым условием для элиминации вируса [35], а депляция клеток приводит к значительному повышению уровня вирусной нагрузки [31]. Однако увеличивается число доказательств, указывающих на то, что НК вносят вклад в воспалительное повреждение легких [31, 51]. Данные, полученные в ходе клинических исследований, противоречат друг другу. У младенцев с РСВ-бронхиолитами по сравнению с контрольной группой отмечалось как пониженное [48, 96], так и повышенное [42] количество НК.

Эозинофилы

Эозинофилы, как правило, рассматриваются в качестве основных эффекторных клеток при бронхиальной астме, и долгое время считалось, что эозинофильный ответ при вирусной инфекции преимущественно оказывает негативное влияние на здоровье человека и именно он является основной причиной воспаления и, как следствие, повреждения тканей, бронхоконстрикции и дисфункции дыхательных путей [74]. Однако несколько исследований указывает на то, что эозинофилы активируются в острой фазе РСВ-инфекции и могут способствовать элиминации вируса из организма. Так, экспрессия миелоидного маркера активации CD11b на поверхности циркулирующих эозинофилов у младенцев с РСВ-инфекцией увеличивается и имеет отрицательную корреляцию с продолжительностью искусственной вентиляции легких у пациентов [52]. По сравнению с детьми, госпитализированными с гриппозной или аденовирусной инфекцией, дети с РСВ-инфекцией отличались повышенным содержанием эозинофилов в крови на стадии реконвалесценции [40]. Несмотря на отсутствие данных о том, что при РСВ-инфекции эозинофилы в значительном количестве рекрутируются в легкие, существуют доказательства их повышенной активности. Например, уровни лейкотриена C₄, эозинофильного ней-

ротоксина (EDN) и катионного пептида (ЕСР) повышены в назальных смывах и секретах из нижних отделов дыхательных путей при РСВ-бронхиолитах [44]. Концентрация ССL-5 (RANTES) (эозинофильный хемоаттрактант), ЕСР и эотаксина повышается при РСВ-инфекции во время перехода от острой фазы к выздоровлению и коррелирует с количеством эозинофилов в секретах дыхательных путей, что свидетельствует об их роли в элиминации вируса [40]. С другой стороны, помимо очевидной роли эозинофилов в процессе реконвалесценции, они также могут усугублять течение инфекции, так как являются компонентом Th2-ответа.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые обеспечивают необходимую взаимосвязь между врожденным звеном иммунной системы и индукцией адаптивного иммунного ответа. ДК локализованы на слизистых поверхностях и других потенциальных входных воротах инфекции, где они служат «часовыми», распознающими патогены. Незрелые ДК активируются после интернализации вирусных антигенов, после чего созревают, мигрируют в лимфатические узлы и презентуют антиген наивным Т-клеткам. Сигнал, который обеспечивают ДК во время активации наивных Т-клеток, определяет тип эффекторного ответа Т-клетками, который развивается впоследствии. Миелоидные и плазматоцитозидные ДК (мДК и пДК соответственно) мигрируют из кровяного русла на слизистые оболочки дыхательных путей на ранних стадиях инфекции, и их количество увеличивается по мере развития инфекционного процесса до момента выздоровления [23]. Сниженное количество пДК в кровяном русле было ассоциировано с развитием РСВ-бронхиолитов, что свидетельствует или об их увеличенном миграционном потенциале к месту развития воспаления в дыхательных путях, или о неэффективном ответе пДК при тяжелой РСВ-инфекции [75]. пДК и мДК были также детектированы в нижних отделах дыхательных путей у младенцев, находящихся на искусственной вентиляции легких вследствие тяжелых РСВ-бронхиолитов, при этом мДК демонстрировали активированный провоспалительный фенотип [42]. Активация ДК во время РСВ-инфекции частично зависит от аутофагии [68], также имеет место эпигенетическая регуляция транскрипции генов [72]. Активированные ДК, продуцирующие лиганд PD-L1, предотвращают воспалительную активность эффекторных Т-клеток посредством взаимодействия с PD-1, продуцируемым по-

следними, и тем самым контролируют воспалительный ответ и развитие инфекции [99]. РСВ-инфекция также снижает продукцию $IFN\gamma$ [5] и увеличивает продукцию простагландинов E2, IL-10 и IL-11 в ДК и макрофагах, что свидетельствует о том, что РСВ поляризует иммунный ответ в Th2-тип [4]. Об этом также свидетельствуют исследования Turi K. и соавт., в ходе которых при оценке местного иммунного ответа в назальных смывах установлено, что у младенцев с РСВ-инфекцией наблюдается преобладание Th2- и Th17-цитокинов [91].

Таким образом, инфильтрация клеток врожденной иммунной системы вносит вклад в создание сложной цепочки взаимодействий про- и противовоспалительных сигнальных путей, которые способствуют элиминации вируса и создают необходимые условия для последующей активации адаптивного иммунного ответа.

Активация адаптивного иммунного ответа при РСВ-инфекции

После презентации антигена Т-клеткам происходит активация последних. Т-клетки являются необходимым компонентом для разрешения острой фазы инфекции и для формирования вирус-специфической иммунологической памяти. На животных моделях РСВ индуцирует типичный антивирусный иммунный ответ, который способствует элиминации инфекции, индуцирует высокий титр вирус-специфических антител и большое количество антиген-специфических Т-клеток. Это ограничивает развитие инфекции при повторном заражении. У людей повторное заражение РСВ может происходить в течение всей жизни. Так же как у животных вторичная инфекция в большинстве случаев характеризуется сниженной вирусной нагрузкой и менее выраженным повреждением тканей легких. Пролонгированная или персистирующая РСВ-инфекция наблюдается у детей с Т-клеточными иммунодефицитами, что подчеркивает важную роль Т-клеток в элиминации вируса [67].

Т-лимфоциты

При РСВ-инфекции у детей наблюдается временная системная Т-клеточная лимфопения. Так, количество $CD8^+$, $CD4^+$, $CD3^+$ и $\Delta\gamma$ -Т-клеток в острой фазе РСВ-инфекции снижено по сравнению с их количеством на стадии выздоровления и у неинфицированных индивидумов [75]. Абсолютное количество Т-клеток во время РСВ-инфекции зависит от возраста пациента (чем младше пациент, тем более ярко выражена Т-клеточная лимфопения) [73]. $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки присутствуют в бронхоальвеолярной жидкости, полученной от детей с РСВ-инфекцией, с преобладанием $CD4^+$ [32].

CD4⁺ Т-клетки являются необходимым звеном иммунного ответа, способствуя продукции высокоаффинных антител В-клетками и формированию CD8⁺ Т-клеток памяти. Однако они также демонстрируют антивирусные эффекторные свойства и при определенных условиях активации могут способствовать острому течению заболевания и вакцин-ассоциированному усилению инфекции [67]. Вызванная РСВ патология легких имеет схожие симптомы с бронхиальной астмой (БА), такие как индукция гиперреактивности дыхательных путей и продукция слизи. БА характеризуется развитием морфологических изменений в тканях легких, повышенной продукцией Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) и эозинофилией. Из-за этого роль различных популяций CD4⁺ Т-клеток в развитии РСВ-инфекции активно исследуется. Риск развития тяжелой формы РСВ-инфекции, как правило, подвержены дети в возрасте от 2 до 6 месяцев. В это время иммунная система младенцев имеет тенденцию к поляризации в иммунный ответ по Th2-типу. Однако клинические данные, демонстрирующие корреляцию между уровнем Th2-цитокинов и тяжестью РСВ-индуцированной инфекции у младенцев, противоречивы. Так, например, в ряде исследований они были выявлены [49], тогда как в других подтверждены не были [21].

По мере развития инфекционного процесса увеличивается количество циркулирующих CD8⁺ Т-клеток. При этом CD8⁺ демонстрируют эффекторный фенотип (HLA-DR⁺, granzyme B⁺, CD38⁺) [75]. Исследование Т-клеток при РСВ-инфекции у человека ограничено в связи с относительно умеренным РСВ-специфичным Т-клеточным ответом и очень низким количеством РСВ-специфичных Т-клеток памяти, которое наблюдается между эпизодами острой инфекции. При естественной и экспериментальной РСВ-инфекции антиген-специфичные Т-клетки детектируются в меньшем количестве, чем при гриппозной инфекции [37]. При использовании тетрамеров МНС-белков для мечения и трекинга антиген-специфичных CD8⁺ Т-клеток у взрослых добровольцев после экспериментальной инфекции было обнаружено, что максимальное количество CD8⁺ Т-клеток наблюдается в течение 10 дней после инфекции. Количество эпитоп-специфичных CD8⁺ Т-клеток в периферической крови быстро сокращается и к 6 месяцу после инфекции возвращается к исходному низкому уровню.

После заражения отмечается высокий уровень инфильтрации РСВ-специфичных CD8⁺ Т-клеток в легкие (в некоторых случаях до 20%), что было ассоциировано со снижением вирусной нагрузки. Эти клетки экспрессируют высокий уровень CD69 и CD103, которые являются мар-

керами для недавно описанной субпопуляции резидентных Т-клеток памяти (Т_{гм}) [37]. Эти клетки мигрируют из кровотока в ткань легких, при этом у них наблюдается увеличение экспрессии CD69 и CD103 (интегрина) и снижение экспрессии S1P1, что приводит к задержке Т_{гм} в тканях [62]. По сравнению с эффекторными Т-клетками памяти, Т_{гм} активируются быстрее и обладают в 20 раз большей аффинностью к антигену, что позволяет им детектировать клетки, экспрессирующие антиген на низком уровне на ранних стадиях инфекции [19]. Сразу после детекции патогена Т_{гм} начинают секретировать IFN γ [78]. В исследовании Kinneer E. и соавт. показано, что интраназальный перенос антиген-специфических CD8⁺Т_{гм} от зараженных мышей к интактным снижает вирусную нагрузку и увеличивает содержание IFN γ в дыхательных путях мышей-реципиентов при заражении РСВ. Следует отметить, что именно инфекция, но не иммунизация ДНК-вакциной индуцирует появление CD8⁺Т_{гм} в тканях [46]. Это исследование подтверждает протективную роль CD8⁺ Т-клеток при РСВ-инфекции. Однако в работе Schmidt M.E. и соавт. было показано, что избыточная продукция IFN γ CD8⁺ Т-клетками памяти приводит к иммунопатологии [79].

Другие типы Т-клеток также вносят вклад в развивающуюся иммунопатологию при заражении РСВ. Например, неклассические Т-клетки, такие как $\Delta\gamma$ -Т-клетки, детектируются у мышей после иммунизации рекомбинантным вирусом коровьей оспы, экспрессирующим F-белок, и последующим заражением РСВ [14]. Увеличение количества $\Delta\gamma$ -Т-клеток оказывает незначительный эффект на элиминацию вируса, но ассоциировано с тяжестью протекания инфекции. Интересно, что этот тип клеток продуцирует Th1-цитокины на ранних стадиях инфекции, тогда как на более поздних — IL-4, IL-5 и IL-10 [66].

Недавно было показано, что Th17 также участвуют в регуляции воспалительных процессов при РСВ-инфекции. Этот подвид CD4⁺ Т-клеток преобладает на слизистых оболочках и характеризуется продукцией IL-17, цитокина, который индуцирует продукцию хемокинов эпителиальными клетками и инфильтрацию лейкоцитов [8]. На животных моделях инфекции наблюдается индукция IL-17, которая вызывает инфильтрацию нейтрофилов в дыхательные пути, препятствует эффективной элиминации вируса, возможно, из-за снижения количества и ингибирования функций CD8⁺ Т-клеток в легких и лимфоузлах [64]. Роль Th17-клеток у людей неясна. В то время как IL-17 был детектирован в аспиратах из трахеи детей с РСВ-бронхиолитами, находящихся на иску-

ственной вентиляции легких, у пациентов, которым вентиляция не требовалась, максимальное количество IL-17 наблюдалось на стадии выздоровления [16]. Таким образом, еще предстоит выяснить, участвуют ли Th17 в развитии иммунопатологии в легких или вносят вклад в процесс выздоровления при РСВ-инфекции.

При эффекторном антивирусном ответе избыточное воспаление и повреждение тканей регулируется несколькими механизмами. Для Т-клеток это программируемая гибель, которая наблюдается после пика антиген-индуцируемой пролиферации, и повышение экспрессии ингибиторов, например PD-1. Дополнительно контроль над ассоциированной с Т-клетками иммунопатологией опосредован регуляторными Т-клетками (Treg), важная роль которых при РСВ-инфекции была недавно продемонстрирована. Treg являются необходимыми модуляторами адаптивного иммунного ответа, составляя 5–10% от CD4⁺ Т-клеток у мышей, и часто (но не всегда) характеризуются экспрессией транскрипционного фактора FoxP3. Отсутствие CD4⁺FoxP3⁺ Treg-клеток у мышей и людей ведет к развитию аутоиммунных патологий, а дефектная функция Treg при РСВ-инфекции может стать причиной иммунопатологий. У мышей, зараженных РСВ, Treg пролиферируют и накапливаются в легких, при этом наблюдается повышение уровня маркера активации CTLA-4. Деплеция Treg приводит к усилению процесса элиминации вируса, но также к увеличению количества антиген-специфических CD8⁺Т-клеток, продуцирующих IFN γ и TNF α [20]. У мышей с вакцин-ассоциированным усилением инфекции, вызванным инактивированной формалином вакциной, наблюдался дефицит Treg, и избирательная инфильтрация Treg в дыхательные пути, индуцируемая ингаляционным введением SCL17/22, ослабляла проявление этой патологии [53].

В-клетки и антитела

РСВ-специфичные антитела присутствуют практически у всех взрослых и детей, однако их наличие не защищает от повторного заражения вирусом. При РСВ-инфекции наблюдается увеличение числа циркулирующих В-клеток, включая зрелые клетки (CD19⁺CD5⁺) и клетки-предшественники (CD19⁺CD10⁺) [75]. Уровень антител к F- и G-белкам РСВ увеличивается в период между острой фазой инфекции и реконвалесценцией у младенцев при первичном заражении [83]. Нейтрализующие сывороточные и мукозальные антитела к G-белку РСВ специфичны в отношении конкретной группы вируса, вызвавшего инфекцию [77], тогда как антитела к F-белку демонстрируют перекрестную активность между разными группами РСВ [56].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве литературных источников встречаются доказательства того, что уровень РСВ-специфичных мукозальных, а не сывороточных антител коррелирует с более эффективной защитой от РСВ-инфекции. Например, в клиническом исследовании педиатрических пациентов было показано, что высокий уровень РСВ-специфичных мукозальных IgG-антител коррелирует со сниженной вирусной нагрузкой и воспалением [94]. Кроме того, при экспериментальном заражении взрослых добровольцев установлено, что уровень назальных антител был ассоциирован с защитой от РСВ [28]. И наконец, доклинические исследования живой аттенуированной кандидатной вакцины RGDM2-2 показали, что более эффективная протективная активность наблюдается при интраназальном введении, а не внутримышечном. Несмотря на это, оба способа иммунизации индуцируют сопоставимые уровни сывороточных антител [27].

Вследствие повторного заражения у взрослых наблюдается 8-кратное увеличение титра сывороточных нейтрализующих антител, но он не сохраняется надолго и уже через год в большинстве случаев сокращается в 4 раза [18]. Было показано, что у взрослых добровольцев при экспериментальной РСВ-инфекции популяция IgA⁺ В-клеток памяти дефектна, что поддерживает гипотезу о том, что иммуномодуляция при РСВ-инфекции блокирует образование долгоживущих В-клеток, которые обычно формируются при заражении, и обеспечивает продукцию высокого титра долгоживущих антител, защищающих от повторного заражения [28].

Вакцинация

Возрастные группы, которые особенно подвержены заражению РСВ, как правило, плохо реагируют на вакцинацию. У младенцев часто наблюдается неэффективный иммунный ответ на вакцинацию из-за незрелой иммунной системы или влияния материнских антител [61]. В 60-е годы вакцинация посредством инактивированных формалином (ИФ) вакцин способствовала усилению инфекции при последующем заражении, в результате чего 80% вакцинированных детей потребовалась госпитализация, двое детей погибли [7]. Усиление инфекции после иммунизации ИФ-вакцинами можно наблюдать на разных животных моделях, включая мышей, крыс и приматов. Причины вакцин-ассоциированного усиления инфекции заключаются в возможном формировании иммунных комплексов в сочетании с неуместным в данном случае Th2-ответом и дефицитном ответе Treg [97]. Иммунизация матерей является возможным средством защиты младенцев

от инфицирования. В клинических испытаниях по вакцинации беременных женщин наблюдалось увеличение уровня РСВ-специфичных антител у младенцев [65]. Наблюдаемый эффект воспроизводился на животных моделях [81]. Однако материнские антитела имеют период полураспада приблизительно 38 дней, поэтому даже их высокий уровень не способен защитить ребенка в течение первых 6 месяцев жизни, когда он наиболее подвержен заражению РСВ. Так же как и у детей первого года жизни, у пожилых людей наблюдается слабый иммунный ответ на вакцинацию. Это связано с возрастными изменениями, влияющими на иммунную систему. В данном случае заболеваемость среди пожилых людей можно контролировать массовой вакцинацией людей среднего возраста и работников социальных служб [67]. Таким образом, эти две группы пациентов нуждаются в особом внимании при разработке вакцин. Однако на сегодняшний день все еще нет лицензированных вакцин против РСВ.

Большинство вакцин, находящихся в настоящее время на разных стадиях клинических испытаний, направлены на индукцию системного IgG-ответа и воспроизведение эффекта Паливизумаба. Будет ли такой подход эффективен при вакцинации детей и пожилых людей — пока неизвестно, однако очевидно, что без индукции высокого уровня мукозальных антител потенциальная возможность ограничения передачи вируса может быть лимитирована.

В отношении РСВ разрабатываются следующие виды вакцин: живые аттенуированные (включая химерные), субъединичные, вакцины на основе инактивированного вируса, вакцины на основе вирусных частиц (альфавирус, аденовирус, вирус коровьей оспы), вакцины на основе нуклеиновых кислот (ДНК- и РНК-вакцины), а также моноклональные антитела [33].

Вакцины на основе вирусоподобных частиц и субъединичные вакцины используются только для иммунизации беременных женщин и пожилых людей в связи с возможным ассоциированным усилением инфекции у детей. Главными антигенами данных вакцин являются гликопротеины F и G. Недавно было доказано, что пре-F-белок является мощным иммуногеном [54], поэтому производство вакцин, содержащих F-белок, сфокусировалось на его стабилизации в данной форме. Несколько кандидатных вакцин проходят I фазу клинических испытаний [33]. Для пациентов педиатрического профиля в первую очередь предназначены живые аттенуированные и химерные вакцины. Они считаются наиболее безопасными для детей [38]. Имеется несколько живых аттенуированных вакцин, находящихся на первой фазе испытаний. Большинство из них аттенуиро-

ваны за счет делеции вирусных генов NS2 или M2-2 [39]. Также в разработке находятся аттенуированные химерные вакцины, включающие гены вирусов, близких к РСВ, таких как вирус Сендай, вирус парагриппа и бычий РСВ [33].

На текущий момент единственный лицензированный препарат, использующийся для лечения подтвержденной РСВ-инфекции, — аэрозольный Рибавирин. Многочисленные исследования показали, что его использование ускоряет элиминацию вируса из организма и процесс выздоровления [26]. В качестве профилактических мер в отношении РСВ-инфекции используются препараты на основе моноклональных антител. Так, Паливизумаб и Мотавизумаб связываются с эпитопом гликопротеина F РСВ. Паливизумаб используется только при лечении недоношенных детей и детей, рожденных с патологией сердца и легких. Мотавизумаб, препарат второго поколения, гораздо эффективнее Паливизумаба в малых дозах *in vivo* [92]. В будущем возможно использование инновационного препарата, основанного на моноклональных мини-антителах (нанотелах). Нанотела получают из крови животных семейства верблюдовых, чьи антитела имеют только тяжелую цепь и отличаются по структуре от человеческих. Одним из таких препаратов является ALX-0171 — трехвалентный препарат, состоящий из VHH-доменов, способных связываться с иммунореактивными участками гликопротеина F. На данный момент препарат проходит фазу IIА клинических испытаний [13].

Новый интересный подход был описан в статье Н.Ф. Moffett. Он подразумевает создание альтернативных протективных вакцин с использованием технологии CRISPR/Cas9 для конструирования В-клеток мышей, экспрессирующих антитела против РСВ, ВИЧ и вируса гриппа. Было показано, что однократный перенос сконструированных В-клеток, синтезирующих антитела против РСВ, привел к индукции продолжительной и эффективной защиты от РСВ у иммунокомпрометированных мышей [60]. Таким образом, разработка эффективных и безопасных вакцин против РСВ в настоящее время продолжается.

Заключение

РСВ использует различные механизмы, способствующие нарушению иммунологической памяти и, как следствие, повторному заражению. При этом РСВ остается социально значимым патогеном, в отношении которого до сих пор не существует лицензированных вакцин. При разработке вакцин следует принимать во внимание особенности иммунного ответа

при РСВ-инфекции, а также учитывать возраст вакцинируемых. Так, для детей, во избежание вакцин-ассоциированного усиления инфекции, оправдано применение живых аттенуированных вакцин, тогда как для лиц среднего возраста и пожилых людей возможно применение субъединичных вакцин. Также следует учитывать, что наличие мукозальных, а не системных РСВ-специфичных антител ассоциируется с более эффективной защитой от инфекции. Пристальное внимание исследовате-

лей к изучению фундаментальных механизмов РСВ-инфекции, а также большое количество клинических испытаний кандидатных вакцин дает основание надеяться на то, что в скором времени появятся первые зарегистрированные вакцины для профилактики РСВ-инфекции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Agoti C.N., Otiemo J.R., Munywoki P.K., Mwihuri A.G., Cane P.A., Nokes D.J., Kellam P., Cotten M. Local evolutionary patterns of human respiratory syncytial virus derived from whole-genome sequencing. *J. Virol.*, 2015, vol. 89, no. 7, pp. 3444–3454. doi: 10.1181/00379727-92-22538
2. Ampuero S., Luchsinger V., Tapia L., Palomino M.A., Larranaga C.E. SP-A1, SP-A2 and SP-D gene polymorphisms in severe acute respiratory syncytial infection in Chilean infants. *Infect. Genet. Evol.*, 2011, vol. 11, no. 6, pp. 1368–1377. doi: 10.1016/j.meegid.2011.04.033
3. Bardeol B.W., Kenny E.F., Sollberger G., Zychlinsky A. The balancing act of neutrophils. *Cell Host Microbe*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 526–536. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.011
4. Bartz H., Buning-Pfaue F., Turkel O., Schauer U. Respiratory syncytial virus induces prostaglandin E2, IL-10 and IL-11 generation in antigen presenting cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2002, vol. 129, no. 3, pp. 438–445. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01927.x
5. Bartz H., Turkel O., Hoffjan S., Rothoef T., Gonschorek A., Schauer U. Respiratory syncytial virus decreases the capacity of myeloid dendritic cells to induce interferon-gamma in naive T cells. *Immunology*, 2003, vol. 109, no. 1, pp. 49–57. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01629.x
6. Blount R.E. Jr., Morris J.A., Savage R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, vol. 92, no. 3, pp. 544–549. doi: 10.3181/00379727-92-22538
7. Borchers A.T., Chang C., Gershwin M.E., Gershwin L.J. Respiratory syncytial virus — a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2013, vol. 45, no. 3, pp. 331–379. doi: 10.1007/s12016-013-8368-9
8. Bystrom J., Al-Adhoubi N., Al-Bogami M., Jawad A.S., Mageed R.A. Th17 lymphocytes in respiratory syncytial virus infection. *Viruses*, 2013, vol. 5, no. 3, pp. 777–791. doi: 10.3390/v5030777
9. Cortjens B., de Boer O.J., de Jong R., Antonis A.F., Sabogal Pineros Y.S., Lutter R., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps cause airway obstruction during respiratory syncytial virus disease. *J. Pathol.*, 2016, vol. 238, no. 3, pp. 401–411. doi: 10.1002/path.4660
10. Currie S.M., Gwyer Findlay E., McFarlane A.J., Fitch P.M., Bottcher B., Colegrave N., Paras A., Jozwik A., Chiu C., Schwarze J., Davidson D.J. Cathelicidins have direct antiviral activity against respiratory syncytial virus in vitro and protective function in vivo in mice and humans. *J. Immunol.*, 2016, vol. 196, no. 6, pp. 2699–2710. doi: 10.4049/jimmunol.1502478
11. Currier M.G., Lee S., Stobart C.C., Hotard A.L., Villenave R., Meng J., Pretto C.D., Shields M.D., Nguyen M.T., Todd S.O., Chi M.H., Hammonds J., Krumm S.A., Spearman P., Plemper R.K., Sakamoto K., Peebles R.S. Jr., Power U.F., Moore M.L. EGFR interacts with the fusion protein of respiratory syncytial virus strain 2–20 and mediates infection and mucin expression. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 5: e1005622. doi: 10.1371/journal.ppat.1005622
12. Day N.D., Branigan P.J., Liu C., Gutshall L.L., Luo J., Melero J.A., Sarisky R.T., Del Vecchio A.M. Contribution of cysteine residues in the extracellular domain of the F protein of human respiratory syncytial virus to its function. *Virol J.*, 2006, vol. 3: 34. doi: 10.1186/1743-422X-3-34
13. Detalle L., Stohr T., Palomo C., Piedra P.A., Gilbert B.E., Mas V., Millar A., Power U.F., Stortelers C., Allosery K., Melero J.A., Depla E. Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 1, pp. 6–13. doi: 10.1128/AAC.01802-15
14. Dodd J., Riffault S., Kodituwakku J.S., Hayday A.C., Openshaw P.J. Pulmonary V gamma 4+ gamma delta T cells have pro-inflammatory and antiviral effects in viral lung disease. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, no. 2, pp. 1174–1181. doi: 10.4049/jimmunol.182.2.1174
15. Durbin R.K., Kolenko S.V., Durbin J.E. Interferon induction and function at the mucosal surface. *Immunol. Rev.*, 2013, vol. 255, no. 1, pp. 25–39. doi: 10.1111/imr.12101
16. Faber T.E., Groen H., Welfing M., Jansen K.J., Bont L.J. Specific increase in local IL-17 production during recovery from primary RSV bronchiolitis. *J. Med. Virol.*, 2012, vol. 84, no. 7, pp. 1084–1088. doi: 10.1002/jmv.23291
17. Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A., Cox C., Walsh E.E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 352, no. 17, pp. 1749–1759. doi: 10.1056/NEJMoa043951
18. Falsey A.R., Singh H.K., Walsh E.E. Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *J. Med. Virol.*, 2006, vol. 78, no. 11, pp. 1493–1497. doi: 10.1002/jmv.20724
19. Frost E.L., Kersh A.E., Evavold B.D., Lukacher A.E. Cutting edge: resident memory CD8 T cells express high-affinity TCRs. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 8, pp. 3520–3524. doi: 10.4049/jimmunol.1501521
20. Fulton R.B., Meyerholz D.K., Varga S.M. Foxp3+ CD4 regulatory T cells limit pulmonary immunopathology by modulating the CD8 T cell response during respiratory syncytial virus infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 4, pp. 2382–2392. doi: 10.4049/jimmunol.1000423

21. Garofalo R.P., Patti J., Hintz K.A., Hill V., Ogra P.L., Welliver R.C. Macrophage inflammatory protein-1 α (not T helper type 2 cytokines) is associated with severe forms of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 184, no. 4, pp. 393–399. doi: 10.1086/322788
22. Geerdink R.J., Pillay J., Meyaard L., Bont L. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: a target for asthma prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, vol. 136, no. 4, pp. 838–847. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.034
23. Gill M.A., Long K., Kwon T., Muniz L., Mejias A., Connolly J., Roy L., Banchereau J., Ramilo O. Differential recruitment of dendritic cells and monocytes to respiratory mucosal sites in children with influenza virus or respiratory syncytial virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 198, no. 11, pp. 1667–1676. doi: 10.1086/593018
24. Gimferrer L., Andres C., Campins M., Codina M.G., Rodrigo J.A., Melendo S., Martin M.C., Fuentes F., Saiz M.R., Esperalba J., Bruguera A., Vilca L.M., Armadans L., Pumarola T., Anton A. Circulation of a novel human respiratory syncytial virus group B genotype during the 2014–2015 season in Catalonia (Spain). *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 97.e5–97.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.013
25. Goritzka M., Makris S., Kausar F., Durant L.R., Pereira C., Kumagai Y., Culley F.J., Mack M., Akira S., Johansson C. Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes. *J. Exp. Med.*, 2015, vol. 212, no. 5, pp. 699–714. doi: 10.1084/jem.20140825
26. Griffiths C., Drews S.J., Marchant D.J. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 277–319. doi: 10.1128/cmr.00010-16
27. Groppo R., DiNapoli J., Il Jeong K., Kishko M., Jackson N., Kleanthous H., Delagrave S., Zhang L., Parrington M. Effect of genetic background and delivery route on the preclinical properties of a live attenuated RSV vaccine. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 6: e0199452. doi: 10.1371/journal.pone.0199452
28. Habibi M.S., Jozwik A., Makris S., Dunning J., Paras A., DeVincenzo J.P., de Haan C.A., Wrämmert J., Openshaw P.J., Chiu C. Impaired antibody-mediated protection and defective IgA B-cell memory in experimental infection of adults with respiratory syncytial virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 9, pp. 1040–1049. doi: 10.1164/rccm.201412-2256OC
29. Halfhide C.P., Flanagan B.F., Brearey S.P., Hunt J.A., Fonceca A.M., McNamara P.S., Howarth D., Edwards S., Smyth R.L. Respiratory syncytial virus binds and undergoes transcription in neutrophils from the blood and airways of infants with severe bronchiolitis. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, no. 3, pp. 451–458. doi: 10.1093/infdis/jir280
30. Hall C.B. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 92–97. doi: 10.2174/187152612800100099
31. Harker J.A., Godlee A., Wahlsten J.L., Lee D.C., Thorne L.G., Sawant D., Tregoning J.S., Caspi R.R., Bukreyev A., Collins P.L., Openshaw P.J. Interleukin 18 coexpression during respiratory syncytial virus infection results in enhanced disease mediated by natural killer cells. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 8, pp. 4073–4082. doi: 10.1128/JVI.02014-09
32. Heidema J., Lukens M.V., van Maren W.W., van Dijk M.E., Otten H.G., van Vught A.J., van der Werff D.B., van Gestel S.J., Semple M.G., Smyth R.L., Kimpen J.L., van Bleek G.M. CD8⁺ T cell responses in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells of infants with severe primary respiratory syncytial virus infections. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 12, pp. 8410–8417. doi: 10.4049/jimmunol.179.12.8410
33. Higgins D., Trujillo C., Keech C. Advances in RSV vaccine research and development — a global agenda. *Vaccine*, 2016, vol. 34, no. 26, pp. 2870–2875. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.109
34. Hussell T., Bell T.J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, vol. 14, no. 2, pp. 81–93. doi: 10.1038/nri3600
35. Hussell T., Openshaw P.J. IL-12-activated NK cells reduce lung eosinophilia to the attachment protein of respiratory syncytial virus but do not enhance the severity of illness in CD8 T cell-immunodeficient conditions. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, no. 12, pp. 7109–7115. doi: 10.4049/jimmunol.165.12.7109
36. Johnson S.M., McNally B.A., Ioannidis I., Flano E., Teng M.N., Oomens A.G., Walsh E.E., Peeples M.E. Respiratory syncytial virus uses CX3CR1 as a receptor on primary human airway epithelial cultures. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 12: e1005318. doi: 10.1371/journal.ppat.1005318
37. Jozwik A., Habibi M.S., Paras A., Zhu J., Guvenel A., Dhariwal J., Almond M., Wong E.H.C., Sykes A., Maybeno M., Del Rosario J., Trujillo-Torralbo M.B., Mallia P., Sidney J., Peters B., Kon O.M., Sette A., Johnston S.L., Openshaw P.J., Chiu C. RSV-specific airway resident memory CD8⁺ T cells and differential disease severity after experimental human infection. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6: 10224. doi: 10.1038/ncomms10224
38. Karron R.A., Buchholz U.J., Collins P.L. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2013, vol. 372, pp. 259–284. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_13
39. Karron R.A., Luongo C., Thumar B., Loehr K.M., Englund J.A., Collins P.L., Buchholz U.J. A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children. *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7, no. 312: 312ra175. doi: 10.1126/scitranslmed.aac8463
40. Kawasaki Y., Hosoya M., Kanno H., Suzuki H. Serum regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted concentrations and eosinophils in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Int.*, 2006, vol. 48, no. 3, pp. 257–260. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02199.x
41. Kerr M.H., Paton J.Y. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 159, no. 4, pt. 1, pp. 1115–1118. doi: 10.1164/ajrcm.159.4.9709065
42. Kerrin A., Fitch P., Errington C., Kerr D., Waxman L., Riding K., McCormack J., Mehendele F., McSorley H., MacKenzie K., Wronski S., Braun A., Levin R., Theilen U., Schwarze J. Differential lower airway dendritic cell patterns may reveal distinct endotypes of RSV bronchiolitis. *Thorax*, 2017, vol. 72, no. 7, pp. 620–627. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207358
43. Killikelly A.M., Kanekiyo M., Graham B.S. Pre-fusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6: 34108. doi: 10.1038/srep34108

44. Kim H.H., Lee M.H., Lee J.S. Eosinophil cationic protein and chemokines in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis and non-RSV bronchiolitis. *J. Korean Med. Sci.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 37–42. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.37
45. Kim T.H., Lee H.K. Innate immune recognition of respiratory syncytial virus infection. *BMB Rep.*, 2014, vol. 47, no. 4, pp. 184–191. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.4.050
46. Kinnear E., Lambert L., McDonald J.U., Cheeseman H.M., Caproni L.J., Tregoning J.S. Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody. *Mucosal Immunol.*, 2018, vol. 11, no. 1: 290. doi: 0.1038/mi.2017.79
47. Krug R.M. Functions of the influenza A virus NS1 protein in antiviral defense. *Curr. Opin. Virol.*, 2015, vol. 12, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.coviro.2015.01.007
48. Larranaga C.L., Ampuero S.L., Luchsinger V.F., Carrion F.A., Aguilar N.V., Morales P.R., Palomino M.A., Tapia L.F., Avendano L.F. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009, vol. 28, no. 10, pp. 867–873. doi: 10.1086/512615
49. Legg J.P., Hussain I.R., Warner J.A., Johnston S.L., Warner J.O. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 168, no. 6, pp. 633–639. doi: 10.1164/rccm.200210-1148OC
50. LeVine A.M., Gwozdz J., Stark J., Bruno M., Whitsett J., Korfhagen T. Surfactant protein-A enhances respiratory syncytial virus clearance in vivo. *J. Clin. Invest.*, 1999, vol. 103, no. 7, pp. 1015–1021. doi: 10.1172/JCI5849
51. Li F., Zhu H., Sun R., Wei H., Tian Z. Natural killer cells are involved in acute lung immune injury caused by respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 4, pp. 2251–2258. doi: 10.1128/JVI.06209-11
52. Lindemans C.A., Kimpen J.L., Luijk B., Heidema J., Kanters D., van der Ent C.K., Koenderman L. Systemic eosinophil response induced by respiratory syncytial virus. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 144, no. 3, pp. 409–417. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03084.x
53. Loebbermann J., Durant L., Thornton H., Johansson C., Openshaw P.J. Defective immunoregulation in RSV vaccine-augmented viral lung disease restored by selective chemoattraction of regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110, no. 8, pp. 2987–2992. doi: 10.1073/pnas.1217580110
54. Magro M., Mas V., Chappell K., Vazquez M., Cano O., Luque D., Terron M.C., Melero J.A., Palomo C. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 8, pp. 3089–3094. doi: 10.1073/pnas.1115941109
55. Marr N., Turvey S.E., Grandvaux N. Pathogen recognition receptor crosstalk in respiratory syncytial virus sensing: a host and cell type perspective. *Trends Microbiol.*, 2013, vol. 21, no. 11, pp. 568–574. doi: 10.1016/j.tim.2013.08.006
56. McGill A., Greensill J., Marsh R., Craft A.W., Toms G.L. Detection of human respiratory syncytial virus genotype specific antibody responses in infants. *J. Med. Virol.*, 2004, vol. 74, no. 3, pp. 492–498. doi: 10.1002/jmv.20203
57. McNamara P.S., Fonceca A.M., Howarth D., Correia J.B., Slupsky J.R., Trinick R.E., Al Turaiki W., Smyth R.L., Flanagan B.F. Respiratory syncytial virus infection of airway epithelial cells, in vivo and in vitro, supports pulmonary antibody responses by inducing expression of the B cell differentiation factor BAFF. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 76–81. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202288
58. Mejias A., Dimo B., Suarez N.M., Garcia C., Suarez-Arrabal M.C., Jartti T., Blankenship D., Jordan-Villegas A., Ardura M.I., Xu Z., Banchereau J., Chaussabel D., Ramilo O. Whole blood gene expression profiles to assess pathogenesis and disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS Med.*, 2013, vol. 10, no. 11: e1001549. doi: 10.1371/journal.pmed.1001549
59. Midulla F., Villani A., Panuska J.R., Dab I., Kolls J.K., Merolla R., Ronchetti R. Respiratory syncytial virus lung infection in infants: immunoregulatory role of infected alveolar macrophages. *J. Infect. Dis.*, 1993, vol. 168, no. 6, pp. 1515–1519. doi: 10.1093/infdis/168.6.1515
60. Moffett H.F., Harms C.K., Fitzpatrick K.S., Tooley M.R., Boonyaratankornkit J., Taylor J.J. B cells engineered to express pathogen-specific antibodies protect against infection. *Sci. Immunol.*, 2019, vol. 4, no. 35: eaax0644. doi: 10.1126/sciimmunol.aax0644
61. Mohr E., Siegrist C.A. Vaccination in early life: standing up to the challenges. *Curr. Opin. Immunol.*, 2016, vol. 41, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.04.004
62. Mueller S.N., Mackay L.K. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 79–89. doi: 10.1038/nri.2015.3
63. Mufson M.A., Orvell C., Rafnar B., Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J. Gen. Virol.*, 1985, vol. 66 (pt. 10), pp. 2111–2124. doi: 10.1099/0022-1317-66-10-2111
64. Mukherjee S., Lindell D.M., Berlin A.A., Morris S.B., Shanley T.P., Hershenson M.B., Lukacs N.W. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am. J. Pathol.*, 2011, vol. 179, no. 1, pp. 248–258. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.003
65. Munoz F.M., Piedra P.A., Glezen W.P. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine*, 2003, vol. 21, no. 24, pp. 3465–3467. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00352-9
66. Openshaw P.J., Chiu C. Protective and dysregulated T cell immunity in RSV infection. *Curr. Opin. Virol.*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 468–474. doi: 10.1016/j.coviro.2013.05.005
67. Openshaw P.J.M., Chiu C., Culley F.J., Johansson C. Protective and harmful immunity to RSV infection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 35, pp. 501–532. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052206
68. Owczarczyk A.B., Schaller M.A., Reed M., Rasky A.J., Lombard D.B., Lukacs N.W. Sirtuin 1 regulates dendritic cell activation and autophagy during respiratory syncytial virus-induced immune responses. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 4, pp. 1637–1646. doi: 10.4049/jimmunol.1500326
69. Panuska J.R., Hertz M.I., Taraf H., Villani A., Cirino N.M. Respiratory syncytial virus infection of alveolar macrophages in adult transplant patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, vol. 145, no. 4, pt. 1, pp. 934–939. doi: 10.1164/ajrccm/145.4_Pt_1.934
70. Pasty M.K., Crowe J.E. Jr., Graham B.S. RhoA interacts with the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and facilitates virus-induced syncytium formation. *J. Virol.*, 1999, vol. 73, no. 9, pp. 7262–7270. doi: 10.1128/JVI.73.9.7262-7270.1999

71. Pennings J.L.A., Mariman R., Hodemaekers H.M., Reemers S.S.N., Janssen R., Guichelaar T. Transcriptomics in lung tissue upon respiratory syncytial virus infection reveals aging as important modulator of immune activation and matrix maintenance. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1: 16653. doi: 10.1038/s41598-018-35180-2
72. Ptaschinski C., Mukherjee S., Moore M.L., Albert M., Helin K., Kunkel S.L., Lukacs N.W. RSV-induced H3K4 demethylase KDM5B leads to regulation of dendritic cell-derived innate cytokines and exacerbates pathogenesis in vivo. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 6: e1004978. doi: 10.1371/journal.ppat.1004978
73. Roe M.F., Bloxham D.M., White D.K., Ross-Russell R.I., Tasker R.T., O'Donnell D.R. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, vol. 137, no. 1, pp. 139–145. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02512.x
74. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Domachowske J.B. Respiratory viruses and eosinophils: exploring the connections. *Antiviral Res.*, 2009, vol. 83, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.04.005
75. Russell C.D., Unger S.A., Walton M., Schwarze J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2017, vol. 30, no. 2, pp. 481–502. doi: 10.1128/CMR.00090-16
76. Russell C.J., Simões E.A.F., Hurwitz J.L. Vaccines for the paramyxoviruses and pneumoviruses: successes, candidates, and hurdles. *Viral Immunol.*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 133–141. doi: 10.1089/vim.2017.0137
77. Sande C.J., Mutunga M.N., Medley G.F., Cane P.A., Nokes D.J. Group- and genotype-specific neutralizing antibody responses against respiratory syncytial virus in infants and young children with severe pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 207, no. 3, pp. 489–492. doi: 10.1093/infdis/jis700
78. Schenkel J.M., Fraser K.A., Beura L.K., Pauken K.E., Vezys V., Masopust D. T cell memory. Resident memory CD8 T cells trigger protective innate and adaptive immune responses. *Science*, 2014, vol. 346, no. 6205, pp. 98–101. doi: 10.1126/science.1254536
79. Schmidt M.E., Knudson C.J., Hartwig S.M., Pewe L.L., Meyerholz D.K., Langlois R.A., Harty J.T., Varga S.M. Memory CD8 T cells mediate severe immunopathology following respiratory syncytial virus infection. *PLoS Pathog.*, 2018, vol. 14, no. 1: e1006810. doi: 10.1371/journal.ppat.1006810
80. Schobel S.A., Stucker K.M., Moore M.L., Anderson L.J., Larkin E.K., Shankar J., Bera J., Puri V., Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Halpin R.A., Fedorova N., Shrivastava S., Stockwell T.B., Peebles R.S., Hartert T.V., Das S.R. Respiratory syncytial virus whole-genome sequencing identifies convergent evolution of sequence duplication in the C-terminus of the G gene. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6: 26311. doi: 10.1038/srep26311
81. Sharma A., Wendland R., Sung B., Wu W., Grunwald T., Worgall S. Maternal immunization with chimpanzee adenovirus expressing RSV fusion protein protects against neonatal RSV pulmonary infection. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 43, pp. 5761–5768. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.049
82. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., Simoes E.A.F., Madhi S.A., Gessner B.D., Polack F.P., Balsells E., Acacio S., Aguayo C., Alassani I., Ali A., Antonio M., Awasthi S., Awori J.O., Azziz-Baumgartner E., Baggett H.C., Baillie V.L., Balmaseda A., Barahona A., Basnet S., Bassat Q., Basualdo W., Bigogo G., Bont L., Breiman R.F., Brooks W.A., Broor S., Bruce N., Bruden D., Buchy P., Campbell S., Carosone-Link P., Chadha M., Chipeta J., Chou M., Clara W., Cohen C., de Cuellar E., Dang D.A., Dash-Yandag B., Deloria-Knoll M., Dherani M., Eap T., Ebruke B.E., Echavarría M., de Freitas Lazaro Emediato C.C., Fasce R.A., Feikin D.R., Feng L., Gentile A., Gordon A., Goswami D., Goyet S., Groome M., Halasa N., Hirve S., Homaira N., Howie S.R.C., Jara J., Jroundi I., Kartasasmita C.B., Khuri-Bulos N., Kotloff K.L., Krishnan A., Libster R., Lopez O., Lucero M.G., Lucion F., Lupisan S.P., Marcone D.N., McCracken J.P., Mejia M., Moisi J.C., Montgomery J.M., Moore D.P., Moraleda C., Moyes J., Munywoki P., Mutyara K., Nicol M.P., Nokes D.J., Nymadawa P., da Costa Oliveira M.T., Oshitani H., Pandey N., Paranhos-Baccala G., Phillips L.N., Picot V.S., Rahman M., Rakoto-Andrianarivelo M., Rasmussen Z.A., Rath B.A., Robinson A., Romero C., Russomando G., Salimi V., Sawatwong P., Scheltema N., Schweiger B., Scott J.A.G., Seidenberg P., Shen K., Singleton R., Sotomayor V., Strand T.A., Sutanto A., Sylla M., Tapia M.D., Thamthitawat S., Thomas E.D., Tokarz R., Turner C., Venter M., Waicharoen S., Wang J., Watthanaworawit W., Yoshida L.M., Yu H., Zar H.J., Campbell H., Nair H., Network R.S.V.G.E. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10098, pp. 946–958. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8
83. Shinoff J.J., O'Brien K.L., Thumar B., Shaw J.B., Reid R., Hua W., Santosham M., Karron R.A. Young infants can develop protective levels of neutralizing antibody after infection with respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 198, no. 7, pp. 1007–1015. doi: 10.1086/591460
84. Shirey K.A., Pletneva L.M., Puche A.C., Keegan A.D., Prince G.A., Blanco J.C., Vogel S.N. Control of RSV-induced lung injury by alternatively activated macrophages is IL-4R alpha-, TLR4-, and IFN-beta-dependent. *Mucosal Immunol.*, 2010, vol. 3, no. 3, pp. 291–300. doi: 10.1038/mi.2010.6
85. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014, vol. 59, no. 1, pp. 318–327. doi: 10.1002/hep.26744
86. Smyth R.L., Mobbs K.J., O'Hea U., Ashby D., Hart C.A. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr. Pulmonol.*, 2002, vol. 33, no. 5, pp. 339–346. doi: 10.1002/ppul.10080
87. Spann K.M., Tran K.C., Chi B., Rabin R.L., Collins P.L. Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages [corrected]. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, no. 8, pp. 4363–4369. doi: 10.1128/jvi.78.8.4363-4369.2004
88. Stokes K.L., Currier M.G., Sakamoto K., Lee S., Collins P.L., Plemper R.K., Moore M.L. The respiratory syncytial virus fusion protein and neutrophils mediate the airway mucin response to pathogenic respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.*, 2013, vol. 87, no. 18, pp. 10070–10082. doi: 10.1128/JVI.01347-13
89. Sun Y., Jain D., Koziol-White C.J., Genoyer E., Gilbert M., Tapia K., Panettieri R.A. Jr., Hodinka R.L., Lopez C.B. Immunostimulatory defective viral genomes from respiratory syncytial virus promote a strong innate antiviral response during infection in mice and humans. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 9: e1005122. doi: 10.1371/journal.ppat.1005122

90. Teijaro J.R. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr. Opin. Virol.*, 2016, vol. 16, pp. 31–40. doi: 10.1016/j.coviro.2016.01.001
91. Turi K.N., Shankar J., Anderson L.J., Rajan D., Gaston K., Gebretsadik T., Das S.R., Stone C., Larkin E.K., Rosas-Salazar C., Brunwasser S.M., Moore M.L., Peebles R.S. Jr., Hartert T.V. Infant viral respiratory infection nasal immune-response patterns and their association with subsequent childhood recurrent wheeze. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 198, no. 8, pp. 1064–1073. doi: 10.1164/rccm.201711-2348OC
92. Turner T.L., Kopp B.T., Paul G., Landgrave L.C., Hayes D. Jr., Thompson R. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clinicoecon. Outcomes Res.*, 2014, vol. 6, pp. 217–225. doi: 10.2147/CEOR.S60710
93. Villenave R., Broadbent L., Douglas I., Lyons J.D., Coyle P.V., Teng M.N., Tripp R.A., Heaney L.G., Shields M.D., Power U.F. Induction and antagonism of antiviral responses in respiratory syncytial virus-infected pediatric airway epithelium. *J. Virol.*, 2015, vol. 89, no. 24, pp. 12309–12318. doi: 10.1128/JVI.02119-15
94. Vissers M., Ahout I.M., de Jonge M.I., Ferwerda G. Mucosal IgG levels correlate better with respiratory syncytial virus load and inflammation than plasma IgG levels. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, vol. 23, no. 3, pp. 243–245. doi: 10.1128/CVI.00590-15
95. Wang S.Z., Rosenberger C.L., Bao Y.X., Stark J.M., Harrod K.S. Clara cell secretory protein modulates lung inflammatory and immune responses to respiratory syncytial virus infection. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 2, pp. 1051–1060. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.1051
96. Welliver T.P., Garofalo R.P., Hosakote Y., Hintz K.H., Avendano L., Sanchez K., Velozo L., Jafri H., Chavez-Bueno S., Ogra P.L., McKinney L., Reed J.L., Welliver R.C. Sr. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 195, no. 8, pp. 1126–1136. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a3ea71
97. Widjaja I., Wicht O., Luytjes W., Leenhouts K., Rottier P.J.M., van Kuppeveld F.J.M., Haijema B.J., de Haan C.A.M. Characterization of epitope-specific anti-respiratory syncytial virus (Anti-RSV) antibody responses after natural infection and after vaccination with formalin-inactivated RSV. *J. Virol.*, 2016, vol. 90, no. 13, pp. 5965–5977. doi: 10.1128/JVI.00235-16
98. Wright P.F., Ikizler M.R., Gonzales R.A., Carroll K.N., Johnson J.E., Werkhaven J.A. Growth of respiratory syncytial virus in primary epithelial cells from the human respiratory tract. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, no. 13, pp. 8651–8654. doi: 10.1128/JVI.79.13.8651-8654.2005
99. Yao S., Jiang L., Moser E.K., Jewett L.B., Wright J., Du J., Zhou B., Davis S.D., Krupp N.L., Braciale T.J., Sun J. Control of pathogenic effector T-cell activities in situ by PD-L1 expression on respiratory inflammatory dendritic cells during respiratory syncytial virus infection. *Mucosal Immunol.*, 2015, vol. 8, no. 4, pp. 746–759. doi: 10.1038/mi.2014.106
100. Yin H.S., Wen X., Paterson R.G., Lamb R.A., Jardetzky T.S. Structure of the parainfluenza virus 5 F protein in its metastable, prefusion conformation. *Nature*, 2006, vol. 439, no. 7072, pp. 38–44. doi: 10.1038/nature04322
101. Zanin M., Baviskar P., Webster R., Webby R. The interaction between respiratory pathogens and mucus. *Cell. Host Microbe*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 159–168. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.001

Авторы:

Никонова А.А., к.б.н., зав. лабораторией молекулярной биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Исаков И.Ю., младший научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Зверев В.В., академик РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Nikonova A.A., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Biotechnology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Isakov I.Yu., Junior Researcher, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Zverev V.V., RAS Full Member, PhD, MD (Biology), Professor, Scientific Director, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 06.11.2019
Отправлена на доработку 28.01.2020
Принята к печати 11.03.2020

Received 06.11.2019
Revision received 28.01.2020
Accepted 11.03.2020