

УДК 571.27

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. НОВЫЕ ДАННЫЕ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Обзор

© 2021 И.П. Шиловский*, К.В. Юмашев, А.А. Никольский,
Л.И. Вишнякова, М.Р. Хаитов

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства,
115522 Москва, Россия; электронная почта: ip.shilovskiy@nrcki.ru

Поступила в редакцию 29.07.2020

После доработки 18.10.2020

Принята к публикации 18.10.2020

Респираторно-синцициальный вирус (РСВ) может вызывать тяжёлые инфекции нижних дыхательных путей у младенцев, людей с ослабленным иммунитетом и пожилых людей. Несмотря на десятилетия исследований этого патогена, отсутствует одобренная для медицинского применения профилактическая вакцина, а многие терапевтические средства все ещё находятся на различных стадиях разработки. Ускорить создание средств профилактики и лечения может детальное раскрытие механизмов патогенеза РСВ-инфекции. Патогенез этого заболевания изучают с использованием клинического материала от пациентов, однако детальные представления о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза получают, используя модели РСВ-инфекции на животных. Чаще всего в качестве модельного вида используют мышей, т.к. они позволяют воспроизвести основные проявления патологии (обструкция бронхов, гиперсекреция слизи и воспаление лёгких, опосредованное лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами). Кроме того, их использование экономически целесообразно, а также доступен широкий спектр молекулярно-биологического инструментария, позволяющего изучать механизмы патогенеза на клеточном и молекулярном уровнях. В данном обзоре обобщены новые данные о патогенезе РСВ-инфекции, полученные с использованием моделей на мышах. На этих моделях показана роль Т-клеток как в антивирусной защите, так и в развитии иммунопатологии лёгких. Т-клетки осуществляют элиминацию инфицированных клеток, они же продуцируют значительные количества провоспалительных цитокинов TNF α и IFN γ . Недавно была выявлена новая популяция тканерезидентных Т-клеток памяти (T_{RM}). Они обладают выраженным антивирусным эффектом, при этом не вызывают иммунопатологии лёгких. Накопление T_{RM} происходит после локального (а не системного) введения РСВ-антигенов. Этот факт может быть в дальнейшем использован при разработке эффективных подходов к вакцинации. Также с использованием моделей на мышах показана незначительная роль интерферонов в антивирусной защите от РСВ. Этот патоген обладает механизмами «ухода» от действия антивирусных интерферонов типа I и III, что может объяснять низкую эффективность интерферон-содержащих лекарственных препаратов по отношению к РСВ. Благодаря технологии нокаута генов у лабораторных мышей был совершён значительный прорыв в понимании роли ряда провоспалительных цитокинов в иммунопатологии лёгких. Помимо TNF α и IFN γ , было установлено, что цитокины IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-33 и TSLP опосредуют основные проявления патологии: обструкцию бронхов, продукцию слизи, инфильтрацию лёгких провоспалительными клетками. В то же время IL-6, IL-10 и IL-27 оказывали благоприятный эффект. Несмотря на значительные отличия в иммунной системе лабораторных мышей и человека, экспериментальные модели на этих животных внесли существенный вклад в раскрытие молекулярных и клеточных механизмов патогенеза РСВ-инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: молекулярные механизмы, респираторно-синцициальный вирус, патогенез, экспериментальные модели.

DOI: 10.31857/S0320972521030052

ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцициальный вирус (РСВ) относится к порядку Mononegavirales, семей-

ству Pneumoviridae, роду *Orthopneumovirus*. РСВ – один из самых распространённых патогенов [1], вызывающих тяжёлые заболевания верхних и нижних дыхательных путей у де-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ГРБ – гиперреактивность бронхов; ДК – дендритные клетки; мАт – моноклональные антитела; миРНК – малые интерферирующие РНК; РСВ – респираторно-синцициальный вирус; Treg – Т-регуляторные клетки; T_{RM} – тканерезидентные Т-клетки памяти; HSGAG – гепарансульфаты (heparan sulfate); pfu – бляшкообразующие единицы (plaque-forming units).

* Адресат для корреспонденции.

тей [2], пожилых людей [3] и пациентов с иммунодефицитами [4]. Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких также в значительной степени страдают от этой инфекции [5]. Ежегодно в мире госпитализируется до 3 млн детей, инфицированных РСВ, при этом смертность от этой инфекции составляет 66–199 тыс. [6]. Экономический ущерб от РСВ-инфекции (по данным в США) оценивается в 1,15 млрд долларов [7].

К настоящему времени не создано эффективной вакцины против РСВ [8], а для иммунопрофилактики применяют препараты на основе моноклональных антител (мАт), широкое использование которых ограничено высокой стоимостью [9]. Тем не менее продолжается разработка новых вакцин; на различных стадиях клинических исследований находятся 16 кандидатных вакцин, 6 из них – на стадии II [10]. Учитывая эти факты, в ближайшие несколько лет можно ожидать появление на рынке зарегистрированной профилактической вакцины от РСВ.

Ведутся работы над созданием терапевтических средств, например ингибиторов вируса на основе малых интерферирующих РНК (миРНК) [11], наночастиц [12], пептидных соединений [13] и других малых молекул [14]. Одним из перспективных направлений в разработке анти-РСВ-терапии является применение молекул миРНК, которые сиквенс-специфично взаимодействуют с жизненно важными генами вируса и тем самым блокируют его репликацию. На таком принципе работает препарат ALN-RSV01, в котором в качестве действующего вещества выступают молекулы миРНК против гена *n*, кодирующего компонент нуклеокапсиды вируса. Проведённые клинические исследования показали, что интраназальный приём ALN-RSV01 в течение 5 суток статистически значимо снижал число добровольцев с диагностированной РСВ-инфекцией на 38% [15]. Несмотря на положительные результаты проведённых исследований, компания «Alnylam Pharmaceuticals» остановила испытания ALN-RSV01, поэтому невозможно спрогнозировать, когда будет зарегистрирован данный препарат.

Для создания эффективных и безопасных средств лечения и профилактики необходима информация о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза РСВ-инфекции, получение которой невозможно без разработки адекватных экспериментальных моделей заболевания на животных. К настоящему времени создано множество моделей РСВ-инфекции на различных животных: мыши, крысы, хорьки, телята, овцы, шимпанзе и другие [16, 17]. Несмотря на то что

шимпанзе – это единственный вид животных, природно-восприимчивый к РСВ человека, чаще всего в качестве модельного вида применяют мышей [16, 17] ввиду простоты и дешевизны их использования, а также по причине доступности значительного количества научного инструментария (моноклональные антитела (мАт), зонды, специализированные реагенты и оборудование), позволяющего детально раскрыть механизмы патогенеза. В данном обзоре будут обобщены новые данные о патогенезе РСВ-инфекции, полученные с использованием моделей на мышах.

СТРУКТУРА РСВ И ЕГО ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ

Геном РСВ представлен одноцепочечной несегментированной молекулой РНК негативной полярности, несущей 10 генов, которые кодируют 11 белков: NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2 и L (ген *M* кодирует два белка M2-1 и M2-2). Геномная РНК инкапсулирована в нуклеокапсид, состоящий из белка N, РНК-полимеразы (белка L) и его кофактора (белка P), а также белка M2-1. Белок M окружает нуклеокапсид и при этом взаимодействует с липидным бислоем – оболочкой вириона и цитоплазматическим доменом белка F. В оболочку РСВ включены гликопротеины: белок слияния F, белок G и малый гидрофобный белок SH. Белок M2-2 и два неструктурных белка (NS1 и NS2) отсутствуют в составе вириона [18].

Жизненный цикл РСВ начинается с этапа прикрепления вириона к клетке-мишени с последующим слиянием мембран вируса и клетки. В этом процессе центральную роль играют поверхностные гликопротеины F и G. Белок G существует в двух формах; мембранная форма осуществляет прикрепление вириона к клетке благодаря связыванию с рецепторами или факторами прикрепления на их поверхности. Стоит отметить, что в последних работах поверхностные белки клеток-мишеней, связывающихся с белком G, называют не рецепторами, а факторами прикрепления, к рецепторам относятся белки клеток, которые иницируют процесс слияния вириона и клетки [13, 18]. Растворимая форма (sG) функционирует как антигенная «ловушка» для связывания анти-G-антител, она необходима для «ухода» вируса от иммунной системы организма [19].

Одни из самых изученных факторов прикрепления – это гепарансульфаты (HSGAG), относящиеся к гликозаминогликанам (GAG) и представляющие собой дисахаридные полиме-

ры, связанные с трансмембранными белками на поверхности многих типов клеток. Взаимодействие с HSGAG реализуется за счёт электростатического связывания позитивно заряженного гепарин-связывающего домена белка G с отрицательно заряженными HSGAG [20]. Идентифицированы и другие факторы прикрепления, например хемокиновый рецептор CX3CR1, который связывается с мотивом CX3C белка G [21]. Белок F также способен участвовать в прикреплении за счёт связывания с такими факторами, как HSGAG [22], ICAM1 [23], EGFR [24] и nucleolin [25], причём последний может функционировать не только как фактор прикрепления, но и как рецептор [25].

Несмотря на то, что белок F участвует в прикреплении, главная его функция – это слияние мембран вируса и клетки. Данный гликопротеин синтезируется инфицированной клеткой в виде белка-предшественника (F0), который протеолитически расщепляется на субъединицы F1 и F2, связанные ковалентно в гетеродимер. На поверхности вириона функциональный белок F существует в виде тримера F1/F2-гетеродимеров в префузионной конформации. На N-конце субъединицы F1 располагается пептид слияния (FP) с прилегающим к нему α -спиральным участком HR-N. На C-конце F1 располагается трансмембранный домен (TM) с α -спиральным участком HR-C, который обеспечивает закоревание белка в оболочке вируса. В процессе слияния пептид FP взаимодействует с мембраной клетки-мишени, после чего белок F меняет свою конформацию с префузионной на постфузионную. В ходе этой реорганизации участки HR-C и HR-N белка F сближаются, формируя шпильчатую структуру, что приводит к сближению мембран клетки и вириона, и в итоге к их слиянию. Согласно последним данным, слияние вириона с клеткой – это двухстадийный процесс: первоначально происходит макропиноцитоз, а затем непосредственно слияние мембран внутри эндосомы [13, 18]. Гликопротеин SH не имеет существенного значения в процессах прикрепления и слияния [13, 18].

В результате слияния геном вируса проникает в цитоплазму клетки, где происходит транскрипция мРНК и трансляция его белков. В репликации генома участвуют три белка: N, P и L. Белки P и L – это субъединицы РНК-зависимой РНК-полимеразы, а белок N, связываясь с геномной РНК, защищает её от нуклеаз клетки. Транскрипция мРНК осуществляется тем же ферментом, что и репликация геномной РНК [26].

В сборку вирионов вовлечён актиновый цитоскелет клетки, который транспортирует гли-

копротеины вируса (белки F, G и SH) к апикальной поверхности мембраны клетки. Одновременно белок N связывается с заново синтезированной геномной РНК вируса и РНК-зависимой РНК-полимеразой (белками L и P), формируя рибонуклеопротеиновый комплекс, который дополнительно ассоциируется с белком M, и затем также транспортируется к апикальной поверхности мембраны клетки – месту локализации гликопротеинов. В результате образуются вирусные частицы, которые отпочковываются от клетки-мишени в виде сформированных инфекционных вирионов [13, 18].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ РСВ-ИНФЕКЦИИ У ЧЕЛОВЕКА

РСВ поражает верхние и нижние дыхательные пути человека. Инфицирование происходит за счёт прямого контакта вирусосодержащих частиц с эпителием респираторного тракта. Первоначально репликация вируса протекает в эпителии носоглотки после инкубационного периода (4–5 дней) с последующим распространением патогена в нижние дыхательные пути. При этом тяжесть патологии значительно варьирует от слабых симптомов ОРВИ вплоть до обструкции дыхательных путей, гипоксии и пневмонии [27].

Вирус преимущественно реплицируется в реснитчатом эпителии дыхательных путей и альвеолярных пневматоцитах типа I и II [28]. Сведения о гистологических изменениях респираторного тракта были получены при анализе образцов лёгких от пациентов, погибших в результате тяжёлой РСВ-инфекции. Данные изменения характеризовались периваскулярной и перибронхиальной инфильтрацией мононуклеарами и T-клетками, признаками пневмонии, некроза эпителия бронхиол, закупоркой просвета бронхиол конгломератами клеток (слищающимися эпителиальными клетками, макрофагами и нейтрофилами), гиперсекрецией слизи [28]. При этом CD4⁺- и CD8⁺-лимфоциты обнаруживались в дыхательных путях редко [29]. Анализ образцов бронхоальвеолярного лавжа (БАЛ), полученных от детей с РСВ-индуцированным бронхиолитом, выявил значительное количество нейтрофилов [30]. Также в образцах БАЛ выявлено значительное количество провоспалительных факторов: TNF α , IL-6, IL-1 α , IL-8, MIP-1 α , MCP-1, RANTES, IFN γ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-9 и IL-17 [31, 32]. Активация вышеуказанных провоспалительных факторов вносит вклад в патогенез РСВ-инфекции.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ РСВ-ИНФЕКЦИЙ

Помимо клинического материала от пациентов с РСВ-инфекцией, для изучения патогенеза этого заболевания применяют модели на животных. Моделирование осуществляют на таких видах животных, как мыши, крысы, хорьки, телята, овцы и другие [16, 17]. Главным ограничением в использовании этих видов является то, что они частично чувствительны к РСВ, т.е. вирус плохо реплицируется в дыхательных путях, вследствие чего признаки патологии слабо выражены. Шимпанзе — это единственный вид животных, природно-восприимчивый к РСВ человека [16, 17]. Широкое использование шимпанзе в качестве модельного организма ограничено значительными издержками на их содержание, поэтому наиболее часто для моделирования РСВ-инфекции используют грызунов, в частности мышей. Значительное количество данных о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза РСВ было получено именно с использованием мышей. Чаще всего применяют мышей линии BALB/c, т.к. вирус способен реплицироваться (хотя и ограниченно) в их респираторном тракте (таблица), причём у возрастных мышей репликация вируса и признаки патологии более выражены [33]. В большинстве опубликованных работ мышей заражают интраназально вирусом в дозах 10^4 – 10^7 pfu (plaque-forming units — бляшкообразующие единицы) на мыш. Дозы 10^6 pfu, чаще всего, достаточно для индукции выраженных проявлений патологии (гиперсекреция слизи, инфильтрация провоспалительными клетками ткани лёгких и другие). В большинстве работ используют три лабораторных штамма РСВ: *A2*, *line 19* и *long*, однако в некоторых исследованиях животных инфицировали клиническими изолятами, полученными от пациентов (таблица) [34].

Первые работы по моделированию РСВ-инфекции у мышей были опубликованы в конце 70-х [35]—начале 80-х гг. [36, 37]. В самом первом исследовании Prince et al. [35] изучали способность вируса реплицироваться в дыхательных путях мышей. Двадцать линий мышей инфицировали РСВ (штаммом *long*) в дозе $\sim 10^4$ pfu. Наиболее резистентными к репликации вируса оказались мыши линии CBA/СaHN, а наиболее чувствительной — линия DBA/2N. Линия BALB/c имела промежуточную чувствительность к данному штамму вируса. Показав способность РСВ к репродукции в дыхательных путях мышей, авторы не исследовали то, какие патологические изменения в дыхательных путях происходили в ходе инфекции (таблица) [35].

Несколько лет спустя двумя независимыми коллективами [36, 37] была подтверждена способность РСВ (штамм *A2*) инфицировать верхние и нижние дыхательные пути мышей (BALB/c) с пиком репродукции вируса в период 4–6 дней после заражения. Дополнительно авторы показали, что размножение вируса происходит в основном в эпителии альвеол (но не бронхов) и приводит к патологическим изменениям респираторного тракта (инфильтрации лёгких лимфоцитами и макрофагами, утолщению стенки бронхиол и слушиванию респираторного эпителия) (таблица) [36, 37]. В более поздней работе [38] с применением рекомбинантных штаммов РСВ (*rHRSV-Cherry* и *rHRSV-Luc*), несущих репортерные гены, была прижизненно визуализирована репликация вируса в респираторном тракте мышей. Это исследование подтвердило, что пик репродукции РСВ в нижних дыхательных путях приходится на 4–5 сутки после инфекции, при этом вирус поражает оба лёгких в одинаковой степени (таблица) [38].

Длительное время оставался спорным вопрос о влиянии РСВ-инфекции на развитие гиперреактивности бронхов (ГРБ). Jafri et al. [39] одними из первых показали, что РСВ в высокой дозе ($\sim 10^7$ pfu) способен вызывать ГРБ у мышей, которая достигала пика на 5-й день после инфекции и сохранялась более 40 суток. По мнению авторов, ГРБ возникала как результат гиперпродукции слизи бронхиальным эпителием и инфильтрации лёгких провоспалительными клетками (лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами), которые детектировались в течение 150 дней после инфекции. При этом авторы не выявили корреляции между ГРБ и вирусной нагрузкой в лёгких (таблица) [39]. Год спустя Vitko et al. [40] подтвердили способность РСВ в дозе 10^7 pfu вызывать у мышей ГРБ. В своём исследовании авторы связывают развитие ГРБ с повышением продукции лейкотриенов, которые взаимодействуют с рецепторами на поверхности гладкой мускулатуры бронхов и вызывают «бронхоконструкцию». Кроме того, лейкотриены провоцируют гиперсекрецию слизи эпителием респираторного тракта, что также вносит вклад в ГРБ (таблица) [40].

Выраженную ГРБ и гиперсекрецию слизи способны вызывать не все штаммы РСВ. Показано, что штамм *line 19* был более мукогенным и вызывал значительную ГРБ даже в дозе 10^4 pfu. Кроме того, этот штамм активировал продукцию IL-13, который ответственен за развитие ГРБ и гиперсекрецию слизи, в то же время нокаут гена *IL-13* нивелировал вышеуказанные признаки (таблица) [41]. Эти результаты были

подтверждены в другом исследовании с использованием химерного штамма *rA2-line19F* РСВ, который представлял собой штамм *A2*, но с белком F от штамма *line 19*. Данный химерный штамм вируса в отличие от *A2* оказался способен активировать продукцию IL-13 и, как следствие, вызывать гиперсекрецию слизи и ГРБ (таблица) [42]. Таким образом, поверхностный гликопротеин F способен определять патогенность штамма вируса. Дополнительное подтверждение этому было получено в исследовании Stokes et al. [34], которые изучили способность индуцировать патологию респираторного тракта инфекцией не только лабораторными штаммами РСВ (*A2*, *line 19* и *long*), но и клиническими изолятами. Некоторые изоляты практически не вызывали патологических изменений у мышей, однако 2 из 6 изученных изолятов индуцировали выраженную патологию, которая включала инфильтрацию лёгких провоспалительными клетками, а также IL-13-опосредованную ГРБ и продукцию слизи (таблица) [34]. Эти данные объясняют различную тяжесть патологии, наблюдаемую в клинической практике в различные эпидемиологические сезоны. Учитывая тот факт, что IL-13 и IFN γ продуцируются в основном Т-клетками и являются антагонистами, авторы предположили, что РСВ индуцирует экспрессию IL-13 не в Th2-клетках, а в альтернативно активированных макрофагах, т.к. нокаут *IL-13* не приводил к увеличению IFN γ в лёгких инфицированных мышей [34].

Позднее была показана способность штамма РСВ *A2* вызывать ГРБ и гиперсекрецию слизи бронхиальным эпителием, но в высокой дозе (5×10^6 ТЦД₅₀/мышь); при этом экспрессия IL-13 в ходе инфекции не повышалась, а вышеуказанные признаки патологии, скорее всего, развивались по TNF α -зависимому механизму (таблица) [43]. Эти данные указывают на существование различных молекулярных механизмов развития одних и тех же патологических изменений.

Роль Т-клеток. С использованием моделей на мышах была показана роль Т-клеток в антивирусной защите от РСВ. Мыши, у которых отсутствовали Т-клетки после удаления тимуса (*nu/nu* B6BLV/c) или экспозиции в гамма-излучении, были более восприимчивы к РСВ-инфекции и развивали более тяжёлую патологию в сравнении с мышами, у которых присутствовали функциональные Т-клетки [44]. Адоптивный перенос таким мышам Т-клеток, праймированных вирусом, способствовал ускоренному клиренсу респираторного тракта от РСВ. При этом праймированные Т-клетки проявляли антивирусный эффект благодаря цитотоксичес-

ким свойствам и независимо от гуморальной иммунной системы, т.к. клиренс лёгких от вируса происходит в отсутствие вирус-специфических антител [44]. Однако присутствие вирус-специфических антител ускоряло клиренс лёгких от РСВ, что свидетельствует о важной роли не только клеточного, но и гуморального звена иммунитета в антивирусной защите [44]. Аналогичные наблюдения сделаны в клинической практике. На модели РСВ-инфекции у человека продемонстрировано, что увеличение количества CD8 Т-клеток в образцах БАЛ коррелировало со снижением вирусной нагрузки [45].

Впоследствии роль Т-клеток в патогенезе РСВ-инфекции была многократно подтверждена, чему посвящён ряд обзоров [46–48]. Согласно современным данным, при первичной инфекции дендритные клетки (ДК) поглощают и презентуют антигены вируса и активируют вирус-специфические CD8 Т-клетки в региональных лимфоузлах, которые мигрируют в респираторный тракт и осуществляют протективный эффект. Количество активированных Т-клеток в бронхиальных аспиратах пациентов с РСВ-инфекцией достигает максимума через 10 суток после развития симптомов заболевания, при этом вирус-специфические CD8 Т-клетки локализуются преимущественно в паренхиме лёгких, а не циркулируют в кровеносной системе. В ходе инфекции активированные Т-клетки продуцируют провоспалительные цитокины IFN γ и TNF α . После разрешения инфекции CD8 Т-клетки остаются в организме в виде клеток памяти в течение нескольких месяцев и обеспечивают защиту от последующих инфекций. При вторичной инфекции Т-клетки значительно быстрее аккумулируются в лёгких, преимущественно за счёт миграции, а не пролиферации (рис. 1, а), и осуществляют цитотоксический эффект в отношении инфицированных клеток за счёт способности индуцировать апоптоз инфицированной клетки или осуществлять прямой её лизис путём продукции гранзимов и перфоринов (рис. 1, б). Также продукция провоспалительных цитокинов IFN γ и TNF α инициирует смерть инфицированных клеток [46, 47].

Углублённые исследования позволили установить несколько субтипов Т-клеток, памяти: Т_{СМ} – центральные Т-клетки памяти, локализующиеся во вторичных лимфоидных органах; Т_{ЕМ} – эффекторные Т-клетки памяти, которые мигрируют в респираторный тракт и осуществляют эффекторные функции. Эти два субтипа клеток (Т_{СМ} и Т_{ЕМ}) присутствуют одновременно в системном кровотоке и в респираторном тракте. Ещё один субтип Т-клеток, которые локализуются только в лёгких – Т_{RM} (тканерезидент-

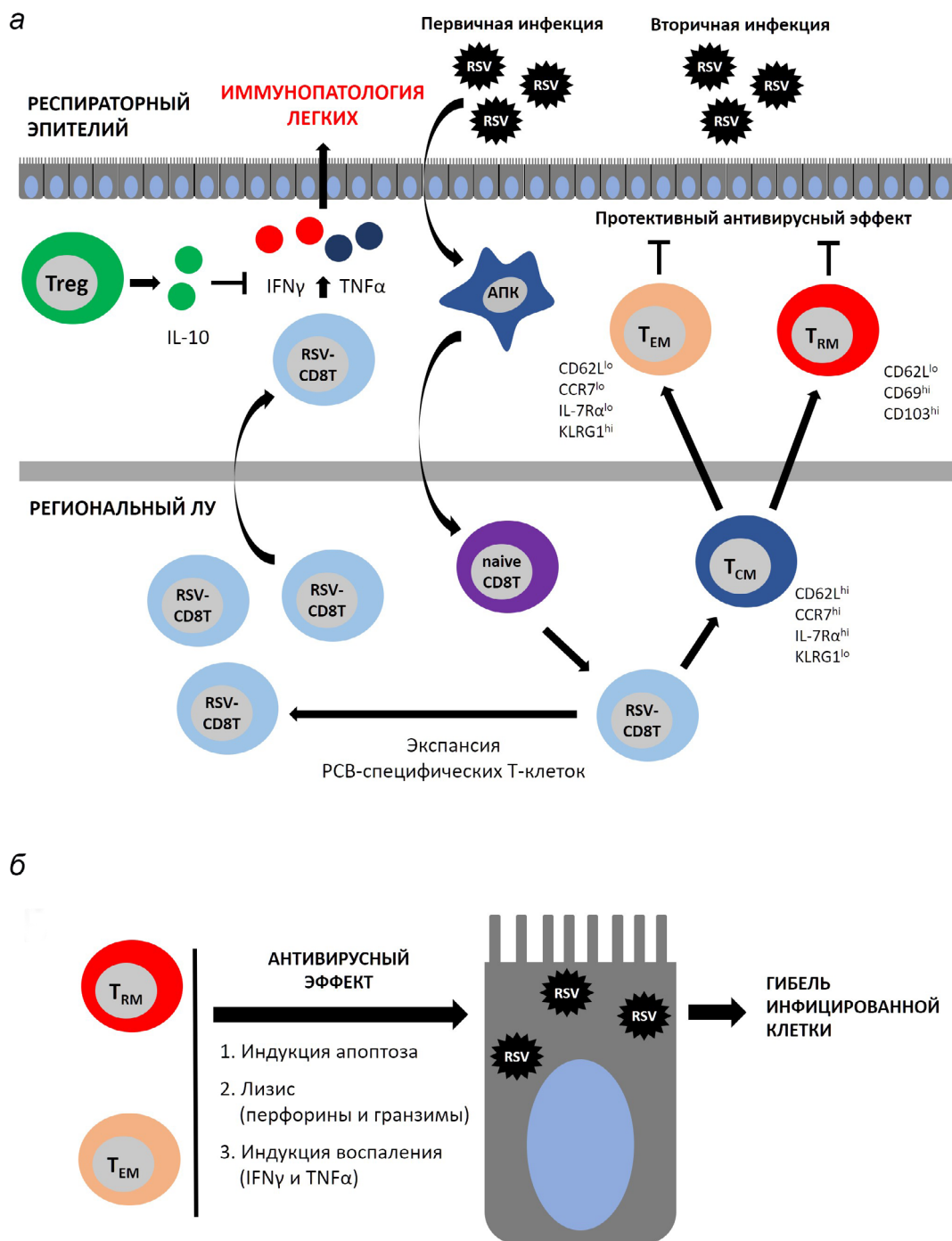


Рис. 1. Роль Т-клеток в антивирусной защите и иммунопатологии лёгких. *а* – CD8 Т-клеточный ответ развивается после первичной РСВ-инфекции. Антигены вируса презентуются антиген-презентирующими клетками (АПК), в роли которых зачастую выступают дендритные клетки. Наивные CD8 Т-клетки (naïve CD8 T) активируются и дифференцируются в РСВ-специфические CD8 Т-клетки (RSV-CD8 T), которые пролиферируют, достигая пика через 8–10 дней после инфекции. RSV-CD8 Т-клетки продуцируют значительные количества провоспалительных цитокинов $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, которые в значительной степени опосредуют развитие иммунопатологии лёгких. После пика экспансии количество RSV-CD8 Т-клеток уменьшается, и из них формируется популяция Т-клеток памяти. Выделяют несколько фенотипов Т-клеток памяти. 1. T_{CM} – центральные Т-клетки памяти ($CD62L^{hi}/CCR7^{hi}/IL-7R\alpha^{hi}/KLRG1^{lo}$) циркулируют в кровеносном русле и аккумулируются во вторичных лимфоидных органах. 2. T_{EM} – эффекторные Т-клетки памяти ($CD62L^{lo}/CCR7^{lo}/IL-7R\alpha^{lo}/KLRG1^{hi}$) преимущественно локализируются в лёгких, но способны к циркуляции в кровотоке. 3. T_{RM} – тканерезидентные Т-клетки памяти ($CD62L^{lo}/CD69^{hi}/CD103^{hi}$) локализируются исключительно в лёгких и не способны к циркуляции в кровотоке. *б* – T_{EM} и T_{RM} осуществляют протективный антивирусный эффект, запуская апоптоз или прямой лизис инфицированной клетки. (С цветными вариантами рис. 1 и 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>)

ные CD8 T-клетки памяти). Именно они представляют собой «первую линию» защиты от повторных инфекций [45–47, 49] (рис. 1, а).

Роль T-клеток в РСВ-индуцированной иммунопатологии лёгких. Несмотря на антивирусный эффект, T-клетки вовлечены в развитие иммунопатологии лёгких [50]. Экспериментально показано, что депляция CD8 T-клеток приводит к увеличению репродукции вируса в лёгких, но при этом патологические изменения респираторного тракта уменьшаются [51]. Наоборот, увеличение количества CD8 T-клеток утяжеляет патологические процессы в лёгких, но при этом вирусная нагрузка снижается [52]. Согласно последним данным, в индукцию такой иммунопатологии вовлечены цитокины TNF α и IFN γ , продуцируемые вирус-специфическими T-клетками. Нейтрализация TNF α с помощью мАт перед инфекцией приводила к ослаблению патологических изменений в лёгких [52]. Аналогично нейтрализация IFN γ или нокаут соответствующего гена снижает выраженность иммунопатологии лёгких после заражения РСВ (таблица, рис. 1, а) [52, 53].

Примечательно, что такая иммунопатология, опосредованная T-клетками, характерна для РСВ-инфекции, но не для всех респираторных вирусов. Например, CD8 T-клетки памяти обладают протективным эффектом по отношению к вирусу гриппа и коронавирусу (штамм MA15), при этом не вызывают иммунопатологии лёгких [54, 55].

Данные об участии T-клеток в иммунопатологии, полученные на моделях у мышей, коррелируют с клиническими наблюдениями. Отмечалось, что увеличение числа CD8 T-клеток в образцах БАЛ приводило к более выраженной патологии респираторного тракта пациентов с РСВ-инфекцией [56]. Также после трансплантации костного мозга у пациента возрастало количество CD8 T-клеток и коррелировало со снижением титра РСВ в назальных смывах, однако появление CD8 T-клеток негативно сказывалось на функции дыхания пациентов, что являлось маркёром патологических изменений в лёгких [57].

В нивелировании патологии опосредованной CD8 T-клетками играют роль T-регуляторные клетки (Treg). Они оказывают благоприятный эффект на тяжесть патологии лёгких. Депляция Treg на фоне РСВ-инфекции приводила к увеличению количества CD8 T-клеток, повышению продукции TNF α и IFN γ и, как следствие, к усилению патологии лёгких [58]. Увеличение количества Treg перед инфекцией приводило к обратному эффекту [59]. Treg оказывают такой эффект за счёт продукции значительного количества противовоспалительного IL-10. Его

нейтрализация с помощью мАт или нокаут соответствующего гена усиливали патологию лёгких (таблица, рис. 1, а) [60, 61].

Кроме того, согласно последним данным, клетки T_{RM} способны осуществлять антивирусную защиту, не вызывая иммунопатологии лёгких. В исследовании Kinnear et al. [62] наивным мышам перед РСВ-инфекцией интраназально вводили T_{RM}-клетки, полученные из лёгких инфицированных мышей. В итоге эти клетки существенно снижали вирусную нагрузку в лёгкие и уменьшали тяжесть патологии; при этом CD8 T_{RM}-клетки обеспечивали антивирусные свойства, в то время как CD4 T_{RM}-клетки не влияли на репродукцию РСВ, но оказывали противовоспалительный эффект, подавляя экспрессию TNF α (таблица) [62]. Стоит отметить, что формирование T_{RM}-клеток в лёгких происходит после локальной (а не системной) иммунизации антигенами вируса [49]. По всей видимости, именно локальный (например, аэрозольный) способ вакцинации будет являться перспективным для профилактики РСВ.

Стоит отметить, что провоспалительный цитокин – TNF α – продуцируется не только CD8 T-клетками под действием вируса, но и макрофагами. Макрофаги, выделенные от мышей, нокаутных по гену, кодирующему TLR2, продуцировали значительно меньше TNF α после стимуляции вирусом по сравнению с макрофагами мышей дикого типа [63]. Клетки респираторного эпителия также продуцируют TNF α после их стимуляции вирусом, что показано в исследованиях *in vitro* с применением мАт, блокирующих TNF α [64]. Таким образом, помимо CD8 T-клеток в РСВ-индуцированной иммунопатологии лёгких задействованы и другие типы клеток (макрофаги и эпителиальные клетки).

Роль гуморального иммунитета. Ввиду значительных отличий в строении и функции антител человека и мышей модели на этих животных практически не использовались для изучения роли адаптивной иммунной системы в патогенезе РСВ-инфекции. Значительная часть данных была получена на моделях РСВ-инфекции у человека, когда добровольцев инфицировали очищенным вирусом. На таких моделях было установлено, что антитела класса IgA, выделенные из назальных смывов, а также сывороточные антитела класса IgG оказывали протективный эффект в отношении вируса [65]. При этом IgA проявляли более выраженный и длительный по времени анти-РСВ-эффект в сравнении с IgG-антителами [66].

Нейтрализующие антитела вырабатываются в основном на белок F вируса. Иммунологическое картирование этого белка выявило семь

главных антигенных сайтов: \emptyset , I, II, III, IV, V и VIII. При этом сайты \emptyset , V и VIII существуют только на префузионной конформации белка F [67, 68]. Было показано, что большинство вируснейтрализующих антител (более 60%), выделенных из В-клеток пациентов, перенёвших РСВ-инфекцию, направлены против сайтов \emptyset , V [69] и VIII [68]. В то же время антитела, направленные к сайтам II, III и IV, обладают значительно (в 100–1000 раз) меньшими вируснейтрализующими свойствами.

Это связано с тем, что антигенные сайты \emptyset , V и VIII представлены на префузионной, а не на постфузионной форме белка F. Связывание антител с этими сайтами стабилизируют белок F, препятствуя его перестройке в постфузионную конформацию и, как следствие, процессу слияния вириона и клетки [67, 68].

В составе препарата паливизумаб содержатся антитела против антигенного сайта II, который располагается на постфузионной форме белка F. Проведённые исследования показали, что мАт против сайтов \emptyset , V и VIII обладали значительно более высоким (в 100–1000 раз) вируснейтрализующим эффектом в сравнении с препаратом паливизумаб (таблица) [68, 70]. Полученные новые данные об антигенной структуре белка F позволят создать не только более эффективные аналоги паливизумаба, но и разработать эффективную вакцину.

На другой поверхностный гликопротеин вируса – белок G – также формируются нейтрализующие антитела, особенно к его центральному консервативному домену [71], однако существование растворимой формы этого белка может нивелировать их антивирусный эффект (таблица) [72].

В ответ на РСВ-инфекцию образуются также антитела класса IgE. Однако они не обладают антивирусным эффектом, а наоборот, играют неблагоприятную роль в патогенезе инфекции. В частности, РСВ-специфические IgE-антитела инициируют высвобождение тучными клетками гистамина и лейкотриенов, индуцируя воспалительные реакции [73].

Роль интерферонов. У человека идентифицировано три типа интерферонов: IFN-I, IFN-II и IFN-III, каждый из которых проявляет биологическую активность посредством своего рецептора. IFN-I и IFN-III напрямую участвуют в антивирусной защите организма [74, 75]. Индукция интерферонов происходит после взаимодействия гликопротеинов РСВ с TLR-рецепторами (TLR2, TLR6, TLR3, TLR4, и TLR7) на поверхности лейкоцитов, плазматоцитозидных ДК и альвеолярных макрофагов [76]. Белок F распознается TLR4, что приводит к продукции IFN-I [77]. Нокаут соот-

ветствующего гена снижает способность мышей осуществлять клиренс вируса [76]. Рецепторы TLR2 и TLR6 также вовлечены в распознавание лигандов РСВ. Нокаут соответствующих генов приводит к увеличению вирусной нагрузки (таблица, рис. 2) [63]. Эндосомальный NLR-рецептор Nod2 распознают вирусную РНК и инициируют продукцию IFN-I [78–80].

Роль интерферонов в патогенезе РСВ-инфекции показана в экспериментах на моделях у мышей. Инактивация гена, кодирующего фактор STAT1 (транскрипционный фактор, участвующий в IFN-I/II-опосредованной сигнальной трансдукции), приводит к увеличению вирусной нагрузки в лёгкие, усилению ГРБ, гиперпродукции слизи бронхиальным эпителием, увеличенной инфильтрации лёгких воспалительными клетками [81] (таблица, рис. 2). С использованием биоматериала от пациентов установлено, что IFN-I и IFN-III активируются в первые два дня после инфекции [82]. Стоит отметить, что третий тип интерферонов (IFN-III) включает в себя 4 представителя: IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 (известные как IL-29, IL-28A и IL-28B), а также IFN- λ 4. В исследовании Selvaggi et al. [82] показано, что у детей, госпитализированных с диагностированной РСВ-инфекцией, значительно повышена экспрессия генов *IFN- λ 1–IFN- λ 3* в назальных смывах; при этом выявлена прямая корреляция между уровнем экспрессии IFN- λ 1, тяжестью патологии и ухудшением функции лёгких. В то же время эффект РСВ-инфекции на экспрессию IFN- λ 4 бронхиальным эпителием ещё не изучался.

По сравнению с другими респираторными вирусами РСВ индуцирует слабый интерфероновый ответ, особенно у детей [83]. Данные, полученные на модели РСВ-инфекции неонатальных мышей подтверждают этот факт; инфекция вирусом мышей в возрасте 5 дней не индуцирует экспрессию IFN α и IFN β в лёгких по сравнению с половозрелыми мышами (6–8 недель). При этом введение экзогенного IFN α нивелировало проявления патологии (таблица) [84]. В отдельном исследовании показано, что интраназальное введение IFN α неонатальным мышам перед инфекцией приводит к значительному снижению вирусной нагрузки в лёгких путём повышения продукции протективных антител класса IgA в слизистой оболочке дыхательных путей (таблица) [85].

Одно из объяснений aberrантного IFN-ответа в раннем возрасте – это низкое количество плазматоцитозидных ДК и макрофагов, главных продуцентов IFN-I в респираторном тракте [84, 86]. Эти данные, полученные на модели у мы-

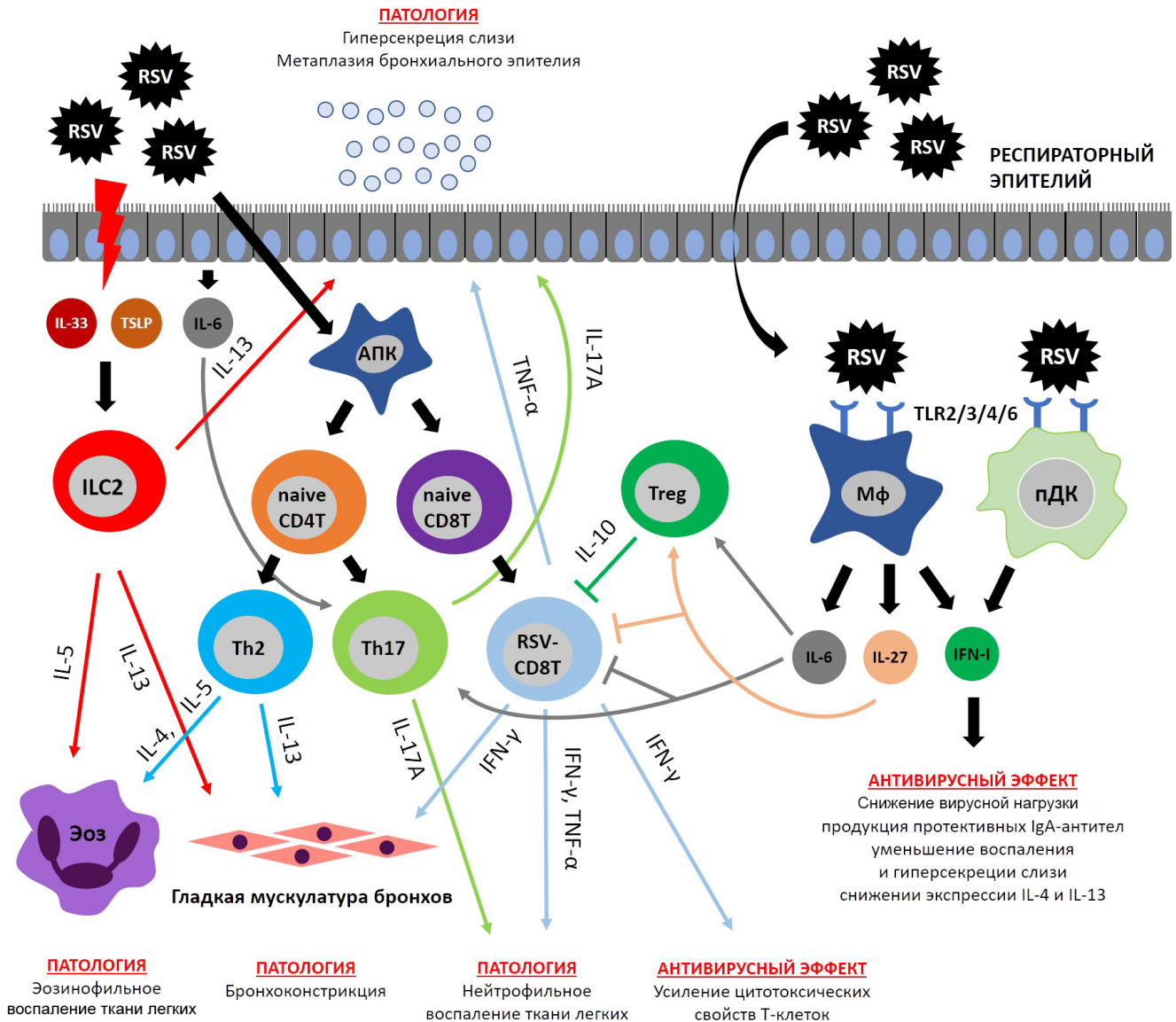


Рис. 2. Иммунопатогенез РСВ-инфекции. РСВ-инфекция активирует пролиферацию CD8 T-клеток, продуцирующих цитокины $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, которые вовлечены в формирование основных проявлений патологии. Дополнительно $IFN\gamma$ вовлечён не только в развитие патологии, но и в противовирусную защиту организма. РСВ вызывает некроз респираторного эпителия, приводя к высвобождению цитокинов IL-33 и TSLP, которые активируют врождённые лимфоидные клетки типа 2 (ILC2), продуцирующие цитокины IL-5 и IL-13. Данные цитокины участвуют в формировании проявлений патологии, вызывают эозинофильное воспаление лёгких, а также гиперпродукцию слизи и гиперреактивность бронхов. Кроме того, при РСВ-инфекции под действием определенного цитокинового микроокружения происходит поляризация Th2- и Th17-иммунного ответа. Th2-клетки продуцируют цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, которые приводят к развитию гиперреактивности бронхов, гиперсекреции слизи и эозинофильному воспалению лёгких. Th17-клетки продуцируют IL-17A, который формирует нейтрофильное воспаление лёгких и гиперсекрецию слизи. Иммунорегуляторные функции выполняет цитокин IL-10, продуцируемый T-регуляторными клетками (Treg). IL-10 подавляет провоспалительную активность CD8 T-клеток. Сходными свойствами обладают IL-6 и IL-27. Они способны как напрямую супрессировать CD8 T-клетки, так и активировать Treg. РСВ распознается TLR-рецепторами на поверхности макрофагов (Mφ) и плазмацитоидными ДК (пДК), которые продуцируют ограниченное количество интерферонов типа I ($IFN-I$), обладающих противовирусным эффектом

шей, совпадают с результатами широкомасштабного клинического исследования INFANT, которое показало, что РСВ-инфекция у детей не индуцирует сколько-нибудь значительного

IFN -ответа в слизистой оболочке дыхательных путей [87]. Вышеупомянутые исследования показывают сходство иммунного ответа на РСВ у мышей и человека, что позволяет изучать роль

компонентов врождённого иммунитета на этом модельном виде животных.

Несмотря на значительное количество накопленных сведений об антивирусной активности IFN-I и IFN-III, их эффективность для анти-PCB-терапии противоречива. Это связано со способностью PCB «уходить» от интерфероновому ответу [48]. В частности, два неструктурных белка вируса (NS1 и NS2) связываются с фактором RIG-I в цитоплазме инфицированной клетки и супрессируют соответствующие пути сигнальной трансдукции. Также существуют сведения об участии белка G в ослаблении интерфероновому антивирусному эффекту за счёт активации белков-супрессоров интерферонов – SOCS1 и SOCS3. Белки SOCS1 и SOCS3 активируются по TLR-зависимому пути в ответ на PCB-инфекцию, после чего они ингибируют продукцию интерферонов в клетке [88]. Таким образом, PCB обладает механизмами, позволяющими не только блокировать сигнальный антивирусный ответ интерфероновых рецепторов, но и супрессировать продукцию эндогенных интерферонов, что ограничивает их медицинское применения для терапии PCB. Кроме того, в отдельных случаях интерфероны способствуют более тяжёлому течению PCB-инфекции [82].

Роль цитокинов. PCB приводит к повышенной продукции ряда провоспалительных цитокинов: IFN γ , TNF α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A и других как при естественной инфекции у человека [89], так и в моделях у мышей [39]. Большинство провоспалительных цитокинов продуцируется вирус-специфическими CD8 T-клетками, а также макрофагами, эпителиальными клетками и ILC2 [39, 45, 52].

У пациентов с PCB-инфекцией фиксируется увеличение продукции IFN γ как в назальных смывах, так и в сыворотке крови [89]. Кроме того, тяжёлое течение инфекции ассоциировано с пониженным уровнем IFN γ [90]. Аналогичные данные получены на моделях у мышей. Введение IFN γ в дыхательные пути усиливает клиренс вируса в лёгких [91], в то время как нокаут соответствующего гена, наоборот, приводил к усилению репликации PCB (таблица, рис. 2) [92]. Все эти данные свидетельствуют о протективном антивирусном эффекте данного цитокина. Стоит отметить, что IFN γ может играть неблагоприятную патогенетическую роль, т.к. его введение на фоне PCB-инфекции усиливало у модельных мышей воспаление в лёгких и вызывало обструкцию бронхов (таблица, рис. 2) [91], в то время как его нейтрализация с помощью мАт приводила к уменьшению иммунопатологии лёгких [52]. Таким образом, IFN γ играет протективную роль в отношении PCB-инфекции, од-

нако его роль в развитии иммунопатологии лёгких остаётся противоречивой.

Другой цитокин – TNF α – также вносит вклад в иммунопатологию лёгких при PCB-инфекции. Его нейтрализация с помощью мАт не влияет на репликацию PCB, но приводит к ослаблению воспаления в лёгких (рис. 2) [52].

В ходе PCB-инфекции активируется продукция не только провоспалительных, но и регуляторных цитокинов, например IL-10. Повышение экспрессии IL-10 наблюдается как на моделях у мышей [61], так и в клинической практике у человека [89]. IL-10 продуцируется в основном T-регуляторными клетками (Treg) [61] и обладает противовоспалительным эффектом, что частично компенсирует вирус-индуцированное воспаление респираторного тракта. Мыши, нокаутные по данному гену, подвержены более тяжёлому воспалению лёгких на фоне PCB-инфекции. Такой эффект IL-10 связан с тем, что он подавляет способность CD8 T-клеток продуцировать провоспалительные цитокины IFN γ и TNF α (таблица, рис. 2) [61]. Аналогичные наблюдения были сделаны и в клинической практике, когда снижение экспрессии IL-10 и генов IL-10-сигнального пути коррелировало с тяжестью патологии [93].

В моделях на мышах показано, что продукция IL-4 ассоциирована с тяжестью течения PCB-инфекции [94]. Аналогичные наблюдения были сделаны и при исследовании назальных смывов пациентов с PCB-инфекцией [95]. Наоборот, нейтрализация IL-4 с помощью мАт приводила к нивелированию воспаления при инфекции (рис. 2) [94]. Это связано с тем, что данный цитокин ослабляет антивирусную цитолитическую активность CD8 T-клеток [96]. Другой Th2-цитокин – IL-13 – задействован в развитии гиперпродукции слизи и ГРБ при PCB-инфекции, т.к. нокаут соответствующего гена нивелирует вышеуказанные проявления патологии (таблица, рис. 2) [41]. По всей видимости, продукция IL-13, осуществляемая ILC2, регулируется цитокином TSLP, т.к. его нейтрализация снижает уровень экспрессии IL-13 и гиперсекрецию слизи (таблица, рис. 2) [97].

Цитокин IL-17A, который продуцируется в основном Th17-клетками, индуцирует нейтрофильное воспаление лёгких и гиперпродукцию слизи при PCB-инфекции у мышей (таблица, рис. 2) [98]. Продукция эпителиальными клетками и макрофагами другого провоспалительного цитокина – IL-6 – также увеличивается при PCB-инфекции. Данный цитокин необходим для поляризации Th17-клеток. Несмотря на провоспалительные свойства IL-6, его нейтрализация с помощью мАт перед заражением ла-

бораторных животных приводила к утяжелению патологического процесса. Вероятно, это связано с тем, что нейтрализация IL-6 приводит к увеличению числа вирус-специфических CD8⁺ Т-клеток в лёгких и, как следствие, к усилению продукции провоспалительных цитокинов TNF α и IFN γ и снижению концентрации регуляторных цитокинов IL-10 и IL-27. При этом концентрация IL-17A значительно снижалась (таблица, рис. 2) [99]. По этой причине не проводились клинические исследования эффективности анти-IL-6 и анти-IL-17-терапии у пациентов с РСВ-инфекцией. Сходным образом IL-27 активируется при РСВ-инфекции. Однако его инактивация с помощью мАт приводит к усилению патологических процессов в лёгких мышей за счёт увеличения числа CD8⁺ Т-клеток, продуцирующих IFN γ и TNF α . Таким образом, в иммунопатогенезе РСВ-инфекции IL-6 и IL-27 играют сходную роль: снижают активность CD8⁺ Т-клеток и активируют Трег-клетки (таблица, рис. 2) [99].

Несмотря на отсутствие исследований клинической эффективности анти-IL-6-терапии у пациентов с РСВ-инфекцией, недавно был опубликован ряд работ, в которых описаны попытки применения в клинической практике моноклональных антител против IL-6 (препараты Tocilizumab, Sarilumab и Siltuximab) для лечения пациентов с диагнозом COVID-19. Систематизация результатов 10-ти клинических исследований не выявила существенных благоприятных эффектов от данной терапии [100, 101]. Обсуждается также возможность применения анти-IL-17 мАт для лечения пациентов с COVID-19 [102], однако опубликованные результаты таких исследований отсутствуют. Анти-IL-17 мАт применялись для лечения нейтрофильного воспаления лёгких при средней и тяжёлой бронхиальной астме. Применение препарата Brodalumab (мАт против IL-17RA – цепи рецептора для IL-17A, IL-17F и IL-25) не показало клинической эффективности. Исследования другого анти-IL-17-препарата (СJM112 – мАт против IL-17A) продолжаются [103].

Недавно была показана роль цитокинов, продуцируемых эпителием (IL-33 и TSLP) в патогенезе РСВ-инфекции. Было выявлено, что у неонатальных мышей повышена экспрессия провоспалительного цитокина IL-33 в ткани лёгких [104]. Данный цитокин активирует врождённые лимфоидные клетки типа II (ILC2), которые продуцируют значительные количества IL-13, что в итоге способствует формированию Th2-иммунного ответа на РСВ-инфекцию. Нейтрализация IL-33 или нокаут гена его рецептора приводили к уменьшению патологии лёг-

ких, но не влияли на репликацию вируса (таблица, рис. 2) [104]. Сходные результаты были получены в наших исследованиях: супрессия IL-33 молекулами миРНК приводила к уменьшению воспаления в лёгких, но не вирусной нагрузки [105]. Другой цитокин, продуцируемый бронхиальным эпителием – TSLP – также участвует в РСВ-индуцированном воспалении лёгких. Его инактивация уменьшает количество ILC2 в респираторном тракте [97].

Роль активных форм кислорода. Накоплены убедительные доказательства, что активные формы кислорода (АФК) являются важным фактором воспаления лёгких и повреждения тканей (в основном бронхиального эпителия) при РСВ-инфекции. В 2004 г. было показано, что РСВ индуцирует образование АФК, которые, в свою очередь, запускают воспалительный каскад за счёт активации факторов STAT в эпителиальных клетках [106]. Известно, что ген, кодирующий фактор IRG1, вовлечён в регуляцию АФК. РСВ-инфекция эпителиальных клеток *in vitro* приводит к активации IRG1 и продукции АФК. Эти данные подтверждаются экспериментами *in vivo* при инфекции мышей вирусом. Нокаут этого гена молекулами миРНК уменьшает продукцию АФК и, как следствие, воспаление в лёгких (таблица) [107].

НЕДОСТАТКИ МОДЕЛЕЙ РСВ-ИНФЕКЦИИ НА МЫШАХ

Несмотря на очевидные сходства в протекании РСВ-инфекции у человека и модельных животных, мышей, существуют и значительные отличия. Главный критицизм моделей на мышах состоит в том, что РСВ не является естественным для них патогеном, вследствие чего плохо реплицируется в их респираторном тракте, поэтому для индукции патологических изменений мышей заражают высокими дозами вируса. Кроме того, РСВ-инфекция у человека часто сопряжена с выраженным нейтрофильным воспалением дыхательных путей; доля этих клеток в образцах БАЛ достигает 80%, при этом у мышей нейтрофилы не являются доминантными воспалительными клетками, достигая лишь 20%. Естественная РСВ-инфекция индуцирует как Th1-, так и Th2-иммунный ответ и сопровождается инфильтрацией респираторного тракта пациентов эозинофилами, в то время как у мышей индуцируется лишь Th1-тип иммунного ответа, а эозинофилы в лёгких практически отсутствуют [48].

Несмотря на вышеуказанные ограничения, моделирование РСВ-инфекции на мышах поз-

Роль моделей в изучении патогенеза РСВ-инфекции

Ссылка	Линия мышей; штамм РСВ	Доза РСВ, pfu	Тип клеток
Патологические изменения в дыхательных путях при РСВ-инфекции			
[35]	20 линий мышей; РСВ <i>long</i>	10^3 – 10^4 pfu	впервые показана способность РСВ к репродукции в дыхательных путях мышей: наиболее резистентны к репликации вируса мыши линии СВА/СаНН, а наиболее чувствительны – мыши линии DBA/2N
[36, 37]	BALB/c; РСВ <i>A2</i>	10^4 – 10^6 pfu	описаны патологические изменения в дыхательных путях, вызванные репликацией РСВ: пик репродукции вируса выявлен в период 3–4 суток после инфекции (для верхних дыхательных путей) и 4–6 суток (для нижних дыхательных путей); репликация вируса происходит в эпителии альвеол, но не в бронхиальном эпителии; потеря активности и массы тела (до 20%) является интегральным показателем патологии; происходила инфильтрация легких лимфоцитами и макрофагами, утолщение стенки бронхиол и слузивание респираторного эпителия; формирование гигантских мультиядерных клеток в эпителии бронхов; антитела к РСВ вырабатывались через 2 недели после инфекции
[39]	BALB/c; РСВ <i>A2</i>	10^6 – 10^7 pfu	показано, что РСВ-инфекция вызывает гиперреактивность «дыхательных» путей: вирус достигал пика репликации в дыхательных путях на 3–5 сутки после инфекции; на 7-е сутки он практически не детектировался; гиперреактивность бронхов и гиперпродукция слизи достигали пика на 5-е сутки после инфекции и сохранялись в течение 42 дней; развитие ГРБ статистически значимо коррелировало с гиперпродукцией слизи и степенью инфильтрации лёгких провоспалительными клетками, но не с вирусной нагрузкой; патологические изменения ткани лёгких достигали максимума на 4–5 сутки после инфекции и сохранялись в течение 154-х дней; РСВ-инфекция активировала экспрессию провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-6, IFN γ , IL-4, IL-10, KC, MIG, RANTES, MIP-1a, и eotaxin
[40]	BALB/c; РСВ <i>long</i>	10^7 pfu	РСВ вызывал воспаление лёгких и ГРБ, которые были выражены в период 2–10 суток после инфекции; РСВ индуцировал продукцию лейкотриенов, которые опосредуют гиперсекрецию слизи и ГРБ
[42]	BALB/cJ; РСВ штамм <i>rA2-line19F</i>	10^5 pfu	был создан химерный штамм РСВ <i>A2</i> с F-белком из штамма <i>line 19</i> ; химерный штамм более интенсивно реплицировался в дыхательных путях по сравнению со штаммами <i>long</i> и <i>A2</i> , вызывал IL-13-зависимую гиперсекрецию слизи и ГРБ, а также в меньшей степени индуцировал IFN α
[34]	BALB/cJ; Лабораторные штаммы: РСВ <i>A2</i> , РСВ <i>line 19</i> , РСВ <i>long</i> ; Клинические изоляты РСВ: A2001/2-20, A2001/3-12, A1997/12-35, A1998/3-2, A1998/12-21, A2000/3-4	10^5 pfu	разные штаммы РСВ вызывают различную степень выраженности патологии: штамм <i>A2</i> преимущественно локализовался в альвеолярных регионах лёгких, в то время как клинические изоляты – в бронхиальном эпителии; клинические изоляты A2001/2-20 и A2001/3-12 вызывали IL-13-опосредованную ГРБ и гиперпродукцию слизи, а также более тяжёлую патологию лёгких в сравнении с лабораторными штаммами; нокаут <i>IL-13</i> приводил к существенному снижению гиперсекреции слизи эпителием бронхов мышей, инфицированных изолятами; вероятно, РСВ индуцирует экспрессию IL-13 не в Th2-клетках, а в альтернативно активированных макрофагах, т.к. нокаут <i>IL-13</i> не приводил к увеличению IFN γ в легких инфицированных мышей
[38]	BALB/c; <i>rHRSV-Cherry rHRSV-Luc</i>	5×10^4 pfu	реализована прижизненная визуализация репродукции вируса в дыхательных путях мышей: пик репродукции РСВ в верхних дыхательных путях достигался через 3 дня после инфекции, а в нижних – на 4–5 день, при этом оба лёгких были поражены вирусом в равной степени; в данной дозе РСВ не вызывал значительных патологических проявлений
[43]	BALB/c; РСВ <i>A2</i>	5×10^6 ТЦД $_{50}$	показано РСВ-индуцированное развитие ГРБ по IL-13-независимому пути: РСВ-инфекция вызывала падение массы тела, ГРБ, инфильтрацию лёгких макрофагами и лимфоцитами, но не эозинофилами и нейтрофилами, и гиперплазию слизепroduцирующих бокаловидных клеток; РСВ вызывал повышение экспрессии IFN γ и TNF α , но не IL-13, что свидетельствует о возможности развития ГРБ по IL-13-независимому механизму

Продолжение таблицы

Ссылка	Линия мышей; штамм РСВ	Доза РСВ, pfu	Тип клеток
Роль Т-клеток в антивирусной защите и иммунопатологии лёгких			
[44]	nu/nu BALB/c; РСВ A2	5×10^4 pfu	впервые показана роль Т-клеток в клиренсе лёгких от РСВ
[50]	BALB/c; РСВ A2	2×10^5 pfu	впервые показана роль Т-клеток в развитии иммунопатологии лёгких после РСВ-инфекции: введение Т-клеток инфицированным мышам приводило к снижению вирусной нагрузки, но усиливались патологические процессы в лёгких
[51]	BALB/c; РСВ A2	10^7 pfu	деплегия CD4 и CD8 Т-клеток приводила к увеличенной репродукции вируса, при этом признаки патологии ослаблялись
[62]	BALB/c; РСВ A2	10^5 pfu	впервые показана роль резидентных CD8 Т-клеток памяти (T_{RM}) в антивирусной защите лёгких: локальная (интраназальная) иммунизация мышей антигеном вируса приводила к увеличению количества T_{RM} в лёгких, которые не вызывали значительной иммунопатологии лёгких в сравнении другими субтипами Т-клеток памяти; интраназальное введение CD8 T_{RM} оказывало значительный антивирусный эффект, а введение CD4 T_{RM} подавляло экспрессию провоспалительного TNF α и выраженность патологии, но не влияло на репликацию патогена
[52]	BALB/c; РСВ A2	10^6 pfu	показано, что IFN γ и TNF α , продуцируемые CD8 Т-клетками памяти не влияют на репродукцию вируса, но вызывают иммунопатологию лёгких: CD8 Т-клетки памяти при отсутствии CD4 Т-клеток и антител осуществляли протективный антивирусный эффект, но индуцировали иммунопатологию лёгких при РСВ-инфекции; иммунопатология лёгких развивалась за счёт продукции IFN γ и TNF α CD8 Т-клетками, т.к. их нейтрализация с помощью мАт нивелировала иммунопатологию лёгких, при этом не влияла на вирусную нагрузку; T_{RM} -клетки проявляли антивирусный эффект без индукции иммунопатологии лёгких
Роль гуморального иммунитета			
[72]	BALB/c; РСВ A2	10^6 pfu	показана способность анти-G мАт снижать вирусную нагрузку и выраженность воспаления в лёгких
[70]	BALB/c; РСВ A2	10^8 pfu	показана более высокая вируснейтрализующая способность мАт против сайта \emptyset белка F в сравнении с мАт против сайта II (экспериментальный аналог palivizumab)
Роль интерферонов			
[81]	BALB/c; РСВ A2	10^5 – 10^7 pfu	показана роль STAT1 (транскрипционный фактор, необходимый для передачи внутриклеточного сигнала от рецепторов IFN I и II) в антивирусной защите от РСВ-инфекции: нокаут гена <i>STAT1</i> приводил к увеличению вирусной нагрузки в лёгких, усилению ГРБ, гиперпродукции слизи бронхиальным эпителием, инфильтрации лёгких провоспалительными клетками; продукция Muc5ac (главный компонент секрета эпителия бронхов), а также цитокинов IL-5, IL-13, IFN γ и IL-17A возрастала у инфицированных мышей после нокаута гена <i>STAT1</i>
[63]	C57BL/6; нокаутные по генам, кодирующим TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и MyD88/ РСВ A2	$2,4 \times 10^6$ pfu	показана способность РСВ взаимодействовать с TLR-рецепторами и активировать врождённый иммунитет: нокаут <i>TLR2</i> и <i>TLR6</i> приводил к снижению инфильтрации лёгких нейтрофилами и увеличению вирусной нагрузки; РСВ связывается с TLR2 и TLR6 и активирует NF- κ B-зависимую продукцию цитокинов и хемокинов, но не IFN-I; РСВ индуцировал продукцию IFN-I макрофагами по TLR3-зависимому пути

Ссылка	Линия мышей; штамм РСВ	Доза РСВ, pfu на г веса тела	Тип клеток
[84]	Неонатальные BALB/c; РСВ A2	2×10^5 ТЦД ₅₀ на г веса тела	показан aberrantный интерфероновый ответ на РСВ-инфекцию у неонатальных мышей, что способствует развитию Th2-опосредованной иммунопатологии легких: экспрессия IFN α и IFN β в лёгких половозрелых мышей была в 2–4 раза выше в сравнении с неонатальными; количество интерферон-продуцирующих плазматоидных ДК в лёгких половозрелых мышей было в 10 раз больше в сравнении с неонатальными; введение IFN α неонатальным мышам до инфекции приводило к снижению ГРБ и иммунопатологии лёгких, а также к уменьшению количества Th2-клеток и продуцируемых ими цитокинов (IL-4 и IL-13), при этом влияния на уровень Th1-цитокинов (IFN γ и IL-12) не выявлено
[85]	Неонатальные BALB/c; РСВ A2	2×10^5 ТЦД ₅₀ на г веса тела	показана двойственная роль IFN α как антивирусного агента и активатора адаптивного иммунитета: интраназальное введение неонатальным мышам IFN α приводило к снижению вирусной нагрузки после первичной инфекции и уменьшению воспаления в лёгких после реинфекции; неонатальные мыши в отличие от половозрелых не продуцируют мукозальные IgA-антитела в дыхательных путях после РСВ-инфекции, однако введение экзогенного IFN α активирует продукцию протективных IgA

Роль цитокинов

[91]	Balb/cJ; РСВ line 19	$1,5 \times 10^6$ pfu	интраназальное введение IFN γ снижает вирусную нагрузку в лёгких, но увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокина (IL-6 и CXCL1)
[92]	C57BL/6 и BALB/c; РСВ A2	10^6 pfu	показана протективная роль IFN γ в отношении РСВ-инфекции: нокаут гена, кодирующего IFN γ , приводил к увеличению репликации РСВ как после первичной, так и после вторичной инфекции
[61]	BALB/c; РСВ A2	10^6 pfu	показана благоприятная роль IL-10 в РСВ-индуцированном воспалении лёгких: РСВ-инфекция вызывает увеличение продукции IL-10 CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетками респираторного тракта; нокаут гена <i>IL-10</i> усиливал иммунопатологию лёгких, но не влиял на репликацию вируса
[41]	BALB/cJ; РСВ A2, РСВ line 19	10^5 – 10^7 pfu	впервые показана роль IL-13 в индукции гиперреактивности бронхов при РСВ-инфекции: оба штамма РСВ (<i>line 19</i> и <i>A2</i>) индуцировали воспаление в лёгких, при этом <i>line 19</i> , но не <i>A2</i> индуцировал экспрессию IL-13, ГРБ и гиперсекрецию слизи; нокаут гена <i>IL-13</i> приводил к значительному снижению ГРБ и гиперсекреции слизи
[97]	BALB/c; РСВ штаммы 01/2-20, 12/11-19 и 12/12-6	3×10^6 pfu	показана роль TSLP в развитии ГРБ и продукции слизи при РСВ-инфекции: РСВ-инфекция увеличивает экспрессию IL-13 и количество ILC2, продуцирующих данный цитокин; мыши, нокаутные по гену рецептора для TSLP (TSLPR), демонстрируют увеличение продукции IL-13, а также усиление ГРБ и гиперпродукции слизи; нокаут гена <i>TSLPR</i> не влияет на интенсивность репликации РСВ
[98]	BALB/c; РСВ line 19	10^5 pfu	показана роль IL-17A в патогенезе РСВ-индуцированного воспаления: РСВ индуцирует экспрессию гена <i>IL-17A</i> , но не <i>IL-17F</i> CD4 ⁺ Т-клетками; нейтрализация IL-17A с помощью мАт или нокаут гена <i>IL-17A</i> не влияют на ГРБ, но приводят к снижению гиперсекреции слизи и интенсивности репликации вируса в дыхательных путях; нокаут гена <i>IL-17A</i> приводит к уменьшению инфильтрации лёгких нейтрофилами
[99]	BALB/c; РСВ A2	8×10^5 pfu	продемонстрирована способность IL-6 и IL-27 подавлять вирус-индуцированное воспаление: экспрессия IL-6 и IL-27 в респираторном тракте увеличивается при РСВ-инфекции; инаktivация IL-6 и IL-27 мАт приводила к увеличению количества CD8 Т-клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины TNF α и IFN γ , что усиливало патологические процессы в лёгких; введение IL-27 способствует созреванию Treg и ослаблению воспалительного процесса

Окончание таблицы

Ссылка	Линия мышей; штамм РСВ	Доза РСВ, pfu	Тип клеток
[104]	Неонатальные BALB/c; РСВ A2	2×10^5 ТЦД ₅₀ на г веса тела	показана роль IL-33 в РСВ-инфекции: экспрессия IL-13 и IL-33 в лёгких неонатальных мышей значительно выше в сравнении с половозрелыми; при инфекции неонатальных мышей количество IL2 в лёгких возрастало в 3–4 раза, что не наблюдалось у половозрелых; нейтрализация IL-33 мАт у неонатальных мышей приводила к снижению количества IL2, экспрессии IL-13 и патологии в лёгких, но не влияла на вирусную нагрузку; введение рекомбинантного IL-33 на фоне РСВ-инфекции усиливало патологические процессы в респираторном тракте; нокаут гена, кодирующего ST2-рецептор для IL-33, полностью нивелировал Th2-опосредованную иммунопатологию лёгких при РСВ-инфекции
Роль АФК			
[107]	BALB/c; РСВ A2	5×10^6 pfu	показана роль гена, кодирующего фактор IRG1, и активных форм кислорода в воспалении легких и повреждении тканей при РСВ-инфекции: инфекция РСВ активирует ген <i>IRG1</i> , регулирующий образование АФК в лёгких; нокаут гена <i>IRG1</i> молекулами миРНК уменьшает продукцию АФК в лёгких и нивелирует воспаление

воляет воссоздавать основные клинически значимые проявления патологии: гиперреактивность бронхов, гиперсекрецию слизи, инфильтрацию лёгких провоспалительными клетками (главным образом, лимфоцитами и макрофагами). Исследования, проведённые на этих моделях, внесли значительный вклад в понимание молекулярных и клеточных механизмов патогенеза РСВ-инфекции.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 18-74-10002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Troeger, C., Blacker, B., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, J., et al. (2018) Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet Infect. Dis.*, **18**, 1191–1210, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
- Fauroux, B., Simões, E. A. F., Checchia, P. A., Paes, B., Figueras-Aloy, J., et al. (2017) The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood, *Infect. Dis. Ther.*, **6**, 173–197, doi: 10.1007/s40121-017-0151-4.
- Shi, T., Denouel, A., Tietjen, A. K., Campbell, I., Moran, E., Li, X., et al. (2019) Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis, *J. Infect. Dis.*, **222**, S577–S583, doi: 10.1093/infdis/jiz059.
- Ebbert, J. O., and Limper, A. H. (2005) Respiratory syncytial virus pneumonia in immunocompromised adults: clinical features and outcome, *Respiration*, **72**, 263–269, doi: 10.1159/000085367.
- Edwards, M. R., Walton, R. P., Jackson, D. J., Feleszko, W., Skevaki, C., et al. (2017) The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations, *Allergy*, **73**, 50–63, doi: 10.1111/all.13257.
- Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A. F., Madhi, S. A., et al. (2017) 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*, **390**, 946–958, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
- Halasa, N. B., Williams, J. V., Wilson, G. J., Walsh, W. F., Schaffner, W., and Wright, P. F. (2005) Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **24**, 1040–1044, doi: 10.1097/01.inf.0000190027.59795.ac.
- Muralidharan, A., Li, C., Wang, L., and Li, X. (2017) Immunopathogenesis associated with formaldehyde-inactivated RSV vaccine in preclinical and clinical studies, *Expert Rev. Vaccines*, **16**, 351–360, doi: 10.1080/14760584.2017.1260452.
- Wang, D., Cummins, C., Bayliss, S., Sandercock, J., and Burls, A. (2008) Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol. Assess.*, **12**, 1–86, doi: 10.3310/hta12360.
- Mazur, N. I., Higgins, D., Nunes, M. C., Melero, J. A., Langedijk, A. C., et al. (2018) The respiratory syncytial

- virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates, *Lancet Infect. Dis.*, **18**, e295-e311, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30292-5.
11. Khaitov, M. R., Litvin, L. S., Shilovskiy, I. P., Bashkatova, Yu. N., Fayzuloev, E. B., and Zverev, V. V. (2010) RNA interference. New approaches to develop antivirals [in Russian], *Immunologiya*, **31**, 69-76.
 12. Osminkina, L. A., Timoshenko, V. Y., Shilovsky, I. P., Kornilaeva, G. V., Shevchenko, S. N., et al. (2014) Porous silicon nanoparticles as scavengers of hazardous viruses, *J. Nanoparticle Res.*, **16**, 1-10, doi: 10.1007/s11051-014-2430-2.
 13. Shilovskiy, I. P., Andreev, S. M., Kozhikhova, K. V., Nikolskii, A. A., and Khaitov, M. R. (2019) Prospects for the use of peptides against respiratory syncytial virus, *Mol. Biol.*, **53**, 484-500, doi: 10.1134/S0026893319040125.
 14. Heylen, E., Neyts, J., and Jochmans, D. (2017) Drug candidates and model systems in respiratory syncytial virus antiviral drug discovery, *Biochem. Pharmacol.*, **127**, 1-12, doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.014.
 15. DeVincenzo, J., Lambkin-Williams, R., Wilkinson, T., Cehelsky, J., Nochur, S., et al. (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8800-8805, doi: 10.1073/pnas.0912186107.
 16. Taylor, G. (2017) Animal models of respiratory syncytial virus infection, *Vaccine*, **35**, 469-480, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.054.
 17. Altamirano-Lagos, M. J., Díaz, F. E., Mansilla, M. A., Rivera-Pérez, D., Soto, D., et al. (2019) Current animal models for understanding the pathology caused by the respiratory syncytial virus, *Front. Microbiol.*, **10**, 873, doi: 10.3389/fmicb.2019.00873.
 18. Battles, M. B., and McLellan, J. S. (2019) Respiratory syncytial virus entry and how to block it, *Nat. Rev. Microbiol.*, **17**, 233-245, doi: 10.1038/s41579-019-0149-x.
 19. Bukreyev, A., Yang, L., and Collins, P. L. (2012) The secreted g protein of human respiratory syncytial virus antagonizes antibody-mediated restriction of replication involving macrophages and complement, *J. Virol.*, **86**, 10880-10884, doi: 10.1128/JVI.01162-12.
 20. Feldman, S. A., Hendry, R. M., and Beeler, J. A. (1999) Identification of a linear heparin binding domain for human respiratory syncytial virus attachment glycoprotein G, *J. Virol.*, **73**, 6610-6617, doi: 10.1128/JVI.73.8.6610-6617.1999.
 21. Tripp, R. A., Jones, L. P., Haynes, L. M., Zheng, H. Q., Murphy, P. M., and Anderson, L. J. (2001) CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein, *Nat. Immunol.*, **2**, 732-738, doi: 10.1038/90675.
 22. Feldman, S. A., Audet, S., and Beeler, J. A. (2000) The fusion glycoprotein of human respiratory syncytial virus facilitates virus attachment and infectivity via an interaction with cellular heparan sulfate, *J. Virol.*, **74**, 6442-6447, doi: 10.1128/jvi.74.14.6442-6447.2000.
 23. Behera, A. K., Matsuse, H., Kumar, M., Kong, X., Lockey, R. F., and Mohapatra, S. S. (2001) Blocking intercellular adhesion molecule-1 on human epithelial cells decreases respiratory syncytial virus infection, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **280**, 188-195, doi: 10.1006/bbrc.2000.4093.
 24. Currier, M. G., Lee, S., Stobart, C. C., Hotard, A. L., Villenave, R., et al. (2016) EGFR interacts with the fusion protein of respiratory syncytial virus strain 2-20 and mediates infection and mucin expression, *PLoS Pathog.*, **12**, 1-22, doi: 10.1371/journal.ppat.1005622.
 25. Tayyari, F., Marchant, D., Moraes, T. J., Duan, W., Mastrangelo, P., and Hegele, R. G. (2011) Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus, *Nat. Med.*, **17**, 1132-1135, doi: 10.1038/nm.2444.
 26. Collins, P. L., Fearn, R., and Graham, B. S. (2013) Respiratory syncytial Virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease, in *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Current Topics in Microbiology and Immunology* (Anderson, L., and Graham, B., eds) Vol. 372, Springer, Berlin, Heidelberg, doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1.
 27. Ralston, S., and Hill, V. (2009) Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis, *J. Pediatr.*, **155**, 728-733, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.04.063.
 28. Johnson, J. E., Gonzales, R. A., Olson, S. J., Wright, P. F., and Graham, B. S. (2007) The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection, *Mod. Pathol.*, **20**, 108-119, doi: 10.1038/modpathol.3800725.
 29. Welliver, T. P., Garofalo, R. P., Hosakote, Y., Hintz, K. H., Avendano, L., et al. (2007) 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.*, **195**, 1126-1136, doi: 10.1086/512615.
 30. Smith, P. K., Wang, S. Z., Dowling, K. D., and Forsyth, K. D. (2001) Leucocyte populations in respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis, *J. Paediatr. Child Health.*, **37**, 146-151, doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00618.x.
 31. Rosenberg, H. F., and Domachowske, J. B. (2012) Inflammatory responses to respiratory syncytial virus (RSV) infection and the development of immunomodulatory pharmacotherapeutics, *Curr. Med. Chem.*, **19**, 1424-1431, doi: 10.2174/092986712799828346.
 32. Stoppelenburg, A. J., De Roock, S., Hennis, M. P., Bont, L., and Boes, M. (2014) Elevated Th17 response in infants undergoing respiratory viral infection, *Am. J. Pathol.*, **184**, 1274-1279, doi: 10.1016/j.ajpath.2014.01.033.
 33. Mosquera, R. A., Stark, J. M., Atkins, C. L., Colasurdo, G. N., Chevalier, J., et al. (2014) Functional and immune response to respiratory syncytial virus infection in aged BALB/c mice: a search for genes determining disease severity, *Exp. Lung Res.*, **40**, 40-49, doi: 10.3109/01902148.2013.859334.
 34. Stokes, K. L., Chi, M. H., Sakamoto, K., Newcomb, D. C., Currier, M. G., et al. (2011) Differential pathogenesis of respiratory syncytial virus clinical isolates in BALB/c mice, *J. Virol.*, **85**, 5782-5793, doi: 10.1128/JVI.01693-10.
 35. Prince, G. A., Horswood, R. L., Berndt, J., Suffin, S. C., and Chanock, R. M. (1979) Respiratory syncytial virus infection in inbred mice, *Infect. Immun.*, **26**, 764-766, doi: 10.1128/IAI.26.2.764-766.1979.
 36. Taylor, G., Stott, E. J., Hughes, M., and Collins, A. P. (1984) Respiratory syncytial virus infection in mice, *Infect. Immun.*, **43**, 649-655, doi: 10.1128/IAI.43.2.649-655.1984.
 37. Graham, B. S., Perkins, M. D., Wright, P. F., and Karzon, D. T. (1988) Primary respiratory syncytial virus infection in mice, *J. Med. Virol.*, **26**, 153-162, doi: 10.1002/jmv.1890260207.
 38. Rameix-Welti, M. A., Le Goffic, R., Hervé, P. L., Sourimant, J., Rémot, A., et al. (2014) Visualizing the replication of respiratory syncytial virus in cells and in living mice, *Nat. Commun.*, **5**, 5104, doi: 10.1038/ncomms6104.
 39. Jafri, H. S., Chávez-Bueno, S., Mejías, A., Gómez, A. M., Ríos, A., et al. (2004) Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice, *J. Infect. Dis.*, **189**, 1856-1865, doi: 10.1086/386372.

40. Bitko, V., Musiyenko, A., Shulyayeva, O., and Barik, S. (2005) Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA, *Nat. Med.*, **11**, 50-55, doi: 10.1038/nm1164.
41. Lukacs, N. W., Moore, M. L., Rudd, B. D., Berlin, A. A., Collins, R. D., et al. (2006) Differential immune responses and pulmonary pathophysiology are induced by two different strains of respiratory syncytial virus, *Am. J. Pathol.*, **169**, 977-986, doi: 10.2353/ajpath.2006.051055.
42. Moore, M. L., Chi, M. H., Luongo, C., Lukacs, N. W., Polosukhin, V. V., et al. (2009) A chimeric A2 strain of respiratory syncytial virus (RSV) with the fusion protein of RSV strain *line 19* exhibits enhanced viral load, mucus, and airway dysfunction, *J. Virol.*, **83**, 4185-4194, doi: 10.1128/JVI.01853-08.
43. Shilovskiy, I. P., Nikolskii, A. A., Nikonova, A. A., Gaisina, A. R., Vishniakova, L. I., et al. (2019) Respiratory syncytial virus infection in mice inducing airway dysfunction associated with lung tissue inflammation as a model of human pathology, *Immunologiya*, **40**, 72-83, doi: 10.24411/0206-4952-2019-15008.
44. Cannon, M. J., Stott, E. J., Taylor, G., and Askonas, B. A. (1987) Clearance of persistent respiratory syncytial virus infections in immunodeficient mice following transfer of primed T cells, *Immunology*, **62**, 133-138.
45. Jozwik, A., Habibi, M. S., Paras, A., Zhu, J., Guvenel, A., et al. (2015) RSV-specific airway resident memory CD8⁺ T cells and differential disease severity after experimental human infection, *Nat. Commun.*, **6**, 10224, doi: 10.1038/ncomms10224.
46. Schmidt, M. E., and Varga, S. M. (2018) The CD8 T cell response to respiratory virus infections, *Front. Immunol.*, **9**, 678, doi: 10.3389/fimmu.2018.00678.
47. Schmidt, M. E., and Varga, S. M. (2018) Cytokines and CD8 T cell immunity during respiratory syncytial virus infection, *Cytokine*, **133**, 15448, doi: 10.1016/j.cyto.2018.07.012.
48. Russell, C. D., Unger, S. A., Walton, M., and Schwarze, J. (2017) The human immune response to respiratory syncytial virus infection, *Clin. Microbiol. Rev.*, **30**, 481-502, doi: 10.1128/CMR.00090-16.
49. Morabito, K. M., Ruckwardt, T. R., Redwood, A. J., Moin, S. M., Price, D. A., and Graham, B. S. (2017) Intranasal administration of RSV antigen-expressing MCMV elicits robust tissue-resident effector and effector memory CD8⁺ T cells in the lung, *Mucosal Immunol.*, **10**, 545-554, doi: 10.1038/mi.2016.48.
50. Cannon, M. J., Openshaw, P. J. M., and Askonas, B. A. (1988) Cytotoxic T cells clear virus but augment lung pathology in mice infected with respiratory syncytial virus, *J. Exp. Med.*, **168**, 1163-1168, doi: 10.1084/jem.168.3.1163.
51. Graham, B. S., Bunton, L. A., Wright, P. F., and Karzon, D. T. (1991) Role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of primary infection and rechallenge with respiratory syncytial virus in mice, *J. Clin. Investig.*, **88**, 1026-1033, doi: 10.1172/JCI115362.
52. Schmidt, M. E., Knudson, C. J., Hartwig, S. M., Pewe, L. L., Meyerholz, D. K., et al. (2018) Memory CD8 T cells mediate severe immunopathology following respiratory syncytial virus infection, *PLoS Pathog.*, **14**, doi: 10.1371/journal.ppat.1006810.
53. Ostler, T., Davidson, W., and Ehl, S. (2002) Virus clearance and immunopathology by CD8⁺ T cells during infection with respiratory syncytial virus are mediated by IFN- γ , *Eur. J. Immunol.*, **32**, 2117-2123, doi: 10.1002/1521-4141(200208)32:8<2117::AID-IMMU2117>3.0.CO;2-C.
54. Slütter, B., Pewe, L. L., Kaech, S. M., and Harty, J. T. (2013) Lung airway-surveilling CXCR3hi memory CD8⁺ T cells are critical for protection against influenza A virus, *Immunity*, **39**, 939-948, doi: 10.1016/j.immuni.2013.09.013.
55. Channappanavar, R., Fett, C., Zhao, J., Meyerholz, D. K., and Perlman, S. (2014) Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection, *J. Med. Virol.*, **88**, 11034-11044, doi: 10.1128/JVI.01505-14.
56. Connors, T. J., Ravindranath, T. M., Bickham, K. L., Gordon, C. L., Zhang, F., et al. (2016) Airway CD8⁺ T cells are associated with lung injury during infant viral respiratory tract infection, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **54**, 822-830, doi: 10.1165/rcmb.2015-0297OC.
57. El Saleeby, C. M., Suzich, J., Conley, M. E., and DeVincenzo, J. P. (2004) Quantitative effects of palivizumab and donor-derived T cells on chronic respiratory syncytial virus infection, lung disease, and fusion glycoprotein amino acid sequences in a patient before and after bone marrow transplantation, *Clin. Infect. Dis.*, **39**, 17-20, doi: 10.1086/421779.
58. Fulton, R. B., Meyerholz, D. K., and Varga, S. M. (2010) Foxp3 + CD4 regulatory T cells limit pulmonary immunopathology by modulating the CD8 T cell response during respiratory syncytial virus infection, *Eur. J. Immunol.*, **185**, 2382-2392, doi: 10.4049/jimmunol.1000423.
59. Liu, J., Ruckwardt, T. J., Chen, M., Nicewonger, J. D., Johnson, T. R., and Graham, B. S. (2010) Epitope-specific regulatory CD4 T cells reduce virus-induced illness while preserving CD8 T-cell effector function at the site of infection, *J. Virol.*, **84**, 10501-10509, doi: 10.1128/JVI.00963-10.
60. Sun, J., Madan, R., Karp, C. L., and Braciale, T. J. (2009) Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10, *Nat. Med.*, **15**, 277-284, doi: 10.1038/nm.1929.
61. Loebbermann, J., Schnoeller, C., Thornton, H., Durant, L., Sweeney, N. P., et al. (2012) IL-10 regulates viral lung immunopathology during acute respiratory syncytial virus infection in mice, *PLoS One.*, **7**, doi: 10.1371/journal.pone.0032371.
62. Kinnear, E., Lambert, L., McDonald, J. U., Cheeseman, H. M., Caproni, L. J., and Tregoning, J. S. (2018) Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody, *Mucosal Immunol.*, **11**, 249-256, doi: 10.1038/mi.2017.79.
63. Murawski, M. R., Bowen, G. N., Cerny, A. M., Anderson, L. J., Haynes, L. M., et al. (2009) Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2, *J. Virol.*, **83**, 1492-1500, doi: 10.1128/JVI.00671-08.
64. Morrison, P. T., Thomas, L. H., Sharland, M., and Friedland, J. S. (2007) RSV-infected airway epithelial cells cause biphasic up-regulation of CCR1 expression on human monocytes, *J. Leukoc. Biol.*, **81**, 87-95, doi: 10.1189/jlb.1006611.
65. Bagga, B., Cehelsky, J. E., Vaishnav, A., Tomwilkinson, T., Meyers, R., et al. (2015) Effect of preexisting serum and mucosal antibody on experimental respiratory syncytial virus (RSV) challenge and infection of adults, *J. Infect. Dis.*, **212**, 1719-1725, doi: 10.1093/infdis/jiv281.
66. Habibi, M. S., Jozwik, A., Makris, S., Dunning, J., Paras, A., et al. (2015) 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.*, **191**, 1040-1049, doi: 10.1164/rccm.201412-2256OC.
67. Graham, B. S. (2019) Immunological goals for respiratory syncytial virus vaccine development, *Immunity*, **51**, 429-442, doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.007.

68. Mousa, J. J., Kose, N., Matta, P., Gilchuk, P., and Crowe, J. E. (2017) A novel pre-fusion conformation-specific neutralizing epitope on the respiratory syncytial virus fusion protein, *Nat. Microbiol.*, **2**, 16271, doi: 0.1038/nmicrobiol.2016.271.
69. Gilman, M. S. A., Castellanos, C. A., Chen, M., Ngwuta, J. O., Goodwin, E., et al. (2016) Rapid profiling of RSV antibody repertoires from the memory B cells of naturally infected adult donors, *Sci. Immunol.*, **1**, doi: 10.1126/sciimmunol.aaj1879.
70. Zhao, M., Zheng, Z. Z., Chen, M., Modjarrad, K., Zhang, W., et al. (2017) Discovery of a prefusion respiratory syncytial virus F-specific monoclonal antibody that provides greater *in vivo* protection than the murine precursor of palivizumab, *J. Virol.*, **91**, e00176-17, doi: 10.1128/JVI.00176-17.
71. Jones, H. G., Ritschel, T., Pascual, G., Brakenhoff, J. P. J., Keogh, E., et al. (2018) Structural basis for recognition of the central conserved region of RSV G by neutralizing human antibodies, *PLoS Pathog.*, **14**, doi: 10.1371/journal.ppat.1006935.
72. Caidi, H., Miao, C., Thornburg, N. J., Tripp, R. A., Anderson, L. J., and Haynes, L. M. (2018) Anti-respiratory syncytial virus (RSV) G monoclonal antibodies reduce lung inflammation and viral lung titers when delivered therapeutically in a BALB/c mouse model, *Antiviral Res.*, **154**, 149-157, doi: 10.1016/j.antiviral.2018.04.014.
73. Lee Chung, H., and Jang, Y. Y. (2016) High serum ige level in the children with acute respiratory syncytial virus infection is associated with severe disease, *Clin. Microbiol. Rev.*, **30**, 481-502, doi: 10.1128/CMR.00090-16.
74. McNab, F., Mayer-Barber, K., Sher, A., Wack, A., and O'Garra, A. (2015) Type I interferons in infectious disease, *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 87-103, doi: 10.1038/nri3787.
75. Khaitov, M. R., Shilovskiy, I. P., and Khaitov, R. M. (2010) Type III interferons [in Russian], *Usp. Sovr. Biol.*, **130**, 147-153.
76. Kurt-Jones, E. A., Popova, L., Kwinn, L., Haynes, L. M., Jones, L. P., et al. (2000) Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus, *Nat. Immunol.*, **1**, 398-401, doi: 10.1038/80833.
77. Zeng, R., Cui, Y., Hai, Y., and Liu, Y. (2012) Pattern recognition receptors for respiratory syncytial virus infection and design of vaccines, *Virus Res.*, **167**, 138-145, doi: 10.1016/j.virusres.2012.06.003.
78. Rudd, B. D., Burstein, E., Duckett, C. S., Li, X., and Lukacs, N. W. (2005) Differential role for TLR3 in respiratory syncytial virus-induced chemokine expression, *J. Med. Virol.*, **79**, 3350-3357, doi: 10.1128/JVI.79.6.3350-3357.2005.
79. Lukacs, N. W., Smit, J. J., Mukherjee, S., Morris, S. B., Nunez, G., and Lindell, D. M. (2010) Respiratory virus-induced TLR7 activation controls IL-17-associated increased mucus via IL-23 regulation, *Eur. J. Immunol.*, **185**, 2231-2239, doi: 10.4049/jimmunol.1000733.
80. Bhoj, V. G., Sun, Q., Bhoj, E. J., Somers, C., Chen, X., et al. (2008) MAVS and MyD88 are essential for innate immunity but not cytotoxic T lymphocyte response against respiratory syncytial virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 14046-14051, doi: 10.1073/pnas.0804717105.
81. Hashimoto, K., Durbin, J. E., Zhou, W., Collins, R. D., Ho, S. B., et al. (2005) Respiratory syncytial virus infection in the absence of STAT1 results in airway dysfunction, airway mucus, and augmented IL-17 levels, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **116**, 550-557, doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.051.
82. Selvaggi, C., Pierangeli, A., Fabiani, M., Spano, L., Nicolai, A., et al. (2014) Interferon lambda 1-3 expression in infants hospitalized for RSV or HRV associated bronchiolitis, *J. Infect.*, **68**, 467-477, doi: 10.1016/j.jinf.2013.12.010.
83. Sun, Y., Jain, D., Koziol-White, C. J., Genoyer, E., Gilbert, M., et al. (2015) Immunostimulatory defective viral genomes from respiratory syncytial virus promote a strong innate antiviral response during infection in mice and humans, *PLoS Pathog.*, **11**, doi: 10.1371/journal.ppat.1005122.
84. Cormier, S. A., Shrestha, B., Saravia, J., Lee, G. I., Shen, L., et al. (2014) Limited type I interferons and plasmacytoid dendritic cells during neonatal respiratory syncytial virus infection permit immunopathogenesis upon reinfection, *J. Med. Virol.*, **88**, 9350-9360, doi: 10.1128/JVI.00818-14.
85. Hijano, D. R., Siefker, D. T., Shrestha, B., Jaligama, S., Vu, L. D., et al. (2018) Type I interferon potentiates IgA immunity to respiratory syncytial virus infection during infancy, *Sci. Rep.*, **8**, 11034, doi: 10.1038/s41598-018-29456-w.
86. Goritzka, M., Makris, S., Kausar, F., Durant, L. R., Pereira, C., et al. (2015) Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes, *J. Exp. Med.*, **212**, 699-714, doi: 10.1084/jem.20140825.
87. Scotta, M. C., Machado, D. G., Oliveira, S. G., de Moura, A., Estorgato, G. R., et al. (2019) Evaluation of nasal levels of interferon and clinical severity of influenza in children, *J. Clin. Virol.*, **114**, 37-42, doi: 10.1016/j.jcv.2019.02.003.
88. Yu, C. F., Peng, W.-M., Schlee, M., Barchet, W., Eishübing, A. M., et al. (2018) SOCS1 and SOCS3 target IRF7 degradation to suppress TLR7-mediated type I IFN production of human plasmacytoid dendritic cells, *Eur. J. Immunol.*, **200**, 4024-4035, doi: 10.4049/jimmunol.1700510.
89. Christiaansen, A. F., Syed, M. A., Ten Eyck, P. P., Hartwig, S. M., Durairaj, L., et al. (2016) Altered Treg and cytokine responses in RSV-infected infants, *Pediatr. Res.*, **80**, 702-709, doi: 10.1038/pr.2016.130.
90. Thwaites, R. S., Coates, M., Ito, K., Ghazaly, M., Feather, C., et al. (2018) Reduced nasal viral load and IFN responses in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and respiratory failure, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **198**, 1074-1084, doi: 10.1164/rccm.201712-2567OC.
91. Eichinger, K. M., and Empey, K. M. (2017) Data describing IFN γ -mediated viral clearance in an adult mouse model of respiratory syncytial virus (RSV), *Data Brief*, **14**, 272-277, doi: 10.1016/j.dib.2017.07.034.
92. Lee, Y. M., Miyahara, N., Takeda, K., Prpich, J., Oh, A., et al. (2008) IFN- γ production during initial infection determines the outcome of reinfection with respiratory syncytial virus, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **177**, 208-218, doi: 10.1164/rccm.200612-1890OC.
93. Mejias, A., Dimo, B., Suarez, N. M., Garcia, C., Suarez-Arrabal, M. C., et al. (2013) Whole blood gene expression profiles to assess pathogenesis and disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection, *PLoS Med.*, **10**, doi: 10.1371/journal.pmed.1001549.
94. Tang, Y. W., and Graham, B. S. (1994) Anti-IL-4 treatment at immunization modulates cytokine expression, reduces illness, and increases cytotoxic T lymphocyte activity in mice challenged with respiratory syncytial virus, *J. Clin. Invest.*, **94**, 1953-1958, doi: 10.1172/JCI117546.
95. Vu, L. D., Siefker, D., Jones, T. L., You, D., Taylor, R., et al. (2019) Elevated levels of type 2 respiratory innate lymphoid cells in human infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **200**, 1414-1423, doi: 10.1164/rccm.201812-2366OC.

96. Bukreyev, A., Belyakov, I. M., Prince, G. A., Yim, K. C., Harris, K. K., et al. (2005) Expression of interleukin-4 by recombinant respiratory syncytial virus is associated with accelerated inflammation and a nonfunctional cytotoxic T-lymphocyte response following primary infection but not following challenge with wild-type virus, *J. Virol.*, **79**, 9515-9526, doi: 10.1128/JVI.79.15.9515-9526.2005.
97. Stier, M. T., Bloodworth, M. H., Toki, S., Newcomb, D. C., Goleniewska, K., et al. (2016) Respiratory syncytial virus infection activates IL-13-producing group 2 innate lymphoid cells through thymic stromal lymphopoietin, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **138**, 814-824, doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.050.
98. Mukherjee, S., Lindell, D. M., Berlin, A. A., Morris, S. B., Shanley, T. P., et al. (2011) IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease, *Am. J. Pathol.*, **179**, 248-258, doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.003.
99. Pyle, C. J., Uwadiae, F. I., Swieboda, D. P., and Harker, J. A. (2017) Early IL-6 signalling promotes IL-27 dependent maturation of regulatory T cells in the lungs and resolution of viral immunopathology, *PLoS Pathog.*, **13**, doi: 10.1371/journal.ppat.1006640.
100. Antwi-Amoabeng, D., Kanji, Z., Ford, B., Beutler, B. D., Riddle, M. S., and Siddiqui, F. (2020) Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: an individual patient data systematic review, *J. Med. Virol.*, doi: 10.1002/jmv.26038.
101. Lan, S. H., Lai, C. C., Huang, H. T., Chang, S. P., Lu, L. C., and Hsueh, P. R. (2020) Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **56**, 106103, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103.
102. Pacha, O., Sallman, M. A., and Evans, S. E. (2020) COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 345-346, doi: 10.1038/s41577-020-0328-z.
103. Shilovskiy, I., Nikolskii, A., Kurbacheva, O., and Khaitov, M. (2020) Modern view of neutrophilic asthma molecular mechanisms and therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 854-868, doi: 10.1134/S0006297920080027.
104. Saravia, J., You, D., Shrestha, B., Jaligama, S., Siefker, D., et al. (2015) Respiratory syncytial virus disease is mediated by age-variable IL-33, *PLoS Pathog.*, **11**, doi: 10.1371/journal.ppat.1005217.
105. Krasnikh, L. M., Gaisina, A. R., Shilovskiy, I. P., Nikonova, A. A., Mitin, A. N., et al. (2018) The study of pharmacological efficiency of sirna targeted to il-33 on the mouse model of virus-induced exacerbations of bronchial asthma, *Russ. J. Biopharm.*, **10**, 49-55.
106. Liu, T., Castro, S., Brasier, A. R., Jamaluddin, M., Garofalo, R. P., and Casola, A. (2004) Reactive oxygen species mediate virus-induced STAT activation: role of tyrosine phosphatases, *J. Biol. Chem.*, **279**, 2461-2469, doi: 10.1074/jbc.M307251200.
107. Ren, K., Lv, Y., Zhuo, Y., Chen, C., Shi, H., et al. (2016) Suppression of IRG-1 reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in respiratory syncytial virus infection by reducing production of reactive oxygen species, *J. Virol.*, **90**, 7313-7322, doi: 10.1128/JVI.00563-16.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL INFECTION. UNDERSTANDING HUMAN PATHOLOGY BY MURINE MODELS

Review

I. P. Shilovskiy*, K. V. Yumashev, A. A. Nikolsky, L. I. Vishnyakova, and M. R. Khaitov

National Research Center - Institute of immunology of Federal Medico-Biological Agency,
115522 Moscow, Russia; E-mail: ip.shilovskiy@nrcci.ru

Respiratory syncytial virus (RSV) causes severe illness of the lower respiratory tract in infants, immunocompromised people, and elderly. Despite decades of research, there is no licensed vaccine against RSV, and many therapeutic drugs are still under development. Detailed understanding of molecular and cellular mechanisms of the RSV infection pathology can accelerate the development of efficacious treatment. Current studies on the RSV pathogenesis are based on the analysis of biopsies from the infected patients; however deeper understanding of molecular and cellular mechanisms of the RSV pathology could be obtained using animal models. Mice are the most often used model for RSV infection because they exhibit manifestations similar to those observed in humans (bronchial obstruction, mucous hypersecretion, and pulmonary inflammation mediated by lymphocytes, macrophages, and neutrophils). Also, the use of mice is economically feasible, and many molecular tools are available for studying RSV infection pathogenesis at the molecular and cellular levels. This review summarizes new data on the pathogenesis of RSV infection obtained in mouse models, which demonstrated the role of T cells in both the antiviral defense and the development of lung immunopathology. T cells not only eliminate the infected cells, but also produce significant amounts of the proinflammatory cytokines TNF α and IFN γ . Recently, a new subset of tissue-resident memory T cells (T_{RM}) was identified that provide a strong antiviral defense without induction of lung immunopathology. These cells accumulate in the lungs after local rather than systemic administration of RSV antigens, which suggests new approaches to vaccination. The studies in mouse models have revealed a minor role of interferons in the anti-RSV protection, as RSV possesses mechanisms to escape the antiviral action of type I and III interferons, which may explain the low efficacy of interferon-containing drugs. Using knockout mice, a significant breakthrough has been achieved in understanding the role of many pro-inflammatory cytokines in lung immunopathology. It was found that in addition to TNF α and IFN γ , the cytokines IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-33, and TSLP mediate the major manifestations of the RSV pathogenesis, such as bronchial obstruction, mucus hyperproduction, and lung infiltration by pro-inflammatory cells, while IL-6, IL-10, and IL-27 exhibit the anti-inflammatory effect. Despite significant differences between the mouse and human immune systems, mouse models have made a significant contribution to the understanding of molecular and cellular mechanisms of the pathology of human RSV infection.

Keywords: molecular mechanisms, respiratory syncytial virus, pathogenesis, experimental models