

УДК 616.2:611.018.1:616.98]-053.2-02-092-084-085

О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева, О.Л. Кривуша

Етіологічна терапія респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції в теперішньому та майбутньому

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 7(143): 75-90; doi 10.15574/SP.2024.7(143).7590

For citation: Abaturov OE, Tokarieva NM, Krivusha OL. (2024). Etiological therapy of respiratory-synchitic viral infection in the present and future. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(143): 75-90. doi: 10.15574/SP.2024.7(143).7590.

Гострі респіраторні інфекції, спричинені респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), протягом кількох десятиліть посідають провідне місце в структурі патології респіраторного тракту в дітей раннього віку.

Мета – висвітлити сучасні уявлення про патогенез та основні напрями медикаментозного лікування респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції (RSVI).

Ідентифіковано два антигенні підтипи RSV – А і В, а також не менше 37 генотипів RSV типу В і 13 генотипів RSV типу А. RSVI в дітей раннього віку характеризується високою ймовірністю несприятливого життєзагрозливого перебігу, що потребує проведення терапії в госпітальних умовах. Незважаючи на суттєві досягнення вірусології та молекулярної біології, які розкривають деталі взаємодії RSV із макроорганізмом і функціонування механізмів реплікації RSV, рекомендації щодо лікування хворих на RSVI обмежуються переважно патогенетичною та симптоматичною терапією. Аналог нуклеозиду рибавірин (ribavirin) є єдиним ліцензованим FDA противірусним засобом для лікування RSVI, який помірно пригнічує реплікацію вірусу. Натомість науковці приділяють увагу розробленню нових лікарських засобів, які інгібують активність різних вірусних протеїнів і поверхневих рецепторних молекул епітеліоцитів респіраторного тракту. Найбільш перспективними лікарськими засобами цієї групи вважають хімічні сполуки, які пригнічують протеїн F RSV, зокрема, зиресовір, який проходить III фазу клінічних випробувань. Зараз досліджують можливість застосування в лікуванні RSVI інгібіторів рецепторної тирозинкінази, таких як ерлотиніб і вандетаніб. Великі перспективи ефективного застосування при RSVI мають нуклеозидні інгібітори L-протеїнової РНК-полімерази RSV, зокрема, мала молекула PC786.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція, терапія.

Etiological therapy of respiratory-synchitic viral infection in the present and future

O.E. Abaturov, N.M. Tokarieva, O.L. Krivusha

Dnipro State Medical University, Ukraine

For several decades, acute respiratory infections caused by respiratory syncytial virus (RSV) have been a leading cause of respiratory tract pathology in young children.

The aim is to highlight modern concepts of pathogenesis and the main directions of medicamentous treatment of respiratory syncytial virus infection.

Two antigenic subtypes of RSV have been identified: A and B, and at least 37 genotypes of RSV type B and 13 genotypes of RSV type A. Respiratory syncytial virus infection (RSVI) in young children is characterized by a high probability of unfavorable life-threatening course, which requires hospitalization. Despite significant advances in virology and molecular biology that reveal the details of RSV interaction with the macrophage and the functioning of RSV replication mechanisms, treatment recommendations for patients with RSVI are limited mainly to pathogenetic and symptomatic therapy. Ribavirin, a nucleoside analog, is the only FDA-licensed antiviral agent for the treatment of RSVI that moderately inhibits viral replication. Instead, scientists are focusing on the development of new drugs that inhibit the activity of various viral proteins and surface receptor molecules of respiratory tract epithelial cells. The most promising drugs in this group are chemical compounds that inhibit RSV protein F, in particular, ziresovir, which is in phase III clinical trials. Currently, the possibility of using receptor tyrosine kinase inhibitors, such as erlotinib and vandetanib, in the treatment of RSVI is being investigated. Non-nucleoside inhibitors of RSV L-protein RNA polymerase, in particular the small molecule PC786, have great prospects for effective use in RSVI. It is also believed that the CX3CR1 receptor is the most promising target for drugs that will be developed to control the level of expression during the prevention and treatment of RSVI.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, respiratory syncytial virus infection, therapy.

Вступ

Гострі респіраторні інфекції, спричинені респіраторно-синцитіальним вірусом (respiratory syncytial virus – RSV), протягом кількох десятиліть посідають провідне місце в структурі патології респіраторного тракту в дітей раннього віку. RSV уражує майже всіх дітей першого року життя [54]. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція (RSVI) характеризується високою ймовірністю несприятливого життєзагрозливого перебігу, особливо в дітей раннього

віку, що потребує проведення терапії в госпітальних умовах [33,58,82].

У 2019 р. у світі зареєстровано близько 33 млн випадків RSVI у дітей раннього віку, з яких 3,2 млн хворих дітей знадобилася госпіталізація [53]. Доведено, що найпоширенішим збудником позалікарняної пневмонії в госпіталізованих дітей раннього віку є RSV [75]. RSVI суттєво впливає на світовий рівень дитячої смертності [53]. За даними експертів колаборації з інфекційних захворювань нижніх дихаль-

Протеїни RSV [6,28]

Протеїн	Позначення	Функція
Нуклеокапсидний білок – нуклеопротеїн (nucleocapsid protein)	N	Покриває вірусну РНК
Фосфопротеїн (phosphoprotein)	P	Бере участь в організації структури віріона
Глікопротеїн G (glycoprotein G)	G	Бере участь в адгезії віріона до клітини, інгібує продукцію IFN I типу
Білок злиття (білок злиття I класу; fusion protein)	F	Бере участь в адгезії віріона до клітини та зумовлює проникнення віріону в клітину, забезпечуючи злиття вірусної та клітинної мембран
Малий гідрофобний білок (small hydrophobic protein)	SH	Бере участь в адгезії віріона до клітини та полегшує мембранну пермеабілізацію шляхом утворення іонних каналів
Великий білок, РНК-полімераза (large protein)	L	РНК-залежна РНК-полімераза, відповідає за синтез вірусної РНК
Матричний білок (matrix protein)	M	Неглікозилований фосфорильований білок, який діє як міст між двошаровою оболонкою ліпідів та нуклеокапсидом і, отже, відіграє роль у збірці віріона
Протеїн M2.1	M2.1	Фактор елонгації (процесивності) транскрипції
Протеїн M2.2	M2.2	Білок, який керує перемиканням від транскрипції до реплікації геному
Неструктурні білки 1 та 2 (nonstructural proteins)	NS	Інгібують апоптоз клітин та інтерферонову відповідь організму, визначають імовірність розвитку бактеріальних ускладнень

них шляхів (Lower Respiratory Infections (LRI) Collaborators), RSV посідає друге місце в етіологічній структурі смертності після бактерій *Streptococcus pneumoniae*. У 2016 р. у світі зареєстровано 76 612 смертей від RSVI, з яких 54% становили діти до 5 років [32]. Дослідження свідчать, що один із кожних 50 випадків смерті в дітей перших 60 місяців життя обумовлений RSVI [53]. Також встановлено, що RSV є патогеном, який несе ризик несприятливого перебігу респіраторної інфекції дихальних шляхів у літніх людей [1].

Незважаючи на широке поширення RSV, нині не існує ефективних протівірусних препаратів для лікування RSVI. Єдиним ліцензованим протівірусним препаратом, який застосовується в лікуванні RSVI, є аналог нуклеозиду – рибавірин. Однак його призначають тільки за тяжкого перебігу RSVI та імунокомпрометованим хворим [55].

Нові лікарські засоби, механізми впливу та ефективність яких у лікуванні хворих із RSVI знаходяться в процесі вивчення, ще мало наведені у вітчизняній науковій літературі.

Мета дослідження – висвітлити сучасні уявлення про патогенез та основні напрями медикamentозного лікування RSVI.

Проаналізовано 98 наукових робіт, наведених у базах даних «Pubmed», «MedLine», «The Cochrane Library», «EMBASE» і відібрано з 1 790 літературних джерел за ключовими словами:

діти, респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція, терапія.

1. Характеристика RSV

Респіраторно-синцитіальний вірус уперше ізолюваний від шимпанзе, хворих на інфекційний нежить, доктором Моррісом Хіллеманом (Morris Hilleman) і співробітниками Військового дослідницького інституту Волтера Ріда, штату Меріленд, США у 1955 р. Виділений новий вірус, який отримав початкову назву – «збудник нежитю шимпанзе» (chimpanzee cough agent – CCA) [12], належить до роду *Orthopneumovirus* сімейства *Pneumoviridae* порядку *Mononegavirales* і є оболонковим вірусом із негативно-смісловою (negative-sense) РНК. RSV характеризується округлою або ниткоподібною формою. Розмір діаметра RSV з округлою формою становить 150–250 нм. У RSV із ниткоподібною формою діаметр становить 90–100 нм, а довжина – 10 мкм [2].

Геном RSV представлений одноланцюговою ниткою РНК (15,2 кб), яка містить 10 генів, що кодуєть 11 протеїнів. Трансляція з гена M2, який володіє двома відкритими рамками зчитування, що перекриваються, призводить до синтезу двох протеїнів – M2.1 і M2.2. Коротку характеристику протеїнів RSV наведено в таблиці 1 [26,42].

Упаковка РНК RSV у вірусний рибонуклеопротеїновий (вірусний рибонуклеопротеїн – vRNP)

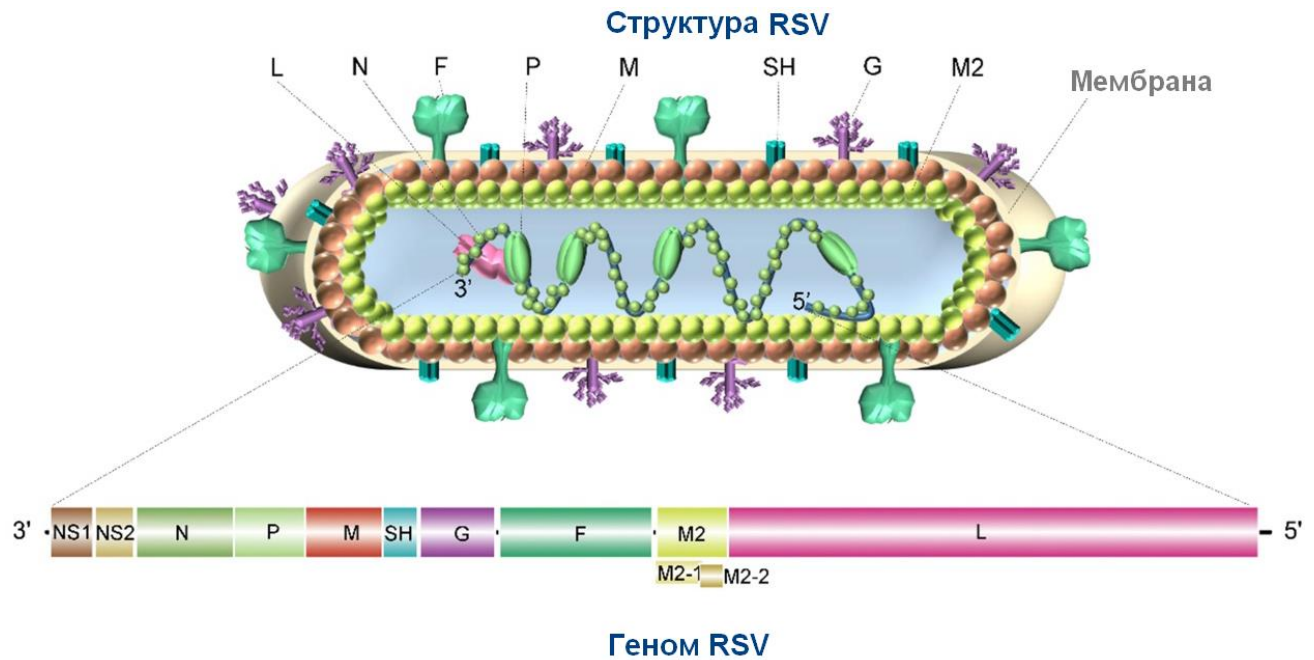


Рис. 1. Геном і структура RSV [81]

комплекс здійснюється шляхом інкапсуляції нуклеокапсидним білком. Комплекс vRNP містить вірусну РНК-залежну РНК-полімеразу та її кофактори: фосфопротейн і фактор елонгації транскрипції M2.1. Усередині комплекс vRNP пов'язаний із матричним білком M через протеїн M2-1. Білок злиття F і адгезивний глікопротеїн G RSV сприяють проникненню вірусу в епітеліальні клітини дихальних шляхів [7,29]. Глікопротеїни F і G – це єдині антигени RSV, які індукують антитіла, що можуть безпосередньо нейтралізувати вірус. Слід наголосити, що тепер протеїн F є основною мішенню в розробленні вакцини, оскільки має унікальні властивості, такі як висока консервативність послідовності амінокислотних залишків протеїну між різними підгрупами RSV, наявність епітопів, які активно й ефективно стимулюють генерацію нейтралізуючих антитіл, можливість адгезії з рецепторами епітеліоцитів [79].

Геном і структуру RSV схематично зображено на рисунку 1.

Ідентифіковано 2 антигенні підтипи RSV – A і B, а також не менше 37 генотипів RSV типу B і 13 генотипів RSV типу A [73]. На сьогодні у світі переважно циркулюють генотипи ON1 (RSV-A) і BA-CC (RSV-B) [48].

2. Розвиток RSV і респіраторного тракту

Спочатку RSV інфікує епітелій слизової оболонки носа, трахеї та великих бронхів, спричиня-

ючи легкі ознаки катару верхніх дихальних шляхів у вигляді ринореї, кашлю й вологих хрипів.

Респіраторно-синцитіальний вірус, як і інші вірусні агенти, у респіраторному тракті зв'язується зі специфічними клітинними рецепторами, спричиняючи складний і висококоординований каскад внутрішньоклітинних молекулярних подій, які зумовлюють інтерналізацію вірусних агентів і подальшу реплікацію вірусу [17]. RSV для зв'язування з епітеліальними рецепторами макроорганізму використовує два глікопротеїни G, F і малий гідрофобний білок SH. Основну роль в адгезії з епітеліоцитами респіраторного тракту відіграють глікопротеїни G, F. RSV має здатність взаємодіяти з різними молекулами поверхні цитоплазматичної мембрани епітеліоцитів, такими як гепарансульфатні протеоглікани, анексин II (annexin II – ANXA2), рецептор 1 хемокіну CX3C (CX3C chemokine receptor 1 – CX3CR1), рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor – receptor – EGFR), міжклітинна адгезійна молекула-1 (intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1/CD54), рецептор інсуліноподібного фактора росту-1 (insulin-like growth factor-1 receptor – IGF1R) і нуклеолін (nucleolin – NCL). Глікопротеїн G зв'язується з гепарансульфатпротеогліканами, ANXA2, CX3CR1, а протеїн злиття F – із гепарансульфатпротеогліканами, CX3CR, 1EGFR, ICAM-1, IGF1R та NCL епітеліоцитів (табл. 2) [26,30].

Таблиця 2

Поверхні молекули епітеліоцитів, які взаємодіють із RSV

Рецептор	Протеїн RSV	Функція
Гепарансульфат	F, G	Адгезія вірусу
ANXA2	G	Адгезія вірусу
CX3CR1	G, F	Адгезія вірусу; інгібування продукції IFN типу I; сприяння Th2-клітинної відповіді
EGFR	F	Індукція макрофітоцитозу RSV; сприяння злиттю вірусів; збільшення секреції слизу в дихальних шляхах
ICAM-1	F	Сприяння адгезії нейтрофілів та еозинофілів до дихальних шляхів
IGF 1R	F	Сприяння транслокації нуклеоліну до клітинної мембрани
NCL	F	Інтерналізація вірусу

Інвазія вірусу в епітелій слизової оболонки респіраторного тракту активує вроджену та адаптивну імунну систему. Механізми вродженої імунної системи запобігають подальшому поширенню вірусу та елімінують вірусні агенти. Активізація адаптивної імунної системи призводить до генерації противірусних антитіл і специфічних цитотоксичних клітин, які здійснюють кліренс вірусних агентів і створюють захист від повторного зараження RSV. Однак рівень титрів противірусних антитіл у більшості випадків є недостатньо високим для запобігання повторному інфікуванню організму [29].

3. Медикаментозна противірусна терапія RSVI

Основними напрямками етіологічної терапії RSVI вважають пригнічення: 1) адгезії та проникнення вірусів в епітеліоцити респіраторного тракту; 2) реплікації вірусів у клітинах організму.

3.1. Інгібування адгезії та проникнення RSV у клітини епітелію респіраторного тракту

Медикаментозна пригнічення адгезії та проникнення RSV у клітини епітелію респіраторного тракту може здійснюватися за рахунок пригнічення адгезивних протеїнів RSV або рецепторних молекул поверхні цитоплазматичної мембрани епітеліоцитів респіраторного тракту.

3.1.1. Медикаментозний вплив на активність адгезивних протеїнів RSV

3.1.1.1. Інгібування глікопротеїну F RSV

3.1.1.1.1. Хімічні сполуки

На сьогодні проходять клінічні випробування щонайменше 8 лікарських засобів, які, інгібуючи глікопротеїн F RSV, перешкоджають адгезії та інтерналізації вірусів у клітини організму (табл. 3) [90].

Найбільш перспективними препаратами цієї групи вважають такі інгібітори білка злиття, як зиресовір, сисунатовір. Згідно з результатами клі-

нічного випробування 2-ї фази, призначення дітям раннього віку, госпіталізованим із приводу RSVI, зиресовіру внутрішньо в дозі 2 мг/кг двічі на добу приводить до достовірного поліпшення клінічного стану здоров'я та значного зниження вірусного навантаження. Проведено глобальне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження перорального застосування зиресовіру. Згідно з його результатами, цей препарат характеризується високим профілем безпечності [40]. Препарат для перорального застосування сисунатовір, що становить собою інгібітор злиття RSV, проходить другу фазу випробувань. Призначення сисунатовіру дорослим волонтерам, експериментально інфікованим RSV, сприяє як швидшому регресу клінічних проявів захворювання, так і зниженню вірусного навантаження [25].

3.1.2. Медикаментозний вплив на активність рецепторних молекул епітеліоцитів, що беруть участь у рекогніції глікопротеїнів RSV

3.1.2.1. Інгібування гепарансульфатів

Глікопротеїни G і F RSV мають здатність зв'язуватися з гепарансульфатами, які рясно представлені на поверхні цитоплазматичної мембрани епітеліоцитів слизової оболонки респіраторного тракту [94]. Однак, враховуючи, що гепарансульфати представлені лише на базолатеральній поверхні і не локалізуються на апікальній поверхні мембрани епітеліоцитів слизової оболонки бронхіального тракту людини, вважають, що гепарансульфати не є рецептором, який ініціює розвиток RSVI [35].

3.1.2.2. Інгібування анексину II

Анексин II безпосередньо зв'язується з глікопротеїном G RSV, сприяючи проникненню вірусу в епітеліоцити. Враховуючи, що ANXA2 являє собою кальцій-залежний фосфоліпід-зв'язуючий білок, що високо експресується в альвеолярних клітинах II типу, де він відіграє істотну роль у се-

Таблиця 3

Коротка характеристика хімічних сполук, які пригнічують протеїн F RSV

Назва	Фаза випробування	Особливості застосування та ефективність лікування	Джерело
ALX-0171 Тривимірне нанотіло (мало доступна частина важкого ланцюга імуноглобуліну), яке зв'язується із сайтом II протеїну F RSV	Фаза I/II Клінічне випробування NCT03418571, NCT03418571 (припинено у 2019 р. через недостатню ефективність ALX-0171)	Препарат розроблений для застосування в дітей та дорослих. Інгаляційний шлях ведення	[13]
MDT-637 (біс-тетразол-бензгідрілфенол)	Фаза I Клінічне випробування NCT01475305	Інгаляційний шлях ведення. Препарат MDT-637 має противірусну активність стосовно клінічних штамів різних генотипів RSV. За ефективністю MDT-637 перевершує рибавирин	[47]
Ензаплатовір (enzaplatovir/ BTA-C585) C20H19N5O3	Фаза IIa Клінічне випробування NCT02718937	Знижує вірусне навантаження	[78]
Зиресовір (ziresovir/AK0529; RO-0529) N-[(3-аміно-3-оксетаніл) метил]-2-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1,4-бензотіазепін-4(5H)-іл)-6-метил-4-хіназолінамін (C22H25N5O3S)	Фаза III Клінічне випробування NCT04788017 AIRFLO, NCT04231968, NCT02654171	У дітей раннього віку зиресовір призначають по 2 мг/кг 2 рази на добу перорально. Достовірно знижує вірусне навантаження та рівень балів клінічної тяжкості за шкалою «Wang Respiratory Score» у дітей. Зиресовір добре переноситься немовлятами	[42]
Пресатовір (presatovir/GS-5806) C24H30ClN7O3S	Фаза II Клінічне випробування NCT02254408 NCT02254421	Дорослим реципієнтам трансплантації гемопоетичних клітин (HCT), реципієнтам трансплантації легень препарат призначають перорально по 200 мг кожні 4 доби протягом 28 дб. Знижує вірусне навантаження RSV у 4 рази. Пресатовір має сприятливий профіль безпеки в дорослих із RSV, але не досягає кінцевих точок	[71]

креції легеневого сурфактанта, його взаємодія з глікопротеїном G RSV може призводити до порушення архітектури альвеол. Вважають, що в недалекому майбутньому інгібітори ANXA2 можуть бути потенційними лікарськими засобами, здатними підвищити ефективність лікування RSVI [10,34].

3.1.2.3. Інгібування хемокінового рецептора CX3CR1

Ключовим рецептором глікопротеїну G RSV у респіраторному тракті є CX3CR1, який є 7-трансмембранним рецептором, пов'язаним із G-білком [94]. Рецептор CX3CR1 експресується НК-клітинами, макрофагами, моноцитами, дендритними й цитотоксичними CD8⁺T-клітинами. В епітелії слизової оболонки респіраторного тракту рецептор CX3CR1 експонується лише на рухомих віях клітин миготливого епітелію – характерному локусу реплікації RSV. Крім глікопротеїну G RSV, лігандом рецептора CX3CR1 є фракталкін макроорганізму (fractalkine – FKN/CX3CL1), що, як відомо, експресується в тканині легень і сприяє міграції та рекрутингу імунних

клітин. Молекула FKN, закріплена на мембрані ендотелію судин легень, рекрутує мононуклеарні CX3CR1⁺лейкоцити з кровоносного русла, які надалі мігрують в осередок ураження легень. Екстрацелюлярний домен молекули FKN може розщеплюватися протеїназами, що містять домен дезінтегрину та металопротеїнази (a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein – ADAM), вивільняючи солютабний фрагмент, який хемоатрагує і активує CD8⁺, CD4⁺ та γδT-лімфоцити, НК-клітини, дендритні клітини, моноцити, макрофаги [35,88]. Наведено, що RSV виявляється переважно у CX3CR1-позитивних епітеліоцитах респіраторного тракту в дітей раннього віку з явищами RSV-асоційованого бронхіоліту. Блокування взаємодії глікопротеїну G RSV із CX3CR1 за допомогою антитіл або мутації в мотиві CX3C значно знижує вірусне навантаження первинних епітеліальних клітин дихальних шляхів людини (primary human airway epithelial cell – HAEC) [4]. Наведено, що зниження експресії рецептора CX3CR1 у легенях у бавовняних щурів за рахунок застосування пептид-

кон'югованих морфоліно-олігомерів призводить до 10-кратного зниження титрів RSV на 4-ту добу після зараження вірусом [35]. Водночас показано, що CX3CR1 не є абсолютно необхідним рецептором клітин епітелію слизової оболонки респіраторного тракту для розвитку RSVI, проте його наявність сприяє максимально ефективному інфікуванню епітеліоцитів [4]. Зв'язування глікопротеїну G RSV із рецепторами CX3CR1 призводить до виражених транскрипційних змін в епітеліальних клітинах респіраторного тракту, які характеризуються диференційною експресією мРНК 766 генів. Характерними наслідками взаємодії RSV з CX3CR1 є зниження активності експресії генів, асоційованих із функціонуванням вільних епітеліальних клітин (CC2D2A і CFAP221) і підвищенням рівня експресії гена NCL [3].

Слід враховувати, що експресія CX3CR1 у тканині легень не обмежується лише епітеліальними клітинами, CX3CR1 експресують багато типів імуніцитів [17]. Взаємодія RSV із рецептором CX3CR1 імуніцитів індукуює продукцію IL-8, хемокінів CCL5/RANTES, FKN/CX3CL1 і водночас пригнічує синтез моноцитарного хемотаксичного білка 1 (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1), IL-15 та експресію IL-1RA [23]. Цікаво, що взаємодія RSV із CX3CR1 призводить до пригнічення продукції інтерферонів I типу (interferon type I – IFN-I) та сприяє розвитку Th₂-клітинної відповіді адаптивної імунної системи [38]. Взаємодія глікопротеїну G RSV із рецептором CX3CR1 сприяє інфікуванню неонатальних регуляторних В-клітин (neonatal B regulatory cells – nBreg cells) і посиленню ними продукції IL-10, який пригнічує Th₁-клітинну реакцію імунної системи. Збільшення числа інфікованих nBreg-клітин у дихальних шляхах корелює з підвищеним вірусним навантаженням і тяжкістю RSV-асоційованого захворювання [97]. Призначення з профілактичною метою моноклональних антитіл, націлених на мотив CX3C, вірогідно знижує рівень захворюваності на RSVI в мишей [9].

З іншого боку, RSVI в дітей раннього віку з поєднанням SNV rs3732378 (T280M) і SNV rs3732379 (V249I) гена CX3CR1 (CX3CR1^{T249/M280}), яке порушує зв'язування рецептора CX3CR1 з FKN, асоційоване зі значно вищим ризиком розвитку важкого вірусного бронхіоліту, ніж у дітей із мажорним SNV гена CX3CR1. Показано, що в мишей із нокаутом гена Cx3cr1, у яких відсутній

функціональний активний протеїн Cx3cr1, у разі інфікування респіраторного тракту вірусом RSV відзначається більш раннє збільшення кількості патогенних IL-17⁺γδТ-клітин за відносного зменшення пулу протективних IFN-γ⁺γδ Т-клітин та IFN-γ⁺NK-клітин, ніж у мишей дикого типу. Нокаут гена Cx3cr1 супроводжується вищою експресією мРНК і білка IL-1β. Відомо, що RSV-індукована експресія CX3CR1 у моноцитах і макрофагах інгібує IL-1β, щоб обмежити продукцію IL-17 пульмональними γδТ-клітинами. Дефіцит протеїну CX3CR1 в експериментальних мишей супроводжується значним збільшенням продукування слизу, підвищенням експресії гена муцину та розвитком нейтрофільного запалення в тканині легень. Пригнічення активності IL-1β призводить до зниження кількості IL-17⁺γδТ-клітин у тканині легень RSV-інфікованих мишей. Блокада рецепторів IL-17RC усуває RSV-індуковане запалення легень в інфікованих мишей із нокаутом гена Cx3cr1. Вважають, що в дітей раннього віку з SNV rs3732378, rs3732379 гена CX3CR1 медикаментозний вплив на IL-17R може як мінімізувати тяжкість RSVI, так і знизити ризик виникнення бронхіальної астми в старшому віковому періоді дитинства. Також встановлено, що низький рівень експресії мРНК CX3CR1 асоційований із затяжним перебігом RSVI у дітей раннього віку [19].

Вважають, що рецептор CX3CR1 є найбільш перспективною мішенню для медикаментозних препаратів, які будуть розроблятися, щоб керувати рівнем експресії під час проведення профілактики й лікування RSVI [31].

3.1.2.4. Інгибування рецептора епідермального фактора зростання

На ранніх стадіях інфекційного процесу, за даними конфокальної мікроскопії, RSV за допомогою нуклеокапсидного протеїну безпосередньо взаємодіє з EGFR [64]. Слід зазначити, що EGFR є ключовим рецептором не тільки для RSV, але й для інших вірусів (вірусу грипу А, риновірусу, SARS-CoV-2, цитомегаловірусу, вірусів гепатиту В, С, Е; вірусів Епштейна-Барра, денге, Зіка) [50]. Наведено, що під час RSVI достовірно підвищується рівень експресії EGFR, його ефекторних генів, таких як CDC42 та PAK1, та активності мікропіноцитозу [49]. Рецептор епідермального фактора росту є представником сімейства рецепторних тирозинкіназ ErbB і бере участь у регуляції проліферації, диференціювання, виживання,

міграції клітин, активності запальної відповіді та експресії муцину в респіраторному тракті [77]. Взаємодія RSV з EGFR активує механізми виживання клітин і викликає інтерналізацію комплексу RSV/EGFR, який після потрапляння у внутрішній континуум клітини взаємодіє з протеїном Tom20 мітохондріальної машинерії транслокації протеїнів і транслокується в мітохондрії. Показано, що EGFR зберігає свою активність у мітохондріях та активує генерацію АТФ і, як наслідок, сприяє виживанню клітин [64]. Слід зазначити, що транслокація EGFR у різні внутрішньоклітинні органели, у т.ч. ендосоми, лізосоми, мітохондрії та навіть ядро клітини, є особливою функцією цього рецептора [63].

Крім того, RSV-індукована активація EGFR інгібує продукцію IFN- λ , викликану регуляторним фактором IFN (IFN regulatory factor 1 – IRF1). Відомо, що IFN- λ не тільки інгібує поширення вірусів, але й надає потужну противірусну дію, посилюючи імунну відповідь мукозальної імунної системи. Медикаментозне інгібування активності EGFR під час RSVI призводить до збільшення продукції IRF1, IFN- λ та до зниження рівня вірусного навантаження [52].

У цей час досліджується можливість застосування в лікуванні RSVI інгібіторів рецепторної тирозинкінази, таких як ерлотиніб і вандетаніб [64].

3.1.2.4.1. Ерлотиніб

Ерлотиніб (erlotinib; OSI-774) є протипухлинним препаратом, схваленим FDA США для лікування недрібноклітинного раку легень і раку підшлункової залози. Він, пригнічуючи EGFR, спричиняє зупинку клітинного циклу та ініціює апоптоз пухлинних клітин із надмірною експресією EGFR. Дослідження ефективності лікування експериментальних мишей, інфікованих RSV, свідчить, що призначення ерлотинібу призводить до значного зниження експресії муцину MUC5AC [27].

3.1.2.4.2. Вандетаніб

Вандетаніб (vandetanib) або інгібітор протипухлинної кінази також є протипухлинним препаратом, схваленим FDA США для лікування неоперабельної, місцево прогресуючої або метастатичної медулярної карциноми щитоподібної залози в дорослих. Показано, що вандетаніб, пригнічуючи активність EGFR, спричиняє вірогідне зниження рівня реплікації RSV. На думку Se Sil Noh і Hye Jin Shin [63], EGFR є перспективною метою для лікування RSVI.

3.1.2.5. Інгібування міжклітинної адгезійної молекули 1

Міжклітинна адгезійна молекула ICAM-1 є основним рецептором для RSV і риновірусів. Молекула ICAM-1, зв'язуючись із білком F RSV, полегшує проникнення вірусу в епітеліоцити респіраторного тракту людини. Блокування активності ICAM-1 призводить до суттєвого зниження вірусного навантаження при RSVI [6]. Молекула ICAM-1 складається з п'яти послідовно пов'язаних позаклітинних імуноглобулін-подібних доменів і належить до суперсімейства імуноглобулінів. Встановлено, що ICAM-1 на клітинній поверхні ендотеліоцитів бере участь у регуляції адгезії, трансендотеліальної міграції лейкоцитів та є ключовим адгезійним рецептором, який регулює рекрутинг лейкоцитів із периферичної крові в осередок запалення [15]. Рецептор інсуліноподібного фактора росту-1 має досить високий афінитет до глікопротеїну F RSV. Взаємодія глікопротеїну F RSV з IGF1R індукує протеїнкіназу C-дзета (protein kinase C zeta – PKC ζ), що зумовлює рекрутування нуклеоліну на цитоплазматичну мембрану, де останній зв'язується з глікопротеїном F RSV, обумовлюючи інтерналізацію вірусу [36].

Розвиток RSVI супроводжується підвищенням рівня експресії ICAM-1 в епітеліоцитах респіраторного тракту, що індукує адгезію нейтрофілів та еозинофілів в осередок ураження. Нейтралізація ICAM-1 за допомогою моноклональних антитіл вірогідно знижує вірусне навантаження [45]. Декілька зроблених спроб медикаментозного інгібування активності ICAM-1, на жаль, завершилися невдало.

3.1.2.6. Інгібування нуклеоліну

Нуклеолін (NCL), який експресується на апікальній поверхні мембрани клітин респіраторного епітелію людини, бере участь в інтерналізації RSV, вірусу грипу, вірусу простого герпесу типу 1, вірусу сказу [45]. Наведено, що інгібітори пролілгидроксилази фактора 1, індукованого гіпоксією (egl-9 family hypoxia inducible factor 1 – EGLN1), і miR-494 знижують експресію NCL, активність проникнення RSV в клітину макроорганізму та інгібують злиття інфікованих клітин. Вважають, що лікарські засоби, розроблені на основі EGLN1, miR-494, стануть компонентами нових медикаментозних підходів до терапії RSVI [98].

На сьогодні розроблені синтетичні некодуючі одноланцюгові олігонуклеотиди ДНК (non-cod-

ing single-stranded oligonucleotide – ssON) довжиною 25–40 нуклеотидів і природні одноланцюгові малі некодуючі РНК (small non-coding RNA-sRNA). Показано, що ssON і sncRNA інгібують інтерналізацію RSV за рахунок конкуруючого зв'язування з нуклеоліном, що запобігає його взаємодії з RSV [66,67].

3.2. Медикаментозне інгібування активності реплікації вірусів

3.2.1. Інгібування нуклеокапсидного протеїну

3.2.1.1. Сполуки бензодіазепіну

Хімічні сполуки бензодіазепіну (EDP-938, RSV604) мають інгібуючу дію на нуклеокапсидний протеїн, що пригнічує як синтез РНК RSV, так і інерційність віріонів, що вивільняються. Вважають, що бензодіазепінові сполуки здійснюють протівірусну дію до утворення вірусного реплікаційного комплексу [20].

3.2.1.1.1. EDP-938

Інгібітор нуклеокапсидного протеїну – аналог 1,4-бензодіазепіну – EDP-938 має високу терапевтичну ефективність. Препарат проходить клінічне випробування фази II (NCT04816721). Пероральне застосування EDP-938 у дозі 600 мг на добу одноразово або по 300 мг двічі на добу протягом 7 днів супроводжується достовірним зниженням вірусного навантаження тканин нижніх дихальних шляхів. Призначення EDP-938 практично не викликає побічних ефектів [74].

3.2.1.1.2. RSV604

Відносно нещодавно представлено нову бензодіазепінову сполуку RSV604 (A-60444, C22H17FN4O2), яка має субмікромолярну протівірусну активність проти RSV. Мала молекула RSV604 проявляє активність проти всіх протестованих клінічних ізолятів RSV, як А, так і В. За результатами дослідження, у якому використано тривимірну модель епітеліальних клітин дихальних шляхів людини, молекули RSV604 проникають у клітину з базолатерального боку епітелію і пригнічують реплікацію RSV. Зараз препарат RSV604 проходить I фазу клінічних випробувань (NCT00416442) [21].

3.2.1.1.3. Малі інтерферуючі РНК

Малі інтерферуючі РНК (small interfering RNA – siR) беруть участь у РНК-інтерференції, яка є природним механізмом регуляції експресії білка. Молекули siR сприяють розщепленню внутрішньоклітинної матричної РНК (мРНК), викликаючи сайленсинг певного гена, що призводить до зниження рівня трансляції білка [69].

Створено siR ALN-RSV01, яка пригнічує продукцію нуклеокапсидного протеїну RSV. Показано, що препарат ALN-RSV01 має виражену протівірусну активність проти людського RSV. Аерозольна форма ALN-RSV01 має статистично значущий протівірусний ефект і сприяє зниженню активності клінічної симптоматики RSVI [80]. Згідно з результатами клінічного випробування NCT 00658086, інтраназальна терапія препаратом ALN-RSV01 у добовій дозі по 150 мг протягом 5 днів має гарний профіль безпечності й переносимості. Застосування препарату ALN-RSV01 у хворих з алотрансплантатом супроводжується зниженням частоти виникнення синдрому прогресуючого облітеруючого бронхіоліту [80].

3.2.2. Інгібування великого білка L

Великий протеїн L RSV являє собою РНК-полімераза, яка складається з двох незалежних структурних доменів і здійснює синтез РНК, кепування та поліаденілювання мРНК. Пригнічення активності РНК-полімерази зупиняє реплікацію RSV. Лікарські засоби, що інгібують РНК-полімераза L RSV, представлені нуклеозидними аналогами (рибавірином, люміцитабіном) і ненуклеозидними інгібіторами (PC786 і DZ7487) [87].

3.2.2.1. Нуклеозидні аналоги

3.2.2.1.1. Рибавірин

Аналог нуклеозиду рибавірин (ribavirin) є єдиним ліцензованим FDA протівірусним засобом для лікування RSVI. Рибавірин являє собою аналог гуанозину і чинить протівірусну дію. Рибавірин інгібуює інозинмонофосфатдегідрогеназу (inosine monophosphate dehydrogenase – IMPDH2), що призводить до зниження рівня вмісту гуанозинтрифосфату, який є необхідним компонентом процесу реплікації RSV. Рибавірин випускають в аерозольній, пероральній і внутрішньовенній формах. Аерозольну форму рибавірину доставляють за допомогою спеціалізованих інгаляційних пристроїв, таких як генератор аерозолу з малими частинками моделі-2 (small-particle aerosol generator model-2 – SPAG-2). Рибавірин інгаляційно рекомендують вводити тільки в приміщенні, що добре провітрюється, яке має повітрообмінники, щоб звести до мінімуму ймовірність ненавмисного впливу рибавірину на інших людей. В ідеалі хворі мають перебувати в приміщенні з негативним тиском [39]. Інгаляційне застосування рибавірину рекомендують лише за життєзагрозового перебігу RSVI в імунікомп-

рометованих хворих. Усі рандомізовані випробування інгаляційної терапії рибавірином у дітей вказують на її клінічну ефективність, проте противірусний ефект препарату не досить значний [89]. Згідно з результатами метааналізу, пероральна форма рибавірину безпечніша і економічно ефективніша за його аерозольну форму [87].

3.2.2.1.2. Люміцитабін

Нуклеозидний аналог люміцитабін (lumicitabine, мала молекула ALS-8176, ALS-008176, JNJ-64041575) належить до проліків для перорального застосування. Люміцитабін є 3',5'-дифірним дериватом 2'-фтор-4'-хлорметилцитидину, який після потрапляння в клітину макроорганізму піддається трифосфорилуванню і перетворюється на активний метаболіт ALS-8112, який, конкуруючи з цитидинтрифосфатом, інгібує L-протеїн і, як наслідок, пригнічує реплікацію RSV у вже інфікованих клітинах і захищає неінфіковані клітини від інфекції. Слід зазначити, що ALS-8112 не інгібує ДНК і/або РНК-полімерази людини, у тому числі мітохондріальну полімерази. Лікування люміцитабіном призводить до зниження вірусного навантаження й тяжкості клінічних симптомів [85]. Проведені клінічні випробування NCT02202356 (фаза 1b); NCT03333317 (фаза 2b) свідчать, що люміцитабін має досить високий рівень противірусної активності та хороший профіль безпечності. Під його впливом вірусне навантаження в респіраторному тракті знижується на 73–88%. Однак, згідно з результатами дослідження Abbie Oey та співавт. [65], застосування люміцитабіну в дозі 40/20 мг/кг або 60/40 мг/кг двічі на добу протягом 5 діб у дітей раннього віку не впливає на рівень вірусного навантаження та не сприяє регресу клінічної симптоматики.

3.2.2.2. Ненуклеозидні сполуки

3.2.2.2.1. РС786

Мала молекула РС786 (N-(2-фтор-6-метилфеніл)-6-[4-({5-метил-2-(7-окса-2-азаспіро[3,5]нон-2-іл)-3}-піридиніл)карбоніл} аміно)бензоїл]-5,6-дигідро-4Н-тієно[3,2-d][1] бензазепін-2-карбоксамід) є високоефективним ненуклеозидним інгібітором РНК-полімерази RSV. Інгаляційне застосування РС786 призводить практично до повного інгібування активності РНК-полімерази та реплікації RSV [24]. Зокрема, застосування РС786 сприяє різкому зниженню вірусного навантаження до невизначеного рівня в епітелії дихальних шляхів вже на

3-тю добу лікування. Також на тлі терапії РС786 достовірно знижується рівень експресії CCL5, IL-6, дволанцюжкової ДНК і муцину в епітелії дрібних бронхів респіраторного тракту [14]. Згідно з результатами клінічного випробування NCT03382431, молекула РС786 має потужну противірусну дію проти RSV [28].

3.2.2.2.2. DZ7487

Ненуклеозидна сполука DZ7487 є інгібітором РНК-полімерази RSV для перорального застосування, який має хороший профіль противірусної ефективності. Молекула DZ7487 безпосередньо взаємодіє з доменом LDRP протеїну L і пригнічує полімеразну активність. Застосування препарату DZ7487 призводить до значного зниження вірусного навантаження в тканині легень після зараження і вірогідного поліпшення стану осередка ураження [37].

3.2.3. Інгібування матриксного протеїну

Матриксний протеїн є структурним компонентом віріона. Він утворює каркас, що з'єднує вірусний рибонуклеопротеїновий комплекс та оболонку RSV, контролює вірусну збірку та вихід віріонів з епітеліальних клітин респіраторного тракту. У вірус-індукуючих компартментах цитоплазми RSV-інфікованих клітин, які отримали назву «вірусні тільця включення» (inclusion bodies – IB) або «віроплазма», протеїн M взаємодіє з протеїнами M2.1 і P і пригнічує транскрипцію вірусних генів, сприяючи формуванню віріонів та їхньому вивільненню з епітеліоцитів слизової оболонки респіраторного тракту [5]. На ранній стадії RSV-інфекційного процесу протеїн M локалізується в ядрі клітини, а його експортування в цитоплазму клітини є необхідною умовою для збирання нових віріонів. Протеїн M з ядра до цитоплазми клітини транспортується за допомогою експортину 1 (exportin 1 – XPO1). Пригнічення активності XPO1 селективними інгібіторами ядерного експортування (selective inhibitors of nuclear export – SINE), такими як вердинексор (verdinexor, KPT-335) і KPT-185, призводить до інгібування вивільнення віріонів з епітеліоцитів [57].

Вплив сполук SINE на експортин XPO1 викликає два основні терапевтичні ефекти: 1) зниження ядерного експортування критичних вірусних білків, що пригнічує активність реплікації вірусу на пізній стадії; 2) інгібування NF-κB-асоційованого сигнального шляху розвитку запальної реакції [70].

3.2.3.1. Вердинексор

Вердинексор – протипухлинний препарат, який має високу протівірусну активність, спрямовану проти широкого спектра вірусів, у т.ч. RSV і вірусів грипу А і В [68]. Показано, що вердинексор пригнічує ХРО1-опосередкований ядерний експорт протеїну М, що спричиняє його акумуляцію в ядрі клітини, знижує реплікацію як А, так і В штамів RSV *in vitro*. Застосування вердинексора також супроводжується пригніченням активності запального процесу [43].

3.2.4. Дестабілізація вірус-асоційованих біомолекулярних конденсатів

Процес реплікації більшості вірусів, зокрема RSV, відбувається у ІВ. Тільця включення, які утворюються в разі інфікування вірусами з негативно-сміслової РНК, мають здатність формувати біомолекулярні конденсати, порушення структури яких інгібує активність реплікації вірусів [56]. Показано, що стероїдна сполука циклопаміну та її хімічний аналог АЗЕ інгібують процес реплікації RSV, руйнуючи і затвердіваючи RSV-асоційовані конденсати ІВ [76].

3.2.5. Наночастинки металів

Наночастинки поділяються на три види: органічні (полімери, білки та ліпіди), неорганічні (солі та метали) та гібридні (нанопени). Застосування металевих наночастинок є новим напрямом медикаментозної етіологічної терапії вірусних інфекцій, який не супроводжується формуванням вірусних штамів, резистентних до дії лікарських засобів. Майже всі метали можуть бути переведені у форму наночастинок. Для формування наночастинок найчастіше використовують золото (Au), срібло (Ag), залізо (Fe), алюміній (Al), кадмій (Cd), кобальт (Co), мідь (Cu) і цинк (Zn) [45]. Протівірусну дію мають наночастинки срібла, золота, оксидів міді, цинку, титану і заліза [11]. Переважно вивчаються протівірусні можливості наночастинок шляхетних хімічних елементів, таких як срібло і золото [16]. Металеві наночастинки є високоефективними протівірусними агентами. Наномасштабні взаємодії є унікальним способом прояву протівірусної активності дії хімічних елементів. Металеві наночастинки викликають протівірусний ефект за рахунок прямої взаємодії: 1) з поверхневими глікопротеїнами вірусного агента, що перешкоджає зв'язуванню вірусу з цитоплазматичною мембраною клітини макроорганізму; 2) з рецепторними молекулами мембрани клітини макро-

організму, що перешкоджає адгезії та проникненню вірусу в клітину макроорганізму; 3) з геномом і компонентами полімеразного комплексу, що інгібує реплікацію вірусу; 4) з протеїнами, які беруть участь у вивільненні нових віріонів із клітини [11]. Крім протівірусної дії, металеві наночастинки надають антибактеріальний, протигрибковий, антиоксидантний, протизапальний, протидіабетичний вплив [47].

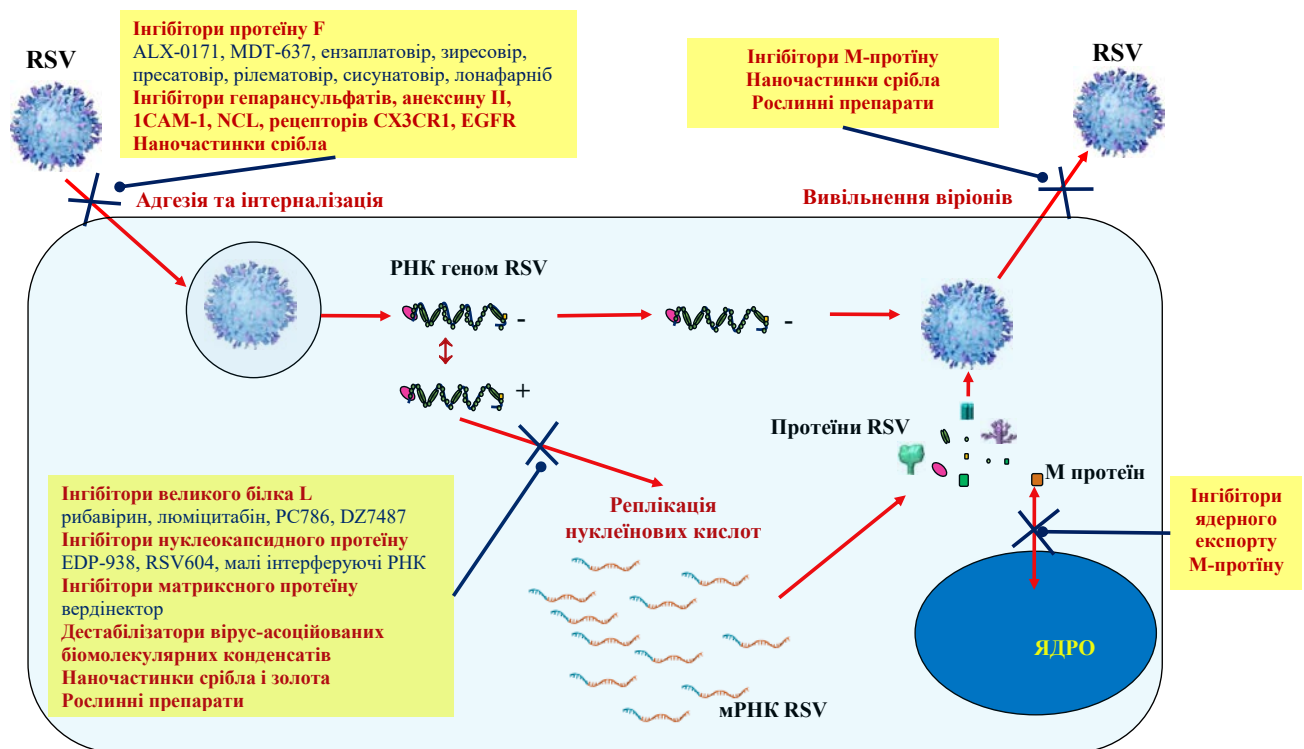
3.2.5.1. Наночастинки срібла

Наночастинки срібла (silver nanoparticles – AgNP) є наноматеріалами, що складаються з 20–15 000 атомів срібла, з діаметром 1–100 нм, високим співвідношенням поверхні до об'єму і вільною площею поверхні. Вони мають виражені антибактеріальні, протигрибкові та протівірусні властивості [60]. Показано, що AgNP здійснюють протівірусний вплив на широкий спектр вірусів, таких як RSV, риновірус людини, SARS-CoV-2, вірус простого герпесу, вірус імунодефіциту людини, вірус гепатиту В та інші [59]. Встановлено, що AgNP реалізують протівірусну дію за рахунок взаємодії з вірусною оболонкою і/або вірусними поверхневими білками, блокуючи проникнення вірусу в клітини макроорганізму; з вірусним геномом і клітинними факторами, необхідними для синтезу вірусних протеїнів, інгібуючи реплікацію вірусу; зі знову синтезованими вірусними протеїнами, порушуючи вивільнення віріонів. Більше того, AgNP індукують продукцію цитокінів і хемокінів, які беруть участь у процесі елімінації вірусних агентів [59]. Dorothea Morris та співавт. [61] показують наявність AgNP-опосередкованого зниження реплікації RSV як в епітеліальних клітинних лініях, так і в експериментально інфікованих мишей BALB/c. Застосування в експериментальних тварин AgNP супроводжується вираженим зниженням прозапальних цитокінів, таких як IL-1 α , IL-6, TNF- α і хемокінів, таких як CCL2, CCL3, CCL5, а також посиленням продукції хемокіну CXCL1 і колонієстимулюючих факторів G-CSF та GM-CSF.

3.2.5.2. Наночастинки золота

Наночастинки золота (gold nanoparticles – AuNP) є колоїдно структурованими нанопрепаратами. Наночастинки золота мають високу каталітичну активність і використовуються в різних хімічних реакціях і системах доставлення лікарських засобів [16].

Наночастинки золота мають виражені протівірусні властивості безпосередньо проти RSV.



Примітка: модель RSV, адаптована з роботи Suchandrima Bhowmik [62]

Рис. 2. Механізми протівірусної дії існуючих і препаратів, що розробляються для етіологічної терапії RSVI

Показано, що AuNP пригнічують реплікацію RSV і ступінь пригнічення реплікації RSV корелює з посиленням експресії генів, продукти яких беруть участь у протівірусних сигнальних шляхах. Зокрема, застосування AuNP призводить до підвищення активності TLR, NLR і RLR-асоційованих сигнальних шляхів [8].

Самостійні AuNP не демонструють афінитету до будь-яких біологічних мішеней. Однак кон'югація AuNP із ДНК-аптамерами забезпечує сформованим комплексам ДНК-аптамер-AuNP специфічність афінитету до різних аналітів, таких як білки та малі молекули. Крім того, кон'югація комплексу ДНК-аптамер-AuNP з лікарськими засобами дозволяє цілеспрямовано доставляти ці препарати до біологічних мішеней і значно підвищити ефективність їхньої терапевтичної дії [91].

Створення мереж із ДНК-кон'югованих наночастинок золота (ДНК-AuNP) на клітинних мембранах запобігає проникненню RSV у клітинну макроорганізму. Протівірусна активність мереж із ДНК-AuNP зумовлена стеричними ефектами, порушенням мембранних глікопротеїнів та обмеженням злиттям бішарів клітинної мембрани [51].

Кон'югати AuNP із лінкерами, які імітують гепарансульфатні протеоглікани, мають здатність

прикріплюватися до вірусних лігандів, що деактивує вірусні агенти. Показано, що кон'югати AuNP із гепарансульфатними протеогліканами запобігають інфікуванню клітин RSV, вірусами простого герпесу, денге, папіломавірусами [18].

Функціоналізовані AuNP мають вірицидні властивості, а їхнє застосування не призводить до генерації віріонів, стійких до лікарських препаратів [22].

3.2.6. Рослинні препарати

На сьогодні для розроблення протівірусних препаратів також використовують хімічні речовини, одержані з рослин [96]. Показано, що рослинні речовини, такі як байкалін та емодин, блокують розвиток RSVI.

3.2.6.1. Байкалін

Байкалін (baicalin, C₂₁H₁₈O₁₁) отриманий із коріння трави *Scutellaria baicalensis* Georgi має виражену протівірусну дію проти RSVI [84]

Трава *Scutellaria baicalensis* Georgi містить інші хімічні речовини, які володіють протівірусними властивостями, такі як байкалеїн, ороксилін А 7-О-бета-d-глюкуронід, вогонозид, норвогонін і вогонін [92]. Байкалін опосередковує підвищене вивільнення рибосомального білка L13a із великої рибосомальної субодиниці, що призводить до пригнічення трансляції РНК матричного про-

теїну M RSV. Пригнічення синтезу протеїну M інгібує вивільнення віріонів із клітин макроорганізму. Крім противірусної дії, байкалін діє як імуномодулюючий агент. Так, лікування байкаліном сприяє зниженню рівня вірусного навантаження RSV, експресії генів прозапальних факторів, ступеня інфільтрації легені Т-клітинами та індукції синтезу IFN- α , IFN- β [72].

3.2.6.1. Емодін

Емодін (1,3,8-тригідрокси-6-метилантрахінон, emodin, C₁₅H₁₀O₅) є похідним антрахінону, який ідентифікований у 17 родин природних рослин, у т.ч. *Rheum palmatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Polygonum multiflorum*, *Cassia semen*. Емодін має широкий спектр противірусної активності, що дає змогу пригнічувати реплікацію більше 10 вірусів, у т.ч. RSV [83]. Емодин при інтраназальному введенні перешкоджає прикріпленню та інтерналізації RSV шляхом безпосереднього зв'язування глікопротеїну F RSV [93]. Крім того, емодін має значну протизапальну активність [41].

Висновки

Респіраторно-синцитіальний вірус є одним із найпоширеніших респіраторних вірусних агентів та основною причиною інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів, які мають несприятливий результат, у дітей і людей похилого віку. Незважаючи на суттєві досягнення вірусології та

молекулярної біології, які розкривають деталі взаємодії RSV із клітинами макроорганізму і функціонування механізмів реплікації RSV, рекомендації щодо лікування хворих на RSVI обмежуються переважно патогенетичною та симптоматичною терапією. Єдиним ліцензованим противірусним препаратом, який рекомендується як етіологічна терапія при RSVI, залишається рибавірин, що помірно пригнічує реплікацію вірусу. Однак слід зазначити, що його противірусна активність не досить висока. Великі надії покладають на ненуклеозидні інгібітори L-протеїнової РНК-полімерази RSV, зокрема, на малу молекулу PC786. Розробляються нові лікарські засоби, які інгібують активність різних вірусних протеїнів і поверхневих рецепторних молекул епітеліоцитів респіраторного тракту. Найбільш перспективними лікарськими засобами цієї групи вважають хімічні сполуки, які пригнічують протеїн F RSV, зокрема, зиресовір, що проходить III фазу клінічних випробувань (рис. 2).

Зараз досліджується можливість застосування в лікуванні RSVI інгібіторів рецепторної тирозинкінази, таких як ерлотиніб і вандетаніб. Вважають також, що рецептор CX3CR1 є найбільш перспективною мішенню для медикаментозних препаратів, які будуть розроблятися, щоб керувати рівнем експресії під час лікування RSVI.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alfano F, Bigoni T, Caggiano FP, Papi A. (2024, Jun). Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging*. 41(6): 487-505. Epub 2024 May 7. doi: 10.1007/s40266-024-01118-9. PMID: 38713299; PMCID: PMC11193699.
- Amarasinghe GK, Aylón MA, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Blasdel KR et al. (2019, Jul). Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch Virol*. 164(7): 1967-1980. doi: 10.1007/s00705-019-04247-4. PMID: 31089958; PMCID: PMC6641539.
- Anderson CS, Chirkova T, Slaunwhite CG, Qiu X, Walsh EE et al. (2021, May 10). CX3CR1 Engagement by Respiratory Syncytial Virus Leads to Induction of Nucleolin and Dysregulation of Cilia-related Genes. *J Virol*. 95(11): e00095-21. Epub 2021 Mar 17. doi: 10.1128/JVI.00095-21. PMID: 33731455; PMCID: PMC8139714.
- Anderson CS, Chu CY, Wang Q, Mereness JA, Ren Y, Donlon K et al. (2020, Apr). CX3CR1 as a respiratory syncytial virus receptor in pediatric human lung. *Pediatr Res*. 87(5): 862-867. Epub 2019 Nov 14. doi: 10.1038/s41390-019-0677-0. PMID: 31726465; PMCID: PMC7774023.
- Bajorek M, Galloux M, Richard CA, Szekely O, Rosenzweig R et al. (2021, Mar 10). Tetramerization of Phosphoprotein is Essential for Respiratory Syncytial Virus Budding while its N Terminal Region Mediates Direct Interactions with the Matrix Protein. *J Virol*. 95(7): e02217-20. Epub 2021 Jan 6. doi: 10.1128/JVI.02217-20. PMID: 33408180; PMCID: PMC8092690.
- Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. (2019, May). Rhinoviruses and Their Receptors. *Chest*. 155(5): 1018-1025. Epub 2019 Jan 17. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.012. PMID: 30659817; PMCID: PMC6533451.
- Battles MB, McLellan JS. (2019, Apr). Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 17(4): 233-245. doi: 10.1038/s41579-019-0149-x. PMID: 30723301; PMCID: PMC7096974.
- Bawage SS, Tiwari PM, Singh A, Dixit S, Pillai SR et al. (2016, Nov). Gold nanorods inhibit respiratory syncytial virus by stimulating the innate immune response. *Nanomedicine*. 12(8): 2299-2310. Epub 2016 Jul 2. doi: 10.1016/j.nano.2016.06.006. PMID: 27381068; PMCID: PMC5116403.
- Bergeron HC, Murray J, Nuñez Castrejon AM, DuBois RM, Tripp RA. (2021, Feb 23). Respiratory Syncytial Virus (RSV) G Protein Vaccines With Central Conserved Domain Mutations Induce CX3C-CX3CR1 Blocking Antibodies. *Viruses*. 13(2): 352. doi: 10.3390/v13020352. PMID: 33672319; PMCID: PMC7926521.
- Bharadwaj A, Kempster E, Waisman DM. (2021, Dec 9). The Annexin A2/S100A10 Complex: The Mutualistic Symbiosis of Two Distinct Proteins. *Biomolecules*. 11(12): 1849. doi: 10.3390/biom11121849. PMID: 34944495; PMCID: PMC8699243.
- Bhatti A, DeLong RK. (2023, Jan 10). Nanoscale Interaction Mechanisms of Antiviral Activity. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 6(2): 220-228. doi: 10.1021/acscptsci.2c00195. PMID: 36798473; PMCID: PMC9926521.

12. Blount RE Jr, Morris JA, Savage RE. (1956, Jul). Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 92(3): 544-549. doi: 10.3181/00379727-92-22538. PMID: 13359460.
13. Broadbent L, Parke HG, Ferguson LJ, Millar A, Shields MD et al. (2020, Jan 27). Comparative Therapeutic Potential of ALX-0171 and Palivizumab against Respiratory Syncytial Virus Clinical Isolate Infection of Well-Differentiated Primary Pediatric Bronchial Epithelial Cell Cultures. *Antimicrob Agents Chemother.* 64(2): e02034-19. doi: 10.1128/AAC.02034-19. PMID: 31767728; PMID: PMC6985719.
14. Brookes DW, Coates M, Allen H, Daly L, Constant S, Huang S et al. (2018, Jun). Late therapeutic intervention with a respiratory syncytial virus L-protein polymerase inhibitor, PC786, on respiratory syncytial virus infection in human airway epithelium. *Br J Pharmacol.* 175(12): 2520-2534. Epub 2018 May 2. doi: 10.1111/bph.14221. PMID: 29579332; PMID: PMC5980447.
15. Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. (2020, Sep). ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 108(3): 787-799. Epub 2020 Mar 17. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R. PMID: 32182390; PMID: PMC7977775.
16. Burlec AF, Corciova A, Boev M, Batir-Marin D, Mircea C, Cioanca O et al. (2023, Oct 4). Current Overview of Metal Nanoparticles' Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications, with a Focus on Silver and Gold Nanoparticles. *Pharmaceuticals (Basel).* 16(10): 1410. doi: 10.3390/ph16101410. PMID: 37895881; PMID: PMC10610223.
17. Cadena-Cruz C, Villarreal Camacho JL, De Ávila-Arias M, Hurtado-Gomez L, Rodriguez A, San-Juan-Vergara H. (2023, Sep). Respiratory syncytial virus entry mechanism in host cells: A general overview. *Mol Microbiol.* 120(3): 341-350. Epub 2023 Aug 3. doi: 10.1111/mmi.15133. PMID: 37537859.
18. Cagno V, Gasbarri M, Medaglia C, Gomes D, Clement S et al. (2020, Nov 17). Sulfonated Nanomaterials with Broad-Spectrum Antiviral Activity Extending beyond Heparan Sulfate-Dependent Viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 64(12): e02001-20. doi: 10.1128/AAC.02001-20. PMID: 32988820; PMID: PMC7674063.
19. Cepika AM, Gagro A, Bace A, Tjesic-Drinkovic D, Kelecic J, Baricic-Voskresensky T et al. (2008, Mar). Expression of chemokine receptor CX3CR1 in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 19(2): 148-156. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00611.x. PMID: 18257903.
20. Challa S, Scott AD, Yuzhakov O, Zhou Y, Tiong-Yip CL, Gao N et al. (2015, Feb). Mechanism of action for respiratory syncytial virus inhibitor RSV604. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(2): 1080-1087. Epub 2014 Dec 1. doi: 10.1128/AAC.04119-14. PMID: 25451060; PMID: PMC4335855.
21. Chapman J, Abbott E, Alber DG, Baxter RC, Bithell SK, Henderson EA et al. (2007, Sep). RSV604, a novel inhibitor of respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 51(9): 3346-3353. Epub 2007 Jun 18. doi: 10.1128/AAC.00211-07. PMID: 17576833; PMID: PMC2043207.
22. Chen L, Liang J. (2020, Jul). An overview of functional nanoparticles as novel emerging antiviral therapeutic agents. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 112: 110924. Epub 2020 Apr 6. doi: 10.1016/j.msec.2020.110924. PMID: 32409074; PMID: PMC7195146.
23. Chirkova T, Lin S, Oomens AGP, Gaston KA, Boyoglu-Barnum S, Meng J et al. (2015, Sep). CX3CR1 is an important surface molecule for respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *J Gen Virol.* 96(9): 2543-2556. Epub 2015 Jun 25. doi: 10.1099/vir.0.000218. PMID: 26297201; PMID: PMC4635495.
24. Coates M, Brookes D, Kim YI, Allen H, Fordyce EAF, Meals EA et al. (2017, Aug 24). Preclinical Characterization of PC786, an Inhaled Small-Molecule Respiratory Syncytial Virus L Protein Polymerase Inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(9): e00737-17. doi: 10.1128/AAC.00737-17. PMID: 28652242; PMID: PMC5571287.
25. Cockerill GS, Angell RM, Bedernjak A, Chuckowree I, Fraser I, Gascon-Simorte J et al. (2021, Apr 8). Discovery of Sisunatovir (RV521), an Inhibitor of Respiratory Syncytial Virus Fusion. *J Med Chem.* 64(7): 3658-3676. Epub 2021 Mar 17. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01882. PMID: 33729773.
26. Córdova-Dávalos LE, Hernández-Mercado A, Barrón-García CB, Rojas-Martínez A, Jiménez M et al. (2022, Dec). Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children. *Virus Genes.* 58(6): 501-514. Epub 2022 Sep 9. doi: 10.1007/s11262-022-01932-6. PMID: 36085536; PMID: PMC9462631.
27. Currier MG, Lee S, Stobart CC, Hotard AL, Villenave R, Meng J et al. (2016, May 6). EGFR Interacts with the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Strain 2-20 and Mediates Infection and Mucin Expression. *PLoS Pathog.* 12(5): e1005622. doi: 10.1371/journal.ppat.1005622. PMID: 27152417; PMID: PMC4859522.
28. DeVincenzo J, Cass L, Murray A, Woodward K, Meals E, Coates M et al. (2022, Jun 15). Safety and Antiviral Effects of Nebulized PC786 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *J Infect Dis.* 225(12): 2087-2096. doi: 10.1093/infdis/jiaa716. PMID: 33216113; PMID: PMC9200148.
29. Efstathiou C, Abidi SH, Harker J, Stevenson NJ. (2020, Dec). Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cell Mol Life Sci.* 77(24): 5045-5058. Epub 2020 Jun 16. doi: 10.1007/s00018-020-03557-0. PMID: 32556372; PMID: PMC7298439.
30. Feng Z, Xu L, Xie Z. (2022, Feb 25). Receptors for Respiratory Syncytial Virus Infection and Host Factors Regulating the Life Cycle of Respiratory Syncytial Virus. *Front Cell Infect Microbiol.* 12: 858629. doi: 10.3389/fcimb.2022.858629. PMID: 35281439; PMID: PMC8913501.
31. Fujikane A, Sakamoto A, Fujikane R, Nishi A, Ishino Y et al. (2022, Jan 25). Ephedrae Herba and Cinnamomi Cortex interactions with G glycoprotein inhibit respiratory syncytial virus infectivity. *Commun Biol.* 5(1): 94. doi: 10.1038/s42003-022-03046-z. PMID: 35079103; PMID: PMC8789818.
32. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. (2018, Nov). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 18(11): 1191-1210. Epub 2018 Sep 19. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4. PMID: 30243584; PMID: PMC6202443.
33. Golan-Tripto I, Danino D, De Waal L, Akel K, Dizitzer-Hillel Y, Tal A et al. (2024, Aug). Viral load in hospitalized infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a three-way comparative analysis. *Eur J Pediatr.* 183(8): 3471-3478. Epub 2024 May 23. doi: 10.1007/s00431-024-05614-3. PMID: 38780651.
34. Gou D, Mishra A, Weng T, Su L, Chintagari NR, Wang Z et al. (2008, May 9). Annexin A2 interactions with Rab14 in alveolar type II cells. *J Biol Chem.* 283(19): 13156-13164. Epub 2008 Mar 10. doi: 10.1074/jbc.M801532200. PMID: 18332131; PMID: PMC2442313.
35. Green G, Johnson SM, Costello H, Brakel K, Harder O, Oomens AG et al. (2021, Jul 26). CX3CR1 Is a Receptor for Human Respiratory Syncytial Virus in Cotton Rats. *J Virol.* 95(16): e0001021. Epub 2021 Jul 26. doi: 10.1128/JVI.00010-21. PMID: 34037420; PMID: PMC8312862.
36. Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, Jamieson KC, Elawar F, Cen Y et al. (2020, Jul). IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. *Nature.* 583(7817): 615-619. Epub 2020 Jun 3. doi: 10.1038/s41586-020-2369-7. Erratum in: *Nature.* 2020 Jul; 583(7815): E22. doi: 10.1038/s41586-020-2437-z. PMID: 32494007.
37. Guo Q, Qian J, Zeng Q, Zhang L, Zhu X, Zheng J et al. (2023, Mar 15). Characterization of an orally available respiratory syncytial virus L protein polymerase inhibitor DZ7487. *Am J Transl Res.* 15(3): 1680-1692. PMID: 37056816; PMID: PMC10086872.

38. Hijano DR, Vu LD, Kauvar LM, Tripp RA, Polack FP, Cormier SA. (2019, Mar 26). Role of Type I Interferon (IFN) in the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immune Response and Disease Severity. *Front Immunol.* 10: 566. doi: 10.3389/fimmu.2019.00566. PMID: 30972063; PMCID: PMC6443902.
39. Hoover J, Eades S, Lam WM. (2018, Sep-Oct). Pediatric Antiviral Stewardship: Defining the Potential Role of Ribavirin in Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Illness. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 23(5): 372-378. doi: 10.5863/1551-6776-23.5.372. PMID: 30429691; PMCID: PMC6213624.
40. Huang LM, Schibler A, Huang YC, Tai A, Chi H, Chieng CH et al. (2023, Jul 25). Safety and efficacy of AK0529 in respiratory syncytial virus-infected infant patients: A phase 2 proof-of-concept trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 17(7): e13176. doi: 10.1111/irv.13176. PMID: 37502622; PMCID: PMC10368966.
41. Hu Y, Yang L, Lai Y. (2023, Jun). Recent findings regarding the synergistic effects of emodin and its analogs with other bioactive compounds: Insights into new mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 162: 114585. Epub 2023 Mar 28. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114585. PMID: 36989724.
42. Jenkins VA, Hoet B, Hochrein H, De Moerlooze L. (2023, Feb 7). The Quest for a Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Older Adults: Thinking beyond the F Protein. *Vaccines (Basel).* 11(2): 382. doi: 10.3390/vaccines11020382. PMID: 36851260; PMCID: PMC9963583.
43. Jorquera PA, Mathew C, Pickens J, Williams C, Luczo JM, Tamir S et al. (2019, Feb 5). Verdinexor (KPT-335), a Selective Inhibitor of Nuclear Export, Reduces Respiratory Syncytial Virus Replication In Vitro. *J Virol.* 93(4): e01684-18. doi: 10.1128/JVI.01684-18. PMID: 30541831; PMCID: PMC6364025.
44. Joudeh N, Linke D. (2022, Jun 7). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *J Nanobiotechnology.* 20(1): 262. doi: 10.1186/s12951-022-01477-8. PMID: 35672712; PMCID: PMC9171489.
45. Juliana A, Zonneveld R, Plötz FB, van Meurs M, Wilschut J. (2020, Feb). Neutrophil-endothelial interactions in respiratory syncytial virus bronchiolitis: An understudied aspect with a potential for prediction of severity of disease. *J Clin Virol.* 123: 104258. Epub 2019 Dec 31. doi: 10.1016/j.jcv.2019.104258. PMID: 31931445.
46. Karnik SC, Cook R, Gorman SH, Bakhtiar R. (2018, May). Liquid chromatographic-tandem mass spectrometry assay for the quantification of MDT-637 in human nasal wash. *Biomed Chromatogr.* 2: e4271. Epub ahead of print. doi: 10.1002/bmc.4271. PMID: 29722051.
47. Karunakaran G, Sudha KG, Ali S, Cho EB. (2023, Jun 2). Biosynthesis of Nanoparticles from Various Biological Sources and Its Biomedical Applications. *Molecules.* 28(11): 4527. doi: 10.3390/molecules28114527. PMID: 37299004; PMCID: PMC10254633.
48. Kim HN, Hwang J, Yoon SY, Lim CS, Cho Y et al. (2023, Apr 6). Molecular characterization of human respiratory syncytial virus in Seoul, South Korea, during 10 consecutive years, 2010-2019. *PLoS One.* 18(4): e0283873. doi: 10.1371/journal.pone.0283873. PMID: 37023101; PMCID: PMC10079039.
49. Krzyzaniak MA, Zumstein MT, Gerez JA, Picotti P, Helenius A. (2013). Host cell entry of respiratory syncytial virus involves macropinocytosis followed by proteolytic activation of the F protein. *PLoS Pathog.* 9(4): e1003309. Epub 2013 Apr 11. doi: 10.1371/journal.ppat.1003309. PMID: 23593008; PMCID: PMC3623752.
50. Lai KM, Lee WL. (2022, Jun). The roles of epidermal growth factor receptor in viral infections. *Growth Factors.* 40(1-2): 46-72. Epub 2022 Apr 19. doi: 10.1080/08977194.2022.2063123. PMID: 35439043.
51. Li CM, Zheng LL, Yang XX, Wan XY, Wu WB, Zhen SJ et al. (2016, Jan). DNA-AuNP networks on cell membranes as a protective barrier to inhibit viral attachment, entry and budding. *Biomaterials.* 77: 216-226. Epub 2015 Nov 7. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.008. PMID: 26606447; PMCID: PMC7112435.
52. Liu YG, Jin SW, Zhang SS, Xia TJ, Liao YH, Pan RL et al. (2024, Mar 1). Interferon lambda in respiratory viral infection: immunomodulatory functions and antiviral effects in epithelium. *Front Immunol.* 15: 1338096. doi: 10.3389/fimmu.2024.1338096. PMID: 38495892; PMCID: PMC10940417.
53. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ et al. (2022, May 28). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 399(10340): 2047-2064. Epub 2022 May 19. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0. PMID: 35598608; PMCID: PMC7613574.
54. Li Y, Zhai Y, Lin Y, Lu C, He Z, Wu S et al. (2023, Mar 31). Epidemiology of respiratory syncytial virus in hospitalized children with community-acquired pneumonia in Guangzhou: a 10-year study. *J Thorac Dis.* 15(3): 967-976. Epub 2023 Feb 16. doi: 10.21037/jtd-22-331. PMID: 37065548; PMCID: PMC10089879.
55. Manothummetha K, Mongkolkaew T, Tovichayathamrong P, Boonyawairoe R, Meejun T, Srisurapanont K et al. (2023, Oct). Ribavirin treatment for respiratory syncytial virus infection in patients with haematologic malignancy and haematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 29(10): 1272-1279. Epub 2023 Apr 26. doi: 10.1016/j.cmi.2023.04.021. PMID: 37116860.
56. Martin EW, Iserman C, Olety B, Mitrea DM, Klein IA. (2024, Feb 15). Biomolecular Condensates as Novel Antiviral Targets. *J Mol Biol.* 436(4): 168380. Epub 2023 Dec 5. doi: 10.1016/j.jmb.2023.168380. PMID: 38061626.
57. Mathew C, Tamir S, Tripp RA, Ghildyal R. (2021, Sep 28). Reversible disruption of XPO1-mediated nuclear export inhibits respiratory syncytial virus (RSV) replication. *Sci Rep.* 11(1): 19223. doi: 10.1038/s41598-021-98767-2. PMID: 34584169; PMCID: PMC8479129.
58. Mazela J, Jackowska T, Czech M, Helwich E, Martyn O, Aleksiejuk P et al. (2024, Apr 29). Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Poland: An Analysis from 2015 to 2023 Covering the Entire Polish Population of Children Aged under Five Years. *Viruses.* 16(5): 704. doi: 10.3390/v16050704. PMID: 38793586; PMCID: PMC11126078.
59. Mehranfar A, Izadyar M. (2020, Dec 17). Theoretical Design of Functionalized Gold Nanoparticles as Antiviral Agents against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Phys Chem Lett.* 11(24): 10284-10289. Epub 2020 Nov 23. doi: 10.1021/acs.jpcclett.0c02677. PMID: 33226815.
60. Morone MV, Chianese A, Dell'Annunziata F, Folliero V, Lamparelli EP, Della Porta G et al. (2024, Apr 18). Ligand-Free Silver Nanoparticles: An Innovative Strategy against Viruses and Bacteria. *Microorganisms.* 12(4): 820. doi: 10.3390/microorganisms12040820. PMID: 38674764; PMCID: PMC11052337.
61. Morris D, Ansar M, Speshock J, Ivanciuc T, Qu Y et al. (2019, Aug 8). Antiviral and Immunomodulatory Activity of Silver Nanoparticles in Experimental RSV Infection. *Viruses.* 11(8): 732. doi: 10.3390/v11080732. PMID: 31398832; PMCID: PMC6723559.
62. News medical.net. (2022). Researchers-identify-a-novel-RSV-variant-associated-with-prolonged-infection. URL: <https://www.news-medical.net/news/20221120/Researchers-identify-a-novel-RSV-variant-associated-with-prolonged-infection.aspx>.
63. Noh SS, Shin HJ. (2023, Dec 9). Role of Virus-Induced EGFR Trafficking in Proviral Functions. *Biomolecules.* 13(12): 1766. doi: 10.3390/biom13121766. PMID: 38136637; PMCID: PMC10741569.
64. Noh SS, Shin HJ. (2023, Dec 13). RSV Induces Activation of Intracellular EGFR on the Mitochondrial Membrane for Virus Propagation. *Int J Mol Sci.* 24(24): 17431. doi: 10.3390/ijms242417431. PMID: 38139259; PMCID: PMC10744162.
65. Oey A, McClure M, Symons JA, Chanda S, Fry J, Smith PF et al. (2023, Jul 19). Lumicitabine, an orally administered nucleoside analog, in infants hospitalized with respiratory syncytial virus (RSV) infection: Safety, efficacy, and pharmacokinetic results.

- PLoS One. 18(7): e0288271. doi: 10.1371/journal.pone.0288271. PMID: 37467213; PMCID: PMC10355467.
66. Pålsson SA, Dondalska A, Bergenstråhle J, Rolfes C, Björk A, Sedano L et al. (2020, Dec 8). Single-Stranded Oligonucleotide-Mediated Inhibition of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol.* 11: 580547. doi: 10.3389/fimmu.2020.580547. PMID: 33363532; PMCID: PMC7752805.
67. Pålsson SA, Sekar V, Kutter C, Friedländer MR, Spetz AL. (2022, May 26). Inhibition of Respiratory Syncytial Virus Infection by Small Non-Coding RNA Fragments. *Int J Mol Sci.* 23(11): 5990. doi: 10.3390/ijms23115990. PMID: 35682669; PMCID: PMC9180592.
68. Pan L, Cheng C, Duan P, Chen K, Wu Y, Wu Z. (2021, Aug 12). XPO1/CRM1 is a promising prognostic indicator for neuroblastoma and represented a therapeutic target for selective inhibitor verdinexor. *J Exp Clin Cancer Res.* 40(1): 255. doi: 10.1186/s13046-021-02044-z. PMID: 34384466; PMCID: PMC8359549.
69. Patterson J. (2023, May). Small interfering RNA (siRNA)-based therapeutics. *Drug Ther Bull.* 61(5): 72-76. Epub 2023 Apr 25. doi: 10.1136/dtb.2023.000004. PMID: 37098440.
70. Pickens JA, Tripp RA. (2018, Jan 21). Verdinexor Targeting of CRM1 is a Promising Therapeutic Approach against RSV and Influenza Viruses. *Viruses.* 10(1): 48. doi: 10.3390/v10010048. PMID: 29361733; PMCID: PMC5795461.
71. Porter DP, Guo Y, Perry J, Gossage DL, Watkins TR et al. (2020, Aug 20). Assessment of Drug Resistance during Phase 2b Clinical Trials of Presatovir in Adults Naturally Infected with Respiratory Syncytial Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 64(9):e02312-19. doi: 10.1128/AAC.02312-19. PMID: 32071058; PMCID: PMC7449164.
72. Qin S, Huang X, Qu S. (2022, Jun 23). Baicalin Induces a Potent Innate Immune Response to Inhibit Respiratory Syncytial Virus Replication via Regulating Viral Non-Structural 1 and Matrix RNA. *Front Immunol.* 13: 907047. doi: 10.3389/fimmu.2022.907047. PMID: 35812414; PMCID: PMC9259847.
73. Ramaekers K, Rector A, Cuyppers L, Lemey P, Keyaerts E, Van Ranst M. (2020, Jul 24). Towards a unified classification for human respiratory syncytial virus genotypes. *Virus Evol.* 6(2): veaa052. doi: 10.1093/ve/veaa052. PMID: 33072402; PMCID: PMC7552823.
74. Reina J, Iglesias C. (2023, Feb). EDP-938, a new antiviral with inhibitory activity against the nucleoprotein of the respiratory syncytial virus. *Rev Esp Quimioter.* 36(1): 26-29. Epub 2022 Nov 21. doi: 10.37201/req/096.2022. PMID: 36401806; PMCID: PMC9910671.
75. Ren L, Lin L, Zhang H, Wang Q, Cheng Y, Liu Q et al. (2023, Feb 2). Epidemiological and clinical characteristics of respiratory syncytial virus and influenza infections in hospitalized children before and during the COVID-19 pandemic in Central China. *Influenza Other Respir Viruses.* 17(2): e13103. doi: 10.1111/irv.13103. PMID: 36824393; PMCID: PMC9895987.
76. Risso-Ballester J, Galloux M, Cao J, Le Goffic R, Hontonnou F, Jobart-Malfait A et al. (2021, Jul). A condensate-hardening drug blocks RSV replication in vivo. *Nature.* 595(7868): 596-599. Epub 2021 Jul 7. doi: 10.1038/s41586-021-03703-z. PMID: 34234347.
77. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. (2020). Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 20(10): 815-834. doi: 10.2174/1568026620666200303123102. PMID: 32124699.
78. Sake SM, Zhang X, Rajak MK, Urbanek-Quaing M, Carpentier A, Gunesch AP et al. (2024, Feb 8). Drug repurposing screen identifies lonafarnib as respiratory syncytial virus fusion protein inhibitor. *Nat Commun.* 15(1): 1173. doi: 10.1038/s41467-024-45241-y. PMID: 38332002; PMCID: PMC10853176.
79. Schaerlaekens S, Jacobs L, Stobbelaar K, Cos P, Delputte P. (2024, Jan 18). All Eyes on the Prefusion-Stabilized F Construct, but Are We Missing the Potential of Alternative Targets for Respiratory Syncytial Virus Vaccine Design? *Vaccines (Basel).* 12(1): 97. doi: 10.3390/vaccines12010097. PMID: 38250910; PMCID: PMC10819635.
80. Sevendal ATK, Hurley S, Bartlett AW, Rawlinson W, Walker GJ. (2024, Sep). Systematic Review of the Efficacy and Safety of RSV-Specific Monoclonal Antibodies and Antivirals in Development. *Rev Med Virol.* 34(5): e2576. doi: 10.1002/rmv.2576. PMID: 39209729.
81. Shang Z, Tan S, Ma D. (2021, Sep 27). Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 17(14): 4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762. PMID: 34671221; PMCID: PMC8495404.
82. Shan S, Zhang W, Gao H, Huang PY, Du Z, Bai Y et al. (2024, Apr 25). Global Seasonal Activities of Respiratory Syncytial Virus Before the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 11(5): ofae238. doi: 10.1093/ofid/ofae238. PMID: 38770210; PMCID: PMC11103620.
83. Shao Q, Liu T, Wang W, Liu T, Jin X, Chen Z. (2022, May 4). Promising Role of Emodin as Therapeutics to Against Viral Infections. *Front Pharmacol.* 13: 902626. doi: 10.3389/fphar.2022.902626. PMID: 35600857; PMCID: PMC9115582.
84. Shi H, Ren K, Lv B, Zhang W, Zhao Y et al. (2016, Oct 21). Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice. *Sci Rep.* 6: 35851. doi: 10.1038/srep35851. PMID: 27767097; PMCID: PMC5073294.
85. Stevaert A, Groaz E, Naesens L. (2022, Dec). Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy. *Curr Opin Virol.* 57: 101279. Epub 2022 Nov 17. doi: 10.1016/j.coviro.2022.101279. PMID: 36403338; PMCID: PMC9671222.
86. Sutto-Ortiz P, Eléouët JF, Ferron F, Decroly E. (2023, Jan 25). Biochemistry of the Respiratory Syncytial Virus L Protein Embedding RNA Polymerase and Capping Activities. *Viruses.* 15(2): 341. doi: 10.3390/v15020341. PMID: 36851554; PMCID: PMC9960070.
87. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. (2022, Sep). Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 39(9): 4037-4051. Epub 2022 Jul 25. doi: 10.1007/s12325-022-02256-5. PMID: 35876973.
88. Urban J, Suchankova M, Ganovska M, Leksa V, Sandor F, Tedlova E et al. (2021, Jun 11). The Role of CX3CL1 and ADAM17 in Pathogenesis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Diagnostics (Basel).* 11(6): 1074. doi: 10.3390/diagnostics11061074. PMID: 34208027; PMCID: PMC8230701.
89. Ventre K, Randolph AG. (2007, Jan 24). Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* (1): CD000181. doi: 10.1002/14651858.CD000181.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12; (5): CD000181. doi: 10.1002/14651858.CD000181.pub4. PMID: 17253446.
90. Verwey C, Dangor Z, Madhi SA. (2024, Mar). Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Rationale and Progress to Date. *Paediatr Drugs.* 26(2): 101-112. Epub 2023 Nov 30. doi: 10.1007/s40272-023-00606-6. PMID: 38032456; PMCID: PMC10891269.
91. Wang CC, Wu SM, Li HW, Chang HT. (2016, Jun 16). Biomedical Applications of DNA-Conjugated Gold Nanoparticles. *ChemBiochem.* 17(12): 1052-1062. Epub 2016 Apr 8. doi: 10.1002/cbic.201600014. PMID: 26864481.
92. Wang Y, Jia M, Gao Y, Zhao B. (2023, Aug 10). Multiplex Quantitative Analysis of 9 Compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi in the Plasma of Respiratory Syncytial Virus-Infected Mice Based on HPLC-MS/MS and Pharmacodynamic Effect Correlation Analysis. *Molecules.* 28(16): 6001. doi: 10.3390/molecules28166001. PMID: 37630252; PMCID: PMC10460054.
93. Xiong Y, Tan G, Tao K, Zhou Y, Li J, Ou W et al. (2024, May 16). Emodin inhibits respiratory syncytial virus entry by interactions

REVIEWS

- with fusion protein. *Front Microbiol.* 15: 1393511. doi: 10.3389/fmicb.2024.1393511. PMID: 38817970; PMCID: PMC11137228.
94. Xiong Y, Tao K, Li T, Ou W, Zhou Y, Zhang W et al. (2024, Feb 19). Resveratrol inhibits respiratory syncytial virus replication by targeting heparan sulfate proteoglycans. *Food Funct.* 15(4): 1948-1962. doi: 10.1039/d3fo05131e. PMID: 38270052.
95. Zhang C, Zhang Y, Zhuang R, Yang K, Chen L, Jin B et al. (2024, Apr 18). Alterations in CX3CL1 Levels and Its Role in Viral Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 25(8): 4451. doi: 10.3390/ijms25084451. PMID: 38674036; PMCID: PMC11050295.
96. Zhang HL, Li YX, Zhou AF, Li Y. (2022). New Frontier in Antiviral Drugs for Disorders of the Respiratory System. *Recent Adv Antinfect Drug Discov.* 17(1): 2-12. doi: 10.2174/1574891X16666220416164740. PMID: 35430978.
97. Zhivaki D, Lemoine S, Lim A, Morva A, Vidalain PO, Schandene L et al. (2017, Feb 21). Respiratory Syncytial Virus Infects Regulatory B Cells in Human Neonates via Chemokine Receptor CX3CR1 and Promotes Lung Disease Severity. *Immunity.* 46(2): 301-314. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.010. PMID: 28228284; PMCID: PMC7128247.
98. Zhuang X, Gallo G, Sharma P, Ha J, Magri A, Borrmann H et al. (2023, Dec 18). Hypoxia inducible factors inhibit respiratory syncytial virus infection by modulation of nucleolin expression. *iScience.* 27(1): 108763. doi: 10.1016/j.isci.2023.108763. PMID: 38261926; PMCID: PMC10797196.
-

Відомості про авторів:

Абатуров Олександр Євгенійович – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ, Засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Токарева Наталія Михайлівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>.

Кривуша Олена Леонідівна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та мед генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-2095-5504>.
Стаття надійшла до редакції 03.07.2024 р., прийнята до друку 12.11.2024 р.