

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91018>

ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В РЕАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, А.В. Апчел, В.Н. Цыган

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются особенности организации и функционирования паттерн-распознающих рецепторов и сигнальных путей в индукции развития противовирусного иммунного ответа. Распознавание антигенных структур вируса осуществляется патоген-ассоциированными молекулярными паттернами клеток врожденного иммунитета. Это Toll-подобные рецепторы, нуклеотид-связывающие олигомеризационные доменоподобные рецепторы, рецепторы лектина С-типа и RIG-I-подобные рецепторы. Функционирование этих рецепторных структур зависит от белковых молекул, обеспечивающих проведение сигналов активации. Это белки-адаптеры первичного ответа миелоидной дифференцировки 88, интерлейкин-1 рецептор-ассоциированная киназа, ядерный фактор-кВ. Взаимодействия клеточных белков в активации сигнальных путей являются сложными и реакции рецептор-лиганд могут приводить к различным исходам в одной клетке, в большинстве случаев, приводящие к ограничению размножения вируса. Важным препятствием для эффективного распознавания вирусов и развития адекватного иммунного ответа является близкая организация вирусных антигенов и рецепторных структур клетки. С особенностями развития иммунного ответа связана роль белковых молекул LGP2, которые могут быть не только положительными, но и отрицательными регуляторами передачи сигналов возбуждения с внутриклеточных цитоплазматических геликазных рецепторов. Ряд вирусных белков ингибируют сигналы активации, что в итоге приводит к различным вариантам развития иммунного ответа. Особая роль принадлежит трансмембранному белку эндоплазматической сети, повышающему экспрессию интерферона β — стимулятора генов интерферона, обеспечивающих детекцию дезоксирибонуклеиновокислотных вирусов. Максимальная активация этого белка, обеспечивает эффективное развитие клеточного противовирусного иммунного ответа.

Ключевые слова: антиген; вирус; ген; дезоксирибонуклеиновая кислота; интерферон; лиганд; рибонуклеиновая кислота; рецепторы.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Паттерн-распознающие рецепторы и их сигнальные пути в реализации механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 381–389. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91018>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmm91018>

MODERN VIEW ON THE ROLE OF PATTERN-RECOGNITION RECEPTORS AND SIGNALING PATHWAYS IN THE DEVELOPMENT OF INNATE IMMUNITY IN VIRAL INFECTIONS

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

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

ABSTRACT: Features of organization and functioning of pattern-recognizing receptors and signaling pathways in induction of antiviral immune response are considered. The recognition of antigenic structures of the virus is carried out by pathogen-associated molecular patterns of innate immunity cells. These are Toll-like receptors, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, lectin C-type receptors, and RIG-I-like receptors. The functioning of these receptor structures depends on protein molecules that provide activation signals. These are the adapter proteins of the primary response of myeloid differentiation 88, interleukin-1 receptor-associated kinase, nuclear factor- κ B. Interactions of cellular proteins in the activation of signaling pathways are complex and receptor-ligand reactions can lead to different outcomes in a single cell, in most cases leading to a limitation of viral reproduction. An important obstacle to the effective recognition of viruses and the development of an adequate immune response is the close organization of viral antigens and receptor structures of the cell. The role of LGP2 protein molecules is associated with the peculiarities of the development of the immune response, which can be not only positive, but also negative regulators of the transmission of excitation signals from intracellular cytoplasmic helicase receptors. A number of viral proteins inhibit activation signals, which ultimately leads to various options for the development of the immune response. A special role belongs to the transmembrane protein of the endoplasmic reticulum, which increases the expression of interferon β — a stimulator of interferon genes that provide detection of deoxyribonucleic acid viruses. Maximum activation of this protein, ensures the effective development of a cellular antiviral immune response.

Keywords: antigen; gene; deoxyribonucleic acid; interferon; ligand; ribonucleic acid; virus; receptors.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel AV, Tsygan VN. Modern view on the role of pattern-recognition receptors and signaling pathways in the development of innate immunity in viral infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):381–389. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91018>

Received: 24.12.2021

Accepted: 11.05.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Современный период развития науки постоянно дополняется многими новыми особенностями развития противовирусного иммунного ответа (ПВИО). Это связано как с полученными данными об иммунопатогенезе новой коронавирусной инфекции, так и с развитием вирусологии в целом. Поэтому представляется интересным обобщить полученные результаты и охарактеризовать это созвездие иммунологических событий, одни из которых разворачиваются всего через несколько мгновений после встречи с патогеном, другие индуцируются от нескольких часов до нескольких дней после заражения. Также интересно оценить развитие ПВИО на конкретных временных стадиях.

Врожденный иммунный ответ (ВИО) при вирусных инфекциях — это не просто совокупность иммунокомпетентных клеток (ИКК), гуморальных факторов с различными функциями, которые функционируют в определенной последовательности. По сути дела, ВИО представляет собой «симфонию» клеток с уникальными функциями, дополняющими друг друга. Развитие немедленной реакции связано с распознаванием вирусных антигенов рецепторными структурами ИКК, находящимися либо на поверхности клетки, либо в цитоплазме. Связывание лиганда с рецепторами, распознающими «образы» патогена? инициирует целый каскад реакций, приводящих к синтезу провоспалительных цитокинов, активации клеточных каспаз, приводящих к апоптозу инфицированных клеток, а также к активации клеток с эффекторными функциями. Если этого не происходит, индуцируется аутофагия, супрессируется репликация рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезаминируется цитозин, блокируется интерференция белков, содержащих трехсторонний мотив (tripartite motif-containing proteins — TRIM), играющих важнейшую роль в противовирусном иммунном ответе [1–2]. К особенностям ПВИО можно отнести интерфероны (IFN) I типа, которые как вырабатываются конститутивно на базальном уровне, так и могут быть индуцированы вирусами. IFN также принадлежит важная роль в активировании и рекрутировании Т- и В-лимфоцитов. Установлены очень непростые сигнальные пути IFN- γ , задача которого, как и других факторов иммунной системы (ИС), обеспечить развитие всеобъемлющего иммунного ответа (ИО) с минимальными повреждениями клеток и тканей макроорганизма. К сожалению, на настоящий момент нет четкого и полноценного понимания, как координируется динамика воспалительных процессов, что лежит в основе сроков развития ИО. Это объясняется тем, что область молекулярной иммунологии все еще достаточно новая. Так, Toll-подобные рецепторы, Т-регуляторные лимфоциты (T-reg), врожденные лимфоидные клетки и Т-хелперы 17 типа (Th17) были обнаружены только в течение последних двух десятилетий. Также нет полного понимания относительно функций этих факторов в развитии ПВИО, так как еще не все участники ИО выявлены. Оценивая и прогнозируя развитие ИО, необходимо учитывать, что вирусы

проходят естественный отбор и остаются те, геномы которых изменяются гораздо быстрее, чем ИС хозяина. Вирусы индуцируют секретирование модифицированных белков, которые обладают способностью блокировать развитие различных временных этапов ИО. Поэтому знание особенностей иммунопатогенеза вирусных инфекций, касающихся различных периодов, способствует открытию важнейших иммунологических механизмов при вирусных инфекциях, что также будет способствовать эффективности противовирусной терапии [3–5].

Цель исследования — на основании данных литературы оценить особенности распознавания вирусных антигенов паттерн-распознающими рецепторами и активацию сигнальных путей, приводящих к индукции механизмов врожденного иммунного ответа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена научная литература, отражающая особенности организации и функционирования паттерн-распознающих рецепторов, сигнальных путей в индукции развития противовирусного иммунного ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обнаружении вируса инфицированная клетка инициирует развитие событий, направленных на активирование механизмов ПВИО. Так активируются пути трансдукции клеточных сигналов: при связывании лиганда с рецептором CD46 человека активируются сигнальные молекулы, влияющие на пролиферацию клеток, поляриность и экспрессию генов, транскрипцию генов IFN I типа. Необходимо учитывать и то, что неинфекционные вирусные частицы также могут связываться с рецепторами ИКК, но не могут размножаться внутриклеточно, однако они могут индуцировать сигналы подобные вирусным и приводить к повреждению клеток и тканей [6–7].

Распознавание антигенных структур вируса: липополисахарид — ЛПС, атипичные формы нуклеиновых кислот (либо А-форма, либо Z-форма), флагеллин, липотейхоевые кислоты — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern — PAMP) — осуществляется рецепторами, локализующимися на поверхности клетки или в цитоплазме. Рецепторы, распознающие «образы» вирусных антигенов, могут связываться с молекулами, образующимися при повреждении клеток (мочевая кислота, амилоид сыворотки, ядерный белок — HMGB-1), что в итоге способствует запуску аутоиммунных реакций. Известны 4 типа наиболее изученных рецепторов, распознающих PAMP. Это Toll-подобные рецепторы (TRL), нуклеотид-связывающие олигомеризационные доменоподобные рецепторы (NLRs), рецепторы лектина С-типа (CLR) и RIG-I-подобные рецепторы (RLR). TRL и CLR связаны с клеточной мембраной (на плазматической мембране или внутри эндосомы),

тогда как NLR и RLR являются цитоплазматическими рецепторами. Существуют и другие рецепторы распознавания «образов», которые не соответствуют ни одной из этих категорий и включают протеинкиназу R (PKR), олигоаденилатсинтетазу-подобную 2'-5' (OASL) и аденозиндезаминазу РНК-специфичную (ADARS) [8–11].

Toll-Like Receptors (TLRs) — трансмембранные белки типа I, выявлены как у простых форм жизни (морские ежи, мушка дрозофила), так и у человека. Распознают внутриклеточные и внеклеточные микробные лиганды. У позвоночных TLR синтезируются преимущественно дендритными клетками и макрофагами. TLR 1, 2, 4, 5 и 6 встроены в плазматическую мембрану, распознают в первую очередь внеклеточно паразитирующие микроорганизмы, оболочечные белки некоторых вирусов. TLR 3, 7, 8 и 9 присутствуют в эндоцитарных компартментах клетки и распознают в первую очередь РАРМ нуклеиновых кислот вирусов или внутриклеточно паразитирующих бактерий. Так, TLR9 распознает неметилированные участки CpG дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). TLR3 связывается с двухцепочечной РНК (дцРНК) вирусов во время репликации генома, а TLR7 связывается с одноцепочечной РНК (оцРНК). После связывания лигандов TLR, как и другие рецепторы, агрегируются в плазме или на мембране эндосом. Это стимулирует нейтрализацию промежуточно образующихся белков, включая протеинкиназы, что усиливает интенсивность сигнала и способствует началу воспалительной реакции. Так, лиганды микробов агрегируют TLR 7, 8 и 9. Домен на их цитоплазматических отростках — рецептор Toll/interleukin-1 (TIR) — связывается с белками-адаптерами первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). MyD88 в свою очередь связывается с интерлейкин-1 рецептор-ассоциированной киназой (IRAK) через общие домены смерти. Затем IRAK активирует сохраненные нисходящие пути, включая ядерный фактор- κ B (NF- κ B), что в конечном итоге приводит к транскрипции генов, кодирующих воспалительные цитокины и костимулирующие молекулы Т-лимфоцитов. Все TLR, за исключением TLR3, участвуют в MyD88; TLR3 взаимодействует только с адаптером, содержащим TIR-домен, индуцирующий IFN- β (TRIF) для стимуляции регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3) и NF- κ B [12–13].

Активация TLR дендритных клеток и макрофагов приводит к их миграции в периферические лимфатические узлы, что является ключевым процессом в развитии ПВИО с участием Т- и В-клеток. Конечно, показанные взаимодействия клеточных белков в активации сигнальных путей являются сложными, и реакции рецептор-лиганд могут приводить к различным исходам в одной клетке. Необходимо учитывать эту особенность сигнальных путей вызывать одновременно различные клеточные события, в совокупности приводящие к ограничению размножения вируса. Поэтому TLR являются важнейшими структурами в противовирусной защите. Установлено, что мыши с дефицитом TLR3 восприимчивы к заражению

цитомегаловирусом более, чем в 1000 раз по сравнению с мышами дикого типа. Респираторно-синцитиальный вирус сохраняется в легких гораздо дольше у инфицированных мышей, дефектных по TLR4. Выявлено, что мутации генов TLR у человека приводят к частым бактериальным инфекциям, увеличению заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) после инфекций, связанных с вирусами семейства *Herpesviridae* [14–15].

Важным препятствием для эффективного распознавания вирусов является близкая организация вирусных антигенов и рецепторных структур клетки. Так, индуцируемый ретиноевой кислотой белок I (RIG-I) и ассоциированный с дифференцировкой меланомы белок (MDA-5) представляют собой класс RIG-I-подобных рецепторных РНК-геликаз (RLR), которые распознают уникальные мотивы РНК в цитоплазме. Геликазы RIG-1 и MDA-5 являются высокодифференцированными сенсорами вирусных РНК. Геликаза RIG-1 распознает оцРНК, характеризующиеся наличием трифосфатных группировок в их 5-м конце (5ppp-оцРНК). Третий RLR — LGP2 — может функционировать как помощник MDA-5 при некоторых инфекциях. Этот член семейства RLR менее изучен, чем RIG-I или MDA-5 [16–17]. В отличие от TLR, RLR присутствуют на многих клетках. Следовательно, практически любая клетка в организме может использовать систему обнаружения RLR, чтобы детектировать вирусную инфекцию. Однако остается не полностью выясненным, почему развитие ИО весьма существенно различается в отношении вирусов различной природы. Протеин RIG-I распознает РНК ортомиксовирусов, парамиксовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, вируса гепатита С, вирусов краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна — Барр, везикулярного стоматита, японского энцефалита, бешенства и др. После активации RIG-I или MDA5 связываются с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS), что приводит к секреции IFN типа 1. Взаимодействие геликаз RIG-1 и MDA-5 с расположенной в цитоплазме вирусной дцРНК происходит независимо друг от друга и сопровождается димеризацией и индукцией их аденозинтрифосфатазной активности. Дефицит экспрессии MAVS сопровождается низким противовирусным иммунным ответом. Необходимо понимать, что ограничение продукции IFN связано с минимизацией последствий острых инфекционных воспалительных заболеваний [18–19]. Для осуществления ингибирования продукции IFN и предупреждения развития хронических IFN-ассоциированных процессов используется LGP2, ингибирующий регуляторы активности RIG-1 и MDA-5. Протеин LGP2 функционирует как лиганд-секвестрирующий рецептор, конкурирующий с протеинами RIG-I и MDA-5 за взаимодействие с вирусной дцРНК. Таким образом, протеин LGP2 может быть не только положительным, но и отрицательным регулятором передачи сигналов возбуждения с внутриклеточных цитоплазматических геликазных рецепторов. Повышенная экспрессия LGP2 подавляет избыточную продукцию IFN, и, наоборот,

сниженная экспрессия LGP2 способствует интерферон-генезу. Взаимодействие RIG-1 с оцРНК блокируется неструктурным белком вируса гриппа NS1, который в инфицированной клетке образует с RIG-1 единый комплекс. Белок V парамиксовирусов ингибирует функционирование MDA-5, 3Срго протеиназу пикорнавирусов, протеаза NS3/4A вируса гепатита С обуславливает деградацию IPS-1. Протеин V парамиксовирусов способен связываться с TANK-связывающей киназой и I-каппа-В-киназой эпсилон (TANK-binding kinase 1, I-каппа-В kinase epsilon — TBK1-IKKe) и конкурировать с транскрипционным фактором IRF3, предупреждая его фосфорилирование [20].

Таким образом, RLR играют чрезвычайно важную роль в индукции синтеза IFN и развитии воспаления, что может быть перспективным направлением в терапии вирусных инфекций. Рассмотренные интимные механизмы распознавания вирусов в макроорганизме касались преимущественно РНК-вирусов. И только в последнее время было установлено, что RLR также способны распознавать ДНК-вирусы и сигнализировать о вирусной инфекции либо о разрушении ядра. Путь циклическая GMP-AMP-синтаза — стимулятор генов интерферона (cyclic GMP-AMP synthase — stimulator of interferon genes — cGAS-STING) задействует ДНК, включая вирусную ДНК в цитозоле, что в конечном итоге приводит к экспрессии воспалительных генов с использованием многих адаптеров, описанных выше. При связывании ДНК белок cGAS (циклическая GMP-AMP-синтаза) катализирует реакцию GTP и ATP с образованием циклического GMP-AMP (cGAMP). cGAMP связывается с стимулятором генов интерферона (STING), запускающим фосфорилирование IRF3. Активированный IRF3 попадает в ядро клетки и регулирует транскрипцию. Существуют также ядерные датчики ДНК. Например, когда гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (hnRNP), связывающие РНК, образуют комплекс с гетерогенной ядерной РНК (hnRNA) (hnRNP2B1) — РНК-связывающий белок hnRNP2B1 нейтрализуется, то ДНК-вирус, в отличие от РНК-вирусов, нарушает индукцию синтеза IFN I типа [21–23].

При связывании вирусной ДНК в ядре клетки hnRNP2B1 через SRC и STING перемещается в цитоплазму для активации TBK1 (TANK-связывающая киназа 1). Белок cGAS не является единственным цитоплазматическим детектором ДНК. К настоящему моменту их идентифицировано более десятка, в том числе IFI16 (interferon inducible protein 16), который связывает ДНК вирусов семейства *Herpesviridae* [24]. Почему существует так много детекторов ДНК, остается загадкой. Предполагается, что некоторые из них функционируют избыточно для обеспечения развития противовирусного ИО. Возможно также, что с их образованием связана типовая специфичность клеток. Например, образование AS и IFI16 связано в основном с функционированием фибробластов и эндотелиальных клеток, тогда как DDX41, DHX9 и DHX36 — с дендритными клетками [25].

Попадая за пределы ядра клетки, ДНК становится молекулой опасности, так называемым молекулярным

паттерном, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPs). К ним можно отнести внеклеточную аденозинтрифосфорную кислоту, фрагменты внеклеточного матрикса (гиалуронан, бигликан, фибронектин, сурфактантный белок А), белки теплового шока (HSP60, 70, 22, gp96), нуклеиновые кислоты, ядерный белок HMGB-1, минимально модифицированные липопротеиды низкой плотности, β -дефензины. Такие сигналы служат неотъемлемым условием запуска полноценного иммунного ответа против инфекционных агентов. Иммуностимулирующие эффекты ДНК известны достаточно давно, однако молекулярные механизмы этого эффекта стали проясняться совсем недавно. Был открыт трансмембранный белок эндоплазматической сети, повышающий экспрессию интерферона β в ответ на детекцию вирусов дцДНК. Эту молекулу назвали stimulator of interferon genes (STING), она выполняет роль адаптерного белка, на который передается сигнал от большинства известных сенсоров ДНК. STING способен и самостоятельно распознавать ДНК, но с меньшей аффинностью. В норме внеядерная ДНК быстро разрушается ДНКазами (TREX1, RNase H2) и развитие ИО не происходит [26–27]. Развитие механизмов ИО с участием адаптерных молекул показано на рисунке.

Однако при появлении молекул DAMPs деградация ДНК прекращается, и она накапливается в цитоплазме, что приводит к запуску ИО. Началом служит распознавание цитозольной ДНК специальными сенсорами, а затем сигнал передается на STING. Основным сенсором, активирующим STING, является синтаза циклического гуанини и аденозинмонофосфата — ГМФ-АМФ (cGAS). После распознавания вирусной ДНК в цитоплазме происходит образование вторичного мессенджера цикло-ГМФ-АМФ (cGAMP), активирующего STING. Циклические динуклеотиды (CDNs) — цикло-диАМФ, цикло-диГМФ, также могут активировать STING и индуцировать развитие ИО. Димеры STING активируют по крайней мере три киназы: TANK-binding kinase 1 (TBK1); mitogen-activated protein kinase 14 (MAP3K14 или NIK); I κ B kinase (IKK). Эти события запускают активацию interferon regulatory factor 3 (IRF3) и NF- κ B, основным результатом чего является синтез интерферонов I типа (IFN- α и IFN- β) и других антивирусных молекул и медиаторов воспаления [28–29].

Функционирование STING выявлено в макрофагах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, фибробластах, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Распознавание антигенных структур вирусов приводит к активации STING, что необходимо для оптимальной активации антигенпрезентирующих клеток и, соответственно, запуска адекватного адаптивного ИО. Таким образом, при отсутствии STING противовирусный иммунитет не будет развиваться соответствующим образом, так как продукция интерферонов будет снижена [30–34]. STING и другие молекулы, участвующие в распознавании вирусных антигенов, могут функционировать в различных вариантах, что объясняет многочисленные индивидуальные

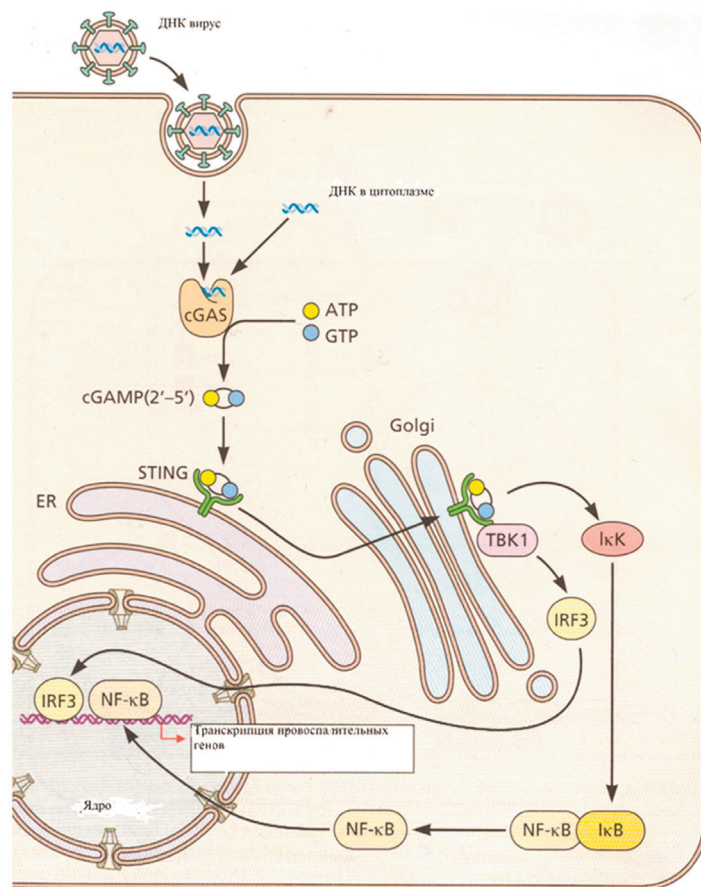


Рис. Взаимодействие cGAS/STING во врожденном иммунитете: дцДНК в цитоплазме (микробная с геномами ДНК, или из ядра клетки, или из поврежденных митохондрий) обнаруживается циклической синтазой GMP-AMP (cGAMP) (cGAS), которая активируется для синтеза циклического динуклеотида cGAMP(2'-5') в качестве его второй молекулы-мессенджера (с использованием субстратов ATP и GTP). cGAMP(2'-5'), затем связывается и активирует эндоплазматический ретикулум (ER)-резидентный рецептор STING (стимулятор генов интерферона). Активированный STING перемещается в аппарат Гольджи, где он связывается с TBK1 (TANK-связывающая киназа 1) для активации IRF3 и индуцирования активации NF-κB

Fig. The cGAS/STING axis in innate immunity: double-stranded DNA in the cytoplasm (from microbes with DNA genomes, from the cell nucleus, or from damaged mitochondria) is detected by cyclic GMP-AMP (cGAMP) synthase (cGAS), which is activated to synthesize the cyclic dinucleotide cGAMP(2'-5') as its second messenger molecule (using the substrates ATP and GTP). cGAMP(2'-5') then binds to and activates the endoplasmic reticulum (ER)-resident receptor STING (stimulator of interferon genes). Activated STING translocates to a perinuclear Golgi compartment, where it binds to TBK1 (TANK-binding kinase 1) to activate IRF3 and induce NF-κB activation

вариации развивающихся реакций врожденного иммунитета. Итогом которого может быть элиминирование вирусных агентов или их депонирование с последующим развитием хронизации или персистенции инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом структура паттерн-распознающих рецепторов (ППР), сигналинг и биологические эффекты рецепции установлены уже давно, однако фундаментальная роль этих молекул в развитии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета только начинает изучаться. Функционирование ППП особенно значимо для клеток моноцитарно-фагоцитарной системы. Поэтому в изучении дисфункции микробицидных эффектов этих клеток особенно важно изучать роль ППП и их значимость в качестве медиаторов повышенной чувствительности к вирусам. Несомненно,

что пролить свет на эту проблему позволит изучение продукции провоспалительных цитокинов, индуцированных ППП, с которыми связано преодоление фагоцитами транс-эндотелиального барьера, изменение чувствительности к сигналам хемотаксиса, уровнями экспрессии адгезионных молекул. Снижение продукции ППП-индуцированных цитокинов (TNFα, IFN-γ, IL-8, IL-10, IL-6) может быть ассоциировано со снижением формирования гуморального компонента адаптивного иммунитета за счет снижения аффинности или уровня специфических антител, образующихся при вакцинопрофилактике вирусных инфекций.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что для понимания механизмов развития врожденного иммунитета при вирусных инфекциях, прогнозирования течения инфекции, коррекции лечения, особое внимание должно уделяться факторам врожденного иммунитета, контролирующим развитие противовирусного иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bowie A.G. TRIM-ing down Tolls // *Nat Immunol.* 2008. Vol. 9. P. 348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
2. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // *Front Cell Dev Biol.* 2018. Vol. 19. P. 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
3. Shroff A., Nazarko T.Y. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 8. P. 20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature.* 2007. Vol. 449. P. 819–826. DOI: 10.1038/nature06246
9. 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
10. Towers G.J. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A // *Retrovirology.* 2007. Vol. 4. P. 40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
11. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Nat Rev Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 179–190. DOI: 10.1038/nri2038
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. Cullen B.R., Cherry S., tenOever 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
14. Behzadi P., Garcia-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *J Immunol Res.* 2021. Vol. 2021. ID 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
15. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
16. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea L.M. 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
17. 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
18. 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. ID e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
19. 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. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
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. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., Hopfner K.-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol.* 2014. Vol. 14. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
22. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
23. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., e Sousa C.R. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J.* 2019. Vol. 38, No. 8. ID e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy // *Rev Med Virol.* 2009. Vol. 19, No. 6. P. 359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
30. 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. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
31. 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
32. 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
33. van Gent M., Braem S.G.E., 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. ID e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
34. 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

REFERENCES

1. Bowie AG. TRIM-ing down Tolls. *Nat Immunol.* 2008;9:348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
2. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2018;19:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
3. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy. *Cells.* 2021;10(8):20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007;449:819–826. DOI: 10.1038/nature06246
9. 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
10. Towers GJ. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology.* 2007;4:40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
11. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:179–190. DOI: 10.1038/nri2038
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. Cullen BR, Cherry S, tenOever 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
14. 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
15. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol.* 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
16. Diner BA, Lum KK, Javitt A, Cristea LM. 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
17. 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
18. 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
19. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature.* 2017;550:124–127. DOI: 10.1038/nature24039
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. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner K-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:521–528. DOI: 10.1038/nri3719
22. 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
23. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, e Sousa CR. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J.* 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/emboj.2018100941
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy. *Rev Med Virol.* 2009;19(6):359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
30. 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;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
31. 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
32. 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
33. van Gent M, Braem SGE, 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
34. 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author