

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Никонова А.А.<sup>1,2</sup>, Хаитов М.Р.<sup>1</sup>, Хаитов Р.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Резюме.** Разработчики противовирусных препаратов обычно фокусируются непосредственно на вирусах как основных объектах для исследований. Однако клеточные компоненты, участвующие в жизненном цикле вирусов или иммунном ответе на вирусные инфекции, становятся все более привлекательными мишенями, что открывает новые возможности для противовирусной терапии. Toll-подобные рецепторы (TLR) играют важную роль в активации как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, в том числе на вирусные инфекции респираторного тракта. В данном обзоре мы рассмотрим TLR как мишень для разработки новых противовирусных препаратов, рассмотрим механизм запуска противовирусного ответа, посредством индукции интерферонов I типа, а также механизмы ухода вирусов от иммунного ответа. Также рассмотрим существующие соединения — агонисты и антагонисты TLR — и обсудим вопросы безопасности их применения.

**Ключевые слова:** TLR, агонисты, антагонисты, респираторные вирусные инфекции

## PROSPECTS OF TOLL-LIKE RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

Nikonova A.A.<sup>a,b</sup>, Khaitov M.R.<sup>a</sup>, Khaitov R.M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National Research Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Antiviral research has focused mainly on viral targets. However, cellular targets involved in the viral life cycle and antiviral response are becoming more attractive for research, providing a variety of opportunities for antiviral therapy. Toll-like receptors (TLR) play an important role in activation of both innate and adaptive immune systems, including a response to respiratory viral infections. In this review we shall discuss TLRs as potential targets for development of novel antiviral drugs including the mechanisms for induction the antiviral response by means of type I interferon production, as well as viral evasion strategies. In addition, we describe several new molecules that have been applied as TLR agonists or antagonists. The safety issues are also discussed.

**Keywords:** TLR, agonists, antagonists, respiratory viral infections

### Адрес для переписки:

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

### Address for correspondence:

Nikonova Alexandra A.  
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera  
115088, Russian Federation, Moscow,  
1<sup>st</sup> Dubrovskaya str., 15.  
Phone: 7 (495) 674-08-43  
E-mail: aa.nikonova@nrcii.ru

### Образец цитирования:

А.А. Никонова, М.Р. Хаитов, Р.М. Хаитов  
«Перспективы использования агонистов  
и антагонистов Toll-подобных рецепторов  
для профилактики и лечения вирусных инфекций»  
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3.  
С. 397-406. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406  
© Никонова А.А. и соавт., 2019

### For citation:

A.A. Nikonova, M.R. Khaitov, R.M. Khaitov "Prospects of  
Toll-like receptor agonists and antagonists for prevention and  
treatment of viral infections", *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 3,  
pp. 397-406. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406

Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 16-14-10188.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Введение

Дыхательная система является мишенью для целого ряда бактериальных и вирусных патогенов [1]. Несмотря на достигнутые успехи в области терапии и профилактики респираторных инфекций, существует ряд проблем. Во-первых, это снижение эффективности антибиотиков из-за развивающейся резистентности микроорганизмов. Во-вторых, специфическое противовирусное лечение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) на данный момент недоступно, также не существует вакцин, предотвращающих заражение самыми распространенными возбудителями ОРВИ. Единственным исключением является инфекция, вызванная вирусами гриппа. В связи с этим разработка иммуномодулирующих препаратов может стать хорошей альтернативой в борьбе с инфекционными заболеваниями респираторного тракта.

В дыхательных путях человека присутствует целый ряд факторов защиты от патогенов. Так, слизистая оболочка легких содержит гуморальные факторы, такие как коллектины и дефензины, которые действуют как первая линия защиты при инфекции [10]. После заражения или стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR) увеличивается продукция антимикробных пептидов эпителием респираторного тракта (РТ), который играет ключевую роль в распознавании и элиминации патогенов [22]. Реакции врожденного иммунитета в ответ на чужеродные антигены на слизистых оболочках РТ характеризуются более высоким порогом активации, что предотвращает развитие неконтролируемого воспаления [79]. Эпителий РТ, наряду с лейкоцитами, экспрессирует рецепторы, распознающие молекулярный образ патогена (PRR) и идентифицирует патогены, демонстрирующие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). Самый изученный класс PRR это TLR. Другие виды PRR, которые вовлечены в процесс распознавания вирусных и бактериальных патогенов, включают NOD- и RIG-1-подобные рецепторы, инфламмосомы. Настоящий обзор посвящен биологии TLR и их роли в элиминации вирусных инфекций респираторного тракта.

### Строение и функции TLR

Toll-подобные рецепторы (TLR) – это семейство эволюционно-консервативных рецепторов, участвующих в распознавании молекулярных образцов патогена (PRR). Они играют важную роль в активации как врожденного, так и адаптивно-

го иммунного ответа. TLR гомологичны генам Toll *Drosophila melanogaster*, которые необходимы для их развития, а также инициируют процессы синтеза антимикробных и противогрибковых пептидов [33]. Разные виды различаются количеством отдельных TLR. На сегодняшний день было идентифицировано 13 TLR, десять у человека (TLR1-10) и двенадцать у мыши (TLR1-9, TLR11, TLR12; TLR10 не экспрессируется у мышей) [11]. Все TLR, за исключением TLR1 и TLR6, функционируют в виде гомодимеров. Тогда как распознавание специфическими лигандами и передача сигналов через TLR2 происходят при образовании гетеродимеров с TLR1 или TLR6 [60]. Структура всех TLR сходна, они являются трансмембранными белками, характеризующимися наличием внеклеточного домена, содержащего 19-25 повторяющихся последовательностей – богатых лейцином повторов – LRR (Leucine-rich repeats). Отсюда название «LRR-домен». Эти последовательности содержат мотив XLXXLXLXX (L – лейцин, x – любые другие остатки), а также дополнительные консервативные остатки лейцина. Цитоплазматическая часть рецептора представлена консервативным, гомологичным рецептору интрелейкина-1 (IL-1), TIR-доменом (Toll/IL-1 receptor and resistance domain), ответственным за взаимодействие с адаптерными молекулами сигнальных путей. Между LRR- и TIR-доменами расположен короткий трансмембранный участок [27].

Сигнальный путь активации TLR возможен благодаря наличию цитозольного, содержащего TIR домен адаптерного белка MyD88 (myeloid differentiation factor 88), MAL (схожий с MyD88 адаптер, также известный как TIRAP), TRIF (содержащий TIR домен адаптерный белок, активирующий интерферон- $\beta$  (IFN), также известный как TICAM1) и TRAM (связанная с TRIF адаптерная молекула, также известная как TICAM2) [43, 59]. Пятый член этой группы, SARM (sterile  $\alpha$ - and armadillo-motif containing protein), является ингибитором TRIF [14]. Взаимодействие TLR с TIR адаптерами приводит к активации сигнального комплекса в цитозоле (посредством белков TRAF и IRAK), что в свою очередь приводит к стимуляции транскрипционных ядерных факторов NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) и IRF (interferon regulatory factor) и, таким образом, к продукции интерферонов (IFN) I типа.

Сигнальный механизм, приводящий к индукции IFN, зависит от вида активированного TLR. Так, при активации всех видов TLR (кроме TLR3) сигнал генерируется по MyD88 зависимому пути. Главной общей мишенью действия сигнала является активация NF- $\kappa$ B и активирующего белка-1 (AP-1). Эти транскрипционные факторы регулируют целый ряд генов, включая те, которые коди-

руют важные провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-12. Кроме того, TLR активируют продукцию интерферонов I типа ( $\alpha$  и  $\beta$ ) через интерферон-индуцируемые гены (IRF3, IRF5, IRF7). TLR3 активирует сигнальный путь NF- $\kappa$ B по независимому от MyD88 каскаду. Передача сигнала в этом случае осуществляется посредством адаптерного белка TRIF (с последующей активацией IRF3 и IRF7) [35]. Ключевым событием этого сигнального каскада является продукция IFN I типа, секреция и функциональная активность которых имеет аутокринную и паракринную регуляцию. То есть IFN способны эффективно амплифицировать свою собственную продукцию. Взаимодействие с рецептором IFN I типа приводит к индукции многочисленных генов, кодирующих белки напрямую или опосредованно проявляющих противовирусные свойства. Этот механизм можно использовать при разработке противовирусных препаратов.

В основном TLR экспрессируются в тканях, выполняющих иммунные функции, а также в тканях органов, подвергающихся влиянию окружающей среды, таких как легкие и кожа. Большинство TLR расположены на внешней клеточной мембране, за исключением TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые экспрессируются внутри клетки (в основном в эндосомах) [55]. Предполагается, что внутриклеточная экспрессия минимизирует распознавание молекул РНК и ДНК хозяина [8]. Некоторые виды TLR распознают вирусные компоненты. Было показано, что TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 принимают участие в противовирусном ответе. Среди них TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают двухцепочечную и одноцепочечную РНК, CpG-содержащую ДНК, обеспечивая, таким образом, распознавание всех видов вирусов и последующую индукцию экспрессии IFN I типа. Так, например, TLR2 распознает вирус кори [12] и вирус простого герпеса 1 типа [45]; TLR3 распознает двухцепочечные молекулы вирусной РНК реовирусов, и репликативные формы двухцепочечной РНК пикорнавирусов РСВ и вируса гриппа А [2]; TLR4 участвует в воспалительном цитокиновом ответе, следующим за распознаванием F белка РСВ [46]; TLR7 и TLR8 распознают одноцепочечную вирусную РНК вирусов гриппа [19] и вируса везикулярного стоматита; TLR9 индуцирует воспалительный ответ при заражении ДНК-содержащими вирусами, такими как аденовирусы [3] и вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ2) [51].

Также наблюдается кооперация между разными TLR при иммунных реакциях в ответ на вирусную инфекцию. Например, это было продемонстрировано в работе Sorensen и соавт. с использованием нокаутных по TLR2 и TLR9 мы-

шей на модели инфекции ВПГ2 [69]. Цитокиновый ответ, индуцированный системным инфицированием, был значительно подавлен у двойных нокаутных и только частично у мышей, нокаутных по одному рецептору. Также интересно, что вирусная нагрузка в мозге зараженных животных была выше у двойных нокаутных. Схожие данные были получены в экспериментах *in vitro* при заражении дендритных клеток ВПГ2 [67]. Другой пример такой кооперации наблюдали на модели мышинного цитомегаловируса (MCMV). В частности, было показано, что и TLR7 и TLR9 опосредует ответ плазматоидных дендритных клеток при заражении MCMV, и это было первое исследование, в котором было доказано, что TLR7 распознает вирусную ДНК [84]. Другие примеры также доказывают, что активация TLR в кооперации с другими PRR обеспечивает противовирусную защиту. Например, модифицированный вирус осповакцины штамм Ankara распознается иммунной системой посредством TLR2/6, MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5) и инфламмасомой NALP-3 [17].

#### **Ингибирование сигнальных путей TLR вирусными белками**

Доказательства того, что TLR принимают участие в распознавании вирусов, появились вследствие наблюдений, указывающих на то, что некоторые вирусы кодируют белки, ингибирующие сигнальные пути TLR. Например, у вируса осповакцины было выявлено несколько таких белков. Белок A46R связывается с адаптером TIR, оказывая супрессивный эффект на сигнальный путь TLR, тогда как белок A52R ингибирует опосредованную TLR активацию NF- $\kappa$ B, связываясь с IRAK2. Еще один белок вируса осповакцины, K7, связывается с DDX3, необходимым для индукции IFN $\beta$ . Вирус гепатита С (ВГС) также оказывает влияние на TLR. Так, протеаза NS3/4A расщепляет TRIF, а также блокирует RIG-I-опосредованный сигнальный путь расщеплением IPS-1, а NS5A ингибирует MyD88 [40]. Так как ингибирование протеолитической активности NS3/4A блокирует репликацию вируса и восстанавливает иммунные функции инфицированных клеток, то можно сказать, что препараты, направленные на NS3/4A, оказывают двойное действие [26] и поэтому высокоэффективны в клинической практике.

Некоторые вирусы ускользают от иммунного ответа другими способами. Так, например, вирус герпеса 8 типа, ассоциированный с саркомой Капоши, выработал уникальный механизм, который подразумевает наличие у вируса антагонистов IFN-опосредованной противовирусной активности, которая запускается путем включения вирусных гомологов клеточных IRF [41]. Белок V парамиксовирусов взаимодействует с MDA5,

блокируя иммунную активацию [16], тогда как белок NS1 вирусов гриппа блокирует продукцию IFN [23]. Аденовирусный белок E3-14.4K ингибирует противовирусный иммунный ответ блокированием активности NF-κappa-B [13].

Эти и другие вирусные ингибиторы TLR оказывают влияние на вирулентность патогенов. Очевидно, что эти механизмы снижают эффективность противовирусной терапии, которая направлена на активацию интерферонового ответа. Однако эти события происходят в зараженной клетке и не актуальны для окружающих незараженных клеток. Именно в незараженных клетках экзогенные активаторы иммунитета могут проявлять свое противовирусное действие, предотвращая развитие инфекции.

Основываясь на данных о клеточной экспрессии и сигнальных путях, TLR3, TLR7 и TLR9 являются перспективными мишенями для противовирусной терапии.

#### **Экспрессия TLR клетками респираторного тракта**

Респираторный тракт заселен множеством клеток, способных элиминировать патогены и инициировать различные иммунные реакции, сохраняя при этом гомеостаз в тканях. Практически все они экспрессируют TLR. Так, например, эпителиальные клетки РТ экспрессируют TLR1-TLR11 [73]. Функциональная экспрессия TLR1-6 и TLR9 при стимуляции соответствующими TLR-специфическими лигандами была показана в эпителиальных клетках бронхов [53]. В эпителии легких детектируется экспрессия TLR2-5 [57] и TLR9 [21]. При этом TLR4 присутствует как на поверхности клеток, так и внутри [30], а TLR2 – только на поверхности [68]. Роль TLR в эндотелиальных клетках легких до конца не изучена. Большинство исследований, изучающих экспрессию TLR, были выполнены на эндотелиальных клетках нелегочного происхождения [64]. Эндотелий мышей и крыс экспрессирует TLR2, TLR4 и TLR9 [49].

Эозинофилы играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА), однако они также регулируют процесс элиминации некоторых вирусов (в частности, респираторно-синцитиального вируса) в легких [66]. Эозинофилы из периферической крови человека экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4-7, TLR9 и TLR10. Некоторые исследования указывают на связь TLR-опосредованной активации эозинофилов бактериальными или вирусными патогенами с обострением БА. Активированные посредством TLR эозинофилы, синтезируют провоспалительные цитокины, которые обеспечивают миграцию нейтрофилов и еще большего количества эозинофилов в ткани. Кроме того, наблюдается усиление активности молекул адгезии на поверхно-

сти эозинофилов, вследствие чего происходит их прикрепление и последующая дегрануляция [73]. Тучные клетки человека тоже экспрессируют TLR, в частности TLR1, TLR2, TLR4-7 и TLR9. Тучные клетки играют роль в механизме вирус-индуцированного обострения БА [72], что предполагает наличие возможной взаимосвязи между усилением воспаления посредством лигандов TLR. Однако точная роль TLR в биологии тучных клеток неизвестна.

Альвеолярные макрофаги экспрессируют функциональные TLR2-5 и TLR9, но уровень экспрессии TLR в этих клетках ниже, чем в остальных [42]. Макрофаги (Мф) в дыхательных путях демонстрируют «ингибирующий» фенотип, предотвращая нежелательное «избыточное» воспаление [34]. Во время бактериальной или вирусной инфекции стимуляция TLR на поверхности Мф приводит к активации клеток, запускается механизм, который приводит к повышению их фагоцитарной активности, а также секреции провоспалительных, а не иммуносупрессивных цитокинов [24] что в свою очередь приводит к мобилизации и активации других воспалительных клеток в легких. При вирусных и бактериальных инфекциях одними из первых активируются нейтрофилы, которые ограничивают распространение патогена посредством секреции цитокинов и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Нейтрофилы экспрессируют все виды TLR, кроме TLR3 [58].

Активация натуральных киллеров (NK) (посредством цитокинов, продуцируемых Мф) индуцирует продукцию IFN $\gamma$ , который стимулирует Мф и нейтрофилы к фагоцитозу и регулирует презентацию антигена профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК) [29].

Ключевой популяцией АПК являются дендритные клетки (DC), которые служат мостом между врожденным и приобретенным иммунитетом, так как после активации и созревания они мигрируют в лимфоузлы, где встречаются и праймируют наивные Т-клетки [7]. Кроме того, DC продуцируют цитокины, активирующие Т-, В- и NK-клетки [28]. Три субтипа DC детектируют в легких: миелоидные DC 1 и 2 типа (mDC1, 2), экспрессирующие TLR1-4, TLR6 и TLR8, а также плазматоцитидные DC (pDC), которые экспрессируют TLR7 и TLR9 [73].

Ответ Т-клеток на чужеродные антигены важен для формирования популяций эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти. Вирус-специфические CD8<sup>+</sup> эффекторные клетки покидают региональные лимфоузлы и мигрируют к месту репликации вируса в соматических тканях [78]. Стимуляция CD4<sup>+</sup>Т клеток приводит к дифференциации в Th1-, Th2-, Th9-, Th17- или Th22-клетки [76]. Другая часть Т-клеток с иммунорегу-

ляторными свойствами известна как популяция CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-клеток и регуляторных (Treg) клеток [61]. Разные популяции T-клеток различаются видами экспрессируемых TLR, что также влияет на их функциональные характеристики. Эффекторные CD8<sup>+</sup>T-клетки человека экспрессируют TLR2-4, TLR7 и TLR9 [32]; CD4<sup>+</sup>T-клетки – TLR3, TLR6, TLR7 и TLR9 [71]. Лиганды TLR2 или TLR4 не оказывают влияния на наивные CD4<sup>+</sup>T-клетки человека, так как этот тип клеток не экспрессирует TLR2 и TLR4 на значительном уровне [5]. Регуляторные T-клетки, такие как CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg, экспрессируют TLR2, TLR4, TLR5, TLR7/8 и TLR9 [50]. Существуют доказательства того, что эти клетки могут регулироваться лигандами TLR. Так, например, лиганды TLR7 могут усилить супрессорные функции CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg-клеток, тогда как лиганды TLR8, наоборот, ослабить [25]. Таким образом, многочисленные популяции T-клеток экспрессируют различные TLR. Однако экспрессия TLR на поверхности T-клеток и TLR-опосредованная активация АПК, которая обеспечивает костимуляционный сигнал T-клеткам, – это два важных механизма, которые принимают участие в формировании эффективного иммунного ответа при вирусных инфекциях.

T-клетки усиливают иммунный ответ активировав В-клетки. Взаимодействие между T- и В-клетками приводит к тому, что наивные В-клетки активируются посредством рецепторного комплекса В-клеток и дополнительного костимуляционного сигнала (CD40) и продуцируют специфические антитела. Существуют и другие механизмы активации В-клеток, с участием молекул TLR [4]. Например, есть доказательства того, что T-клеточный вирусный ответ индуцирует переключение изотипов иммуноглобулинов, если лиганды TLR7 и TLR9 конъюгированы с вирусоподобными частицами [39]. В-клетки экспрессируют TLR, но, так же как и у T-клеток, существует зависимость от вида клеток. Существуют различия между В-клетками мыши и человека. Например, В-клетки человека не чувствительны к лигандам TLR4, тогда как В-клетки мыши секретируют цитокины в ответ на стимуляцию LPS [9].

Экспрессия TLR разными типами клеток в тканях организма является необходимым условием, при котором иммунная система адекватно реагирует на вирусную инфекцию. Кроме того, эффекторные функции и особенно продукция IFN клетками-резидентами или инфильтрованными клетками, после распознавания лигандов TLR, например, эпителиальными и дендритными клетками, являются важными механизмами при элиминации вируса.

### **Иммунотерапия посредством агонистов и антагонистов TLR**

Возможность активировать антибактериальную/противовирусную активность посредством стимуляции TLR может быть использована при разработке новых препаратов для лечения и профилактики инфекционных, воспалительных, аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний. В некоторых случаях искусственная стимуляция TLR имеет терапевтический потенциал для активации противовирусного ответа, однако применение антагонистов TLR для подавления избыточного воспаления может применяться при других патологических состояниях. Агонисты TLR могут применяться в качестве адъювантов при разработке вакцин (188Ст). Например, синтетические двухцепочечные РНК использовали в качестве адъюванта при разработке гриппозных вакцин [80]. Олигонуклеотиды CpG применяли в качестве TLR9-зависимых стимуляторов иммунитета [56] и показали, что с их помощью можно селективно привлекать DC и NK к месту репликации вируса, что в свою очередь позволяет более эффективно элиминировать респираторные патогены [65]. Доклинические исследования показали, что CpG олигонуклеотиды, которые вводили совместно с аллергенами и вакцинами индуцируют сильный иммунный ответ посредством активации CD4 Th1-клеток и CD8 T-клеток [75]. В других исследованиях было показано, что использование лигандов для TLR2/6, TLR3 и TLR9 в комбинации с пептидом оболочки вируса иммунодефицита человека приводило к более эффективному T-клеточному ответу [82].

Антагонисты TLR могут применяться для супрессии неконтролируемого (избыточного) иммунного ответа. Например, особенности функционирования внутриклеточных сенсоров для РНК, таких как TLR3, TLR7 или TLR8 могут быть использованы при разработке вакцин в отношении РНК-содержащих вирусов. Однако существуют свидетельства того, что изменения в модификации CpG олигонуклеотидов приводят к тому, что их свойства меняются и они становятся антагонистами для TLR7 и TLR9 [77] и в этом случае они являются подходящими кандидатами для терапевтических препаратов, подавляющих нежелательную, неконтролируемую активацию TLR. В работе LeBouder и соавт. было доказано существование растворимых форм TLR2 (pTLR2), которые были обнаружены в грудном молоке и плазме. При этом основным источником pTLR2 в плазме являются моноциты. Авторы также наблюдали взаимодействие между растворимыми формами TLR2 и CD14, который является корецептором TLR. Деpletion pTLR2 из сыворотки приводила к усилению клеточного ответа на бактериальный липопептид,

что свидетельствует о проявлении ингибирующей активности pTLR2 [47]. Кроме того, альтернативный сплайсинг белка TLR4, который был обнаружен у мышей и характеризуется синтезом белка в растворимой форме, также снижает LPS-опосредованную продукцию цитокинов макрофагами мышей [37]. Эти примеры демонстрируют новые подходы, которые могут быть использованы для разработки препаратов для лечения инфекционных заболеваний, действие которых основано на специфическом ингибировании TLR.

Целый ряд препаратов, принцип действия которых основан на взаимодействии с TLR, прошли разные стадии клинических исследований. Препарат Imiquimod, синтетический агонист, активирующий TLR7, предотвращает появление генитальных кондилом, индуцированных вирусом папилломы [15], а также была продемонстрирована его активность при терапии рака кожи [44]. Целый ряд вакцин с компонентами, активирующими TLR, для профилактики малярии, сибирской язвы, вирусов гриппа, РСВ и гепатита В были тестированы в клинических исследованиях [20, 53]. Другие агонисты TLR проходят доклинические исследования. Так, например, агонист TLR7 IPH-32XX, для терапии рака, аутоиммунных и инфекционных заболеваний [62]. Препарат Ampligen (polyI:polyC12U), который является синтетическим агонистом TLR3, может быть использован для лечения синдрома хронической усталости [38]. Также продолжаются исследования эндогенного белка человека CQ-07001, который является агонистом TLR3. Препарат Contafly™ (антитела к цитоплазматическому фрагменту TLR3) продемонстрировал эффективность на мышинной модели гриппозной инфекции. Его клинические испытания проводили в 2012/2013 годах в Бельгии у пациентов с симптомами ОРВИ. Препарат оказался неэффективным у пациентов с ОРВИ в легкой форме, однако продемонстрировал эффективность в умеренных и тяжелых случаях инфекции [54].

Компания VaxInnate Corporation проводит клинические исследования агониста TLR5 VAX-102 для лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа [36]. В клиническом исследовании с привлечением здоровых добровольцев и пациентов с аллергическим ринитом было показано, что интраназальная форма агониста TLR7 (GSK2245035) в дозировке < 100 нг хорошо переносится и не вызывает воспалительных реакций в носовой полости. Более высокая доза не была исследована из-за наблюдаемых выраженных симптомов синдрома высвобождения цитокинов при дозе введения, равной 100 нг [74]. Среди российских разработок можно отметить препарат растительного происхождения «Иммуномакс»,

который является агонистом TLR4 и проявляет активность в отношении целого ряда инфекционных агентов, а также эффективен при онкологических заболеваниях [6]. Таким образом, многочисленные клинические и доклинические исследования подтверждают возможность использовать агонисты и антагонисты TLR для терапии различных заболеваний, в том числе инфекционной природы.

При разработке новых терапевтических препаратов, помимо эффективности, всегда встает вопрос их безопасности. Искусственная активация иммунного ответа может приводить к непредсказуемым и даже катастрофическим последствиям, как это случилось с препаратом компании TeGenero во время клинических исследований [70]. В течение 90 минут после внутривенного введения у всех 6 добровольцев, получивших препарат, наблюдался системный воспалительный ответ, характеризовавшийся быстрой индукцией провоспалительных цитокинов, который сопровождался головной болью, миалгией, диареей и гипотензией. В течение 12-16 часов у добровольцев развивались опасные синдромы (почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и др.), которые требовали проведения реанимационных мероприятий. Несмотря на то, что исследуемый препарат TGN1412 (агонист, моноклональные антитела анти-CD28, которые непосредственно стимулируют Т-клетки) не содержит компонентов, активирующих PRR, этот случай должен быть принят во внимание при разработке иммуномодуляторов. Результаты первой фазы клинических испытаний препарата ANA-773 продемонстрировали, что агонист TLR7 эффективен и хорошо переносится, однако необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы оценить потенциальную возможность этого препарата достоверно снижать вирусную нагрузку [35]. Клинические испытания нескольких TLR7 агонистов были приостановлены из соображений безопасности. Так, компания Anadys на 28 день фазы Ib клинических испытаний приостановила исследования препарата ANA-975 (TLR7 агониста) у пациентов с ВГС из-за наблюдаемой [81] «интенсивной иммунной стимуляции» и после этого прекратила его разработку. У мышей однократное введение препарата Resiquimod-R848 приводило к практически полной деплеции лейкоцитов из крови [31]. Это явление продолжалось 24 часа и было вызвано удержанием лейкоцитов крови в периферических органах. Лейкопения часто наблюдается при заражении вирусами с однопочечной РНК (например, вирусами гриппа) [48], этим отчасти объясняется бактериальная суперинфекция, характерная для людей, перенесших грипп [52].

Лимфопения в сочетании с гипотонией и гриппоподобными симптомами наблюдалась на I фазе клинических исследований препарата PF-4878691.43 компании Pfizer. Фармакокинетическое моделирование и доклинические данные по токсикологии этого агониста TLR7 показали, что ежедневное применение приводит к чрезмерной стимуляции иммунитета и поэтому является неподходящим [35]. Было предложено пероральное применение PF-4878691.43 два раза в неделю, так как такая схема была безопасной. Однако противовирусная активность (измеренная в условиях *in vitro* с использованием системы репликона ВГС) наблюдалась только в сыворотке крови у добровольцев, получавших дозы препарата PF-4878691.43, ассоциированные с побочными эффектами. Результаты этого исследования приводят к выводу, что увеличение противовирусной активности препарата также индуцирует более серьезные побочные эффекты, что является терапевтическим индексом для препаратов с таким механизмом действия.

Олигонуклеотиды CpG, являющиеся агонистами TLR9, могут провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и диабет [18, 83]. Активация TLR3 может быть ассоциирована с развитием волчаночного нефрита [63].

## Заключение

Рецепторы TLR принимают непосредственное участие в распознавании и элиминации вирусных патогенов, однако многие вирусы выработали механизмы ускользания от иммунного ответа, кодируя белки, ингибирующие сигнальные пути TLR. Кроме того, искусственная активация TLR может приводить к чрезмерному иммунному ответу, запуская развитие аутоиммунных заболеваний. В связи с этим необходимо более глубоко изучать экспрессию, функциональные особенности и идиосинкратические свойства TLR для разработки новых лекарственных препаратов для лечения вирусных инфекций респираторного тракта.

## Список литературы / References

1. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // РМЖ, 2009. № 2. С. 136-139. [Tsarev S.V., Khaitov M.R. The role of respiratory viruses in asthma. *RMZH = Russian Medical Journal*, 2009, no. 2, pp. 136-139. (In Russ.)]
2. Alexopoulou L., Holt A. C., Medzhitov R., Flavell R. A. Recognition of double-stranded Rna and activation of Nf-KappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*, 2001, Vol. 413, no. 6857, pp. 732-738.
3. Appledorn D.M., Patial S., McBride A., Godbehere S., van Rooijen N., Parameswaran N., Amalfitano A. Adenovirus vector-induced innate inflammatory mediators, Mapk signaling, as well as adaptive immune responses are dependent upon both TLR2 and TLR9 *in vivo*. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 3, pp. 2134-2144.
4. Avalos A.M., Busconi L., Marshak-Rothstein A. Regulation of autoreactive B Cell responses to endogenous TLR ligands. *Autoimmunity*, 2010, Vol. 43, no. 1, pp. 76-83.
5. Babu S., Blauvelt C. P., Kumaraswami V., Nutman T.B. Cutting edge: diminished T cell TLR expression and function modulates the immune response in human filarial infection. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 7, pp. 3885-3389.
6. Bagaev A., Pichugin A., Nelson E. L., Agadjanyan M.G., Ghochikyan A., Ataulakhanov R.I. Anticancer mechanisms in two murine bone marrow-derived dendritic cell subsets activated with TLR4 agonists. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 200, no. 8, pp. 2656-2669.
7. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 1998, Vol. 392, no. 6673, pp. 245-252.
8. Barton G.M., Kagan J.C., Medzhitov R. Intracellular localization of Toll-like receptor 9 prevents recognition of self DNA but facilitates access to viral DNA. *Nat. Immunol.*, 2006, Vol. 7, no. 1, pp. 49-56.
9. Bekeredjian-Ding I.B., Wagner M., Hornung V., Giese T., Schnurr M., Endres S., Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells control TLR7 sensitivity of naive B cells *via* Type I IFN. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 7, pp. 4043-4050.
10. Benne C.A., Kraaijeveld C.A., van Strijp J.A., Brouwer E., Harmsen M., Verhoef J., van Golde L.M., van Iwaarden J.F. Interactions of surfactant protein a with Influenza a viruses: binding and neutralization. *J. Infect. Dis.*, 1995, Vol. 171, no. 2, pp. 335-341.
11. Beutler B.A. TLRs and innate immunity. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 7, pp. 1399-1407.
12. Bieback K., Lien E., Klagge I.M., Avota E., Schneider-Schaulies J., Duprex W.P., Wagner H., Kirschning C.J., Ter Meulen V., Schneider-Schaulies S. Hemagglutinin protein of wild-type measles virus activates Toll-like receptor 2 signaling. *J. Virol.*, 2002, Vol. 76, no. 17, pp. 8729-8736.
13. Carmody R.J., Maguschak K., Chen Y.H. A novel mechanism of nuclear factor-KappaB regulation by adenoviral protein 14.7k. *Immunology*, 2006, Vol. 117, no. 2, pp. 188-195.
14. Carty M., Goodbody R., Schroder M., Stack J., Moynagh P.N., Bowie A.G. The human adaptor Sarm negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling. *Nat. Immunol.*, 2006, Vol. 7, no. 10, pp. 1074-1081.
15. Chang Y.C., Madkan V., Cook-Norris R., Sra K., Tying S. Current and potential uses of Imiquimod. *South. Med. J.*, 2005, Vol. 98, no. 9, pp. 914-920.

16. Childs K., Stock N., Ross C., Andrejeva J., Hilton L., Skinner M., Randall R., Goodbourn S. MDA-5, but not RIG-I, is a common target for paramyxovirus V proteins. *Virology*, 2007, Vol. 359, no. 1, pp. 190-200.
17. Delaloye J., Roger T., Steiner-Tardivel Q.G., le Roy D., Knaup Reymond M., Akira S., Petrilli V., Gomez C.E., Perdiguero B., Tschopp J., Pantaleo G., Esteban M., Calandra T. Innate immune sensing of modified vaccinia virus Ankara (Mva) is mediated by TLR2-TLR6, MDA-5 and the NALP3 inflammasome. *PLoS Pathog.*, 2009, Vol. 5, no. 6, e1000480. doi: 10.1371/journal.ppat.1000480.
18. Deng G.M., Nilsson I.M., Verdrengh M., Collins L.V., Tarkowski A. Intra-articularly localized bacterial DNA containing CpG motifs induces arthritis. *Nat. Med.*, 1999, Vol. 5, no. 6, pp. 702-705.
19. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H., Akira S., Reis e Sousa C. Innate antiviral responses by means of Tlr7-mediated recognition of single-stranded Rna. *Science*, 2004, Vol. 303, no. 5663, pp. 1529-1531.
20. Dowling J.K., Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin. Transl. Immunology*, 2016, Vol. 5, no. 5, e85. doi: 10.1038/cti.2016.22.
21. Droemann D., Albrecht D., Gerdes J., Ulmer A.J., Branscheid D., Vollmer E., Dalhoff K., Zabel P., Goldmann T. Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9. *Respir. Res.*, 2005, Vol. 6, p. 1.
22. Evans S.E., Xu Y., Tuvim M.J., Dickey B.F. Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu. Rev. Physiol.*, 2010, Vol. 72, pp. 413-435.
23. Fernandez-Sesma A., Marukian S., Ebersole B.J., Kaminski D., Park M.S., Yuen T., Sealfon S.C., Garcia-Sastre A., Moran T.M. Influenza virus evades innate and adaptive immunity via the NS1 protein. *J. Virol.*, 2006, Vol. 80, no. 13, pp. 6295-6304.
24. Fernandez S., Jose P., Avdiushko M.G., Kaplan A.M., Cohen D.A. Inhibition of Il-10 receptor function in alveolar macrophages by Toll-like receptor agonists. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 4, pp. 2613-2620.
25. Forward N.A., Furlong S.J., Yang Y., Lin T.J., Hoskin D.W. Signaling through TLR7 enhances the immunosuppressive activity of murine CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, Vol. 87, no. 1, pp. 117-125.
26. Powell A.J., Nash K.L. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv. Ther.*, 2010, Vol. 27, no. 8, pp. 512-522.
27. Gay N.J., Gangloff M. Structure of Toll-Like receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2008, no. 183, pp. 181-200.
28. Gilliet M., Cao W., Liu Y.J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 8, pp. 594-606.
29. Gregoire C., Chasson L., Luci C., Tomasello E., Geissmann F., Vivier E., Walzer T. The trafficking of natural killer cells. *Immunol. Rev.*, 2007, Vol. 220, pp. 169-182.
30. Guillot L., Medjane S., Le-Barillec K., Balloy V., Danel C., Chignard M., Si-Tahar M. Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 4, pp. 2712-2718.
31. Gunzer M., Riemann H., Basoglu Y., Hillmer A., Weishaupt C., Balkow S., Benninghoff B., Ernst B., Steinert M., Scholzen T., Sunderkotter C., Grabbe S. Systemic administration of a TLR7 ligand leads to transient immune incompetence due to peripheral-blood leukocyte depletion. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 7, pp. 2424-2432.
32. Hammond T., Lee S., Watson M. W., Flexman J. P., Cheng W., Fernandez S., Price P. Toll-like receptor (TLR) expression on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Cell Immunol.*, 2010, Vol. 264, no. 2, pp. 150-155.
33. Hoffmann J.A., Reichhart J.M. Drosophila innate immunity: an evolutionary perspective. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, no. 2, pp. 121-126.
34. Holt P.G., Strickland D.H., Wikstrom M.E., Jahnsen F.L. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 2, pp. 142-152.
35. Horscroft N.J., Pryde D.C., Bright H. Antiviral applications of Toll-like receptor agonists. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, Vol. 67, no. 4, pp. 789-801.
36. Huleatt J.W., Nakaar V., Desai P., Huang Y., Hewitt D., Jacobs A., Tang J., McDonald W., Song L., Evans R.K., Umlauf S., Tussey L., Powell T.J. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TLR5 ligand flagellin. *Vaccine*, 2008, Vol. 26, no. 2, pp. 201-214.
37. Iwami K.I., Matsuguchi T., Masuda A., Kikuchi T., Musikacharoen T., Yoshikai Y. Cutting edge: naturally occurring soluble form of mouse Toll-like receptor 4 inhibits lipopolysaccharide signaling. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 165, no. 12, pp. 6682-6686.
38. Jasani B., Navabi H., Adams M. Ampligen: a potential Toll-like 3 receptor adjuvant for immunotherapy of cancer. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 25-26, pp. 3401-3404.
39. Jegerlehner A., Maurer P., Bessa J., Hinton H.J., Kopf M., Bachmann M.F. TLR9 signaling in B cells determines class switch recombination to IgG2a. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 4, pp. 2415-2420.
40. Johnson C.L., Owen D.M., Gale M.Jr. Functional and therapeutic analysis of hepatitis C virus NS3/4A protease control of antiviral immune defense. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 14, pp. 10792-10803.
41. Joo C.H., Shin Y.C., Gack M., Wu L., Levy D., Jung J.U. Inhibition of interferon regulatory factor 7 (IRF7)-mediated interferon signal transduction by the Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus viral IRF homolog VIRF3. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, no. 15, pp. 8282-8292.
42. Juarez E., Nunez C., Sada E., Ellner J.J., Schwander S.K., Torres M. Differential expression of Toll-like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes. *Respir. Res.*, 2010, Vol. 11, p. 2.



43. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 461.
44. Kemeny L., Nagy N. New perspective in immunotherapy: Local imiquimod treatment. *Orv. Hetil.*, 2010, Vol. 151, no. 19, pp. 774-783.
45. Kurt-Jones E.A., Chan M., Zhou S., Wang J., Reed G., Bronson R., Arnold M.M., Knipe D.M., Finberg R.W. Herpes Simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, Vol. 101, no. 5, pp. 1315-1320.
46. Kurt-Jones E.A., Popova L., Kwinn L., Haynes L.M., Jones L.P., Tripp R.A., Walsh E.E., Freeman M.W., Golenbock D.T., Anderson L.J., Finberg R.W. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat. Immunol.*, 2000, Vol. 1, no. 5, pp. 398-401.
47. LeBouder E., Rey-Nores J.E., Rushmere N.K., Grigorov M., Lawn S.D., Affolter M., Griffin G.E., Ferrara P., Schiffrin E.J., Morgan B.P., Labeta M.O. Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 12, pp. 6680-6689.
48. Lewis D.E., Gilbert B.E., Knight V. Influenza virus infection induces functional alterations in peripheral blood lymphocytes. *J. Immunol.*, 1986, Vol. 137, no. 12, pp. 3777-3781.
49. Li Y., Xiang M., Yuan Y., Xiao G., Zhang J., Jiang Y., Vodovotz Y., Billiar T.R., Wilson M.A., Fan J. Hemorrhagic shock augments lung endothelial cell activation: role of temporal alterations of TLR4 and TLR2. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2009, Vol. 297, no. 6, pp. R1670-1680.
50. Liu G., Zhang L., Zhao Y. Modulation of immune responses through direct activation of Toll-like receptors to T cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, Vol. 160, no. 2, pp. 168-175.
51. Lund J., Sato A., Akira S., Medzhitov R., Iwasaki A. Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes Simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 3, pp. 513-520.
52. Madhi S.A., Klugman K.P. A role for *Streptococcus Pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat. Med.*, 2004, Vol. 10, no. 8, pp. 811-813.
53. Mayer A.K., Muehmer M., Mages J., Gueinzus K., Hess C., Heeg K., Bals R., Lang R., Dalpke A.H. Differential recognition of TLR-dependent microbial ligands in human bronchial epithelial cells. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 5, pp. 3134-3142.
54. Martyushev-Poklad A., Bruhwylter J., Heijmans S., Thiry M. Efficacy of a novel antibody TLR3 modulator in the self-treatment of common cold: the Estuar trial. *Adv. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 5, pp. 204-217.
55. McGettrick A.F., O'Neill L.A. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 1, pp. 20-27.
56. Mosca F., Tritto E., Muzzi A., Monaci E., Bagnoli F., Iavarone C., O'Hagan D., Rappuoli R., de Gregorio E. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, no. 30, pp. 10501-10506.
57. Muir A., Soong G., Sokol S., Reddy B., Gomez M.I., van Heeckeren A., Prince A. Toll-like receptors in normal and cystic fibrosis airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2004, Vol. 30, no. 6, pp. 777-783.
58. O'Mahony D.S., Pham U., Iyer R., Hawn T.R., Liles W.C. Differential constitutive and cytokine-modulated expression of human Toll-like receptors in primary neutrophils, monocytes, and macrophages. *Int. J. Med. Sci.*, 2008, Vol. 5, no. 1, pp. 1-8.
59. O'Neill L.A., Bowie A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 5, pp. 353-364.
60. Oliveira-Nascimento L., Massari P., Wetzler L.M. The role of TLR2 in infection and immunity. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, p. 79.
61. Palomares O., Yaman G., Azkur A.K., Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur. J. Immunol.*, 2010, Vol. 40, no. 5, pp. 1232-1240.
62. Panter G., Kuznik A., Jerala R. Therapeutic applications of nucleic acids as ligands for Toll-like receptors. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2009, Vol. 11, no. 2, pp. 133-145.
63. Patole P.S., Grone H.J., Segerer S., Ciubar R., Belemzova E., Henger A., Kretzler M., Schlondorff D., Anders H.J. Viral double-stranded RNA aggravates lupus nephritis through Toll-like receptor 3 on glomerular mesangial cells and antigen-presenting cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, Vol. 16, no. 5, pp. 1326-1338.
64. Pegu A., Qin S., Fallert Junecko B.A., Nisato R.E., Pepper M.S., Reinhart T.A. Human lymphatic endothelial cells express multiple functional TLRs. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 5, pp. 3399-3405.
65. Pesce I., Monaci E., Muzzi A., Tritto E., Tavarini S., Nuti S., de Gregorio E., Wack A. Intranasal administration of CpG induces a rapid and transient cytokine response followed by dendritic and natural killer cell activation and recruitment in the mouse lung. *J. Innate Immun.*, 2010, Vol. 2, no. 2, pp. 144-159.
66. Phipps S., Lam C.E., Mahalingam S., Newhouse M., Ramirez R., Rosenberg H.F., Foster P.S., Matthaei K.I. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 5, 1578-1586.
67. Sato A., Linehan M.M., Iwasaki A. Dual recognition of Herpes Simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, no. 46, pp. 17343-17348.
68. Soong G., Reddy B., Sokol S., Adamo R., Prince A. TLR2 is mobilized into an apical lipid raft receptor complex to signal infection in airway epithelial cells. *J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 113, no. 10, pp. 1482-1489.
69. Sorensen L.N., Reinert L.S., Malmgaard L., Bartholdy C., Thomsen A.R., Paludan S.R. TLR2 and TLR9 synergistically control Herpes Simplex virus infection in the brain. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 12, pp. 8604-8612.

70. Suntharalingam G., Perry M. R., Ward S., Brett S. J., Castello-Cortes A., Brunner M. D., Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, no. 10, pp. 1018-10128.
71. Suttmuller R.P., den Brok M.H., Kramer M., Bennis E.J., Toonen L.W., Kullberg B.J., Joosten L.A., Akira S., Netea M.G., Adema G.J. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 2, pp. 485-494.
72. Takenaka H., Ushio H., Niyonsaba F., Jayawardana S.T., Hajime S., Ikeda S., Ogawa H., Okumura K. Synergistic augmentation of inflammatory cytokine productions from murine mast cells by monomeric IgE and Toll-like receptor ligands. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, Vol. 391, no. 1, pp. 471-476.
73. Traub S., Johnston S.L. TLRs and viral infection in the lung. Toll-like receptors in diseases of the lung. Ed. Greene C.M., Bentham Science Publishers, 2012, pp. 116-132.
74. Tsitoura D., Ambery C., Price M., Powley W., Garthside S., Biggadike K., Quint D. Early clinical evaluation of the intranasal TLR7 agonist GSK2245035: use of translational biomarkers to guide dosing and confirm target engagement. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2015, Vol. 98, no. 4, pp. 369-380.
75. Vollmer J. TLR9 in health and disease. *Int. Rev. Immunol.*, 2006, Vol. 25, no. 3-4, pp. 155-181.
76. Wan Y.Y. Multi-tasking of helper T cells. *Immunology*, 2010, Vol. 130, no. 2, pp. 166-171.
77. Wang D., Bhagat L., Yu D., Zhu F.G., Tang J.X., Kandimalla E.R., Agrawal S. Oligodeoxyribonucleotide-based antagonists for Toll-like receptors 7 and 9. *J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 52, no. 2, pp. 551-558.
78. Welsh R.M., Che J.W., Brehm M.A., Selin L.K. Heterologous immunity between viruses. *Immunol. Rev.*, 2010, Vol. 235, no. 1, pp. 244-266.
79. Wissinger E., Goulding J., Hussell T. Immune homeostasis in the respiratory tract and its impact on heterologous infection. *Semin. Immunol.*, 2009, Vol. 21, no. 3, pp. 147-155.
80. Woodhour A.F., Friedman A., Tytell A.A., Hilleman M.R. Hyperpotentiation by synthetic double-stranded RNA of antibody responses to influenza virus vaccine in adjuvant 65. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, Vol. 131, no. 3, pp. 809-817.
81. Xiang A.X., Webber S.E., Kerr B.M., Rueden E.J., Lennox J.R., Haley G.J., Wang T., Ng J.S., Herbert M.R., Clark D.L., Banh V.N., Li W., Fletcher S.P., Steffy K.R., Bartkowski D.M., Kirkovsky L.I., Bauman L.A., Averett D.R. Discovery of ANA975: an oral prodrug of the TLR-7 agonist isatoribine. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2007, Vol. 26, no. 6-7, pp. 635-640.
82. Zhu Q., Egelston C., Gagnon S., Sui Y., Belyakov I.M., Klinman D.M., Berzofsky J.A. Using 3 TLR ligands as a combination adjuvant induces qualitative changes in T cell responses needed for antiviral protection in mice. *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 2, pp. 607-616.
83. Zipris D., Lien E., Nair A., Xie J.X., Greiner D.L., Mordes J.P., Rossini A.A. TLR9-signaling pathways are involved in Kilham rat virus-induced autoimmune diabetes in the biobreeding diabetes-resistant rat. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 2, pp. 693-701.
84. Zucchini N., Bessou G., Traub S., Robbins S.H., Uematsu S., Akira S., Alexopoulou L., Dalod M. Cutting edge: overlapping functions of TLR7 and TLR9 for innate defense against a Herpesvirus infection. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 9, pp. 5799-5803.

**Авторы:**

**Никонова А.А.** — к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; научный сотрудник ФГБНУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

**Хаитов М.Р.** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

**Хаитов Р.М.** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

**Authors:**

**Nikonova A.A.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Biotechnology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Research Associate, National Research Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Khaitov M.R.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, National Research Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Khaitov R.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Advisor, National Research Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

Поступила 31.08.2018

Отправлена на доработку 19.09.2018

Принята к печати 17.10.2018

Received 31.08.2018

Revision received 19.09.2018

Accepted 17.10.2018