

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109497>

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АДАПТИВНОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, А.В. Апчел², В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены как хорошо известные основные клеточные и гуморальные факторы адаптивного противовирусного иммунного ответа, играющие важную роль в эффективности иммунологических реакций по ингибированию вирусных инфекций, так и новые факторы, с которыми связана эффективность функционирования клеточных и гуморальных механизмов специфического иммунного ответа. Это, прежде всего, наличие в макроорганизме «наивных» Т-лимфоцитов, запрограммированных на распознавание конкретного вирусного антигена. Кроме того, этому способствует многообразие рецепторных специфичностей Т-лимфоцитов, которых более 20 млн. Считается, что разнообразие рецепторных структур связано с функционированием генов, активирующих рекомбиназу. Развитие противовирусных клеточноопосредованных механизмов зависит от интерлейкина 12, интерферона- γ и транскрипционного активатора T-bet. Нарушение соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типов может приводить к инфицированию клеток-памяти. Т-хелперы 17-го типа играют центральную роль в контроле иммунного ответа на вирусную инфекцию. Баланс между активированными цитотоксическими CD-8⁺/Т-хелперами/Т-регуляторными лимфоцитами определяет риск иммунопатологии. Избыток эффекторных клеток приводит к иммуноопосредованному повреждению, недостаток — к хронизации вирусной инфекции. Одним из контролирующих механизмов, обеспечивающих минимальное повреждение клеток и тканей, является сборка цитоплазматического белкового комплекса в антигенпрезентирующих клетках — инфламасом. Интенсивность воспалительных процессов зависит и от того, является ли вирус цитопатическим. Эффективность гуморального иммунного ответа связана и с тем, что одна плазматическая клетка может секретировать более 2 тыс. молекул антител в секунду. Одним из мощных свойств адаптивного противовирусного иммунного ответа является развитие иммунологической памяти различными типами Т-клеток памяти. К настоящему моменту идентифицировано по крайней мере три субпопуляции Т-клеток памяти с различными требованиями к активации. Выяснение того, как каждый из этих типов Т-лимфоцитов памяти способствует долговременной противовирусной защите макроорганизма является актуальнейшей задачей.

Ключевые слова: клеточные и гуморальные факторы; адаптивный иммунный ответ; специфический иммунный ответ; белки; вирусы; иммунная система; интерфероны; клетки памяти; лимфоциты; цитокины

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Особенности развития адаптивного противовирусного иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 4. С. 789–800. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109497>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109497>

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF AN ADAPTIVE ANTIVIRAL IMMUNE RESPONSE

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, A.V. Apchel², V.N. Tsygan¹

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

² North-Western Medical Training Center for Postgraduate Education, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. Both well-known basic cellular and humoral factors of the adaptive antiviral immune response, which play an important role in the effectiveness of immunological reactions to inhibit viral infections, and new factors with which the efficiency of the functioning of cellular and humoral mechanisms of a specific immune response is associated are considered. This is, first of all, the presence of “naive” T-lymphocytes in the macroorganism, programmed to recognize a specific viral antigen. In addition, this is facilitated by various receptor specificities of T-lymphocytes, of which there are more than 20 million. The diversity of receptor structures was believed to be associated with the functioning of genes that activate recombinase. The development of antiviral cell-mediated mechanisms depends on interleukins 12, interferon- γ , and the transcriptional activator T-bet. An imbalance in the ratio of T-helper cell types 1 and 2 can lead to memory cell damage. Th-17 plays a central role in controlling the immune response to viral infection. The balance between activated cytotoxic CD-8+/T-helper cells and T-regulatory lymphocytes determines the risk of immunopathology. An excess of effector cells leads to immune-mediated damage, a lack of chronicity of a viral infection. One of the controlling mechanisms that ensure minimal damage to cells and tissues is the assembly of a cytoplasmic protein complex in antigen-presenting cells–inflammasomes. The intensity of inflammatory processes depends on whether the virus is cytopathic. The effectiveness of the humoral immune response is also attributed to the fact that one plasma cell can secrete more than 2,000 antibody molecules per second. One of the powerful properties of the adaptive antiviral immune response is the development of immunological memory by different types of memory T cells. To date, at least three subpopulations of memory T cells with different activation requirements have been identified. Thus, determining how each of these types of memory T-lymphocytes contributes to the long-term antiviral protection of the macroorganism is an urgent task.

Keywords: cellular and humoral factors; adaptive immune response; specific immune response; cytokines; immune system; interferons; lymphocytes; memory cells; proteins; viruses.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel AV, Tsygan VN. Features of the development of an adaptive antiviral immune response. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(4):789–800. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109497>

Received: 26.07.2022

Accepted: 05.10.2022

Published: 25.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

В развитии адаптивного противовирусного иммунного ответа (АПИО) принимает участие множество клеточных и гуморальных факторов, внутренних белков, сигнальных путей. Эффективность иммунного ответа (ИО) зависит от клеточных популяций иммунокомпетентных клеток (ИКК), их поверхностных маркеров-рецепторов, секретируемых цитокинов, регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD8^-CD25^+FOXP3^+$ — Т-reg). Необходимо понимать, что ИО динамичен, зависит от межклеточных взаимодействий, трансформации клеток из одного функционального состояния в другое как в течение развития ИО, так и в течение всей жизни. Необходимо учитывать и то, что разнообразные, мощные, перекрывающие функции АПИО эволюционировали для того, чтобы уменьшить или избежать развития патофизиологических реакций. АПИО развивается в течение нескольких дней и выполняет высокоспецифичные функции по нейтрализации и элиминированию вирусных частиц из макроорганизма, различая при этом не только инфицированные и не инфицированные клетки, но даже один тип и подтип вируса от другого. Причем эти различия могут состоять только в одной аминокислоте. Понимание того, как достигается такая высокая точность, является одним из важнейших достижений молекулярной биологии и иммунологии.

Цель исследования — обобщить новые литературные данные о клеточных и гуморальных факторах, обеспечивающих развитие адаптивного противовирусного иммунного ответа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сроки развития вирусной инфекции, ее исход во многом зависят от вирулентности возбудителя и состояния иммунного гомеостаза макроорганизма. Отдельно стоят те вирусные инфекции, которые приводят к развитию выраженного аутоиммунного компонента. В иммунопатогенезе инфекции необходимо учитывать скорость размножения вируса, распространение его в организме и состояние факторов врожденного иммунитета, которые ограничивают эти эффекты до начала массивной клональной пролиферации антиген-специфических Т- и В-лимфоцитов. Появление за относительно короткий промежуток времени из небольшого количества не активированных («наивных») лимфоцитов массивного клона активированных, продуцирующих цитокины эффекторных клеток является уникальным процессом клеточной

биологии. Так, например, $CD8^+$ Т-клетки, специфичные для вируса лимфоцитарного хориоменингита, делятся до 20 раз после заражения хозяина, что приводит к увеличению их общего числа в 50 тыс. раз всего за несколько дней. Такому быстрому увеличению способствует анатомическое расположение периферических лимфатических узлов в наиболее важных областях проникновения вирусов, где происходит представление вирусных антигенов антигенпрезентирующими дендритными клетками (ДК) «наивным» Т-лимфоцитам. Следствием этого является ускорение активации и амплификации антиген-специфических Т- и В-лимфоцитов [1, 2].

Удивительным является и то, что в макроорганизме циркулируют «наивные» Т-лимфоциты, запрограммированные на распознавание конкретного вирусного антигена. Причем многие «наивные» Т-лимфоциты могут никогда не встретиться со «своим» антигеном и, следовательно, не будут активированы, а их количество не будет увеличено. Многообразие рецепторов Т- и В-лимфоцитов способствует распознаванию уникальных особенностей вирусных эпитопов. Разнообразием рецепторов объясняется способность Т- и В-лимфоцитов реагировать и идентифицировать практически любой вирусный агент. Установлено, что существует более 20 млн различных специфичностей Т-лимфоцитов. Рецепторы Т- и В-лимфоцитов кодируются генами, которых у людей около 25 тыс., поэтому невозможно, чтобы каждый из миллионов рецепторов Т- и В-лимфоцитов кодировался дискретным геном. Скорее всего, здесь имеют место случайные, соматические перестройки ограниченного числа сегментов рецепторов лимфоцитов. Тем самым образуются лимфоциты с уникальными рецепторами, проходящие строгий отбор перед миграцией в периферическую кровь. Следствием этого стохастического процесса является то, что ресурс Т- и В-клеток каждого человека индивидуален, причем даже среди близкородственных людей. Многообразием рецепторного ассортимента объясняется, почему абсолютно здоровые люди по-разному реагируют на встречу с одним и тем же вирусным патогеном [3, 4].

Еще одним важным свойством Т- и В-лимфоцитов является образование клеток памяти, обладающих способностью быстро реагировать активацией и пролиферацией на повторную встречу с антигеном. Следовательно, повторные инфекции, вызванные одним и тем же вирусом, могут быть надежно купированы практически сразу после их развития. Причем зависимость в этом случае от механизмов врожденного иммунитета является минимальной [5].

Развитие противовирусного иммунного ответа (ПВИО) сопровождается многими повреждающими эффектами, связанными с образованием большого количества клеток с эффекторными функциями, провоспалительных цитокинов и других молекул, вызывающих гибель клеток и некроз тканей. Эти процессы, связанные с активированными лимфоцитами, приводят их к гибели через относительно

короткий период после активации. Поэтому необходимость снижения интенсивности ПВИО после отключения противовирусного каскада не менее важна, чем его активация [6].

Связывание вирусного антигена с В-клеточным рецептором (ВКР) незрелого В-лимфоцита инициирует каскад сигналов трансдукции, приводящий к синтезу новых генных продуктов, быстрому делению клеток и образованию плазматических клеток, живущих всего несколько дней. Одна плазматическая клетка может секретировать более 2 тыс. молекул антител в секунду. У Т-лимфоцитов различают 2 типа Т-клеточных рецепторов, сформированных α -, β - и γ -, δ -цепями. На сегодняшний день известно более 370 кластеров дифференциации (cluster of differentiation — CD), маркеры, которых используются для идентификации лимфоцитов и стадии их дифференцировки [7].

CD8⁺-цитотоксические Т-лимфоциты распознают вирусные антигены, представленные им в сайте молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС) I класса. Эти молекулы могут экспрессировать практически все клетки, за исключением клеток трофобласта и эритроцитов. Активированные CD8⁺-лимфоциты имеют решающее значение в элиминации инфицированных вирусом клеток. Кроме того, они являются основными клетками, секретирующими интерферон γ (IFN- γ) и фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor alpha — TNF- α), индуцирующих противовирусные эффекты [8].

«Наивные» CD4⁺-лимфоциты после взаимодействия с МНС II класса, экспрессированными В-лимфоцитами, ДК или другими антигенпрезентирующими клетками могут дифференцироваться в один из 4 типов Т-лимфоцитов-хелперов (Th). Все 4 субпопуляции CD4⁺ Т-клеток синтезируют цитокины и факторы роста, которые либо стимулируют, либо подавляют активность В- и цитотоксических Т-лимфоцитов. Интерлейкин (IL) 12, IFN- γ обеспечивают дифференцировку незрелых Т-лимфоцитов в Th-1 типа, которые повышают активность макрофагов (Мф) в очаге инфекции. Секретция IL-12, IFN- γ , дифференцировка Т-лимфоцитов в Th-1 типа находится под контролем транскрипционного активатора T-bet. Th-1 типа секретируют IL-2 и IFN- γ и тем самым способствуют созреванию и опосредованному лизису инфицированных клеток-мишеней цитотоксическими CD8-лимфоцитами. Наоборот, IL-4, вероятно, секретируемый Т-киллерами (NKT) под контролем транскрипционного фактора GATA-3, способствует дифференцировке незрелых Т-лимфоцитов в Th-2 типа с последующей активацией незрелых В-лимфоцитов и покоящихся Мф. Th-2 типа способствуют снижению интенсивности воспалительной реакции за счет секреции IL-4, 5, 6, 13. Th-2 типа преимущественно более активны в отношении патогенов, использующих внеклеточный тип паразитирования. В целом ответы по Th-1 и Th-2 пути сосуществуют в тщательно сбалансированном балансе: преимущественное развитие

одного приводит к снижению другого пути. Предполагают, что дифференцировка Т-лимфоцитов в определенный подтип клеток-помощников зависит от ткани, где происходит развитие иммунного воспаления и профили цитокинов. Однако как конкретный патоген вызывает синтез определенных цитокинов и обеспечивает дифференцировку «наивных» Т-лимфоцитов в сторону Th-1 или Th-2, по-прежнему остается неизвестным. Высказывается предположение, что это может быть связано с распознаванием толл-подобными рецепторами (toll-like receptor — TLR) ДК последовательностей CpG. Вследствие этого активируется ядерный фактор транскрипции каппа-легкой цепи активированных В-клеток и транскрибируются гены цитокинов Th-1. Вирусные белки модулируют соотношение Th-1 и Th-2 типов. Так, инфицирование В-лимфоцитов вирусами Эпштейна — Барр приводит к синтезу вирусным геномом белков, гомологичных IL-10, подавляющих иммунный ответ по Th-1 пути и способствующих накоплению вирусов в клетках. Инфицированные В-лимфоциты дифференцируются в В-клетки памяти, которые становятся носителями вируса. Вирус кори, инфицирующий антигенпрезентирующие Мф, снижает продукцию IL-12, что в итоге также изменяет баланс Th-1 и Th-2 в сторону Th-2 за счет повышенной продукции IL-10. Изменение баланса цитокинов может привести к серьезным последствиям. Так, вакцинация мышей ослабленным штаммом вируса оспы мышей приводила к гибели особей с повышенными уровнями IL-4. Однако это лишь частичное наблюдение, которое не дает полной картины дифференцировки «наивных» Т-хелперов. Хотя это имеет большое значение в терапии вирусных инфекций [9–13].

В 2005 г. был выявлен еще один класс хелперных клеток — Th-17, играющий центральную роль в контроле иммунного ответа на вирусную инфекцию. Эти клетки в большом количестве находятся в коже, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), воздухоносных путей и других участках, через которые антиген поступает в макроорганизм. После представления ДК антигенов Th-17 секретируют трансформирующий ростовой фактор β , IL-17, IL-21. Стимулированные Th-17 экспрессируют рецептор для IL-23. Связывание IL-23 приводит к массивной пролиферации этой клеточной популяции. Активированные Th-17 индуцируют сильную воспалительную реакцию, секретируют дефензины и рекрутируют нейтрофилы в очаг воспаления. Скорее всего, Th-17 наиболее важны в борьбе с бактериальными инфекциями. Индивидуумы с дисфункциями Th-17, сниженным их количеством восприимчивы к оппортунистическим инфекциям. Одновременно Th-17 являются мощными иммунными индукторами, могут усугублять аутоиммунные заболевания и способствуют хроническому воспалению, включая такие заболевания, как псориаз, болезнь Крона, рассеянный склероз и ревматоидный артрит. Их роль в борьбе с вирусными инфекциями менее понятна и, скорее всего,

является косвенной. Например, Th-17 в слизистой оболочке кишечника могут быть инфицированы вирусом иммунодефицита человека 1-го типа. Это приводит к супрессии Th-17, их гибели, транслокации кишечных бактерий из просвета кишечника, к участкам хронической иммунной активации и прогрессированию заболевания [14–16].

О существовании T-reg известно достаточно давно, но изучение их роли в развитии ПВИО началось относительно недавно. Они являются ключевыми клетками как на начальных, так и на терминальных стадиях развития ИО. Их основная функция заключается в прекращении ИО и возвращении иммунной системы (ИС) в состояние покоя. Это ограничение агрессивного противовирусного иммунного ответа необходимо для минимизации иммунопатологических процессов. Баланс между активированными CD-8⁺/Th/T-reg-лимфоцитами определяет риск иммунопатологии. Избыток эффекторных клеток приводит к иммунопосредованному повреждению, недостаток — к хронизации вирусной инфекции [17].

Задача механизмов АПИО, так же как и механизмов врожденного иммунитета, — выявлять инфицированные клетки. Но этот процесс значимо отличается. Высокоспецифичное распознавание вирусных эпитопов опосредовано мембранно-связанными антителами на В-лимфоцитах и Т-клеточными рецепторами (ТКР). Оба типа рецепторов связывают чужеродные антигены, но осуществляют это по-разному. ВКР связывает дискретные эпитопы интактных белков, а ТКР — короткие линейные пептиды протеолитически разрушенных белков в сайте молекул МНС I класса. Эти события инициируют развитие адаптивного ИО. Разнообразие Т- и В-клеточных рецепторов генерируется в процессе дифференцировки предшественников Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге в «наивные» зрелые клетки. По завершении дифференцировки каждый трансмембранный рецептор клеточной поверхности обладает постоянной (С) областью, преобразующей критические сигналы после взаимодействия антигена с варибельной (V) областью. Разнообразие этих рецепторов позволяет лимфоциту распознавать огромное количество потенциальных эпитопов. Этот процесс выявлен и у простых форм жизни. Так, мыши и миноги индуцируют аналогичный синтез антител. Личинки миног, обработанные инактивированным вирусом гриппа, секретировали белки аналогичные антителам, которые связывали экспонированные гемагглютинины. Эти антитела были близки к антителам мышей, связывающих гемагглютинины вирусов гриппа. Поэтому рецепторы миног, называемые варибельным лимфоцитарным рецептором В, считаются свидетельством конвергентной эволюции генов, кодирующих структурно различные белки с сопоставимыми функциями [18–20].

В настоящее время известны механизмы, генерирующие многообразие рецепторного развития Т- и В-лимфоцитов. Генетический локус изменяющегося домена Т- и В-клеточных рецепторов содержит

3 основные белок-кодирующие области: варибельную (V), разнообразную (D), соединяющую (J). Каждая область содержит большое количество небольших смежных аллелей — сегментов. Перестройки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) происходят именно в этой области генома по мере дифференцировки Т- и В-клеток. Так, во время экспрессии гена, кодирующего тяжелую цепь рецептора В-лимфоцитов, случайным образом выбирается сегмент в каждой из V, D и J областей. Выбранные аллели для конкретного лимфоцита соединяются с рекомбинантной ДНК. По своей природе рекомбинация ДНК не является идеальной, поэтому дополнительные нуклеотиды могут быть добавлены или вырезаны из конкретного соединения. Данный процесс протекает независимо как для тяжелых, так и для легких цепей. Поэтому соединение уникальных тяжелой и легкой цепей также способствует разнообразию рецепторов. Установлено, что это разнообразие образуется из ограниченного числа модулей, а общее число специфических антител у человека составляет 10¹¹ [21].

В этом процессе участвует также большое количество ферментов, опосредующих расщепление ДНК, нуклеотидных вставок и лигирование, включая гены, активирующие рекомбиназу (recombinase-activating genes — RAG). При изучении иммунопатогенеза вирусных инфекций установлено, что мыши, лишенные этих генов, не способны катализировать реакции рекомбинации, необходимые для формирования генов рецепторов Т- и В-лимфоцитов. В результате нарушаются стадии дифференцировки лимфоцитов и не образуются зрелые «наивные» лимфоциты. Мыши с дефицитом RAG чувствительны ко многим вирусным инфекциям, несмотря на наличие и функционирование высокоэффективных иммунологических механизмов врожденного иммунитета. В процессе рекомбинации могут образовываться дефектные Т- и В-клетки-предшественники. Они секретируют дефектные белки, которые не являются высокоспецифичными рецепторами, но могут связываться с эпитопами клеток и тканей макроорганизма и индуцировать развитие аутоиммунных реакций. Процессы позитивной и негативной селекции отбирают только те лимфоциты, которые не способны распознавать антигены хозяина. Поэтому тимус покидают и мигрируют в периферические органы ИС не более 1–2% лимфоцитов, прошедших селекцию [22, 23].

К сожалению, пока остается много неясного в механизмах инициирования адаптивных иммунных реакций. Неясно также, как начинается развитие передачи сигналов от антигенпрезентирующей клетки (АПК). Известно, что итогом механизмов врожденного иммунитета является фагоцитоз, приводящий к элиминированию остатков микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности, клеток, питательных элементов. Этот процесс инициируется через универсальные рецепторы (TLR, RIG, CD14, MMR и др.). Стимуляция незрелых ДК запускает многие сигнальные активирующие молекулы и пути, в том числе

NF- κ B, что приводит к активации актин-миозиновой системы, необходимой для цитоскелетных изменений, индуцирующих фагоцитарные реакции. В итоге деградация вирусных белков и их последующее представление ИКК является, по сути, критической связкой между врожденным и адаптивным механизмами иммунитета [24, 25].

Фагоцитоз ДК сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов в очаге инфекции. Эта инициация АПИО проходит под строгим контролем регуляторных белков, так как чрезмерно интенсивный ИО может привести к каскаду цитопатических эффектов. Одним из контролируемых механизмов является сборка цитоплазматического белкового комплекса в антигенпрезентирующих клетках — инфламмасом. Наиболее характерной инфламмасомой является нуклеотид-связывающий домен богатый лейцином повтор и пирин — домен, содержащий рецептор 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat (NLR) and pyrin domain containing receptor 3 — NLRP3) и белок NLRP3 (Nacht, Lrr и PYD-домен-содержащий белок 3), адаптер апоптоз-ассоциированный пятнышкоподобный белок и прокаспазу-1. Образование и последующая секреция IL-1 β требует двух различных сигналов. Первый приводит к синтезу про-IL-1 β после взаимодействия с TLR и синтезу белка инфламмасом — NLRP3. Вторым сигналом является следствием реакции на повреждение клеток и образование активных форм кислорода (АФК), приводящим к лизосомальному повреждению и оттоку калия. Вторым сигналом способствует сборке инфламмасы NLRP3 и приводит к активации каспазы-1 и секреции IL-1 β . Участие TLR приводит к каскаду сигнальной трансдукции и активации NF- κ B, а затем к синтезу молекул цитокинов-предшественников про-IL-1 β и IL-18 (сигнал 1). Выработка этих молекул способствует рекрутированию ИКК к месту инфекции [26–28].

Быстрая локальная секреция провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и др.) активированными АПК способствует развитию локального воспаления. Развитие воспалительных процессов связано с вирусными белками, модулирующими функции TNF- α . Так, капсидный белок вируса гепатита С обладает супрессирующими эффектами. Многие ДНК-вирусы, кодирующие гомологи клеточных FLICE-подобных ингибирующих белков (cellular FLICE-like inhibitory protein — cFLIP), ингибируют апоптоз инфицированных клеток, тем самым способствуют репродукции вирусов. Однако даже когда вирусные белки блокируют каспазозависимый путь гибели клеток, клетки все еще сами могут вызывать собственную гибель через независимый от каспаз запрограммированный некроптоз. Клетки, которые мигрируют в очаг воспаления, преимущественно являются клетками моноцитаро-фагоцитарной системы. В очаг воспаления они привлекаются хемокинами, синтезированными инфицированными вирусами клетками и индукцией адгезионными молекулами. Характер и степень воспалительной реакции также зависят от типа инфицированной ткани и от того, обладает

ли вирус цитопатическими эффектами. Цитопатические вирусы не вызывают мощных воспалительных процессов, что преимущественно связано с низким количеством образующихся молекул повреждения. Кроме того, слабо васкуляризированные ткани менее доступны для медиаторов воспаления, поэтому результат клеточной кинетики, степень и конечный результат вирусных инфекций заметно отличаются низкой интенсивностью воспалительных реакций [29–30].

Классическая индукция развития адаптивного ПВИО начинается с миграции АПК ДК из места инфекции в периферические лимфоидные органы. Развитие ИО в лимфоидных тканях, ассоциированных со слизистыми оболочками верхних дыхательных путей, ЖКТ и кишечника имеет свои особенности. Эти ткани содержат уникальные клеточные популяции со специализированными функциями — интраэпителиальные лимфоциты. Они экспрессируют маркеры зрелых Т-лимфоцитов, могут непосредственно атаковать инфицированные вирусом клетки и представляют собой эффективную первую линию защиты. Другой специализированной популяцией являются мембранные эпителиальные клетки (microfold or membranous epithelial cell — М-клетки). М-клетки способствуют мембранной инвагинации с образованием карманов, в которых находятся незрелые ДК, В-лимфоциты, CD4⁺ Т-лимфоциты, Мф. Здесь В-лимфоциты секретируют sIgA, которые накапливаются в местах адгезии. Вирусы, продукты их жизнедеятельности, проходя через М-клетки, попадают в лимфоидную ткань, где поглощаются фагоцитами. Вирусные частицы в первичном месте инфекции могут подавлять реакции лимфоидных клеток, вызывая нарушение их регуляции и лизис. Результаты этих взаимодействий определяют исход вирусных инфекций, характерный для конкретного вируса. М-клетки вовлекаются в распространение различных вирусов, кроме того, они могут быть участками, где формируются латентные инфекции, в частности вызванные вирусами семейства *Herpesviridae*. Некоторые иммунотропные вирусы используют ДК, что бы попасть в периферические лимфоидные органы. Для этого они используют специфический поверхностный белок межклеточной адгезии-3, захватывающий антиген ДК. В периферическом лимфатическом узле вирусы встречаются с неактивированными Т-лимфоцитами и клетками-мишенями [31, 32].

В представлении антигенов профессиональными АПК (ДК, Мф) особых нюансов не выявлено, но только они способны активировать «наивные» Т-лимфоциты. Эти клетки представляют антигены в сайте молекул МНС Т-лимфоцитам. Межклеточный контакт обусловлен индукцией двух сигналов. Первый — пептидный комплекс МНС II класса — взаимодействует с Т-клеточным рецептором, второй — костимулирующие молекулы CD80, CD86 ДК взаимодействуют с конститутивно экспрессируемой молекулой CD28 «наивного» Т-лимфоцита. Такой механизм гарантирует, что «наивные» Т-лимфоциты не будут

активироваться по ошибке. При отсутствии второго сигнала развиваются процессы анергии, или толерантность. В-лимфоциты также могут представлять антиген. В этом случае взаимодействие с Т-лимфоцитами осуществляется взаимодействием CD40 и лиганда к нему — CD40L. Практически все клетки экспрессируют МНС I класса, и с ними взаимодействуют цитотоксические Т-лимфоциты, нейтрализующие эндогенные антигены. CD4⁺ Т-лимфоциты распознают экзогенные антигены в сайте молекул МНС II класса. Понимание того, как клетки взаимодействуют друг с другом, является большим шагом вперед [33].

Как было сказано выше, цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты распознают эндогенно образующие антигены, представленные в сайте МНС I класса. В результате инфицированные клетки уничтожаются, неинфицированные остаются интактными. Во всех инфицированных и неинфицированных клетках большинство синтезированных вирусных и клеточных белков разрушается в протеасоме. Протеасомы можно сравнить с мини-фабриками клетки по утилизации «мусора». Их разрушение начинается с ковалентного присоединения к ним белка убиквитина и завершается во внутренней камере протеасомы. Деградированные пептидные продукты попадают в эндоплазматический ретикулум (ЭР). Белки, охватывающие мембрану ЭР, являются транспортно-ассоциированными белками (transport-associated proteins — TAPs). Эти молекулы после связывания вирусных антигенов с синтезированными белками МНС I класса обеспечивают их транспортировку на поверхность клетки. Связывание ТКР CD8⁺ Т-лимфоцита с представленным антигеном индуцирует его активацию для цитотоксических эффектов. Представление собственных клеточных белков обычно игнорируется, так как Т-лимфоциты, которые были способны их распознавать, были элиминированы из клеточного «ансамбля» механизмами апоптоза. Количество молекул МНС I класса на поверхности клеток варьируемо, в зависимости от типа клеток. На поверхности лимфоцитов обычно экспрессируется до 5×10^5 молекул на клетку. Напротив, фибробласты, мышечные клетки и нейроны несут гораздо меньше этих молекул. Молекулы МНС I класса присутствуют на клеточных поверхностях конститутивно. Однако внутриклеточная сигнализация, индуцированная связыванием IFN I типа с их рецепторами, способствует заметному увеличению транскрипции генов, кодирующих цепи молекул МНС I класса — α , β_2 -микроглобулина, а также пептидные транспортеры и протеосомальные субъединицы [34, 35].

Отличием представления экзогенных антигенов молекулами МНС II класса Th является следующее. Фагоцитированные вирусные частицы расщепляются, их белки перевариваются в эндосомах, а не в протеосомах, как в случае эндогенного пути. После эндосомального расщепления вирусные пептиды и молекулы МНС II класса объединяются в везикулы, транспортируемые на поверхность клетки, как и в случае с молекулами

МНС I класса для распознавания CD4⁺ Т-лимфоцитами. Это приводит к активации и дифференцировке CD4⁺ Т-лимфоцитов. Активированные CD4⁺ Т-лимфоциты секретируют IL-2, который связывается со своими рецепторами, что приводит к аутокринной регуляции и пролиферации Th в Th-1 или в Th-2 типа. Клональное расширение Th-1 или Th-2 типа способствует активации цитотоксических CD8⁺ Т- и В-лимфоцитов. Способность молекул МНС встраивать в свои сайты различные эпитопы весьма вариабельна у разных людей. Это связано с аллелями МНС, разнообразием их комбинаций. Такое аллельное разнообразие играет важную роль в способности человека реагировать на различные инфекции: чем больше разнообразие, тем шире способность реагировать. Мыши инбредных линий со временем теряют разнообразие МНС и имеют соответственно более ограниченную способность реагировать на инфекции [36, 37].

После взаимодействия АПК и Т-лимфоцита происходит клональное образование новых Т-лимфоцитов идентичных родительской клетке. Буквально в течение 1–2 нед количество вирусспецифических Т-лимфоцитов может увеличиваться более, чем в 1 тыс. раз. В отдельных случаях даже более, чем в 50 тыс. раз. Каждая дочерняя клетка имеет ту же специфическую иммунную реактивность, что и родительская клетка. Ряд нейротропных вирусов, вирусы, передающиеся транссинаптически, вирусы, вызывающие персистирующие или хронические инфекции, ингибируют преимущественно клетки с эффекторными функциями [38].

Цитолитические клетки уничтожают инфицированные вирусом клетки, более того, они способны лизировать инфицированные клетки повторно. Передача сигналов требует агрегации нескольких ТКР и реорганизации цитоскелета Т-лимфоцитов с образованием межклеточного синапса с последующим лизисом инфицированной клетки. Структура сформировавшегося синапса способствует стабилизирующей сигнальной трансдукции ТКР в течение длительного времени, необходимого для активации экспрессии генов. Мембранные белки синапса, используя цитоскелет, способствуют образованию высокой локальной концентрации эффекторных молекул. Вирусные генные продукты способствуют структурированию, функционированию и локализации ТКР и их корецепторов. Так, одновременное заражение вирусами семейств *Retroviridae* и *Herpesviridae* препятствует функционированию ТКР, ингибируя синтез одной или нескольких субъединиц рецепторного белка. Вирусы могут модулировать клеточные поверхности и соответственно изменять распознавание представленных в сайте МНС антигенов и эффекторные функции Т-лимфоцитов. Цитотоксические Т-лимфоциты осуществляют свои функции переносом цитоплазматических гранул из лимфоцитов в клетку-мишень и индукцией апоптоза. Эти механизмы развиваются во время клеточной дифференцировки. Созревающий цитотоксический лимфоцит (СТЛ) заполняется цитоплазматическими

гранулами, содержащими макромолекулы (перфорин, мембранный порообразующий белок, гранзимы), которые являются сериновыми протеазами, необходимыми для лизиса клеток-мишеней. Гранулы высвобождаются при межклеточном контакте с клеткой-мишенью и поглощаются этой клеткой рецептор-опосредованным эндоцитозом. Перфорин прокалывает плазматическую мембрану, улучшает доступ к гранзимам, индуцирующим апоптоз инфицированной клетки. Киллерные эффекты с использованием белков-перфоринов развиваются быстро, в течение нескольких минут после межклеточного контакта и распознавания антигена. Активированные СТЛ могут индуцировать гибель апоптотических клеток путем связывания FAS-лиганда СТЛ с FAS-рецептором клеток-мишеней. Но этот путь гораздо медленнее перфорин-опосредованного лизиса. Активированные СТЛ также секретируют IFN- γ , повышающий противовирусную устойчивость соседних клеток и синтез МНС I и II классов и других белков, которые обеспечивают противовирусную защиту. Активность СТЛ развивается через 3–5 дней, достигая пика через 7 дней. Цитотоксический ответ зависит от титра вируса, пути попадания вирусов в макроорганизм, пораженных тканей и возраста хозяина. СТЛ могут повреждать клетки, инфицированные нецитопатическими вирусами. Это происходит при инфицировании клеток печени вирусом гепатита В с необходимостью их постоянной регенерации [39–41].

Вирусные белки могут супрессировать эффекторную функцию СТЛ, что приводит к развитию тяжелых симптомов, персистенции инфекции и даже к гибели хозяина из-за неконтролируемого размножения вируса. Элиминирование вирусов механизмами адаптивного иммунитета зависит не только от уничтожения инфицированных клеток СТЛ. Важное значение имеют цитокины, секретируемые лимфоцитами, — IFN- γ и TNF- α , которые способствуют элиминированию вирусов из инфицированных клеток при отсутствии лизиса клеток. Для осуществления этого механизма необходимо, чтобы инфицированная клетка сохраняла способность активировать противовирусные пути связыванием этих цитокинов с их профильными рецепторами. Также необходимо, чтобы репродукция вируса оставалась чувствительной к этим процессам. Однако по-прежнему остается неизвестным, полностью ли организм «очищается» от вирусов «нецитолитическими процессами» или они только контролируют размножение вирусов в клетке. При развитии аутоиммунных реакций цитокин-опосредованный вирусный клиренс является наиболее оптимальной альтернативной стратегией АПИО. Разрешение инфекций, вызванных нецитолитическими вирусами, СТЛ-цитокинами (IFN- γ и TNF- α), зафиксировано в отношении нескольких ДНК- и РНК-вирусов (вирусы простого герпеса тип-1, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус везикулярного стоматита, вирус леса Семлики). В этом процессе участвуют и цитокины, секретируемые другими ИКК [42].

В развитии механизмов гуморального АПИО также установлены новые особенности, сопровождающие эти реакции. Терминальная дифференцировка В-лимфоцитов, синтез антител происходят только в том случае, если иммуноглобулиновые рецепторы В-лимфоцитов связываются с родственными антигенами. Связывание антигена вызывает кластеризацию рецепторов на поверхности В-лимфоцитов. Этому способствуют белки, ассоциированные с рецепторами В-лимфоцитов, — CD79A, активирующие передачу сигналов через нерецепторную тирозинкиназу семейства SRC, включая LYN (LCK/YES novel tyrosine kinase) и SYK (spleen tyrosine kinase), для управления процессами транскрипции. В-клеточные рецепторы CD19, CD5 усиливают передачу сигналов с использованием тирозинкиназ к кластеризованным антигенным рецепторам и корецепторам. Такое связывание антигена с ВКР является лишь частью процессов активации и превращения В-лимфоцитов в плазматические клетки. Для завершения процесса дифференцировки необходимы цитокины, секретируемые Th-2 в высокой концентрации, а также взаимодействие CD40 с лигадом CD40. Механизмы синтеза антител при первичном и вторичном иммунном ответе достаточно хорошо изучены. Остаются не совсем понятными вопросы вариабельности аффинности связывания антигена и антител при вторичном иммунном ответе. Установлено, что это может быть связано со случайными заменами в локусе рецептора В-лимфоцитов, где частота мутаций в десятки тысяч раз выше, чем в остальной части генома. Многие из этих мутаций влияют на гипервариабельные области ВКР и способствуют развитию более выраженного адаптированного антителного ИО на вирусные антигены. Однако как секретируемые антитела становятся высокоспецифичными для конкретного антигена, по-прежнему остается неясным [43, 44].

Биологические эффекты специфических антител сводятся к нейтрализации вирусов, инициации каскада событий по активации комплемента и участию в развитии механизмов антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКТЦ). АЗКТЦ индуцируется, когда антитело, связанное с вирусными частицами, распознается Fc-рецепторами клеток моноцитарно-фагоцитарной системы, а затем весь комплекс попадает в клетку путем эндоцитоза. Первичный механизм нейтрализации вирусных частиц, опосредованной антителами, заключается в пространственной блокировке антигенов вируса. Некоторые антитела предотвращают адгезию вируса к рецепторным структурам клетки, однако подавляющее большинство антител препятствует согласованным структурным изменениям, необходимым для проникновения вируса в клетку. Антитела также могут способствовать агрегации вирусных частиц, тем самым снижая их эффективную концентрацию. Многие нейтрализующие эффекты антител изучены на вирусах-мутантах,

устойчивых к моноклональным антителам. Эти вирусы-мутанты отбирают при размножении вирусов в присутствии нейтрализующих антител. Такой подход позволил определить сайты связывания антител с вирусными белковыми молекулами, необходимыми для проникновения в клетку. Отбор, установление вирусов-мутантов в вирусных популяциях, ускользящих от антител, приводит к антигенному дрейфу. Антитела, которые не обладают нейтрализующими эффектами противовирусной активности, тем не менее специфически связывающиеся с вирусными частицами, не влияют на их инфекционность. А в некоторых случаях такие антитела даже могут усиливать инфекционность [45].

Одним из мощных свойств АПИО является развитие иммунологической памяти. Развитие вторичного ИО начинается буквально через несколько часов после повторного контакта ИС с чужеродным антигеном. Образующиеся популяции Т- и В-лимфоцитов клеток памяти выживают в течение нескольких лет, а некоторые всю жизнь. Такие клетки готовы немедленно реагировать на повторную встречу с антигеном быстрой пролиферацией и индукцией противовирусных эффекторных функций. Вероятно, что повторная встреча с антигеном благодаря клеткам памяти, не вызывает развития клинических симптомов инфекционного заболевания. Особенности активации Т- и В-клеток памяти следующие. Во-первых, они гораздо легче активируются, для них не требуются процессы ко-стимуляции. Во-вторых, в результате соматической гипермутации В-лимфоциты памяти секретируют изотипы антител — IgG с более высокой аффинностью. В отличие от В-клеток памяти, состав ТКР Т-лимфоцитов памяти не изменяется с течением времени, но формируются различия в экспрессии генов, объясняющие различия эффекторных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Перспективное направление изучения адаптивного иммунного ответа является изучение различных типов Т-клеток памяти и выяснение того, как каждый из этих типов Т-лимфоцитов способствует долговременной защите макроорганизма. К настоящему моменту идентифицировано, по крайней мере, три субпопуляции Т-клеток памяти с различными требованиями к активации: эффекторные, центральные и резидентные. При повторной встрече со специфическим вирусным антигеном эффекторные Т-лимфоциты памяти быстро начинают секретировать цитокины для ответа по Th-1 или Th-2 пути. Эти клетки находятся в периферической крови и имеют высокую плотность молекул адгезии на клеточной поверхности, что позволит им легко проникать в периферические органы ИС. Центральные Т-клетки памяти, напротив, более распространены в периферических лимфоидных узлах и обладают способностью к самообновлению. Резидентные Т-клетки памяти — пограничные клетки, находятся в тканях, которые были инфицированы. Особенно их много в лимфоидных тканях, ассоциированных с кожей, кишечником, верхним отделом дыхательных путей. Они обеспечивают

быстрое развитие иммунологических реакций в лимфоидных тканях. Иммунологическая память как Т-, так и В-лимфоцитов поддерживается без персистирующего антигена. Это объясняется тем, что, хотя большинство клеток памяти находится в состоянии покоя в неинфицированном организме, небольшая часть популяции клеток памяти делится, постоянно самообновляясь. Предполагается, что этому способствуют цитокины, продуцируемые конститутивно или синтезируемые в результате инфекций другими вирусами, в том числе и вирусами семейства *Herpesviridae*. Таким образом и поддерживается жизненный цикл клеток памяти [46–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие адаптивного АПИО представляет собой очень сложный процесс с участием многих клеточных и гуморальных факторов, хотя по-прежнему не очень понятно, как Т-лимфоциты распознают «свой» антиген и способствуют синтезу высокоспецифичных антител, каким образом сохраняется иммунологическая память многие десятилетия. Особенностью развития АПИО является то, что на каждый штамм вируса развивается ИО со своими специфическими особенностями. Рециркуляция Т-лимфоцитов прекращается, когда их количество достигает соответствующего максимума. Этот процесс сопровождается отеком периферических лимфатических узлов, что является характерным признаком инфекции на этой стадии иммуновоспалительного процесса. Th, СТЛ покидают периферические лимфатические узлы и перемещаются в инфицированные ткани в результате получения хемокиновых сигналов-стимулов, взаимодействуя с молекулами адгезии на эндотелии капилляров. Активированные клетки секретируют цитокины, усиливающие ИО и способствующие синтезу различных изотипов иммуноглобулинов с развитием механизмов АЗКТЦ, которые направлены на уничтожение инфицированных клеток и инактивацию вирусных частиц Мф и НК.

Белки, кодируемые геномами вирусов, обладают способностью модулировать развитие иммуновоспалительного процесса и активность ИКК. Вирусная инфекция может распространяться с участка внедрения в другие, где происходит репродукция вирусов. Т-лимфоциты, активированные в первичном месте инфекции, могут индуцировать развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа в новых участках более поздних этапов инфекции. Развивающиеся повреждения ИКК и тканей могут быть следствием неадекватного ответа ИС. Незначительное количество лимфоцитов после перенесенной инфекции может трансформироваться в различные типы клеток памяти. Однако нередко иммунные реакции не справляются с высоко вирулентными микроорганизмами (иммунотропные вирусы, возбудители особо опасных инфекций), что в итоге способствует развитию тяжелой инфекции и даже летальному исходу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature*. 2007. Vol. 449. 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. 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.2017.07.012
4. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol*. 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
5. Clark R.A. Resident memory T cells in human health and disease // *Sci Transl Med*. 2015. Vol. 269, No. 7. P. 269rv1. DOI:10.1126/scitranslmed.3010641
6. 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
7. Nash A.A., Dalziel R.G., Fitzgerald J.R. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease. 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA. 348 p.
8. Griffin D.E. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity // *Viruses*. 2016. Vol. 8, No. 10. P. 282–291. DOI: 10.3390/v8100282
9. Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's Medical Virology. 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 454 p.
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Wacleche V.S., Landay A., Routy J.P., et al. The Th17 lineage: from barrier surfaces homeostasis to autoimmunity, cancer, and HIV-1 pathogenesis // *Viruses*. 2017. Vol. 9, No. 10. P. 303–312. DOI: 10.3390/v9100303
16. Kulcsar K.A., Baxter V.K., Greene I.P., Griffin D.E. Interleukin 10 modulation of pathogenic Th17 cells during fatal alphavirus encephalomyelitis // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. Vol. 111, No. 45. P. 16053–16058. DOI:10.1073/pnas.1418966111
17. Katze M.G., Korh M.J., Law G.L., et al. Viral pathogenesis: from basics to systems biology. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 422 p.
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. Hadjidi 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
24. 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
25. 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
26. Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein // *Science*. 2007. Vol. 316, No. 5832. P. 1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
27. 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
28. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes // *Nat Rev Immunol*. 2013. Vol. 13, No. 6. P. 397–411. DOI: 10.1038/nri3452
29. 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
30. 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
31. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., et al. 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
32. Kahan S.M., Wherry E.J., Zajac A.J. T cell exhaustion during persistent viral infections // *Virology*. 2015. Vol. 479–480. P. 180–193. DOI: 10.1016/j.virol.2014.12.033
33. 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
34. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 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
35. 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, No. 8. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z

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. 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

39. 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

40. 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

41. 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

42. 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

43. Hadjidi 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. Chang J.T., Wherry E.J., Goldrath A.W. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation // *Nat Immunol*. 2014. Vol.15, No. 12. P. 1104–1115. DOI: 10.1038/ni.3031

45. 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

46. Kurosaki T., Kometani K., Ise W. Memory B cells // *Nat Rev Immunol*. 2015. Vol. 15, No. 3. P. 149–159. DOI: 10.1038/nri3802

47. Marcus A., Raulet D.H. Evidence for natural killer cell memory // *Curr Biol*. 2013. Vol. 23, No. 17. P. 817–820. DOI: 10.1016/j.cub.2013.07.015

48. Bowie A. TRIM-ing down Tolls // *Nat Immunol*. 2008. Vol. 9, No. 9. P. 348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348

49. 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

REFERENCES

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449:819–826. 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. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(2):176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012

4. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004

5. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;269(7):269rv1. DOI:10.1126/scitranslmed.3010641

6. 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

7. Nash AA, Dalziel RG, Fitzgerald JR. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA. 348 p.

8. Griffin DE. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity. *Viruses*. 2016;8(10):282–291. DOI: 10.3390/v8100282

9. Burrell C, Howard C, Murphy F. Fenner and White's Medical Virology. 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 454 p.

10. 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

11. 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

12. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*. 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027

13. Behzadi P, Garcia-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-like receptors: general molecular and structural biology. *J Immunol Res*. 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854

14. 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

15. Wacliche VS, Landay A, Routy JP, Ancuta P. The Th17 lineage: from barrier surfaces homeostasis to autoimmunity, cancer, and HIV-1 Pathogenesis. *Viruses*. 2017;9(10):303–312. DOI: 10.3390/v9100303

16. Kulcsar KA, Baxter VK, Greene IP, et al. Interleukin 10 modulation of pathogenic Th17 cells during fatal alphavirus encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(45):16053–16058. DOI: 10.1073/pnas.1418966111

17. Katze MG, Korth MJ, Law GL, et al. Viral pathogenesis: from basics to systems biology. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 422 p.

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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

22. Mok YK, 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

23. Hadjidi 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
24. 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
25. 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
26. Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein. *Science.* 2007. Vol. 316, No. 5832. P. 1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
27. 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
28. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):397–411. DOI: 10.1038/nri3452
29. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J.* 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
30. Ma Z, Damania 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
31. Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. 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
32. Kahan SM, Wherry EJ, Zajac A. T cell exhaustion during persistent viral infections. *Virology.* 2015;479–480:180–193. DOI: 10.1016/j.virol.2014.12.033
33. 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
34. Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
35. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity with influenza A virus. *Nat Immunol.* 2019;20(8):1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
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. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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/nature2403
43. Hadjidi 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. Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. *Nat Immunol.* 2014;15(12):1104–1115. DOI: 10.1038/ni.3031
45. 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
46. Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):149–159. DOI: 10.1038/nri3802
47. Marcus A, Raulet DH. Evidence for natural killer cell memory. *Curr Biol.* 2013;23(17):817–820. DOI: 10.1016/j.cub.2013.07.015
48. Bowie A. TRIM-ing down Tolls. *Nat Immunol.* 2008;9(4):348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
49. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular Interplay between human coronaviruses and autophagy. *Cells.* 2021;10(8):2022. DOI: 10.3390/cells10082022

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

Андрей Васильевич Апчел, доктор медицинских наук; eLibrary SPIN: 2298-8459

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

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

Andrey V. Apchel, doctor of medical sciences; eLibrary SPIN: 2298-8459

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author