

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108136>

КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены новые данные о биологических эффектах хорошо известных клеточных и гуморальных факторов, обеспечивающих функционирование механизмов врожденного иммунитета. Описаны четыре механизма, индуцируемых вирусами, которые приводят к разрушению ингибиторных белков и запуску транскрипции генов интерферонов. Описан порядок синтеза видов интерферонов и других провоспалительных цитокинов в развитии противовирусного иммунного ответа. Это имеет большое значение, так как вирусы по устойчивости к биологическим эффектам интерферонов значительно отличаются. Показана решающая роль интерферона лямбда в развитии реакций врожденного иммунитета против многих вирусов и оценена эффективность функционирования механизмов врожденного и адаптивного иммунитета при вирусных инфекциях в зависимости от состояния генов *stat 1, 4, 6* и генов регуляторов интерферонов. Описан интерферон-независимый вариант врожденного иммунного ответа при вирусных инфекциях, который возникает через несколько часов после заражения и который связан с хемокином CXCL10. Представлены данные о важной роли убиквитин-протеасомного пути расщепления белков и системы комплемента в реализации противовирусных эффектов врожденного иммунитета. Установлена уникальность микробицидных эффектов натуральных киллеров, которые их осуществляют только в отношении клеток, снизивших экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса. Также натуральные киллеры могут распознавать и не атаковать клетки-мишени, несущие антигены HLA-E, сублокуса главного комплекса гистосовместимости I класса. Установлена способность натуральных киллеров приобретать свойства клеток памяти, этому способствуют интерлейкины 12, 18. Описаны микробицидные эффекты внеклеточных нейтрофильных ловушек нейтрофилов в отношении многих вирусов. Показаны многогранные эффекты врожденных лимфоидных клеток в развитии противовирусного иммунного ответа.

Ключевые слова: гены; иммунокомпетентные клетки; противовирусный иммунный ответ; рецепторы; сигнальные белки; цитокины; микробицидные эффекты; врожденные лимфоидные клетки.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Клеточные и гуморальные факторы врожденного противовирусного иммунитета // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 4. С. 751–764. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108136>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108136>

CELLULAR AND HUMORAL FACTORS OF INNATE ANTIVIRAL IMMUNITY

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1,2}, V.N. Tsygan¹

¹Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. . The study presents new data on the biological effects of well-known cellular and humoral factors that ensure the functioning of innate immunity. Four mechanisms induced by viruses, which lead to the destruction of inhibitory proteins and trigger the transcription of interferon genes, are described. The paper also presented the order of synthesis of species of interferons and other pro-inflammatory cytokines in the development of an antiviral immune response. This is of great importance because viruses have significantly different resistance to the biological effects of interferons. Interferon lambda played a role in the development of innate immune reactions against many viruses, and the effectiveness of the functioning of the mechanisms of the innate and adaptive immunity in viral infections was evaluated, depending on the state of the *stat 1, 4, 6* genes and genes of interferon regulators. An interferon-independent variant of the innate immune response in viral infections that occurs a few hours after infection and is associated with chemokine CXCL10 has been described. Data on the most important role of the ubiquitin-proteasome cleavage pathway of proteins and the complement system in the implementation of antiviral effects of innate immunity are also presented. The uniqueness of the microbicidal effects of natural killers, which are realized only in cells that reduced the expression of major histocompatibility complex I molecules, has been established. In addition, natural killers can recognize and do not attack target cells carrying antigens of HLA-E, the sublocus of the major histocompatibility complex I molecules. The natural killers were found to acquire the properties of memory cells. This is facilitated by interleukins 12 and 18. The extracellular neutrophil traps of neutrophils showed microbicidal effects against many viruses. The congenital lymphoid cells have multifaceted effects on the development of an antiviral immune response.

Keywords: genes; immunocompetent cells; antiviral immune response; receptors; signaling proteins; cytokines; microbicidal effects; congenital lymphoid cells.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(4):751–764. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108136>

Received: 23.05.2022

Accepted: 26.10.2022

Published: 25.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние представлений о функционировании механизмов врожденного иммунного ответа основано на том, что в нем участвуют не только клеточные и гуморальные факторы, но и факторы, которые можно отнести к факторам молекулярной биологии и физиологии от от которых во многом зависит развитие микробицидных эффектов. Это разнообразные белки внутриклеточной сигнализации, универсальные комплексы ядерной активации и пути утилизации внутриклеточных структур. Кроме того, наряду с уже во многом изученными функциями клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета, появились новые данные об их эффекторных функциях, о взаимосвязях с развитием адаптивного иммунного ответа. Особенно много накопилось новых данных о иммунных взаимодействиях на клеточном и субклеточном уровнях при развитии противовирусного иммунного ответа.

Цель исследования — обобщить новые литературные данные о клеточных и гуморальных факторах врожденного иммунитета, поддерживающих иммунный гомеостаз при вирусных инфекциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена современная научная литература, посвященная исследованию роли основных клеточных и гуморальных факторов в развитии механизмов врожденного противовирусного иммунного ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что натуральные киллеры (NK), макрофаги (Mφ), нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и другие секретируют множество различных белков, которые активируют и рекрутируют иммунокомпетентные клетки (ИКК), запускают сигнальные пути, вызывают повреждение клеток, тканей и обуславливают пирогенный эффект с образованием белков теплового шока. Выявление повышенных профилей таких мессенджеров свидетельствует в большинстве случаев о наличии воспалительных процессов и возможном инфицировании.

Особенностью функционирования этих гуморальных факторов, за исключением интерферонов (IFN) I типа, является то, что они не работают индивидуально. В связи с этим воспалительная реакция в очагах вирусной инфекции представляет собой гетерогенную смесь различных типов клеток и цитокинов. Особенностью является и то, что различные цитокины и IFN связываются с рецепторами на одной и той же клетке, преобразуют различные, возможно даже противоречивые сигналы вызывая так называемый цитокиновый шторм. Поэтому, говоря о функциях конкретного цитокина, мы должны учитывать, что в присутствии других гуморальных факторов эти биологические эффекты могут быть несколько иными в случае развития

цитокинового шторма. Биологические функции этих секретируемых эффекторных белковых молекул в сложных и разнообразных сетях оказываются достаточно пластичными, однако среди огромного пула гуморальных факторов, обеспечивающих развитие противовирусного иммунного ответа (ПВИО), важнейшими являются IFN [1, 2].

Большую роль в развитии ПВИО и секреции IFN играют два клеточных транскрипционных активатора: регуляторный фактор интерферона (interferon regulatory factors — IRF) и ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — NF-κB). NF-κB содержится почти во всех типах клеток млекопитающих и человека. Этот фактор активируется большим количеством стрессоров (патогены любой природы, стресс, тяжелые металлы и др.). NF-κB регулирует гены, участвующие в развитии иммунновоспалительных реакций. Так, NF-κB регулирует гены, обеспечивающие кодирование цитокинов (интерлейкины — IL-1, -2, -6, -12, фактора некроза опухоли — TNF-α, гранулоцитарно-монокитарного колониестимулирующего фактора — GM-CSF), хемокинов (IL-8, макрофагального белка воспаления — MIP1, RANTES и эотоксина), белков острой фазы, молекул адгезии. В неактивированных клетках димеры NF-κB блокируются в цитоплазме ингибитором NF-κB — ингибирующим ядерным фактором усилителя гена легкого полипептида каппа в ингибиторе В-клеток альфа (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha — IκBα) и сохраняют его в секвестированном неактивном состоянии. Семейство IκB насчитывает 6 отдельных белков: IκB-α, IκB-β, IκB-γ, IκB-δ, IκB-ε и белок В-клеточной лимфомы 3 (Bcl-3). Члены этого семейства имеют повторы, позволяющие им связываться с NF-κB и обеспечивать его локализацию в цитоплазме. IκB-белки являются мишенями разнообразных сигнальных путей, активируемых внутри- и внеклеточными стимулами (цитокины, вирусы, оксиданты, факторы роста) [3, 4].

Вирусные белки, синтезированные в инфицированной клетке, задействуют сигнальные пути трансдукции и являются кульминационными в активации NF-κB. В развитии этих механизмов принимают участие паттерн-распознающие рецепторы (ППР), являющиеся сенсорами вирусной репликации в клеточной цитоплазме. К ним относятся рецептор гена, индуцируемого ретиноевой кислотой (retinoic acid-inducible gene 1 — RIG-I)/белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы (melanoma differentiation-associated protein 5 — MDA5) и РНК-зависимой протеинкиназы (RNA-dependent protein kinase — PKR). Именно с этими рецепторными структурами связана активация NF-κB. Перепроизводство вирусных белков в эндоплазматическом ретикулуме вызывает высвобождение ионов кальция, что в свою очередь активирует NF-κB. В итоге активация IRF и NF-κB в инфицированной клетке приводит к синтезу IFN I типа. Секретируемые IFN взаимодействуют с рецепторами дендритных клеток (ДК), Mφ

и соседних инфицированных клеток, секретирующих другие провоспалительные цитокины и усиливающие первоначальный иммунный ответ. Вначале это IFN- α и IFN- β , затем секретируется TNF- α , IL-6, IL-12 и IFN- γ [5, 6].

Интерферон лямбда (IFN- λ), секретируемый эпителиальными клетками кишечника, эозинофилами, ДК, имеет решающее значение в развитии реакций врожденного иммунитета против ротавирусов, реовирусов, норовирусов. PPP, включая RIG-I и MDA5, при детекции вирусов индуцирует образование IFN I и III типов через передачу сигналов митохондриальным противовирусным сигнальным белком (mitochondrial antiviral signaling protein — MAVS) и IRF3/IRF7. IRF1 играет уникальную роль в индукции IFN III типа, поскольку он стимулируется MAVS, связанным с пероксисомами, а не с митохондриально-ассоциированными MAVS. Рецепторы IFN- λ , IFNLR1 экспрессируются преимущественно эпителиальными клетками кишечника, что позволяет осуществлять компартментальный ответ на вирусы на поверхности слизистых оболочек. Развитие таких местных специфических реакций, связанных с IFN- λ , позволяет избежать мощных системных реакций, вызванных IFN I типа [7, 8].

Кроме рецепции PPP, есть и другие способы запустить синтез IFN. Это могут быть другие рецепторы на поверхности клеток. Так, связывание вирусов кори, аденовирусов с CD46 вызывает мощную индукцию IFN. Кроме того, вызванная вирусом деградация ингибитора NF- κ B — I κ B α приводит к транскрипции генов, кодирующих IFN, причем в большей степени IFN I типа α и β . Несмотря на схожесть терминов, это два совершенно разных IFN. Между ними всего около 50% аминокислотной гомологии. У людей существует только один ген, кодирующий IFN- β , и 13 генов, кодирующих IFN- α . Несмотря на то, что это различные генные продукты, их функции дополняют друг друга при вирусных инфекциях. Также было высказано предположение, что синтезируемые профили белков IFN- α в сочетании со специфической для клеточного типа регуляцией отдельных генов-мишеней IFN обеспечивают точную настройку клеточных реакций на вирусы. Транскрипция гена IFN- β предшествует экспрессии генов IFN- α . Секретия IFN инфицированными клетками и неинфицированными незрелыми ДК в месте инфекции является быстрой, но скоротечной. Это происходит в течение 8–12 ч после заражения. Концентрации IFN, выделяемых инфицированными вирусом клетками, весьма переменны. Так, при инфекции вирусом везикулярного стоматита у мышей они могут отличаться до 10 тыс. раз, в зависимости от фенотипа вируса, и зависят от вирусных белков, которые влияют на концентрации секретируемых IFN, рисунок 1 [9, 10].

Известно, что IFN I типа связываются со специфическим рецептором клеточной поверхности — рецептором IFN- α (IFNAR), который состоит из цепей IFNAR1 и IFNAR2. IFN I типа — это IFN- α , IFN- β , IFN- κ и IFN- ϵ , ω . Единственный IFN II типа, IFN- γ , связывается с гетеродимерным

рецептором IFN- γ . К IFN III типа относятся IFN- λ , -2 и -3, которые характеризуются как интерлейкины — IL-29, IL-28A и IL-28B. Клетка без рецепторов к IFN может синтезировать IFN, но не может быть им активирована. Связывание IFN с его рецептором инициирует каскад сигнальной трансдукции, который завершается повышенной транскрипцией многих генов. IFN влияют на экспрессию генов путем передачи сигналов через путь сигнального преобразователя и активатора транскрипции (Janus kinase — JAK/STAT). Компоненты этого сигнального каскада трансдукции также могут реагировать на IL-6 и другие цитокины. Существует четыре известных JAK-киназы и семь структурно и функционально связанных сигнальных белков активаторов транскрипции (signal transducer and activator of transcription — STAT). Целенаправленное нарушение соответствующих генов у мышей показало, что еще многое неизвестно о функциях этих рецепторов. Например, у мышей с удаленными генами *stat1* не развиваются реакции механизмов врожденного иммунитета на вирусную или бактериальную инфекцию. Тогда как делеция *stat4* и *stat6* приводила к ингибированию у мышей специфических функций адаптивного иммунного ответа. Как установлено, гомологи генов *Stat* кодируются в геномах *Drosophila melanogaster* и *Dictyostelium discoideum*, что подчеркивает древнее эволюционное происхождение этого пути. Передача сигналов через JAK/STAT активирует транскрипцию в зависимости от конкретных последовательностей промоторов. Эти последовательности обнаружены в промоторах 300 генов, активируемых IFN. Однако более чувствительные методы обнаружения изменений экспрессии генов показали, что от 1 тыс. до 2 тыс. генов подвержены влиянию IFN. Транскрипция многих генов индуцируется передачей IFN сигналов, но профили и концентрации этих генных продуктов варьируют в зависимости от типа клеток и конкретного коктейля IFN, которые контактируют с клеточными рецепторами. Какие субпопуляции или профили из сотен IFN-индуцируемых белков обеспечивают противовирусное состояние в любой конкретной клетке, остается неизвестным. Многие из продуктов IFN-индуцируемых генов обладают мощным, широким спектром противовирусных эффектов [11–13].

Высказывается предположение, что различные профили синтезируемых белков IFN- α в сочетании со специфической регуляцией отдельных генов обеспечивают точную настройку клеточных реакций на патогены. Индукция IFN противовирусного состояния сопровождается многими событиями. Так, имеются общие пути трансдукции сигналов для IFN- α/β и IL-6. Интерфероновые сигналы передаются по пути JAK/STAT. Рецепторы для IFN- α/β и IL-6 различны и могут изменять трансдукцию сигнала по пути JAK/STAT. Связывание IFN или IL-6 с соответствующими рецепторами приводит к фосфорилированию тирозина. Фосфорилированные белки STAT образуют различные димеры, которые попадают в ядро. Здесь димеры STAT в сочетании с белками IRF9 связываются со специфическими

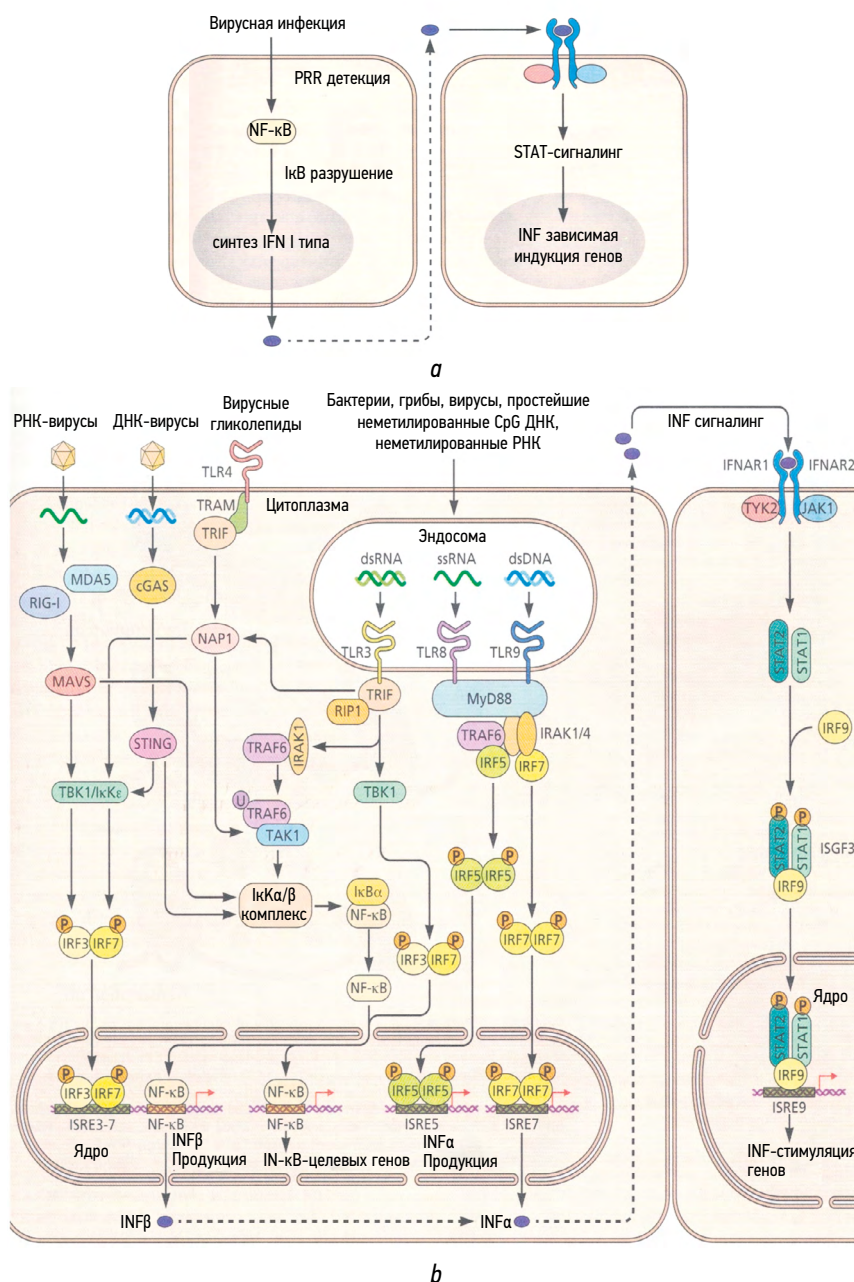


Рис. 1. Синтез IFN I типа, секреция, связывание с рецепторами и трансдукция сигналов (по J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al., 2020): *a* — упрощенная схема синтеза IFN I типа и паракринной сигнализации, синтез генов, стимулируемых интерфероном; *b* — система обнаружения/сигнализации, приводящая к синтезу IFN. Вирусы или их компоненты связываются с TLR, которые запускают нисходящие сигнальные каскады, что приводит к секреции IFN I типа (α и β) и белков, регулируемых NF-κB. IFN I типа экспрессируются из клетки и затем связываются с рецепторами IFN на поверхностях соседних клеток, чтобы стимулировать синтез генов

Fig. 1. Type I interferon (IFN) synthesis, secretion, receptor binding, and signal transduction: *a* — simplified schematic of type I IFN synthesis and paracrine signaling, which results in the synthesis of IFN-stimulated genes. PRR, pattern recognition receptor. *b* — A complex, but integrated, depiction of the detection/alarm system that leads to IFN synthesis. Viruses or viral components are bound by TLRs that trigger downstream signaling cascades, leading to the production of type I IFNs (α and β) and NF-κB-regulated proteins. Type I IFNs are released from the cells and can then bind to IFN receptors on the surfaces of adjacent cells to stimulate synthesis of IFN-responsive genes

транскрипционными факторами (интерферон-стимулированными элементами ответа — ISRE, и элементами IFN-γ-активированной последовательности — GAS), индуцируемые генами IFN-α/β и IL-6 соответственно. Позже в транскрипционном ответе на IFN второй транскрипционный активатор IRF1 заменяется стимулятором генов IFN-α (IFNα-stimulated genes — ISGF3) [14, 15].

Одним из результатов рецепции IFN клетками является инициация PKR, которая нарушает или даже прекращает синтез вирусных и клеточных белков. Во многих случаях это способствует гибели не только вируса, но и инфицированной клетки. Установление PKR-опосредованного противовирусного состояния — сложный процесс. IFN вначале способствует увеличению секреции и накоплению

белка, который может активироваться только тогда, когда он контактирует с двухцепочечной вирусной рибонуклеиновой кислотой (дцРНК). Все клетки млекопитающих содержат низкие концентрации неактивированной PKR, серин/треонинкиназы с противовирусной, антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Поэтому IFN инициирует каскад трансдукции сигналов связыванием с его рецептором, что приводит к резкому увеличению концентрации неактивной PKR. Затем активированная PKR фосфорилирует субъединицу белка инициации трансляции (Eukaryotic Initiation Factor 2 — eIF2), способствуя нарушению синтеза белка. Однако eIF2a не всегда приводит к гибели клеток, поскольку этот модифицированный белок также может вызывать аутофагию или, при минимальной активации, — локализованное снижение синтеза белка без гибели клеток [16, 17].

Многие вирусные геномы кодируют генные продукты, которые могут блокировать противовирусные

эффекты PKR (табл. 1). Так, белок вируса простого герпеса 1 (ICP34.5), активируя протеинфосфатазу 1, дефосфорилирует eIF2a. Вирус дикого типа гипервирулентен у мышей, а мутанты ICP34.5-null являются авирулентными. Интересно то, что этот мутант восстанавливает вирулентность вируса дикого типа у мышей, у которых отсутствует ген *pkrl*.

Важнейшим механизмом врожденного иммунного ответа является убиквитин-протеасомный путь расщепления белков. Протеазы разрушают цитоплазматические и ядерные белки. Такая деградация важна для элиминирования аномальных, поврежденных белков, обмена короткоживущих регуляторных белков и секреции пептидов для сборки белков главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I класса, имеющих решающее значение в индукции механизмов адаптивного иммунитета. Все типы IFN индуцируют транскрипцию ряда генов, кодирующих белки убиквитин-протеасомного пути, включая лигазы

Таблица 1. Вирусные модуляторы IFN-ответа

Table 1. Viral IFN response modulators

Тип модуляции	Репрезентативные вирусы	Вирусные белки	Механизм активации
Ингибирование синтеза IFN	Вирус Эпштейна — Барр	Bcrf1	Гомолог IL-10 ингибирует продукцию IFN γ
	Вирус осповакцины	A18R	Регулирует синтез дцДНК
	Вирус ящура	L	Блокирование синтеза белков клетки хозяина
Ложные рецепторы IFN	Вирус осповакцины	B18R	Растворимые рецепторы для IFN- α/β
Ингибирование сигналов IFN	Аденовирус	E1A	Уменьшает количество STAT1 и P48, блокирует образование ISGF3, препятствует взаимодействиям STAT1 и CBP/p300
	Вирус осповакцины	VH1	Вирусная фосфатаза нейтрализует активацию STAT1
Ингибирование сигналов IFN	Вирус папилломы человека 16	E7	Связывание белка p48
	Вирус гепатита С	NS5a	Формирование блоков димеров ISGF3 и STAT
	Вирус Нипах	V белок	Предотвращение активации STAT1 и STAT2
Блокирование функций белков, индуцированных IFN	Вирус простого герпеса тип 1	US11	Блокирование активации PKR
		ICP34.5	Перенаправляет протеинфосфатазу 1 на дефосфорилирование eIF2a, активирует PKR
	Аденовирус	VA-RNA I	Связывание дцРНК, блокирование PKR
	Вирус осповакцины	E3L	
	Вирус иммунодефицита человека 1 типа	TAR RNA	Блокирование активации PKR
		TAT	Ложная PKR
	Вирус гепатита В	Белки капсида	Ингибирование МХА
Вирус гриппа	NS1	Связывает дцРНК и PKR, блокирование эффектов ISG15	
Реовирус	$\delta 3$	Связывает дцРНК, ингибирует PKR и 2'-5'-олигоденилатсинтетазу	

убиквитина, которые отбирают белки для деградации. Такое разрушение белков способствует развитию ПВИО. Так, ингибиторы протеасомы за счет эффектов IFN I типа блокируют активность вируса гепатита В. В такой ситуации активация протеасомы является одним из основных механизмов ПВИО, поскольку системы PKR и рибонуклеаза L (RNase L) не работают в инфицированных клетках вирусом гепатита В [18–21].

Также одними из важнейших факторов, обеспечивающих развитие самых ранних механизмов противовирусного ответа являются олигоаденилат зависящая рибонуклеаза L (RNase L) и 2'-5'-олигоаденилат синтетаза. RNase L разрушает РНК вирусов. Ее концентрация увеличивается в 10–1000 раз после рецепции IFN, но белок остается неактивным, если не синтезируется второй фермент — 2'-5'-олигоаденилат синтетаза. Активности RNase L также способствуют фрагменты разрушенной вирусной РНК тем, что они активируют PPP — MDA5 и RIG-I, что в свою очередь увеличивает синтез IFN. Мышиные мутанты с дефектом RNase L не способны синтезировать соответствующие уровни IFN, которые нарушают репродукцию РНК-вирусов [22].

Устойчивую транскрипцию генов IFN обеспечивают белки семейства IRF. Так мыши, лишённые гена *irf1*, не способны к эффективному интерфероновому ответу на вирусную инфекцию. Были обнаружены и другие гены, от *irf2* до *irf9*, так как их белковые продукты, регулируемые IFN, связаны с интерферон-стимулированным элементом ответа (the interferon-stimulated response element — ISRE) в промоторах генов. IRF4 экспрессируется только Т- и В-лимфоцитами, а IRF8 — клетками моноцитарно-фагоцитарной системы. Мыши с дефектом экспрессии гена *irf8* заметно более восприимчивы к вирусной инфекции и не могут синтезировать провоспалительные цитокины. Белок IRF9 является ДНК-связывающим компонентом транскрипционного регулятора IFN-стимулируемого генного фактора 3 (transcriptional regulator IFN-stimulated gene factor 3 — ISGF3). Было идентифицировано несколько вирусных IRF-подобных белков, блокирующих биологические эффекты IFN, однако другие белки с противовирусными эффектами еще предстоит обнаружить. Многие генные продукты с противовирусными эффектами являются цитотоксичными, поэтому, когда достигнуто ограничение вирусной репродукции, необходимо ограничить эффекты этих белков. Такое сдерживание осуществляется белками-супрессорами, которые блокируют передачу сигналов цитокинов (suppressor of cytokine signaling — SOCS). Взаимодействуя с цитоплазматическими рецепторами и адаптерами, включая JAK, белки SOCS ослабляют передачу сигналов IFN, блокируют их способность активировать молекулы STAT и снижают трансдукцию цитокиновых сигналов. Исследования генных нокауты показали, что белки SOCS1 обеспечивают развитие иммунологических эффектов IFN без развития патологических реакций. Это подтверждается тем, что мыши, у которых отсутствует

SOCS1, погибали в раннем возрасте даже при отсутствии вирусных инфекций. Однако у них выявлялись выраженные воспалительные процессы в лимфоидных органах и тканях. Вероятно, что это результат неконтролируемой передачи сигналов IFN [23, 24].

Вирусы по устойчивости к биологическим эффектам IFN значительно отличаются. Так, репродукция вируса везикулярного стоматита практически полностью инактивируется. Многочисленные механизмы обеспечивают более высокую устойчивость других вирусов к эффектам IFN. Вирусные геномы кодируют дцРНК-связывающие белки, которые препятствуют распознаванию вирусных антигенов рецепторами и индукции IFN. Белок реовируса δ3, многофункциональный белок вируса гриппа NS1 и ядерный антиген вируса гепатита В (HBcAg) являются известными белками с анти-IFN эффектами. Такими же эффектами обладают белок вируса осповакцины E3L, белок вируса простого герпеса тип 1 — US11. Аденовирус VA-RNA I обладает эффектами «ложной» дцРНК и блокирует активацию PKR, связываясь с ним. Понятно, что система IFN является чрезвычайно важной противовирусной защитой. Однако пока остается непонятным, почему вирус болезни Ньюкасла ингибируется только IFN-α, а вирусы простого герпеса 1-го типа ингибируются преимущественно IFN-β. Остается неясным, почему вакцинные штаммы вируса кори эффективно индуцируют синтез IFN, в то время как вирус кори дикого типа индуцирует синтез низких концентраций IFN. Возможно, что эффективность синтеза IFN варьируется в зависимости от экспериментального пути заражения животных. Поэтому, несмотря на большой прогресс в изучении многих биологических эффектов IFN (например, включение и выключение гена IFN-β), вполне вероятно, что принципы синтеза, регуляции эффектов IFN еще предстоит открыть [25–27].

К важнейшим гуморальным факторам врожденного иммунного ответа относятся хемокины, обеспечивающие миграцию ИКК к очагу инфекции. Так, относительно недавно был выявлен интерферон-независимый врожденный иммунный ответ при вирусных инфекциях, который возникает через несколько часов после заражения. Реакция характеризуется транзиторной секрецией хемокина С-Х-С мотив хемокиновых лигандов 10 (С-Х-С motif chemokine ligand 10 — CXCL10) и последующей миграцией нейтрофилов на поверхность слизистых оболочек. В этом случае для индукции противовирусного эффекта проникновения и репликации вируса в клетке не требуется. Достаточно присутствия структурного компонента вирусной частицы, чтобы индуцировать синтез хемокинов. Хемокины координируют работу иммунокомпетентных клеток. Одним из важнейших механизмов индукции сигнальных путей, участвующих в движении и активации клеток, является связывание хемокинов с G-белком на циркулирующих лимфоцитах. В настоящее время у человека выявлено около 50 хемокинов и 20 рецепторов к ним. Хемокины способствуют преодолению лейкоцитами

периферической крови трансэндотелиального барьера и последующей миграции в очаг воспаления. Селектины эндотелия взаимодействуют с муциновыми рецепторами лейкоцитов, заставляя их катиться по поверхности эндотелиальных клеток. Тем самым замедляется их транзит и облегчается миграция в очаг воспаления. Хемокины, связываясь с глюкозаминогликанами на поверхности эндотелиальных клеток, способствуют экспрессии дополнительных адгезионных молекул — интегринов, которые задерживают лимфоциты в очаге вирусной инфекции. Однако хемокины не только способствуют локализации вирусной инфекции, нарушая, изменяя подвижность клеток, они могут быть причиной развития аутоиммунных реакций, поражения легких, сосудов, и даже опухолеассоциированных процессов. Кроме того, рецепторы CXCR4 и CCR5 могут служить корецепторами для проникновения иммунотропных вирусов в клетки. Установлены хемокины, клеточные рецепторы, лиганды, участвующие в развитии противовирусных механизмов (табл. 2) [28–30].

Известно, что многочисленные вирусные белки имитируют хемокиновые эффекты или модулируют их активность. Кодированные вирусные гомологи хемокинов могут функционировать как агонисты или антагонисты. Вирусные трансмембранные хемокиновые рецепторы присутствуют на поверхности инфицированных клеток и могут трансдуцировать сигналы даже при отсутствии лиганда. Некоторые вирусные геномы могут кодировать и секретировать хемокин-связывающие белки. Эти белки являются мощными ингибиторами активности хемокинов человека. Так, покс-вирусы и гамма-герпесвирусы обладают самым большим и разнообразным ассортиментом таких белков [31].

Развитие первоначальных этапов противовирусного иммунного ответа сопровождается гибелью клеток, локальным повышением концентрации цитокинов, высвобождением других молекул, связанных со стрессом. Это в итоге приводит к активации следующей фазы врожденного иммунного ответа, связанной с ДК, Мф, НК, нейтрофилами, белками системы комплемента [32].

Активация белков системы комплемента осуществляется тремя известными путями, однако должна быть исключена спонтанная активация этой системы. Это

обеспечивается миллисекундными периодами полураспада образующихся субкомпонентов комплемента, белками, ингибирующими комплемент, которые присутствуют в сыворотке крови и на поверхности многих клеток (CR1 — рецептор 1 компонента комплемента), белок, ускоряющий распад (DAF, или CD55), протектин (CD59), кофакторный мембранный белок (CD46). Эти белки ограничивают развитие альтернативного пути активации комплемента в результате связывания с субкомпонентами комплемента C3b, C4b и препятствия их адгезии на клетки макроорганизма. Геномы многих вирусов кодируют гомологи этих белков, которые препятствуют бактерицидным эффектам комплемента. Так, иммунотропные вирусы включают CD46, CD55 и CD59 в свои оболочки, обеспечивая эффективную защиту против комплемент-опосредованного лизиса. Гликопротеин С альфа-герпесвирусов связывает компонент C3b, а несколько поксвирусных белков секвестрируют C3b и C4. Оспенный белок ингибитор ферментов комплемента (smallpox inhibitor of complement enzymes — SPICE) инактивирует субкомпоненты C3b и C4b и является основным фактором высокой смертности, вызванной вирусом оспы. Матричный белок (M1) вируса гриппа А блокирует Clq и препятствует активации комплемента по классическому пути. Вирусы Эпштейна — Барр проникают в В-лимфоциты, взаимодействуя с CD21 (рецептор комплемента CR2), что активирует путь NF- κ B, обеспечивает размножение вируса в покоящихся В-клетках, которые иначе не могли бы поддерживать вирусную транскрипцию [33–35].

НК при контакте с инфицированной клеткой-мишенью секретуют IFN- γ и TNF- α , способствуя тем самым развитию локального воспалительного ответа и активации Т- и В-лимфоцитов. В то же время имеет место секреция в больших количествах IL-4 и IL-13, которые стимулируют выработку антител и индуцируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Буквально в течение нескольких дней количество НК-клеток значительно увеличивается и уменьшается по мере развития адаптивного иммунного ответа. Особенно важны НК-клетки для контроля инфекций, вызванных герпесвирусами. Пациенты с дефицитом НК-клеток страдают

Таблица 2. Некоторые хемокиновые рецепторы и их лиганды
Table 2. Some chemokine receptors and their ligands

Рецептор	Старое название хемокинов	Новое название хемокинов
CCR1	MIP1 α , RANTES	CCL3
CCR2	MCP1	CCL2
CCR5	RANTES	CCL5
CXCR2	IL-8	CXCL8
CXCR3	IP-10	CXCL10

от тяжелых инфекций, связанных с вирусами ветряной оспы, цитомегаловирусами и вирусами простого герпеса. Уникальность микробицидных эффектов НК заключается в том, что они активируют эти механизмы только в отношении инфицированных вирусом клеток, которые снизили экспрессию молекул ГКГ I класса. Вирусы, снижающие экспрессию клетками молекул ГКГ I класса, тем самым способствуют уходу вирусов от распознавания их антигенных структур Т-лимфоцитами и подавлению запуска механизмов адаптивного иммунного ответа. Эти сложнейшие эффекты НК-лимфоцитов связаны с синтезом двух ингибирующих рецепторов МНС I класса семейства лектинов С-типа или семейства иммуноглобулинов (called killer cell immunoglobulin-like inhibitory receptors — KIRs). Также НК могут распознавать и не атаковать клетки-мишени, несущие антигены HLA-E, сублокус ГКГ I класса, который связывает сигнальные пептиды других молекул ГКГ I класса. Присутствие белка HLA-E, связанного с сигнальным пептидом, информирует НК-клетку о том, что синтез молекул ГКГ I класса является нормальным. Подтверждающим открытием стало то, что цитомегаловирус индуцировал синтез молекул HLA-E, тем самым избегая потенциального распознавания и лизиса НК инфицированных клеток [36–38].

Многие вирусные геномы кодируют белки, которые или блокируют, или препятствуют распознаванию и уничтожению инфицированных клеток НК. Известно по крайней мере пять различных вариантов модуляции. Это ингибирование НК вирусным белком (UL18 цитомегаловируса) с гомологией молекул ГКГ I класса. Белки US2, US3, US6 и US11 цитомегаловируса, Nef-вируса иммунодефицита человека 1-го типа, К3- и К5-вирусов герпеса обеспечивают ингибирование экспрессии или локализацию на поверхности клетки молекул ГКГ I класса, приводящие к увеличению экспрессии молекул HLA-E (или HLA-C) на поверхности клетки-мишени. Секретция кодируемых вирусом цитокин-связывающих белков ведет к блокаде секреции провоспалительных цитокинов НК. Также вирусные белки (UL16) могут уменьшать количество адгезионных лигандов на поверхности инфицированной клетки, что в итоге не допускает активацию НК. Белок p13 вируса экстремелии (вирус оспы мышей), подобно IL-10 нейтрализует эффекты провоспалительных цитокинов, секретируемых НК. Это также способствует инфицированию самих НК вирусами иммунодефицита человека, вирусами семейства *Herpesviridae*, вирусами гепатита С, что приводит к нарушению эффекторных функций НК или их гибели [39].

Кодирующие последовательности для модуляторов НК были идентифицированы в геномах вирусов нескольких семейств, включая *Flaviviridae*, *Papillomaviridae*, *Herpesviridae*, *Retroviridae* и *Poxviridae*. Геномы вирусов могут кодировать несколько модуляторов НК. Так, цитомегаловирус кодирует по меньшей мере 7 таких продуктов. Одним из ярких примеров вирусной интерференции активности НК-клеток является белок оболочки вируса

гепатита С — E2, который связывается с CD81, белком на поверхности НК, и блокирует сигналы активации. В результате НК больше не могут распознавать инфицированные клетки. Важным открытием явилось то, что НК могут приобретать функции клеток памяти, что считалось свойственным только клеткам адаптивного иммунного ответа. Провоспалительные цитокины IL-12 и IL-18 способствуют приобретению НК селезенки функций клеток памяти, в результате чего праймированные НК опосредуют усиленные ответы на IFN- γ . НК-клетки памяти существуют и в печени, где этот пул клеток обеспечивает поддержание иммунного надзора на низком, но постоянном уровне. Поэтому, когда один и тот же антиген активирует праймированные антиген-специфические НК, они накапливаются в очаге воспаления и обеспечивают развитие местных эффекторных реакций. Более того, большинство НК могут приобретать определенные свойства клеток памяти даже без воздействия специфического антигена [40, 41].

Нейтрофилы являются основными клетками, обеспечивающими развитие фагоцитарных реакций при бактериальных инфекциях. Они формируют нейтрофильные ловушки (NET), где развиваются кислородзависимые и кислороднезависимые механизмы фагоцитоза. Но NET, скорее всего, не будут работать при вирусных инфекциях. Поэтому не совсем понятно, почему большое количество нейтрофилов обнаруживается в местах нахождения вирусов. Исследование с вирусом осповакцины показало, что структуры NET обладают противовирусными свойствами. После заражения было обнаружено, что NET в микроциркуляторном русле печени значительно уменьшают количество инфицированных клеток. Так, при использовании дезоксирибонуклеазы в терапии мышей повреждаются NET, а не нейтрофилы, что, естественно, снижает их микробицидные эффекты. В других исследованиях было показано, что NET могут быть эффективны и в отношении других вирусов, включая вирусы иммунодефицита человека 1-го типа и вирусы гриппа [42].

Еще одна субпопуляция врожденных лимфоидных клеток (ILC) играет важную роль в ингибировании вирусных инфекций. ILC не экспрессируют рецепторы, которые характерны для Т- и В-лимфоцитов. ILC в значительной степени являются резидентными клетками тканей, которые участвуют во многих реакциях врожденного иммунитета. Они контролируют функционирование аутомикрофлоры (микроорганизмы-комменсалы), воспалительные процессы слизистых оболочек, вызываемых локально паразитирующими патогенами, тем самым потенцируют развитие реакций адаптивного иммунного ответа и регулируют локальные воспалительные процессы в тканях. ILC1s, ILC2s и ILC3s отражают эффекты CD4⁺ Т-хелперов 1- (Th1), Th2- и Th17-типа. Клетки ILC1s и Th1 реагируют на патогены, использующие внутриклеточный тип паразитирования (вирусы) и опухолевые антигены. ILC2s и Th2 реагируют на крупные внеклеточные микроорганизмы

и аллергены, в то время как клетки ILC3s и Th17 нейтрализуют патогены с внеклеточным типом паразитирования, такими как бактерии и грибы. ILCs действуют на ранней стадии врожденного иммунного ответа, быстро реагируя на сигналы или индукторные цитокины, экспрессируемые тканевыми резидентными клетками, секретируя IFN- γ . В мышинной модели цитомегаловирусной инфекции абляция этих клеток в печени приводила к увеличению вирусной нагрузки при нормальном функционировании механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответов. Понятно, что эти клетки играют очень важную роль в развитии ПВИО, особенно в местах первоначальной инфекции. Однако предстоит еще узнать гораздо больше о физиологических и патофизиологических эффектах этих клеток, по сравнению с тем, что известно на сегодняшний момент [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня мы понимаем, что врожденный иммунный ответ является чрезвычайно сложным. В нем участвуют многочисленные гуморальные и клеточные факторы, которые не только обеспечивают развитие непосредственных противовирусных эффектов, но и обеспечивают связь с механизмами адаптивного иммунного ответа. Поэтому предстоит упорядочить наши знания о ВИО, ввести его в рамки соответствующих схем, что в настоящее время представляется возможным. Видимо, предстоит пересмотреть положение и о том, что Т-, В-лимфоциты, находясь в периферических органах иммунной системы, ждут представления «своего» антигена. В настоящее время это выглядит несколько упрощенным. Тем не менее развитие ПВИО все же можно представить следующим образом. Вирусы, преодолевая первичные барьеры, контактируют

с эффекторными клетками. Вирусные белки, нуклеиновые кислоты связываются с универсальными рецепторами и индуцируют каскады сигнальной трансдукции, приводят к активации транскрипционных регуляторов, управляющие секрецией цитокинов, в первую очередь IFN. В результате секреции других вирусных белков инициируются процессы апоптоза или аутофагии.

Незрелые ДК, Мф, ILC активируются локально секретруемыми цитокинами и нейтрализуют вирусные белки, секретруемые инфицированными клетками. Буквально сразу незрелые ДК секретируют огромное количество IFN и других цитокинов. Однако секретруемые вирусные анти-IFN-белки или антиапоптотические генные продукты способствуют высвобождению вирусных частиц из инфицированных клеток. Затем клетки-киллеры распознают экспрессированные на поверхности инфицированных клеток вирусные антигены или же, наоборот, низкая плотность экспрессии белков ГКГ I класса инактивирует NK. IFN, секретруемые инфицированными клетками, стимулируют NK-клетки к развитию цитотоксических эффектов и секреции новых порций IFN- γ . Система комплемента, как оказалось, также может повреждать оболочки вирусов и инфицированных клеток. Во многих случаях механизмы врожденного иммунного ответа способствуют элиминации вирусных частиц до развития механизмов адаптивного иммунитета.

Таким образом, механизмы врожденного иммунного ответа являются быстрыми, разнообразными, скоординированными и комплексными в ответ на вирусную инфекцию. Однако независимо от того, насколько эффективным может быть развитие механизмов врожденного иммунитета в обнаружении и нейтрализации вирусов, их геномы кодируют генные продукты, способствующие дисфункциям ВИО и развитию инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature*. 2007. Vol. 449, No. 7164. P. 819–826. DOI: 10.1038/nature06246
2. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // *Int Rev Immunol*. 2011. Vol. 30, No. 1. P. 16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
3. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIFI16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
4. Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's Medical Virology. 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 454 p.
5. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses // *Cell Host Microbe*. 2017. Vol. 22, No. 2. P. 176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2014.05.004
6. Gitlin L., Barchet W., Gilfillan S., et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103, No. 22. P. 8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
7. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during

- infection with influenza A virus // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20, No. 8. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
- 8.** Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity in with influenza A virus // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI:10.1038/s41590-019-0408-z
- 9.** Grove J., Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry // *J Cell Biol.* 2011. Vol. 195, No. 7. P. 1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
- 10.** Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
- 11.** Katze M.G., Korth M.J., Law G.L., Nathanson N. *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology.* 2016. Academic Press, San Diego, CA. 422 p.
- 12.** Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
- 13.** Shroff A., Nazarko T.Y. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 8. P. 2022. DOI: 10.3390/cells10082022
- 14.** Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., et al. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol.* 2014. Vol. 14, No. 8. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
- 15.** Finlay B.B., McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens // *Cells.* 2006. Vol. 124, No. 4. P. 767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
- 16.** Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses influenza a virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
- 17.** Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-virus interplay: from cell biology to human disease // *Front Cell Dev Biol.* 2018. Vol. 6. P. 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
- 18.** Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // *J Virol.* 2007. Vol. 81, No. 23. P. 12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
- 19.** Cullen B.R., Cherry S., Oever B.R. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? // *Cell Host Microbe.* 2013. Vol. 14, No. 4. P. 374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
- 20.** van Gent M., Braem S.G., de Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10, No. 2. P. e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
- 21.** Mok Y.K., Swaminathan K., Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design // *Int J Biol Macromol.* 2019. Vol. 126. P. 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
- 22.** Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // *Nature.* 2017. Vol. 550, No. 7674. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
- 23.** Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J.* 2019. Vol. 38, No. 8. P. e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
- 24.** Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J.* 2019. Vol. 38, No. 8. P. e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
- 25.** Chahal J.S., Qi J., Flint S.J. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8, No. 8. P. e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
- 26.** Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea I.M. Interactions of the antiviral factor IFI16 mediate immune signaling and herpes simplex virus-1 immunosuppression // *Mol Cell Proteomics* 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
- 27.** Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., Nogusa S. DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
- 28.** Sun L., Wu J., Du F., et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway // *Science.* 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
- 29.** Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Nat Rev Immunol.* 2007. Vol. 7, No. 3. P. 179–190. DOI: 10.1038/nri2038
- 30.** Nash A., Dalziel R., Fitzgerald J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease.* 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA. 348 p.
- 31.** Gay N.J., Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands // *Annu Rev Biochem.* 2007. Vol. 76. P. 141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
- 32.** Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // *Immunity.* 2019. Vol. 50, No. 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
- 33.** Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-like receptors: general molecular and structural biology // *J Immunol Res.* 2021. Vol. 2021. P. 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
- 34.** Bowie A. TRIM-ing down Tolls // *Nat Immunol.* 2008. Vol. 9, No. 4. P. 348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
- 35.** Van Gent M., Ingram J.P., Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with Toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10, No. 2. P. e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
- 36.** Wu J., Sun L., Chen X., et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA // *Science.* 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 826–830. DOI: 10.1126/science.1229963
- 37.** Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy // *Rev Med Virol.* 2009. Vol. 19, No. 6. P. 359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
- 38.** Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5 α antiviral protein // *Science.* 2007. Vol. 316, No. 5832. P. 1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579

39. Towers G.J. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A // *Retrovirology*. 2007. Vol. 4. P. 40. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
40. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe*. 2016. No. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
41. Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B., et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells // *Science*. 2007. Vol. 315, No. 5817. P. 1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
42. Li G. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis // *Enzyme Microb Technol*. 2017. Vol. 106. P. 97–105. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
43. Hadjidj R., Badis A., Mechri S., et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A // *Int J Biol Macromol*. 2018. Vol. 114. P. 1033–1048. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
44. Sun L., Wu J., Du F., et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 786–791. DOI: 10.1126/science.1232458

REFERENCES

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449(7164):819–826. DOI: 10.1038/nature06246
2. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
3. Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIFI16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
4. Burrell C, Howard C, Murphy F. Fenner and White's Medical Virology. 5th ed. Academic Press, San Diego, CA. 2016. 454 p.
5. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(2):176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
6. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(22):8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
7. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20(8):1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
8. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Infrferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity ion with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
9. Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol*. 2011;195(7):1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
10. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
11. Katze MG, Korth MJ, Law GL, Nathanson N. Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology. Academic Press, San Diego, CA. 2016. 422 p.
12. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
13. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular interplay between human coronaviruses and autophagy. *Cells*. 2021;10(8):2022. DOI: 10.3390/cells10082022
14. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, et al. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(8):521–528. DOI: 10.1038/nri3719
15. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cells*. 2006;124(4):767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
16. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI senses influenza a virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
17. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-virus interplay: from cell biology to human disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
18. Silverman RH. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J Virol*. 2007;81(23):12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
19. Cullen BR, Cherry S, Oever BR. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? *Cell Host Microbe*. 2013;14(4):374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
20. van Gent M, Braem SG, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
21. Mok Y-K, Swaminathan K, Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
22. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature*. 2017;550(7674):124–127. DOI: 10.1038/nature24039

23. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;3(8):e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
24. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8):100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
25. Chahal JS, Qi J, Flint SJ. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
26. Diner BA, Lum KK, Javitt A, Cristea IM. Interactions of the antiviral factor IFI16 mediate immune signaling and herpes simplex virus-1 immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
27. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, Nogusa S. DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
28. Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*. 2013;339(6121):786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
29. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(3):179–190. DOI: 10.1038/nri2038
30. Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease. 6th ed. Academic Press, San Diego, CA. 2015. 348 p.
31. Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
32. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*. 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
33. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like receptors: general molecular and structural biology. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
34. Bowie A. TRIM-ing down Tolls. *Nat Immunol*. 2008;9(4):348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
35. Van Gent M, Ingram JP, Jong A, et al. Epstein–Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with Toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
36. Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*. 2013;339(6121):826–830. DOI: 10.1126/science.1229963
37. Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy. *Rev Med Virol*. 2009;19(6):359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
38. Kaiser SM, Malik HS, Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein. *Science*. 2007;316(5832):1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
39. Towers GJ. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology*. 2007;4:40. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
40. Ma Z, Damanian B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
41. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science*. 2007;315(5817):1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
42. Li G. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis. *Enzyme Microb. Technol*. 2017;106:97–105. DOI 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
43. Hadjidj R, Badis A, Mechri S, et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A. *Int J Biol Macromol*. 2018;114:1033–1048. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
44. Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*. 2013;339(6121):786–791. DOI: 10.1126/science.1232458

ОБ АВТОРАХ

*Александр Витальевич Москалев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор; SCOPUS: 6602391269; Reseacher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

AUTHORS INFO

*Alexander V. Moskalev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor; SCOPUS: 6602391269; Reseacher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206