

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-65-76

УДК 571.27:578.72:578.74

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГРИППЕ, КАК ОСНОВА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ПОИСКА НОВЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (обзор литературы)

Айжан С. ТУРМАГАМБЕТОВА, <https://orcid.org/0000-0002-7878-6133>,Андрей П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ, <http://orcid.org/0000-0001-9579-2298>,Владимир Э. БЕРЕЗИН, <https://orcid.org/0000-0002-2220-5758>

ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Республика Казахстан

Разработка эффективных профилактических и терапевтических средств для борьбы с гриппом ведется с 40-х годов прошлого столетия. Однако, учитывая уникальную способность вируса к изменчивости, появление новых высоковирулентных пандемических штаммов вируса гриппа, представляет постоянную и реальную угрозу. Высокая изменчивость вируса гриппа приводит к его быстрой адаптации к лекарственным средствам и вакцинным препаратам, что требует изменения стратегии и тактики борьбы с гриппозной инфекцией.

Цель. Проанализировать механизмы ответа иммунной системы на гриппозную инфекцию, при помощи которых она реагирует, распознает и уничтожает вирус гриппа. Взаимодействие иммунной системы с вирусным патогеном – сложный многоступенчатый и многокомпонентный процесс. Лучшее понимание молекулярных механизмов этого процесса будет способствовать более направленному поиску профилактических и терапевтических противогриппозных средств и выработке новых стратегий борьбы с гриппом.

Материалы и методы. Поиск литературы для написания обзора проводился с использованием таких баз данных как PubMed, Web of Science, Scopus. Для поиска актуальных источников литературы использовали термины: врожденный иммунный ответ, неспецифический иммунитет, вирус гриппа, гриппозная инфекция, неспецифический противовирусный иммунитет, по отдельности или в комбинации. Основным критерием поиска служили исследования механизмов врожденного иммунного ответа при гриппе на различных уровнях реагирования с 2005 года.

Результаты и обсуждение. Изменение уровня врожденного иммунного ответа, как правило, связано с несколькими факторами: с дозой вируса, штаммом и индивидуальностью организма хозяина. В настоящее время существует острая необходимость в преобразовании накопленных знаний о врожденном иммунитете в эффективные терапевтические меры. Возможность для этого дает контролируемый подбор биологически активных молекул с различной структурой (флавоноиды, сапонины, фенольные кислоты и т.д.) и исследование активности основных звеньев врожденного иммунного ответа при их введении в организм для выяснения зависимости между структурой молекулы и ее способностью стимулировать противовирусный иммунитет. Подобные работы будут иметь большой практический интерес, поскольку позволят создавать безвредные иммуностимуляторы с повышенной иммуностимулирующей активностью и, соответственно, более эффективные в защите от вирусной инфекции.

Вывод. Изучение и анализ механизмов, при помощи которых иммунная система реагирует, распознает и уничтожает вирус гриппа, служит основой для создания новых противовирусных препаратов и стратегий их использования, что является актуальной проблемой современной биологии, вирусологии и медицины.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, экспрессия генов, грипп.

Для цитирования: Турмагамбетова А.С., Богоявленский А.П., Березин В.Э. Изучение механизмов неспецифического иммунитета при гриппе, как основа для направленного поиска новых профилактических и терапевтических препаратов (обзор литературы) // Медицина (Алматы). – 2019. – 7-8 (205-206). – С. 65-76

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ЖАҢА ПРОФИЛАКТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ТЕРАПИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫ БАҒЫТТАП ІЗДЕУ ҮШІН НЕГІЗ РЕТІНДЕ ТҰМАУ КЕЗІНДЕ СПЕЦИФИКАЛЫҚ ЕМЕС ИММУНИТЕТ МЕХАНИЗМДЕРІН ЗЕРТТЕУ (Әдебиетке шолу)

Айжан С. ТҰРМАҒАМБЕТОВА, <https://orcid.org/0000-0002-7878-6133>,Андрей П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ, <http://orcid.org/0000-0001-9579-2298>,Владимир Э. БЕРЕЗИН, <https://orcid.org/0000-0002-2220-5758>

«Микробиология және вирусология ғылыми өндірістік орталығы» ЖШС,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Тұмауға қарсы күрес үшін тиімді профилактикалық және терапевтік құралдарды әзірлеу өт-

Контакты: Турмагамбетова Айжан Сабиржановна, PhD, ВНС лаборатории противовирусной защиты, ТОО «Научно-производственный центр Микробиологии и Вирусологии», г. Алматы, 050010, ул. Бөгенбай батыра, 105. E-mail: aichyck@mail.ru

Contacts: Aizhan S Turmagambetova, PhD, Leading Researcher of Laboratory of Antiviral Protection, LP "Research and Production Center for Microbiology and Virology", Almaty, 050010, Bogenbai batyr Str. 105. E-mail: aichyck@mail.ru

Поступила 26.08.2019

кен ғасырдың 40-шы жылдарынан бастап жүргізілуде. Алайда, вирустың өзгергіштігінің бірегей қабілетін ескере отырып, тұмау вирусының жаңа жоғары вирулентті пандемиялық штамдарының пайда болуы тұрақты және реалды қауіп төндіреді. Тұмау вирусының жоғары өзгергіштігі оның дәрілік заттар мен вакциналық препараттарға тез бейімделуіне алып келеді, бұл тұмауға қарсы күрес стратегиясы мен тактикасын өзгертуді талап етеді.

Зерттеудің мақсаты. Шолуды жазуға арналған әдебиеттерді іздеу PubMed, Web of Science, Scopus сияқты мәліметтер базасының көмегімен жүзеге асырылды. Әдебиеттің өзекті көздерін іздеу үшін мынадай терминдер қолданылды: туа біткен иммундық жауап, спецификалық емес иммунитет, тұмау вирусы, тұмау инфекциясы, спецификалық емес вирусқа қарсы иммунитет, жеке-жеке немесе біріктірілген күйде. Іздеудің негізгі өлшемі ретінде 2005 жылдан бастап тұмаудың әртүрлі деңгейлерін елеудегі туа біткен иммунитеттің механизмдерін зерттеу болды.

Материал және әдістері. Шолуды жазуға арналған әдебиеттерді іздеу PubMed, Web of Science, Scopus сияқты мәліметтер базасының көмегімен жүзеге асырылды. Әдебиеттің өзекті көздерін іздеу үшін мынадай терминдер қолданылды: туа біткен иммундық жауап, спецификалық емес иммунитет, тұмау вирусы, тұмау инфекциясы, спецификалық емес вирусқа қарсы иммунитет, жеке-жеке немесе біріктірілген күйде. Іздеудің негізгі өлшемі ретінде 2005 жылдан бастап тұмаудың әртүрлі деңгейлерін елеудегі туа біткен иммунитеттің механизмдерін зерттеу болды.

Нәтижелері және талқылауы. Туа біткен иммундық жауап деңгейінің өзгеруі әдетте, бірнеше факторларға байланысты: вирус дозасы, штаммы және ағзаның даралығы. Қазіргі уақытта туа біткен иммунитет туралы жинақталған білімді тиімді терапевтік шараларға айналдырудың өткір қажеттілігі бар. Ол үшін әр түрлі құрылымы бар биологиялық белсенді молекулалардың (флавоноидтар, сапониндер, фенол қышқылдары және т.б.) бақыланатын іріктелуі және молекуланың құрылымы мен оның вирусқа қарсы иммунитетті ынталандыру қабілеті арасындағы тәуелділікті анықтау үшін оларды организмге енгізген кезде туа біткен иммундық жауаптың негізгі буындарының белсенділігін зерттеу мүмкіндік береді. Мұндай жұмыстар үлкен практикалық қызығушылыққа ие болады, өйткені жоғары иммуностимуляциялаушы белсенділігі бар зиянсыз иммуностимуляторларды құруға мүмкіндік береді және тиісінше вирустық инфекциядан қорғауда тиімдірек болады.

Қорытынды. Иммундық жүйенің тұмау вирусын елестіріп және жоюын механизмдерін зерттеу және талдау вирусқа қарсы жаңа препараттар мен оларды пайдалану стратегияларын жасауға негіз болады, бұл қазіргі заманғы биологияның, вирусология мен медицинаның өзекті мәселесі болып табылады.

Негізгі сөздер: туа біткен иммунитет, гендер экспрессиясы, тұмау.

SUMMARY

STUDY OF MECHANISMS OF NON-SPECIFIC IMMUNITY AT INFLUENZA AS THE BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF NEW PREVENTIVE AND THERAPEUTIC PREPARATIONS

Aizhan S TURMAGAMBETOVA, <https://orcid.org/0000-0002-7878-6133>,

Andrey P BOGOYAVLENSKIY, <http://orcid.org/0000-0001-9579-2298>,

Vladimir E BEREZIN, <https://orcid.org/0000-0002-2220-5758>

*Research and Production Center for Microbiology and Virology,
Almaty c., Republic of Kazakhstan*

The development of effective preventive and therapeutic agents against influenza has been going on since the 40s of the last century. However, seeing the unique ability of the virus to variability the emergence of new highly virulent pandemic strains of the influenza virus poses a constant and real threat. The high variability of the influenza virus leads to its rapid adaptation to drugs and vaccines which requires a change in the strategy and tactics of influenza infection treatment.

Aim. To analyze the mechanisms of the immune system response by which it reacts, recognizes and destroys the influenza virus. The immune system with viral pathogen interaction is a complex multi-stage and multi-component process. A better understanding of the molecular mechanisms of this process will contribute to a more focused search for prophylactic and therapeutic influenza drugs and the development of new influenza control strategies.

Material and methods. PubMed, Web of Science and Scopus databases were used for searching of literature for the review writing. The terms: innate immune response, nonspecific immunity, influenza virus, influenza infection, nonspecific antiviral immunity were used to search for relevant literature sources individually or in combination. The main search criteria were studies since 2005 of the innate immune response mechanisms to influenza at various levels of response.

Results and discussion. The change in the level of the innate immune response is usually associated with several factors: the dose of the virus, the strain, and the personality of the host organism. Currently, there is an urgent need to convert the accumulated knowledge of innate immunity into effective therapeutic measures. The opportunity for this is provided by the controlled selection of biologically active molecules with various structures (flavonoids, saponins, phenolic acids, etc.) and the study of the main links of the innate immune response activity when such molecules are introduced into the organism to elucidate the relationship between the structure of the molecule and its ability to stimulate antiviral immunity. Such works will be of great practical interest, since they will allow the developed of harmless immunostimulators with increased immunostimulating activity and more effective against viral infection protecting.

Conclusions. Investigation and analyzing of the mechanisms by which the immune system reacts, recognizes and destroys the influenza virus serves as the basis for the creation of new antiviral drugs and strategies for their use, which is an urgent problem of modern biology, virology and medicine.

Keywords: innate immunity, genes expression, influenza.

For reference: Turmagambetova AS, Bogoyavlenskiy AP, Berezin VE. Study of mechanisms of non-specific immunity at influenza as the basis for the development of new preventive and therapeutic preparations. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;7-8(205-206):65-76 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-65-76

Вирус гриппа является наиболее опасным возбудителем в группе острых респираторных вирусных инфекций. Его распространение приводит к возникновению крупных вспышек (эпидемий) гриппа, носящих, как правило, сезонный характер, или глобальных пандемий гриппа мирового масштаба. Только в 20-м веке было документально зарегистрировано 4 пандемии гриппа с разными антигенными подтипами (H1N1, H2N2, H3N2), начинавшихся в небольшой части какого-либо материка, а затем охватившими все континенты. Ежегодно, по оценкам ВОЗ, вирус гриппа поражает до 1 миллиарда населения планеты, при этом от 3 до 5 млн. человек страдают от тяжелых форм проявления заболевания, 350 – 600 тысяч случаев болезни заканчиваются летальным исходом [1]. Грипп опасен не только высокотоксичным воздействием на организм, но и постгриппозными осложнениями, зачастую переходящими в хроническую форму. Среди инфекционных заболеваний грипп выходит на лидирующую позицию по социальной значимости из-за большого количества летальных исходов у детей, беременных женщин и людей старше 65 лет [2-5].

За последние 50 лет для борьбы с гриппом разработано немало достаточно эффективных профилактических, диагностических и терапевтических средств. Однако, появление новых потенциально высоковирулентных пандемических штаммов гриппа представляет постоянную и реальную угрозу, учитывая уникальную способность вируса к изменчивости. Вирус гриппа поражает не только людей, но также птиц и различные виды животных (ссылка). «Птичий» и «животные» вирусы гриппа также могут служить источником возникновения новых опасных для людей штаммов. Так произошло при вспышке смертельного птичьего гриппа H5N1 среди людей в Гонконге в 1997 г. [6] и во время последней пандемии гриппа A/H1N1, зарегистрированной в 2009-2010 годах, когда источником заражения стал штамм свиного вируса гриппа, персистирующий достаточно длительное время в популяциях свиней до появления мутантного штамма, вызвавшего пандемию среди людей [7].

Для создания более эффективных средств профилактики и терапии гриппа требуется более глубокое понимание природы врожденного и адаптивного иммунитета при гриппозной инфекции. Скорость развития клинических симптомов при гриппе и их выраженность обусловлены не только самим патогеном, но также и способностью факторов иммунной системы оказывать эффективное воздействие на инфекционный агент, подавлять репродукцию вируса и элиминировать инфекцию из организма. Важным этапом в борьбе с инфекцией также яв-

ляется способность иммунной системы к формированию длительного адаптивного иммунитета против данного штамма.

По результатам исследований пациентов, больных гриппом, показано, что неспецифический (врожденный) иммунитет играет ключевую роль в индукции и регуляции адаптивного иммунного ответа при вирусной инфекции. В данном обзоре обсуждаются последние исследования роли неспецифического иммунитета в борьбе организма с вирусом гриппа, включая описание вклада клеток врожденной иммунной системы и их рецепторов. Важную роль в понимании значения врожденного иммунитета при инфицировании вирусом гриппа имеют клинические исследования иммунитета у людей. Такие исследования позволяют лучше понять механизмы, влияющие на патогенез заболевания, что в свою очередь способствует более направленному поиску профилактических и терапевтических противогриппозных средств и выработке определенных стратегий борьбы с гриппом.

МЕТОДЫ

Поиск литературы

Поиск литературы для написания обзора проводился с использованием баз данных PubMed, Web of Science и Scopus среди рейтинговых издательств, начиная с 2000 года. Поиск обзорных статей и исследований проводился через поисковую систему указанных баз данных при введении ключевых слов: неспецифический иммунный ответ, врожденный иммунитет, вирус гриппа, неспецифический противовирусный иммунитет, гриппозная инфекция, рецепторы врожденного иммунитета, гены, ответственные за врожденный иммунитет. После изучения абстрактов выпавших в поисковых системах статей были отобраны потенциально подходящие статьи. Отобранные для написания обзора статьи опубликованы в следующих изданиях: *Journal of Virology*, *Nature Immunology*, *Journal of Immunology*, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *Immunology*, *Nature Reviews Immunology*, *Nature*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *Cell*, *PLOS Pathogens*, *Annual Review of Immunology*, *Immunological Reviews*, *Frontiers in Immunology*, *Expert Review of Clinical Immunology*, *Trends in Immunology*, *Genome Biology*, *eLife*, *Human Gene Therapy*, *Blood*, *PLOS One*, *Cell Host & Microbe*, *Nature Reviews Microbiology*, *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *Journal of Interferon and Cytokine Research*, *Structure, Immunity*, *Journal of General Virology*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Импорт-фактор данных журналов варьирует от 1,774 до 41,982.

Критерии поиска

Основным критерием поиска служили исследования механизмов врожденного иммунного ответа при гриппе на различных уровнях реагирования за последние годы. В обзор включены данные статей, описывающие результаты исследований в области иммунологии и вирусологии, раскрывающие различные механизмы взаимодействия клетки хозяина и вируса гриппа, как на внутриклеточном, так и внеклеточном уровнях.

Для написания данного обзора было отобрано 59 статей, среди которых 43 статьи опубликованы в 2009-2019 годах, 12 статей – с 2005 по 2008 годы и 4 статьи, опубликованные с 1999 по 2004 годы. Отобранные статьи опубликованы в 28 высокорейтинговых журналах, также в обзоре использовали статистические данные за 2018-2019 годы, опубликованные в бюллетене ВОЗ и ЦКПЗ (Centers for Disease Control and Prevention).

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденное распознавание вируса гриппа

Клетки эпителия, выстилающие дыхательные пути, являются первичной мишенью для вируса гриппа. Неспецифический иммунный ответ в данных клетках начинается с системы обнаружения консервативных патоген-ассоциированных молекулярных вирусных структур (PAMP) посредством распознавания их структуро-распознающими рецепторами (PRR) [8]. После активации рецепторы PRR запускают секрецию ряда эффекторных молекул, которые вызывают воспаление. Липиды (лейкотриены, простагландины), провоспалительные цитокины, хемокины и интерфероны I типа являются медиаторами воспаления [9]. Медиаторы липидов и провоспалительные цитокины вырабатываются локально и вызывают воспаление, температуру и недомогание. Хемокины

привлекают дополнительные клетки иммунной системы, такие как миелоидные (нейтрофилы и моноциты) и лимфоидные (натуральные киллеры (НК), Т- и В-клетки) для защиты организма. НК-клетки играют важную роль в защитной системе врожденного иммунитета, уничтожая инфицированные вирусом клетки и тем самым блокируя репликацию вируса [10]. Элиминации вируса способствуют фагоцитарные воспалительные клетки и альвеолярные макрофаги посредством поглощения и разрушения инфицированных клеток и связанных с антителами вирусных частиц [11]. В таблице 1 собрана информация о клетках, маркерах, вирус-связывающих и вирус-специфических рецепторах и генах, экспрессирующихся при запуске неспецифического (врожденного) иммунитета при гриппозной инфекции в организме человека.

Вирус гриппа распознается тремя различными классами рецепторов PRR: Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-1-подобные рецепторы (RLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR). Присутствие в клетке двухцепочечной РНК (дцРНК) распознается TLR3 рецепторами, одноцепочечные РНК (оцРНК) распознаются TLR7 рецепторами. Специфичность RIG-1 направлена на распознавание 5'-трифосфатированной РНК (5'-тРНК). NLRP3 рецептор - член семейства NLR - при обнаружении в клетке вирусных продуктов запускает ряд процессов, приводящих к образованию инфламмасом – крупных мультибелковых комплексов, отвечающих за активацию воспалительного ответа [13]. Таким образом, RIG-1 и NLRP3 реагируют на вирус, находящийся в цитозоле инфицированной клетки (внутриклеточное распознавание). TLR3 взаимодействует непосредственно с инфицированными вирусом клетками, а TLR7 распознает вирусную оцРНК, поглощенную эндосомами чувствительных клеток, например, дендритными клетками (распознавание на клеточном уровне) [14].

Таблица 1 – Клетки врожденного иммунитета человека и их рецепторы, вовлеченные в борьбу с гриппом, адаптировано из [12]

Клетка	Маркеры	Вирус-связывающий рецептор	Вирус-специфический рецептор	Гены врожденного иммунитета
Клетки респираторного эпителия	CD45-	SAα2,6	TLR3, TLR7, RIG-1, NLRP3	INFs, IL-1β, IL-6, TNFα, IL-8, CCL2, CCL5
Нейтрофилы	CD16+ CD15+ CD33+	SAα2,6	TLR7, NLRP3?	IL-1β, TNFα, IL-8, CXCL2
Макрофаги	CD14+/- CD163+ CD36+ CD169+	SAα2,6 DC-SIGN, MMR MGL	TLR3 RIG-1 NLRP3 RIG-1, NLRP3	INFs, IL-1β, IL-6, IL-10, CCL2, CCL5
Моноциты	CD14+/- CD16+/- CD11b+ CCR2+/- CX3CR1+/-	SAα2,6	TLR7 RIG-1 NLRP3 NLRP3	IL-1β TNFα IL6 CCL2, CXCL10

Продолжение таблицы 1

Клетка	Маркеры	Вирус-связывающий рецептор	Вирус-специфический рецептор	Гены врожденного иммунитета
Дендритные клетки (DCs)	SIRP α +/- CD11b- Лангерин+/- CD1a+ XCR1+ CLEC9a+ DC-SIGN+ CD1c+ CD14- CD123+ CD302+	SA α 2,6 SA α 2,6, MMR SA α 2,6 DC-SIGN MMR MGL SA α 2,6	TLR3 TLR3 RIG-1 TLR4, TLR3 RIG-1 TLR4 RIG-1 NLRP3 TLR4 TLR7	INF- α IL-6 IL-12 TNF α IL-6 TNF α IL-6 IL-12 TNF α INF- α TNF α
Натуральные киллеры (NK)	CD56+/- CD16+/- KIR+/-	SA α 2,6	NKp46 NKG2D	INF- γ Гранзим В Перфорин
Натуральные киллерные Т-клетки (NKT)	CD56+	HO	HO	INF- γ , IL-22
Врожденные лимфоидные клетки (ILCs)	CD25- CD117+/- CD127+	HO	HO	Амфирегулин IL-13 IL-5
SA α 2,6 – Сиаловая кислота с α 2,6 галактозной связью HO – не определено				

Вирус-специфические рецепторы врожденного иммунитета

Семейство TLR

Семейство TLR является наиболее изученным среди PRR. Рецепторы данного семейства представлены на различных иммунных клетках, в том числе макрофагах и дендритных клетках (DC). Это трансмембранные белки, состоящие из внеклеточных лейцин-богатых повторов и цитоплазматического сигнального домена [15]. На сегодняшний день идентифицировано 13 TLR, каждый из которых, распознает уникальный набор PAMP [8]. Семейство TLR играет решающую роль в распознавании РНК вирусов, которые проникают в клетку через рецептор-опосредованный эндоцитоз или фагоцитоз инфицированной клетки макрофагом. После активации чувствительные к РНК рецепторы перемещаются в эндосомы [16]. Распознавание нуклеиновых кислот происходит в подкисленных поздних эндосомах или эндолизосомах, где полноразмерные неактивные TLR расщепляются кислотными протеазами в активные и более стабильные формы [17]. Вероятно, эндосомальное подкисление и протеолитическое расщепление необходимы для передачи сигналов TLR.

У человека за индукцию неспецифического противовирусного иммунитета среди семейства TLR отвечают TLR3 и TLR7 рецепторы. TLR3 экспрессируется в эндосомах всех клеток врожденной иммунной системы, за исключением плазматоидных дендритных клеток (pDC) и нейтрофилов [18]. TLR3 отличается от других TLR тем, что в качестве адаптера для трансдукции сигнала используется только TRIF (адаптерный белок, содержащий TIR-домен, индуцирующий

IFN- β) (рис. 1). TRIF-зависимый путь приводит к индукции провоспалительных цитокинов посредством активации NF- κ B (ядерный фактор- κ B) и IFN I типа посредством активации IRF3 (регулятор IFN3) и стимуляции ISGs (гены, стимулируемые IFN) [14]. TLR3 распознает различные формы дцРНК, участвуя во врожденном иммунном ответе на некоторые вирусы, хотя точная структура, распознаваемая этим рецептором, пока не ясна [19, 20]. Более того, собственные структуры дцРНК, образующиеся в поврежденных клетках, также могут вступать в контакт с эндосомным TLR3 в резидентных или рекрутированных макрофагах, которые активно фагоцитируют умирающие и апоптотические клетки [21].

TLR7 человека экспрессируется в эндосомах эпителиальных клеток бронхов и распознает присутствие оцРНК гриппа в этих структурах после проникновения вируса через рецептор-опосредованный эндоцитоз [22]. Подкисление эндосом необходимо как для созревания рецептора, так и для освобождения генома от вирусного ядра. Сигналы, исходящие от TLR7, передаются адаптером MYD88, что приводит к активации NF- κ B и IRF, которые различаются в разных типах клеток (рис. 1). Стимуляция TLR7 в первичных бронхиальных эпителиальных клетках приводит к высвобождению IL-6 и IFN III типа [22]. Плазматоидные дендритные клетки (pDC), которые экспрессируют TLR7, рекрутируются в легкие во время гриппа и продуцируют большое количество IFN I типа благодаря их высокоуровневой конститутивной экспрессии IRF-7 [23].

Таким образом, РНК-чувствительные TLR играют решающую роль в защите организма от гриппозной вирусной инфекции, индуцируя синтез генов IFN I типа и

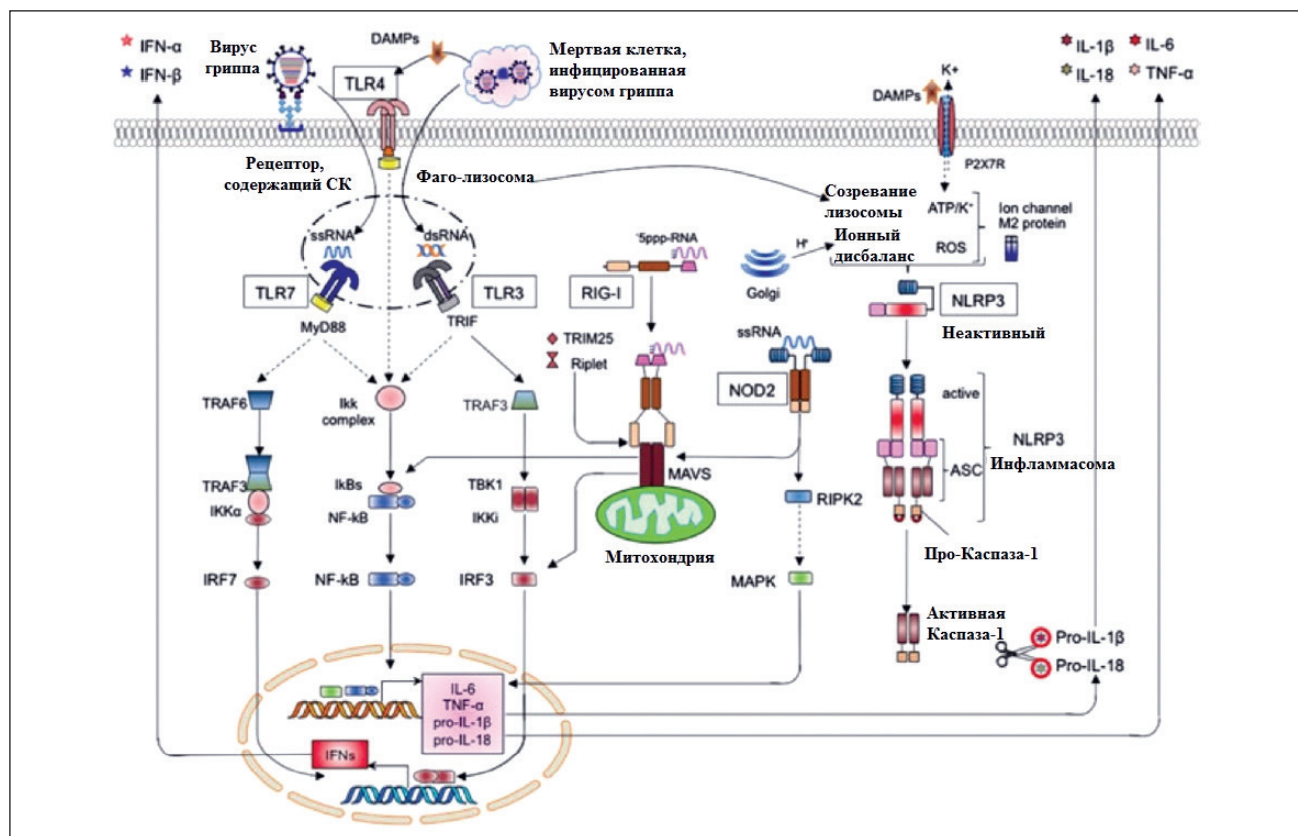


Рисунок 1 – Распознавание вируса гриппа механизмами врожденного иммунитета, адаптировано из [12].
 Рецептор, содержащий СК-рецептор, содержащий сиаловую кислоту

про-воспалительные цитокины. Кроме того, активация TLR7 способствует индукции ответов В-клеток памяти.

Семейство RLR

Присутствие вируса гриппа в цитозоле инфицированных клеток обнаруживается с помощью специализированных РНК-рецепторов, принадлежащих к семейству RLR. RIG-I является самым важным среди них с точки зрения распознавания вируса гриппа. Этот рецептор экспрессируется эпителиальными, обычными дендритными клетками и макрофагами, и активируется при вирусной инфекции. RIG-I распознает промоторную область 5'-тРНК геномных сегментов вируса (рис. 1) [24, 25]. После распознавания вирусной РНК хеликазный домен RIG-I связывается с АТФ, что способствует конформационным изменениям, которые позволяют его доменам каспазо-рекрутирования связываться с сигнальным адаптером митохондриального противовирусного сигнального белка (MAVS) [26, 27]. Передача сигналов MAVS приводит к эффективной индукции IFN I типа и провоспалительных цитокинов посредством активации, соответственно, IRF3 и NF-κB. Onomoto K.с соавторами было показано, что взаимодействие между RIG-I и вирусным компонентом происходит в гранулах противовирусного стресса, в которых также локализуются протеинкиназа R (PKR) и гены, стимулируемые интерфероном (ISG) [28]. При этом разрушение противовирусных стрессовых гранул снижает опосредованную RIG-I индукцию ответа IFN I типа. PKR необходим для генерации гранул противовирусного стресса, а вирусный белок NS1

блокирует образование гранул противовирусного стресса, воздействуя на PKR [28, 29, 30]. Основываясь на полученных данных, можно заключить, что опосредованное RIG-I распознавание вирусной РНК является ключевой противовирусной детерминантой врожденного иммунитета клетки-хозяина, т.к. функция белка NS1 вируса гриппа - блокировка сигнального пути посредством RIG-I.

Семейство NLR

В семейство NLR входит более 20 рецепторов, экспрессирующихся в цитозоле и отвечающих на различные PAMP, вызывая воспалительные реакции. NLR запускают несколько сигнальных путей: MAPK, NF-κB и MAVS-IRF3, для индукции IL-6, TNF-α, про-IL-1β/IL-18, а также IFN I типа, соответственно [31] (рис. 1). NLRP3 запускает процесс образования инфламмасом, состоящих из NLRP (или других PRR), адапторного ASC (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD) и прокаспазы 1. Активация воспалительных процессов приводит к автокаталитическому процессингу прокаспазы 1 в ее активную форму, которая расщепляет про-IL-1β в IL-1β и про-IL-18 в IL-18, которые затем могут секретироваться [32].

NLRP3 экспрессируется моноцитами, DC, нейтрофилами, макрофагами, а также эпителиальными клетками бронхов человека [33, 34]. Для запуска экспрессии генов цитокинов при воспалении необходимо два сигнала. Первый активирует транскрипцию и трансляцию генов, кодирующих про-IL-1β, про-IL-18 и NLRP3; опосредуется сигналом TLR, рецептором IL-1 (IL-1R) и рецептором фактора

некроза опухоли (TNFR) [35]. Сигнал 2 индуцируется повреждением клетки-хозяина, что приводит к активации и расщеплению каспазы 1 и секреции зрелого IL-1 β и IL-18. В макрофагах активация NLRP3 вирусом гриппа приводит к изменениям потенциала митохондриальной мембраны и белка митофузина 2, который, связываясь с NLRP3, приводит к формированию инфламмосомы [36]. Таким образом, митохондрии играют важную роль в активации NLRP3 в клетках, инфицированных вирусом гриппа [37]. Несмотря на имеющиеся данные, специфический PAMP вируса гриппа, взаимодействующий с NLRP3, пока не известен. Помимо расщепления про-IL-1 β и про-IL-18, активация NLRP3-воспаления также приводит к инициации пироптоза – провоспалительной формы гибели клеток [38].

Интерфероны - незаменимые факторы врожденного иммунитета при гриппе

Экспрессия интерферонов является наиболее важным оружием в защите организма от вируса гриппа [39]. Существуют 3 типа интерферонов (IFN): первый тип (I) состоит из различных подтипов, включая IFN- α и β ; второй тип (II) включает IFN- γ и третий тип (III) - IFN- λ . Члены каждого типа IFN связываются с определенным рецептором IFNAR, IFNGR и IFNLR, соответственно, и этим объясняются их различные функциональные свойства. При этом каждый тип IFN индуцирует частично перекрывающийся, но отличный набор генов [40, 41]. Очевидно, что IFN I и III типа играют одинаково важную роль в индукции противовирусных генов в эпителиальных клетках, но не в клетках других типов, в которых преобладают эффекты IFN I типа. IFN- α и IFN- β секретируются большим разнообразием клеток (эпителиальные клетки, макрофаги, DC и плазматоцитодные DC) [9, 42, 43]. Респираторные эпителиальные клетки являются важными источниками IFN- β на ранних стадиях заражения гриппом, тогда как плазматоцитодные DC вступают в действие позднее, высвобождая большое количество IFN- α и IFN- β [9]. Инфицированные вирусом клетки секретируют IFN- α и IFN- β , которые активируют рецепторы IFNAR, присутствующие на поверхности продуцирующих клеток или близлежащих клеток, в которых они индуцируют экспрессию сотен IFN-стимулируемых генов (ISGs). Продукты ISG в конечном итоге ответственны за индукцию внутриклеточного антивiralного состояния, которое резко снижает распространение вируса от первоначального места инфекции. Кроме того, IFN I типа эффективно активируют NK, которые убивают инфицированные вирусом клетки и продуцируют IFN- γ . В модельных исследованиях на мышах показано, что отсутствие передачи сигналов IFN приводит к системному распространению вируса и ускорению летальности [44].

При профилактическом применении IFN I типа снижает репликацию вируса гриппа и тяжесть заболевания как в модельных экспериментах на животных, так и у людей [45, 46]. Однако, в модельных экспериментах на животных показано, что терапия IFN I типа неэффективна и фактически увеличивает летальность, несмотря на снижение титра вируса в легких [46].

Вирусы гриппа разработали эффективные механизмы для снижения выработки IFN и противодействия его эффектам. Гриппозный белок NS1 ингибирует продукцию IFN- β , блокируя опосредованное RIG-I распознавание ви-

руса и созревание гена IFN- β и транскриптов ISG в ядре [47]. Показано, что белок NS1, продуцируемый вирусом, вызвавшим пандемию 1918 года, особенно эффективно подавлял выработку IFN, чем объясняется чрезвычайная вирулентность этого штамма.

Протеинкиназа R (PKR), продукт ISG, играет важную роль в контроле репликации вируса гриппа [48]. PKR присутствует в малых количествах в цитозоле клетки в неактивном состоянии, уровень белка значительно возрастает после передачи сигналов IFN. Связывание с вирусными нуклеиновыми кислотами запускает скрытую серин/треонин киназную активность белка и приводит к фосфорилированию альфа-субъединицы фактора инициации трансляции 2 эукариот (eIF2a). Это событие блокирует трансляцию вирусных и клеточных мРНК и заметно ингибирует рост вируса [49]. Кроме того, PKR ингибирует размножение вируса, способствуя аутофагии и апоптозу инфицированных клеток [50]. PKR активируется структурами 5'-т-дцРНК, присутствующими в вирусных рибонуклеарных белковых комплексах, экспортируемых из ядра в цитозоль на поздних стадиях клеточной инфекции [49].

Считается, что белки IFITM и MX также через стимуляцию ISG опосредуют противовирусную активность системы IFN. Белок IFITM блокирует проникновение вируса в цитозоль путем ингибирования слияния вирусных мембран и мембран клетки-хозяина в эндосомах, которые образуются после прикрепления вируса и эндоцитоза [51]. MX (белок устойчивости к миксовирусам) представляет собой динамин-подобную ядерную гуанозин-трифосфатазу, которая нарушает первичную транскрипцию генома вируса гриппа [52].

Таким образом, исследования роли ISG показали, что ни одна из отдельных стадий ISG не является достаточной для стимулирования врожденного противогриппозного иммунитета. Одним из возможных объяснений является то, что разные типы клеток экспрессируют и используют разные наборы ISG.

Цитокины воспаления на страже врожденного противогриппозного иммунитета

Активация фактора транскрипции NF- κ B различными классами PRR индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β) и хемокинов, которые опосредуют приток клеток и белков воспаления в место заражения. Сигналы членов семейства TNF- α и IL-1, в свою очередь, участвуют в дальнейшей активации NF- κ B и продукции провоспалительных медиаторов. Инфламмосомы – цитозольные мультимерные белковые комплексы играют решающую роль в процессах воспаления, вызывая высвобождение зрелых форм IL-1 β и IL-18 и запуская пироптоз [53]. Эти явления опосредуются активацией белков каспазы-1/8 и белка газдермина D после передачи двух разных типов сигналов внутри клетки. Первый сигнал приводит к NF- κ B-опосредованной экспрессии воспалительных компонентов и неактивных предшественников провоспалительных цитокинов (про-IL-1 β , про-IL-18). Второй сигнал включает активацию специфических цитозольных рецепторов (NLRP3, AIM2 и RIG-I) в ответ на вирусные PAMP или повреждения клетки хозяина [53], что приводит к образованию мультимерных комплексов, активации каспазы-1/8/11, созреванию цитокинов и пироптозу инфицированной клетки.

Нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки

Макрофаги в слизистой дыхательных путей или альвеолах контактируют с вирусом гриппа после начала продуктивной инфекции в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей. Эти резидентные макрофаги вместе с эпителиальными и дендритными клетками продуцируют интерфероны I типа, провоспалительные цитокины и хемокины, способные привлекать нейтрофилы, моноциты и NK-клетки [54]. Вербованные моноциты дифференцируются в воспалительные макрофаги, которые значительно усиливают выработку цитокинов. При этом макрофаги и нейтрофилы поглощают инфицированные вирусом гриппа клетки, особенно когда они повреждены или апоптозные, и играют решающую роль в элиминации вируса из организма [55].

Макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки допускают инфицирование вирусом гриппа, что приводит к накоплению вирусных РНК и белков в различных клеточных компартментах, где эти продукты распознаются цитозольными и мембранными PRR. Вирусная репликация при этом неэффективна и не приводит к высвобождению вирионов из-за дефекта на стадии сборки [56]. Исключение представляют штаммы птичьего гриппа, которые размножаются в моноцитах.

Вирусы гриппа разработали механизмы нарушения противовирусной активности фагоцитов и других клеток системы врожденного иммунитета. Одним из таких механизмов является индукция апоптоза в макрофагах благодаря вирусному белку PB1-F2, который кодируется геном полимеразы PB1 и продуцируется с использованием альтернативной рамки считывания [57]. Отмечено, что белок PB1-F2 продуцируется во время инфицирования пандемическими штаммами и функционирует *in vivo* как фактор вирулентности [57].

Основная функция дендритных клеток (DC) во время гриппозной инфекции - представление вирусных антигенов наивным CD4+ и CD8+ T-лимфоцитам. Как резидентные, так и моноцитарные DC могут представлять вирусные антигены после того, как они становятся непосредственно инфицированными или после "проглатывания" инфицированных клеток. DC, нагруженные антигеном, перемещаются в лимфатические узлы благодаря активности специфических хемокинов (CCL19/21) [58]. Антиген может быть представлен T-клеткам в лимфатических узлах непосредственно мигрирующими DC, либо косвенно через резидентные DC лимфоузла CD8α+ [59].

Направленный поиск новых профилактических и терапевтических препаратов

Изменение уровня врожденного иммунного ответа, как правило, связано с несколькими факторами: с дозой вируса, штаммом и индивидуальностью организма хозяина. В настоящее время существует острая необходимость в преобразовании накопленных знаний о врожденном иммунитете в эффективные терапевтические меры. Также необходимы дополнительные исследования для понимания временных особенностей провоспалительного ответа на грипп в зависимости от времени терапевтического вмешательства, что будет способствовать устранению таких недостатков, как низкая эффективность и развитие лекарственной устойчивости.

Активация факторов врожденного иммунитета может

проводиться биологически активными иммуностимуляторами с доказанной безопасностью, иммуотропной активностью и клинической эффективностью. Так, изменение формы надмолекулярной организации и пространственной структуры иммуностимулятора значительно повышает его иммуногенность, видимо, за счет сродства к рецепторам клеток врожденного иммунного ответа. Применение иммуностимуляторов растительного происхождения, не содержащих в составе дополнительных агентов (адьюванты, белковые компоненты и пр.), позволит сократить нагрузку на организм и уменьшить аллергенность/реактогенность вводимого иммуностимулятора. Возможность для этого дает контролируемый подбор биологически активных молекул с различной структурой (флавоноиды, сапонины, фенольные кислоты и т.д.) и исследование активности основных звеньев врожденного иммунного ответа при их введении в организм для выяснения зависимости между структурой молекулы и ее способностью стимулировать противовирусный иммунитет. Подобные работы будут иметь большой практический интерес, поскольку позволят создавать безвредные иммуностимуляторы с повышенной иммуностимулирующей активностью и, соответственно, более эффективные в защите от вирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

В обзоре суммированы современные знания о врожденных иммунных реакциях при гриппозной инфекции на клеточном и рецепторном уровнях.

Изучение механизмов стимуляции врожденного противовирусного иммунитета биологически активными соединениями растительного происхождения для разработки новых лекарственных средств, способных повышать резистентность организма к вирусным инфекциям, – это важные вопросы фундаментальных исследований в области вирусологии и иммунологии, позволяющие в конечном итоге повысить эффективность не только иммунотерапии вирусных инфекций, но и их вакцинопрофилактики.

Таким образом, изучение проблем функционирования врожденного иммунитета и его активности при вирусных инфекциях обусловлено необходимостью детального понимания механизмов и факторов, влияющих на степень ответной реакции организма для разработки рациональных профилактических и терапевтических стратегий борьбы с гриппом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Статья опубликована в рамках грантового проекта AP05130957 (0118PK00171), финансируемого Министерством образования и науки Республики Казахстан.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization (WHO), March 2018. Archived from the original on 30 November 2018. Retrieved 25 November 2018. <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/3/en/>
- 2 Children & influenza (flu), 2019. cdc.gov/flu/protect/children.htm
- 3 People 65 years and older & influenza, 2019. cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm
- 4 Pregnant women & influenza (flu), 2019. cdc.gov/flu/highrisk/pregnant.htm
- 5 People at high risk of developing flu complications, 2018. cdc.gov/flu/highrisk/index.htm
- 6 Petsko G.A. H5N1 // *Genome Biology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 121. PMID: 16277753, DOI <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-11-121>, [Indexed for MEDLINE]
- 7 Mena I., Nelson M.I., Quezada-Monroy F. et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico // *eLife*. – 2016. – Vol. 5. – P. e16777. PMID: 27350259, doi: 10.7554/eLife.16777, [Indexed for MEDLINE]
- 8 Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. – 2006. – Vol. 124. – P. 783–801. PMID: 16497588, DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015, [Indexed for MEDLINE]
- 9 Jewell N.A., Vaghefi N., Mertz S.E. et al. Differential type I interferon induction by respiratory syncytial virus and influenza A virus in vivo // *J Virol*. – 2007. – Vol. 81. – P. 9790-9800. PMID: 17626092 DOI: 10.1128/JVI.00530-07, [Indexed for MEDLINE]
- 10 Gazit R., Gruda R., Elboim M. et al. Lethal influenza infection in the absence of the natural killer cell receptor gene Ncr1 // *Nat Immunol*. – 2006. – Vol. 7. – P. 517-523. PMID: 16565719, DOI: 10.1038/ni1322, [Indexed for MEDLINE]
- 11 Hashimoto Y., Moki T., Takizawa T. et al. Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice // *J Immunol*. – 2007. – Vol. 178. – P. 2448-2457. PMID: 17277152, DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2448, [Indexed for MEDLINE]
- 12 Pulendran B., Maddur M.S. Innate Immune Sensing and Response to Influenza // *Curr Top Microbiol Immunol*. – 2015. – Vol. 386. – P. 23–71. PMID: 25078919, doi: 10.1007/82_2014_405, [Indexed for MEDLINE]
- 13 Pang I.K., Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome // *Immunol. Rev*. – 2012. – Vol. 245. – P. 209–226. PMID: 22168422, DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x, [Indexed for MEDLINE]
- 14 Iwasaki A., Pillai P.S. Innate immunity to influenza virus infection // *Nat Rev Immunol*. – 2014. – Vol. 14(5). – P. 315–328. PMID: 24762827, DOI: 10.1038/nri3665, [Indexed for MEDLINE]
- 15 Huang X., Yang Y. Innate Immune Recognition of Viruses and Viral Vectors // *Hum Gene Ther*. – 2009. – Vol. 20(4). – P. 293–301. PMID: 19272012, DOI: 10.1089/hum.2008.141, [Indexed for MEDLINE]
- 16 Kim Y.M., Brinkmann M.M., Paquet M.E., Ploegh H.L. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes // *Nature*. – 2008. – Vol. 452. – P. 234-238. PMID: 18305481, DOI: 10.1038/nature06726, [Indexed for MEDLINE]
- 17 Garcia-Cattaneo A., Gobert F.X., Muller M. et al. Cleavage of Toll-like receptor 3 by cathepsins B and H is essential for signaling // *P Natl Acad Sci USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 9053-9058. PMID: 22611194, DOI: 10.1073/pnas.1115091109, [Indexed for MEDLINE]
- 18 Hayashi F., Means T.K., Luster A.D. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P. 2660-2669. PMID: 12829592, DOI: 10.1182/blood-2003-04-1078, [Indexed for MEDLINE]
- 19 Son K.N., Liang Z.G., Lipton H.L. Double-stranded RNA is detected by immunofluorescence analysis in RNA and DNA virus infections, including those by negative-stranded RNA viruses // *J Virol*. – 2015. – Vol. 89. – P. 9383-9392. PMID: 26136565, DOI: 10.1128/JVI.01299-15, [Indexed for MEDLINE]
- 20 Wisskirchen C., Ludersdorfer T.H., Muller D.A. et al. The cellular RNA helicase UAP56 is required for prevention of double-

REFERENCES

- 1 World Health Organization (WHO), March 2018. Archived from the original on 30 November 2018. Retrieved 25 November 2018. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/3/en/>
- 2 Children & influenza (flu), 2019. Available from: cdc.gov/flu/protect/children.htm
- 3 People 65 years and older & influenza, 2019. Available from: cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm
- 4 Pregnant women & influenza (flu), 2019. Available from: cdc.gov/flu/highrisk/pregnant.htm
- 5 People at high risk of developing flu complications, 2018. Available from: cdc.gov/flu/highrisk/index.htm
- 6 Petsko G.A. H5N1. *Genome Biology*. 2005;6:121. DOI <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-11-121>. PMID: 16277753, DOI <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-11-121>, [Indexed for MEDLINE]
- 7 Mena I, Nelson MI, Quezada-Monroy F, et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico. *eLife*. 2016;5:e16777. PMID: 27350259, doi: 10.7554/eLife.16777, [Indexed for MEDLINE]
- 8 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783–801. PMID: 16497588, DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015, [Indexed for MEDLINE]
- 9 Jewell NA, Vaghefi N, Mertz SE, et al. Differential type I interferon induction by respiratory syncytial virus and influenza A virus in vivo. *J Virol*. 2007;81:9790-800. PMID: 17626092 DOI: 10.1128/JVI.00530-07, [Indexed for MEDLINE]
- 10 Gazit R, Gruda R, Elboim M, et al. Lethal influenza infection in the absence of the natural killer cell receptor gene Ncr1. *Nat Immunol*. 2006;7:517-23. PMID: 16565719, DOI: 10.1038/ni1322, [Indexed for MEDLINE]
- 11 Hashimoto Y, Moki T, Takizawa T, et al. Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice. *J Immunol*. 2007;178:2448-57. PMID: 17277152, DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2448, [Indexed for MEDLINE]
- 12 Pulendran B, Maddur MS. Innate Immune Sensing and Response to Influenza. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;386:23–71. doi: 10.1007/82_2014_405. PMID: 25078919, doi: 10.1007/82_2014_405, [Indexed for MEDLINE]
- 13 Pang IK, Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol. Rev*. 2012;245:209–26. PMID: 22168422, DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x, [Indexed for MEDLINE]
- 14 Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):315–28. PMID: 24762827, DOI: 10.1038/nri3665, [Indexed for MEDLINE]
- 15 Huang X, Yang Y. Innate Immune Recognition of Viruses and Viral Vectors. *Hum Gene Ther*. 2009;20(4):293–301. PMID: 19272012, DOI: 10.1089/hum.2008.141, [Indexed for MEDLINE]
- 16 Kim YM, Brinkmann MM, Paquet ME, Ploegh HL. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature*. 2008;452:234-8. PMID: 18305481, DOI: 10.1038/nature06726, [Indexed for MEDLINE]
- 17 Garcia-Cattaneo A, Gobert FX, Muller M, et al. Cleavage of Toll-like receptor 3 by cathepsins B and H is essential for signaling. *P Natl Acad Sci USA*. 2012;109:9053-8. PMID: 22611194, DOI: 10.1073/pnas.1115091109, [Indexed for MEDLINE]
- 18 Hayashi F, Means TK, Luster AD. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood*. 2003;102:2660-9. PMID: 12829592, DOI: 10.1182/blood-2003-04-1078, [Indexed for MEDLINE]
- 19 Son KN, Liang ZG, Lipton HL. Double-stranded RNA is detected by immunofluorescence analysis in RNA and DNA virus infections, including those by negative-stranded RNA viruses. *J Virol*. 2015;89:9383-92. PMID: 26136565, DOI: 10.1128/JVI.01299-15, [Indexed for MEDLINE]
- 20 Wisskirchen C, Ludersdorfer TH, Muller DA, et al. The cellular RNA helicase UAP56 is required for prevention of double-stranded RNA formation during influenza a virus infection. *J Virol*.

- stranded RNA formation during influenza A virus infection // *J Virol.* – 2011. – Vol. 85. – P. 8646-8655. PMID: 21680511, DOI: 10.1128/JVI.02559-10, [Indexed for MEDLINE]
- 21 Schulz O., Diebold S.S., Chen M. et al. Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells // *Nature.* – 2005. – Vol. 433. – P. 887-892. PMID: 15711573, DOI: 10.1038/nature03326, [Indexed for MEDLINE]
- 22 Ioannidis I., Ye F., McNally B. et al. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells // *J Virol.* – 2013. – Vol. 87. – P. 3261-3270. PMID: 23302870, DOI: 10.1128/JVI.01956-12, [Indexed for MEDLINE]
- 23 Dai J., Megjugorac N.J., Amrute S.B., Fitzgerald-Bocarsly P. Regulation of IFN regulatory factor-7 and IFN-alpha production by enveloped virus and lipopolysaccharide in human plasmacytoid dendritic cells // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 1535-1548. PMID: 15265881, DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.1535, [Indexed for MEDLINE]
- 24 Rehwinkel J., Tan C.P., Goubau D. et al. RIG-I detects viral genomic RNA during negative-strand RNA virus infection // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 397-408. PMID: 20144762, DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.020, [Indexed for MEDLINE]
- 25 Baum A., Sachidanandam R., Garcia-Sastre A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing // *P Natl Acad Sci USA.* – 2010. – Vol. 107. – P. 16303-16308. PMID: 20805493, DOI: 10.1073/pnas.1005077107, [Indexed for MEDLINE]
- 26 Kowalinski E., Lunardi T., McCarthy A.A. et al. Structural basis for the activation of innate immune pattern-recognition receptor RIG-I by viral RNA // *Cell.* – 2011. – Vol. 147. – P. 423-435. PMID: 22000019, DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.039, [Indexed for MEDLINE]
- 27 Jiang F., Ramanathan A., Miller M.T. et al. Structural basis of RNA recognition and activation by innate immune receptor RIG-I // *Nature.* – 2011. – Vol. 479. – P. 423-427. PMID: 21947008, DOI: 10.1038/nature10537, [Indexed for MEDLINE]
- 28 Onomoto K., Jogi M., Yoo J.S. et al. Critical role of an antiviral stress granule containing RIG-I and PKR in viral detection and innate immunity // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. - Article e43031. PMID: 22912779, DOI: 10.1371/journal.pone.0043031, [Indexed for MEDLINE]
- 29 Gack M.U., Albrecht R.A., Urano T. et al. Influenza A virus NS1 targets the ubiquitin ligase TRIM25 to evade recognition by the host viral RNA sensor RIG-I // *Cell Host Microbe.* – 2009. – Vol. 5. – P. 439-449. PMID: 19454348, DOI: 10.1016/j.chom.2009.04.006, [Indexed for MEDLINE]
- 30 Kandasamy M., Suryawanshi A., Tundup S. et al. RIG-I Signaling Is Critical for Efficient Polyfunctional T Cell Responses during Influenza Virus Infection // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12. - Article e1005754. PMID: 27438481, DOI: 10.1371/journal.ppat.1005754, [Indexed for MEDLINE]
- 31 Kanneganti T.D. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection // *Nat Rev Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 688-698. PMID: 20847744, doi:10.1038/nri2851, [Indexed for MEDLINE]
- 32 Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation // *Nature Rev. Microbiol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 99-109. PMID: 19148178, DOI: 10.1038/nrmicro2070, [Indexed for MEDLINE]
- 33 Guarda G., Zenger M., Yazdi A.S. et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186(4). – P. 2529-34. PMID: 21257968, DOI: 10.4049/jimmunol.1002720, [Indexed for MEDLINE]
- 34 Pothlichet J., Meunier I., Davis B.K. et al. Type I IFN triggers RIG-I/TLR3/NLRP3-dependent inflammasome activation in influenza A virus infected cells // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9(4). – P. e1003256. PMID: 23592984, DOI: 10.1371/journal.ppat.1003256, [Indexed for MEDLINE]
- 35 Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 229-265. PMID: 19302040, DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132715, [Indexed for MEDLINE]
- 2011;85:8646-55. PMID: 21680511, DOI: 10.1128/JVI.02559-10, [Indexed for MEDLINE]
- 21 Schulz O., Diebold SS, Chen M, et al. Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells. *Nature.* 2005;433:887-892. PMID: 15711573, DOI: 10.1038/nature03326, [Indexed for MEDLINE]
- 22 Ioannidis I, Ye F, McNally B, et al. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. *J Virol.* 2013;87:3261-70. PMID: 23302870, DOI: 10.1128/JVI.01956-12, [Indexed for MEDLINE]
- 23 Dai J, Megjugorac NJ, Amrute SB, Fitzgerald-Bocarsly P. Regulation of IFN regulatory factor-7 and IFN-alpha production by enveloped virus and lipopolysaccharide in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2004;173:1535-48. PMID: 15265881, DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.1535, [Indexed for MEDLINE]
- 24 Rehwinkel J, Tan CP, Goubau D, et al. RIG-I detects viral genomic RNA during negative-strand RNA virus infection. *Cell.* 2010;140:397-408. PMID: 20144762, DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.020, [Indexed for MEDLINE]
- 25 Baum A, Sachidanandam R, Garcia-Sastre A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. *P Natl Acad Sci USA.* 2010;107:16303-16308. PMID: 20805493, DOI: 10.1073/pnas.1005077107, [Indexed for MEDLINE]
- 26 Kowalinski E, Lunardi T, McCarthy AA, et al. Structural basis for the activation of innate immune pattern-recognition receptor RIG-I by viral RNA. *Cell.* 2011;147:423-35. PMID: 22000019, DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.039, [Indexed for MEDLINE]
- 27 Jiang F, Ramanathan A, Miller MT, et al. Structural basis of RNA recognition and activation by innate immune receptor RIG-I. *Nature.* 2011;479:423-7. PMID: 21947008, DOI: 10.1038/nature10537, [Indexed for MEDLINE]
- 28 Onomoto K, Jogi M, Yoo JS, et al. Critical role of an antiviral stress granule containing RIG-I and PKR in viral detection and innate immunity. *PLoS One.* 2012;7:e43031. PMID: 22912779, DOI: 10.1371/journal.pone.0043031, [Indexed for MEDLINE]
- 29 Gack MU, Albrecht RA, Urano T, et al. Influenza A virus NS1 targets the ubiquitin ligase TRIM25 to evade recognition by the host viral RNA sensor RIG-I. *Cell Host Microbe.* 2009;5:439-49. PMID: 19454348, DOI: 10.1016/j.chom.2009.04.006, [Indexed for MEDLINE]
- 30 Kandasamy M, Suryawanshi A, Tundup S, et al. RIG-I Signaling Is Critical for Efficient Polyfunctional T Cell Responses during Influenza Virus Infection. *PLoS Pathog.* 2016;12:e1005754. PMID: 27438481, DOI: 10.1371/journal.ppat.1005754, [Indexed for MEDLINE]
- 31 Kanneganti TD. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:688-98. PMID: 20847744, doi:10.1038/nri2851, [Indexed for MEDLINE]
- 32 Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature Rev Microbiol.* 2009;7:99-109. PMID: 19148178, DOI: 10.1038/nrmicro2070, [Indexed for MEDLINE]
- 33 Guarda G, Zenger M, Yazdi AS, et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells. *J Immunol.* 2011;186(4):2529-34. PMID: 21257968, DOI: 10.4049/jimmunol.1002720, [Indexed for MEDLINE]
- 34 Pothlichet J, Meunier I, Davis BK, et al. Type I IFN triggers RIG-I/TLR3/NLRP3-dependent inflammasome activation in influenza A virus infected cells. *PLoS Pathog.* 2013;9(4):e1003256. PMID: 23592984, DOI: 10.1371/journal.ppat.1003256, [Indexed for MEDLINE]
- 35 Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:229-65. PMID: 19302040, DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132715, [Indexed for MEDLINE]
- 36 Ichinohe T, Yamazaki T, Koshiba T, Yanagi Y. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after

- 36 Ichinohe T., Yamazaki T., Koshiba T., Yanagi Y. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110(44). – P. 17963-17968. PMID: 24127597, DOI: 10.1073/pnas.1312571110, [Indexed for MEDLINE]
- 37 Tal M.C., Iwasaki A. Mitoxosome: a mitochondrial platform for cross-talk between cellular stress and antiviral signaling // *Immunol Rev*. – 2011. – Vol. 243(1). – P. 215-34. PMID: 21884179, DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01038.x, [Indexed for MEDLINE]
- 38 Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes // *Cell*. – 2010. – Vol. 140(6). – P. 821-32. PMID: 20303873, DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040, [Indexed for MEDLINE]
- 39 White M.R., Doss M., Boland P. et al. Innate immunity to influenza virus: implications for future therapy // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 4. – P. 497-514. PMID: 19756245, doi: 10.1586/1744666X.4.4.497, [Indexed for MEDLINE]
- 40 Lee A.J., Ashkar A.A. The dual nature of type I and type II interferons // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2061. PMID: 30254639, doi: 10.3389/fimmu.2018.02061, [Indexed for MEDLINE]
- 41 Wells A.I., Coyne C.B. Type III interferons in antiviral defenses at barrier surfaces // *Trends Immunol*. – 2018. – Vol. 39. – P. 848-858. PMID: 30219309, DOI: 10.1016/j.it.2018.08.008, [Indexed for MEDLINE]
- 42 Hogner K., Wolff T., Pleschka S. et al. Correction: macrophage-expressed IFN-beta Contributes to Apoptotic Alveolar Epithelial Cell Injury in Severe Influenza Virus Pneumonia // *PLoS Pathog*. – 2016. – Vol. 12. - Article e1005716. PMID: 23468627, DOI: 10.1371/journal.ppat.1003188, [Indexed for MEDLINE]
- 43 Kallfass C., Lienenklaus S., Weiss S., Staeheli P. Visualizing the beta interferon response in mice during infection with influenza a viruses expressing or lacking nonstructural protein 1 // *J Virol*. – 2013. – Vol. 87. – P. 6925-6930. PMID: 23576514, DOI: 10.1128/JVI.00283-13, [Indexed for MEDLINE]
- 44 Chen X.Y., Liu S.S., Goraya M.U. et al. Host immune response to influenza a virus infection // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 320. PMID: 29556226, DOI: 10.3389/fimmu.2018.00320, [Indexed for MEDLINE]
- 45 Bennett A.L., Smith D.W., Cummins M.J. et al. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year // *Influenza Other Resp*. – 2013. – Vol. 7. – P. 854-862. PMID: 23398960, DOI: 10.1111/irv.12094, [Indexed for MEDLINE]
- 46 Davidson S., Maini M.K., Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections // *J Interferon Cytokine Res*. – 2015. – Vol. 35. – P. 252-264. PMID: 25714109, DOI: 10.1089/jir.2014.0227, [Indexed for MEDLINE]
- 47 Jureka A.S., Kleinpeter A.B., Cornilescu G. et al. Structural basis for a novel interaction between the NS1 protein derived from the 1918 influenza virus and RIG-I // *Structure*. – 2015. – Vol. 23. – P. 2001-2010. PMID: 26365801, DOI: 10.1016/j.str.2015.08.007, [Indexed for MEDLINE]
- 48 Balachandran S., Roberts P.C., Brown L.E. et al. Essential role for the dsRNA-dependent protein kinase PKR in innate immunity to viral infection // *Immunity*. – 2000. – Vol. 13. – P. 129-141. PMID: 10933401, DOI:https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00014-5, [Indexed for MEDLINE]
- 49 Dauber B., Martinez-Sobrido L., Schneider J. et al. Influenza B virus ribonucleoprotein is a potent activator of the antiviral kinase PKR // *PLoS Pathog*. – 2009. – Vol. 5. - Article e1000473. PMID: 19521506, DOI: 10.1371/journal.ppat.1000473, [Indexed for MEDLINE]
- 50 Sadler A.J., Williams B.R.G. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:559-68. PMID: 18575461, DOI: 10.1038/nri2314, [Indexed for MEDLINE]
- 51 Brass A.L., Huang I.C., Benita Y. et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and Dengue virus // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – P. 1243-1254. PMID: 20064371, DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.017, [Indexed for MEDLINE]
- 52 Hefti HP, Frese M, Landis H, et al. Human MxA protein protects mice lacking a functional alpha beta interferon system against La Crosse virus and other lethal viral infections. *J Virol*. 1999;73:6984-91. PMID: 10400797, https://jvi.asm.org/content/73/8/6984/article-info, [Indexed for MEDLINE]
- 53 Ayres JS, Schneider DS. Tolerance of infections. *Annu Rev RNA virus infection. P Natl Acad Sci USA*. 2013;110(44):17963-8. PMID: 24127597, DOI: 10.1073/pnas.1312571110, [Indexed for MEDLINE]
- 37 Tal MC, Iwasaki A. Mitoxosome: a mitochondrial platform for cross-talk between cellular stress and antiviral signaling. *Immunol Rev*. 2011;243(1):215-34. PMID: 21884179, DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01038.x, [Indexed for MEDLINE]
- 38 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140(6):821-32. PMID: 20303873, DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040, [Indexed for MEDLINE]
- 39 White MR, Doss M, Boland P, et al. Innate immunity to influenza virus: implications for future therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4:497-514. PMID: 19756245, doi: 10.1586/1744666X.4.4.497, [Indexed for MEDLINE]
- 40 Lee AJ, Ashkar AA. The dual nature of type I and type II interferons. *Front Immunol*. 2018;9:2061. PMID: 30254639, doi: 10.3389/fimmu.2018.02061, [Indexed for MEDLINE]
- 41 Wells AI, Coyne CB. Type III interferons in antiviral defenses at barrier surfaces. *Trends Immunol*. 2018;39:848-58. PMID: 30219309, DOI: 10.1016/j.it.2018.08.008, [Indexed for MEDLINE]
- 42 Hogner K, Wolff T, Pleschka S, et al. Correction: macrophage-expressed IFN-beta Contributes to Apoptotic Alveolar Epithelial Cell Injury in Severe Influenza Virus Pneumonia. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005716. PMID: 23468627, DOI: 10.1371/journal.ppat.1003188, [Indexed for MEDLINE]
- 43 Kallfass C, Lienenklaus S, Weiss S, Staeheli P. Visualizing the beta interferon response in mice during infection with influenza a viruses expressing or lacking nonstructural protein 1. *J Virol*. 2013;87:6925-30. PMID: 23576514, DOI: 10.1128/JVI.00283-13, [Indexed for MEDLINE]
- 44 Chen XY, Liu SS, Goraya MU, et al. Host immune response to influenza a virus infection. *Front Immunol*. 2018;9:320. PMID: 29556226, DOI: 10.3389/fimmu.2018.00320, [Indexed for MEDLINE]
- 45 Bennett AL, Smith DW, Cummins MJ, et al. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year. *Influenza Other Resp*. 2013;7:854-62. PMID: 23398960, DOI: 10.1111/irv.12094, [Indexed for MEDLINE]
- 46 Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35:252-64. PMID: 25714109, DOI: 10.1089/jir.2014.0227, [Indexed for MEDLINE]
- 47 Jureka AS, Kleinpeter AB, Cornilescu G, et al. Structural basis for a novel interaction between the NS1 protein derived from the 1918 influenza virus and RIG-I. *Structure*. 2015;23:2001-10. PMID: 26365801, DOI: 10.1016/j.str.2015.08.007, [Indexed for MEDLINE]
- 48 Balachandran S, Roberts PC, Brown LE, et al. Essential role for the dsRNA-dependent protein kinase PKR in innate immunity to viral infection. *Immunity*. 2000;13:129-41. PMID: 10933401, DOI:https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00014-5, [Indexed for MEDLINE]
- 49 Dauber B, Martinez-Sobrido L, Schneider J, et al. Influenza B virus ribonucleoprotein is a potent activator of the antiviral kinase PKR. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000473. PMID: 19521506, DOI: 10.1371/journal.ppat.1000473, [Indexed for MEDLINE]
- 50 Sadler AJ, Williams BRG. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:559-68. PMID: 18575461, DOI: 10.1038/nri2314, [Indexed for MEDLINE]
- 51 Brass AL, Huang IC, Benita Y, et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, west nile virus, and dengue virus. *Cell*. 2009;139:1243-54. PMID: 20064371, DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.017, [Indexed for MEDLINE]
- 52 Hefti HP, Frese M, Landis H, et al. Human MxA protein protects mice lacking a functional alpha beta interferon system against La Crosse virus and other lethal viral infections. *J Virol*. 1999;73:6984-91. PMID: 10400797, https://jvi.asm.org/content/73/8/6984/article-info, [Indexed for MEDLINE]
- 53 Ayres JS, Schneider DS. Tolerance of infections. *Annu Rev*

- 52 Hefti H.P., Frese M., Landis H. et al. Human MxA protein protects mice lacking a functional alpha beta interferon system against La Crosse virus and other lethal viral infections // *J Virol.* – 1999. – Vol. 73. – P. 6984-6991. PMID: 10400797, <https://jvi.asm.org/content/73/8/6984/article-info>, [Indexed for MEDLINE]
- 53 Ayres J.S., Schneider D.S. Tolerance of infections // *Annu Rev Immunol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 271-294. PMID: 22224770, DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075030, [Indexed for MEDLINE]
- 54 Jayasekera J.P., Vinuesa C.G., Karupiah G., King N.J. Enhanced antiviral antibody secretion and attenuated immunopathology during influenza virus infection in nitric oxide synthase-2-deficient mice // *J Gen Virol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 3361-3371. PMID: 17030871, DOI: 10.1099/vir.0.82131-0, [Indexed for MEDLINE]
- 55 Watanabe Y., Hashimoto Y., Shiratsuchi A. et al. Augmentation of fatality of influenza in mice by inhibition of phagocytosis // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – Vol. 337. – P. 881-886. PMID: 16216222, DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.09.133, [Indexed for MEDLINE]
- 56 Londrigan S.L., Short K.R., Ma J. et al. Infection of mouse macrophages by seasonal influenza viruses can be restricted at the level of virus entry and at a late stage in the virus life cycle // *J Virol.* – 2015. – Vol. 89. – P. 12319-12329. PMID: 26423941, doi: 10.1128/JVI.01455-15, [Indexed for MEDLINE]
- 57 Conenello G.M., Zamarin D., Perrone L.A. et al. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence // *PLoS Pathog.* – 2007. – Vol. 3. – P. 1414-1421. PMID: 17922571, DOI: 10.1371/journal.ppat.0030141, [Indexed for MEDLINE]
- 58 Seth S., Oberdorfer L., Hyde R. et al. CCR7 essentially contributes to the homing of plasmacytoid dendritic cells to lymph nodes under steady-state as well as inflammatory conditions // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 3364-3372. PMID: 21296980, DOI: 10.4049/jimmunol.1002598, [Indexed for MEDLINE]
- 59 Qu C., Nguyen V.A., Merad M., Randolph G.J. MHC class I/peptide transfer between dendritic cells overcomes poor cross-presentation by monocyte-derived APCs that engulf dying cells // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 3650-3659. PMID: 19265143, DOI: 10.4049/jimmunol.0801532, [Indexed for MEDLINE]
- Immunol.* 2012;30:271-94. PMID: 22224770, DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075030, [Indexed for MEDLINE]
- 54 Jayasekera J.P., Vinuesa C.G., Karupiah G., King N.J. Enhanced antiviral antibody secretion and attenuated immunopathology during influenza virus infection in nitric oxide synthase-2-deficient mice. *J Gen Virol.* 2006;87:3361-3371. PMID: 17030871, DOI: 10.1099/vir.0.82131-0, [Indexed for MEDLINE]
- 55 Watanabe Y., Hashimoto Y., Shiratsuchi A, et al. Augmentation of fatality of influenza in mice by inhibition of phagocytosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:881-6. PMID: 16216222, DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.09.133, [Indexed for MEDLINE]
- 56 Londrigan S.L., Short K.R., Ma J, et al. Infection of mouse macrophages by seasonal influenza viruses can be restricted at the level of virus entry and at a late stage in the virus life cycle. *J Virol.* 2015;89:12319-29. PMID: 26423941, doi: 10.1128/JVI.01455-15, [Indexed for MEDLINE]
- 57 Conenello G.M., Zamarin D, Perrone L.A, et al. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence. *PLoS Pathog.* 2007;3:1414-21. PMID: 17922571, DOI: 10.1371/journal.ppat.0030141, [Indexed for MEDLINE]
- 58 Seth S, Oberdorfer L, Hyde R, et al. CCR7 essentially contributes to the homing of plasmacytoid dendritic cells to lymph nodes under steady-state as well as inflammatory conditions. *J Immunol.* 2011;186:3364-72. PMID: 21296980, DOI: 10.4049/jimmunol.1002598, [Indexed for MEDLINE]
- 59 Qu C, Nguyen VA, Merad M, Randolph GJ. MHC class I/peptide transfer between dendritic cells overcomes poor cross-presentation by monocyte-derived APCs that engulf dying cells. *J Immunol.* 2009;182:3650-9. PMID: 19265143, DOI: 10.4049/jimmunol.0801532, [Indexed for MEDLINE]