

## ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ: ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Кузнецов А.С., Савичева М.А., Хон К.Д., Кныш С.В., Маркелова Е.В.

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, e-mail: mail@tgmu.ru*

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) способен вызывать состояние иммуносупрессии, которая обуславливает реактивацию цитомегаловируса и других ассоциированных с ним скрытых заболеваний. В этой работе изучаются показатели системы интерферонов как важных участников противовирусной защиты врожденного иммунитета. Проведено исследование уровня ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\lambda$ 1 (ИЛ-29), ИФН- $\lambda$ 3 (ИЛ-28В), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке крови у ВИЧ-положительных пациентов с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ). Были обследованы 142 пациента, находящихся на стационарном лечении, с диагнозом «ВИЧ-инфекция, 4а стадия», за период с 2016 по 2021 гг., из них 63 – с сопутствующей ЦМВИ, мужского пола, средний возраст 30 лет (21–40 лет). Группа контроля: 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. Определение уровней ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке венозной крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы. I группа – 79 пациентов с ВИЧ, II (ГК) – 63 с ВИЧ и ЦМВ. Наличие активной инфекции подтверждалось позитивной ПЦР и наличием антител классов IgG и IgM в сыворотке крови, а также определением индекса avidности антител IgG. В группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ значения ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1) и ИЛ-28В (ИФН- $\lambda$ 3) были снижены в 3–10 раз по сравнению с группой контроля. В группах пациентов с ВИЧ-инфекцией, как с ЦМВ, так и без него, коэффициенты ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10, а также значения ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1) были выше по сравнению с ГК. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10, были повышены у пациентов I и II групп по сравнению с ГК. В I группе уровень ФНО- $\alpha$  был выше, чем в II группе.

Ключевые слова: ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО- $\alpha$ , ЦМВ, ВИЧ, иммунная система.

## STUDY OF CYTOKINE LEVELS: IFN- $\gamma$ , IL-29, IL-28B, TNF- $\alpha$ , IL-10 IN BLOOD SERUM OF HIV-POSITIVE PATIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Kuznetsov A.S., Savicheva M.A., Khon K.D., Knysh S.V., Markelova E.V.

*Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: mail@tgmu.ru*

The human immunodeficiency virus (HIV) is capable of causing a state of immunosuppression, due to which the reactivation of cytomegalovirus and other latent diseases associated with it occurs. In this work, the indicators of the interferon system as important participants in the antiviral protection of innate immunity are studied. The study of the levels of IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ 1 (IL-29), IFN- $\lambda$ 3 (IL-28B), TNF- $\alpha$  and IL-10 in the blood serum of HIV-positive patients with cytomegalovirus infection (CMV) was carried out. 142 inpatient patients were examined, diagnosed with HIV infection, stage 4a, for the period from 2016 to 2021, 63 of them with concomitant CMV, male, average age – 30 years (21-40 years). Control group: 30 practically healthy volunteers of comparable age. Determination of levels of IFN- $\gamma$ , IL-29, IL-28B, TNF- $\alpha$  and IL-10 in venous blood serum was carried out by solid-phase enzyme immunoassay. The patients were retrospectively divided into 2 groups. I - 79 patients with HIV, II - 63 with HIV and CMV. The presence of active CMV infection was confirmed by the detection of positive PCR and the presence of IgG and IgM antibodies in the blood serum, as well as the determination of the avidity index of IgG antibodies. In the groups of patients with HIV infection and CMV, the values of IFN- $\gamma$ , IL-29 (IFN- $\lambda$ 1) and IL-28B (IFN- $\lambda$ 3) were reduced by 3-10 times compared to the control group. In groups of patients with HIV infection, both with CMV and without it, the coefficients of TNF- $\alpha$ /IL-10, as well as the values of IFN- $\gamma$ , IL-29 (IFN- $\lambda$ 1) were higher compared to GC. TNF- $\alpha$  and IL-10 were increased in patients I-th and II-th groups, compared to the GC. In group I, the level of TNF- $\alpha$  was higher than in group II.

Keywords: IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-29, IL-28B, TNF- $\alpha$ , CMV, HIV, immune system.

Цитомегаловирус (ЦМВ) – оболочечный ДНК-содержащий вирус, самый крупный из герпесвирусов, подсемейства  $\beta$ -herpesviridae. У людей с иммуносупрессией способен вызывать широкий спектр клинических проявлений, от бессимптомной инфекции до тяжелого

течения, нередко приводящего к смертельному исходу заболевания [1, 2]. После первичного заражения иммунокомпетентного хозяина запускается реализация как врожденного, так и приобретенного иммунитета, механизмы которого блокируют репликацию ЦМВ. Однако ввиду вирусной эвазии геном ЦМВ сохраняется в виде эписомы в ядрах клеток хозяина, что приводит к бессимптомной, пожизненной инфекции, которая сохраняется в виде латентной формы [3, 4, 5].

Наиболее высокую активность цитомегаловирус проявляет у людей с иммунодефицитными состояниями: беременных женщин, новорожденных, пожилых людей, реципиентов трансплантатов. У больных СПИДом, реципиентов солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) способна принимать генерализованную форму, что является одной из ведущих причин смертности [6, 7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, инфицированность населения ЦМВ в социально-экономически развитых составляет более 80% [4, 8]. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения в РФ составляет 73–98% [7].

ЦМВ способен инфицировать широкий спектр клеток человека, различающихся как по строению, так и по своим функциям. Во время литической инфекции экспрессируются все классы вирусных генов, реплицируется вирусная ДНК и образуются новые инфекционные вирусные частицы [9, 10]. Благодаря методу определения первичной структуры молекул секвенирование РНК (*RNA sequencing, RNA-seq*) инфицированных ЦМВ клеток известно, что во время латентного периода экспрессия вирусных генов гораздо активнее, чем предполагалось ранее. Например, к таким генам относится вирусный гомолог интерлейкина 10 (IL-10). В ряде исследований РНК этого гена была идентифицирована в латентной фазе ЦМВИ [11, 12, 13]. В его функции входит индукция активации IL-10 в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках (ДК) [14, 15].

Посредством моноцитов и ДК вирус распространяется по организму хозяина, повреждая нейроны, фибробласты, эндотелиальные клетки, при этом приобретая персистирующий, хронический характер [16]. За сдерживание репликации и реактивации ЦМВ отвечает главным образом цитотоксический Т-клеточный иммунитет [17]. Во время литической фазы инфекции антигены ЦМВ могут изменить соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов путем изменения продукции ими ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ , стимулируя развитие пула Т-клеток памяти, что способствует развитию аутоиммунитета [18, 19].

Как известно, ВИЧ вызывает истощение клеток: CD8<sup>+</sup> Т-клетки теряют способность продуцировать противовирусные цитокины, убивать инфицированные клетки и пролиферировать в ответ на стимуляцию антигеном. Точно так же CD4<sup>+</sup> Т-клетки демонстрируют нарушение продукции цитокинов и снижение способности к пролиферации,

повышается восприимчивость организма к оппортунистическим инфекциям. ВИЧ-инфекция характеризуется высоким уровнем репликации вируса, истощением CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток [6, 20]. Когда число CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов падает ниже 50–100 клеток/мкл, происходит реактивация вируса, вирионы высвобождаются в кровь и другие жидкости организма, что приводит к появлению симптомов острой ЦМВИ [21, 22].

Инфекции, вызванные ВИЧ и ЦМВ, сопряжены не только с нарушением адаптивного иммунитета, но и с дисфункцией врожденного иммунитета, а именно с нарушением функции ДК, моноцитов, макрофагов и выработки цитокинов.

В литературе представлены неоднозначные данные об изменении уровня ИФН- $\gamma$  при развитии ЦМВИ и имеется небольшое количество публикаций на тему участия в иммунном ответе на ЦМВ важных противовирусных цитокинов ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1), ИЛ-28В (ИФН- $\lambda$ 3). Исходя из этого, требуется более глубокое изучение роли цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10) в патогенезе развития ЦМВ-ассоциированных заболеваний на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ.

Цель исследования: охарактеризовать содержание ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1), ИЛ-28В (ИФН- $\lambda$ 3) ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией с ЦМВИ или без нее.

#### **Материалы и методы исследования**

Для выполнения поставленных задач были проведены динамическое наблюдение и обследование 142 пациентов мужского пола с ВИЧ (4а стадия). Пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы. Группа I – 79 пациентов с ВИЧ, группа II – 63 пациента с ВИЧ и ЦМВ (средний возраст пациентов от 21 до 40 лет); 30 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых мужчин составили контрольную группу (ГК). Клинические и лабораторные данные пациентов получены на клинической базе ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (ректор д.м.н., проф. В.Б.Шуматов) – ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Владивостока (глав. врач, д.м.н., проф. С.Н. Бениова) за период с 2016 по 2021 гг. Иммунологические исследования выполнялись в научно-исследовательской лаборатории кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., проф. Е.В. Маркелова) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (зав. лабораторией д.б.н., доцент Н.Г. Плехова). ЦМВИ и ВИЧ-инфекция были диагностированы согласно Клиническим рекомендациям (утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.). Определение уровней ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО- $\alpha$  в сыворотке венозной крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Наличие активной ЦМВ инфекции подтверждалось выявлением ДНК вируса полимеразной цепной реакцией (ПЦР), антител классов IgG и IgM в

сыворотке крови, а также определением индекса avidности антител IgG при помощи ИФА. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев.

Первоначальная обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel с целью формирования базы данных, подготовки таблиц, расчета параметров непараметрической статистики (медианы, нижний и верхний квартиль).

На основе современных рекомендаций в отношении обработки данных была произведена проверка на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова–Смирнова в модификации Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка. На основании результатов, полученных с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.25, нами был сделан вывод о ненормальности распределения полученных данных, что было подтверждено путем построения гистограммы распределения. Согласно рекомендациям по статистическому анализу, данные были представлены с использованием медианы (Me), верхнего (Q75) и нижнего (Q25) квартиля, а статистическая достоверность между сравниваемыми группами оценивалась при помощи U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследований и анализа данных получены факты, подтверждающие глубокие нарушения в системе интерферонов при одновременной активации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 у пациентов обеих групп (таблицы 1,2).

Таблица 1

#### Уровень интерферонов в сыворотке крови пациентов с ВИЧ-инфекцией

Цитокин	Уровень в сыворотке крови (Me;Q25;Q75), пг/мл			
	Группа контроля (n=30)	I группа ВИЧ (n=79)	II группа ВИЧ+ЦМВ (n=63)	p (I, II группы)
ИФН- $\gamma$	14,77; (11,57; 23,63)	1,49* (0,77; 2,12)	4,51* (1,17; 8,05)	<0,01
ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1)	96,31; (38,58;203,29)	25,05* (11,86;86,28)	42,96* (3,26; 97,24)	<0,05
ИЛ-28В (ИФН- $\lambda$ 3)	208,71 (183,37;241,60)	11,90* (0,82; 97,24)	7,23* (4,92; 97,05)	>0,05

Обозначения: статистическая достоверность различий с группой контроля – p <0,001 – \*

В группах пациентов с ВИЧ-инфекцией, как с ЦМВ, так и без него, значения ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1) и ИЛ-28В (ИФН- $\lambda$ 3) были снижены в 3–10 раз по сравнению с контрольной группой. При сравнении значений показателя ИФН- $\gamma$  между группами были выявлены более высокие значения данного цитокина в группе пациентов с ЦМВ. При анализе уровня ИЛ-29

(ИФН- $\lambda$ 1) по группам была зафиксирована аналогичная картина.

ИФН- $\gamma$  является важным звеном в клеточно-опосредованном иммунитете, в основном является провоспалительным цитокином [23]. Этот интерферон секретируется преимущественно CD4<sup>+</sup> Th-1 и естественными клетками-киллерами (NK-клетками), в последующем оказывая прямое ингибирующее действие на репликацию вирусов [24, 25]. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют в пользу мнения об избыточной активации NK клеток, в том числе через Th-1 опосредованный путь при ЦМВ-инфекции, нежели в ее отсутствие. Таким образом, при коинфекции ВИЧ и ЦМВ, несмотря на дефицит ИФН- $\gamma$ , зарегистрировано относительно меньшее его снижение по сравнению с группой ВИЧ без ЦМВ. Вероятно, это связано с действием ИФН- $\lambda$ 1, уровень которого во II группе в среднем в 2 раза выше, чем в I группе. В исследовании, где рассматривалась роль NK-клеток во врожденном иммунитете, было показано, что ИФН- $\lambda$ 1 воздействовал на NK-клетки опосредованно через активацию макрофагов. Макрофаги, активированные ИФН- $\lambda$ 1, продуцировали цитокины семейства ИЛ-12, которые затем могли активировать NK-клетки, что приводило к увеличению продукции ИФН- $\gamma$  [26, 27].

Семейство интерферона (IFN)- $\lambda$ -цитокинов типа III включает близкородственные интерлейкины ИЛ-28А (ИФН- $\lambda$ 2), ИЛ-28В (ИФН- $\lambda$ 3) и ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1). Они продуцируются разными типами клеток, особо массово дендритными клетками, после вирусной инфекции или активации бактериальными компонентами. Интерфероны III типа проявляют противовирусную и цитостатическую активность, подобную интерферону I типа. В отличие от интерферонов типа I, популяции клеток-мишеней ИЛ-28/ИЛ-29 ограничены и в основном включают эпителиальные клетки и гепатоциты. Эти свойства предполагают, что ИЛ-28/ИЛ-29 являются потенциальными терапевтическими альтернативами интерферонам типа I в отношении вирусных инфекций [28].

Интерлейкин-29 (ИЛ-29, ИФН- $\lambda$ 1) является недавно обнаруженным членом семейства, представителем группы интерферонов III типа [29]. Он опосредует трансдукцию сигнала путем связывания со своим рецепторным комплексом и активирует нисходящие сигнальные пути, следовательно, индуцирует активацию провоспалительных механизмов [30]. В ходе нашего исследования было выявлено снижение уровня ИЛ-29 в I и II группах по сравнению с контрольной группой. Так как ВИЧ обладает сходным с вирусом гепатита С (ВГС) механизмом уклонения от иммунного ответа и иммуносупрессией, то можно предположить схожесть механизмов изменения ИЛ-29 с таковыми при ВГС. В исследовании M. Boisvert, N. H. Shoukry (2016) приводился следующий механизм: ВГС активирует экспрессию ИЛ-29, ИЛ-8 и ЦОГ-2. ИЛ-29 ингибирует репликацию ВГС, но в то же время ИЛ-8 ослабляет экспрессию ИЛ-10R2 и активность ИЛ-29 против ВГС, что способствует установлению персистирующей

вирусной инфекции. Кроме того, ЦОГ-2 снижает выработку ИЛ-8, что, в свою очередь, ослабляет экспрессию ИЛ-29. В этом же исследовании представлены изменения уровня ИЛ-29 во время иммунного ответа при ВГС. Во время хронической инфекции ВГС уровни ИФН- $\lambda$ 1 в сыворотке были ниже по сравнению с контролем. Это объясняется тем, что белки вируса (НСV E2 и NS3) способны ингибировать продукцию ИФН- $\lambda$ 1 стимулированными дендритными клетками [26].

Можно предположить аналогичные механизмы изменений уровня ИЛ-29 при инфекции ВИЧ+ЦМВ во II группе по сравнению с I группой (ВИЧ). Однако этот вопрос требует дополнительных исследований, так как подобных работ в доступной литературе найдено не было.

Интерлейкин 28В (ИФН- $\lambda$ 3, ИЛ-28В), представитель интерферонов типа III, также играет важную роль в противовирусном иммунитете. Выявлена роль ИЛ-28В как индуктора иммунитета типа I. Сверхэкспрессия ИЛ-28В способствует поляризации естественных клеток-киллеров, что приводит к дифференцировке Th1, увеличению числа NK1-клеток, которые продуцируют ИФН- $\gamma$ . Этот механизм реализуется как защитно-компенсаторный, в большей степени при ЦМВИ [31].

Продемонстрировано, что ИФН- $\lambda$ 3 может ингибировать репликацию вируса через путь JAK-STAT, приводя к экспрессии ISG способом, аналогичным с ИФН I типа [30]. ИЛ-28В действует как основной регулятор ответа В- и Т-клеток, повышая уровень цитокинов Th1 и подавляя цитокины Th2 [32].

В результате проведенного нами исследования установлено, что уровень ИЛ-28В был снижен в обеих группах по сравнению с группой контроля. Данных в литературе по изменению уровня ИЛ-28В и влиянию на исследуемые инфекции найдено не было. Предположительно, это может быть обусловлено генетическими факторами. Например, в исследовании М.Н. Heidarian et al. (2021) была проанализирована корреляция между полиморфизмом ИЛ-28 и спонтанным клиренсом у пациентов с ВГС. Результаты анализа показывают, что ИЛ-28В rs12979860 CC является сильным предиктором спонтанного клиренса инфекции гепатита С [33]. В исследовании I. Corrales, C. Solano, P. Amat, et al. (2016) было показано, что полиморфизм одного нуклеотида (SNP), расположенного рядом с геном ИЛ28В (rs12979860; C/T), влияет на динамику репликации ЦМВ путем ЦМВ-специфического Т-клеточного иммунитета [34]. Важным является дальнейшее изучение данного интерлейкина, так как он обладает значительной анти-ВИЧ активностью [35].

В результате проведенных нами исследований и анализа данных получены факты, подтверждающие одновременную активацию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 у пациентов обеих групп при ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ / ИЛ-10 – в сыворотке крови пациентов с ВИЧ-инфекцией

Коэффициент ФНО- $\alpha$ / ИЛ-10	Уровень в сыворотке крови (Ме;Q25;Q75), пг/мл			
	Группа контроля (n=30)	I группа ВИЧ (n=79)	II группа ВИЧ+ЦМВ (n=63)	P (I и II группы)
ФНО- $\alpha$ / ИЛ-10	0,2  (0,1; 0,3)	0,65*  (0.4; 1,1)	0,9*  (0,52;1,2)	<0,05

Обозначения: статистическая достоверность различий с группой контроля – p <0,001 – \*

Уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 достоверно повышен у пациентов I и II групп по сравнению с группой контроля. При сравнении значений между группами выявлено повышение уровня ФНО- $\alpha$  в I группе (p<0,05).

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) является ключевым провоспалительным цитокином в системе защиты хозяина от инфекционных заболеваний [36]. В результате исследования было зафиксировано повышение уровня ФНО- $\alpha$  в обеих группах по сравнению с группой контроля (табл/ 3). Синтез и секреция ФНО- $\alpha$  инфицированными CD4+ Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами повышаются по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. Показано, что ФНО- $\alpha$  способен индуцировать белки вируса [37, 38].

При развитии ЦМВИ также активно вырабатывается ФНО- $\alpha$ , вирус индуцирует его продукцию в моноцитах и макрофагах. ФНО- $\alpha$ , в свою очередь, стимулирует активность транскрипции сверххранних белков ЦМВ (CMV-IE) [6].

При развитии ЦМВ повышается уровень ФНО- $\alpha$ , что вызывает активизацию дендритных клеток, их мобилизацию из кровяного русла. Следовательно, ФНО- $\alpha$  активирует сосудорасширяющие медиаторы, молекулы адгезии и хемокины, изменяя соединительную организацию эндотелиальных клеток, тем самым облегчая трансэндотелиальную миграцию иммунных клеток, включая ДК. Об этом свидетельствуют результаты исследований крови пациентов с ЦМВ-моноклеозом [39]. Показано также, что повышенные концентрации ФНО- $\alpha$  свидетельствуют о реактивации латентной ЦМВ-инфекции [29].

ИЛ-10 считается главным отрицательным регулятором воспаления, уменьшает повреждение, вызванное провоспалительными цитокинами. Как показывает экспрессия его специфического рецептора (ИЛ-10R1), спектр клеточных мишеней ИЛ-10 включает практически все лейкоциты. Для устранения внутриклеточных патогенов, таких как вирусы, иммунная система обычно использует цитотоксические CD8+. CD8+ Т-лимфоциты, распознавая вирусные пептидные структуры, представленные на молекулах МНС 1-го типа,

способны оказывать цитотоксическое действие в отношении инфицированных клеток. Th-1 лимфоциты, в свою очередь, оказывают содействие в реализации цитотоксического ответа. Оба этих процесса, по данным литературы, могут модулироваться ИЛ-10 на различных этапах реализации иммунного ответа. При повышении уровня ИЛ-10 с целью разрешения острой фазы воспаления происходит негативная регуляция уровня Т-клеток [15, 40, 41].

В результате исследования был выявлен более высокий уровень ИЛ-10 в I и II группах по сравнению с КГ (табл. 3). Есть несколько исследований, объясняющих полученный нами результат [42, 43, 44].

Таблица 3

Уровень исследуемых цитокинов в сыворотке крови пациентов с ВИЧ-инфекцией

Цитокин	Уровень в сыворотке крови (Me;Q25;Q75), пг/мл			
	Группа контроля (n=30)	I группа ВИЧ (n=79)	II группа ВИЧ+ЦМВ(n=63)	p (I-II группы)
ФНО-α	2,4 (1,2; 3,4)	21,72* (9,68; 58,56)	17,16* (12,06;20,08)	<0,05
ИЛ-10	10,4 (7,9; 11,9)	32,72* (20,38;44,17)	24,35* (20,65;87,68)	>0,05

Обозначения: статистическая достоверность различий с группой контроля – p <0,001 – \*

На фоне пролонгированной вiremии при ВИЧ-инфекции происходит истощение пула Т-лимфоцитов и, как следствие, повышение сывороточных уровней ИЛ-10, что модулирует клеточный иммунный ответ, повышая толерантность Т-клеток в отношении вирусных антигенов, как следствие, пролонгируется персистенция инфекции. Кроме того, вирус продуцирует вирусные гомологи ИЛ-10, которые способствуют противовоспалительным реакциям [45].

Исследования персистирующей инфекции ЦМВИ помогли выяснить механизмы, с помощью которых ИЛ-10 может способствовать персистенции инфекции. В исследовании I. Corrales, C. Solano, P. Amat, et al. (2017) мышей заразили штаммом Armstrong (Arm) LCMV. Было документально подтверждено, что продукция ИЛ-10 была сильно повышена. При нейтрализации ИЛ-10 путем обработки антителами против ИЛ-10R ответы Т-клеток восстанавливались, и происходила элиминация вируса. При аналогичном изучении течения ВИЧ были получены схожие результаты. Таким образом, ИЛ-10 индуцирует иммуносупрессию, что приводит к персистенции вируса [43, 46].

При ЦМВИ ИЛ-10, кодируемый цитомегаловирусом (cmvIL-10), и ИЛ-10, кодируемый цитомегаловирусом, ассоциированным с латентностью (LAcmvIL-10), продуцируются в миелоидных клетках, что нарушает функцию последних. CmvIL-10 индуцирует продукцию

hIL-10 в ДК, макрофагах и моноцитах, нарушает дифференцировку ДК и способствует M2-поляризации макрофагов. LActvIL-10 также индуцирует выработку hIL-10 в ДК и моноцитах и снижает способность моноцитов к представлению антигена [7]. Это ограничивает ответ Т-клеток против ЦМВ и способствует повышенной выработке ИЛ-10 [25, 43, 44].

В группах пациентов с ВИЧ-инфекцией, как с ЦМВИ, так и без нее, значения коэффициента ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 повышены по сравнению референсными значениями. При анализе этого показателя между группами были выявлены более высокие значения коэффициента ФНО- $\alpha$ / ИЛ-10 в группе пациентов с ЦМВИ.

Таким образом, в нашем исследовании ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 были выявлены их одновременная активация и повышение значений коэффициента ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 по сравнению с группой контроля. В группе с коинфекцией ВИЧ и ЦМВ значения оказались выше, чем в группе с ВИЧ. Это демонстрирует превалирование провоспалительных механизмов при коинфекции ВИЧ и ЦМВ.

Зарегистрированные изменения в уровне интерферонов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 у пациентов с ВИЧ и ЦМВИ свидетельствуют о сложной картине взаимного влияния вирусов и врожденного иммунитета, отличающегося определенными закономерностями при наличии или отсутствии ЦМВИ. Углубленное изучение аспектов вирус-ассоциированного изменения интерфероновой регуляции в частности и врожденного иммунитета в целом способно расширить понимание взаимодействия между организмом человека, ВИЧ и его сопутствующей инфекцией.

### Список литературы

1. Feng L., Sheng J., Vu G. P., Liu Y., Foo C., Wu S., Trang P., Paliza-Carre M., Ran Y., Yang X., Sun X., Deng Z., Zhou T., Lu S., Li H., Liu F. Human cytomegalovirus UL23 inhibits transcription of interferon- $\gamma$  stimulated genes and blocks antiviral interferon- $\gamma$  responses by interacting with human N-myc interactor protein. PLoS Pathogens. 2018. vol. 14. no. 1. P. 1-28.
2. Poole E., Neves T.C., Oliveira M.T., Sinclair J., da Silva M.C.C. Human Cytomegalovirus Interleukin 10 Homologs: Facing the Immune System. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020 vol. 10. no. P. 1-14.
3. Collins-McMillen D., Buehler J, Peppenelli M., Goodrum F. Molecular Determinants and the Regulation of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. Viruses. 2018. vol 10. no. 8. P. 1-27.
4. Cox M., Kartikasari A.R., Gorry P.R., Flanagan K.L., Plebanski M. Potential Impact of Human Cytomegalovirus Infection on Immunity to Ovarian Tumours and Cancer

Progression. *Biomedicines*. 2021. vol. 9. no. 4. P. 1-16.

5. Waters S., Lee S., Ariyanto I., Kresoje N., Leary S., Munyard K., Gaudieri S., Irish A., Keil A.D., Allcock R., Price P. Sequencing of the Viral UL111a Gene Directly from Clinical Specimens Reveals Variants of HCMV-Encoded IL-10 That Are Associated with Altered Immune Responses to HCMV. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. vol. 23. no. 9. P. 1-13.

6. Lim E.Y., Jackson S.E., Wills M.R. The CD4+ T Cell Response to Human Cytomegalovirus in Healthy and Immunocompromised People. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. vol. 10. no. 202. P. 1-18.

7. Потекаев Н.Н., Халдин А.А., Жукова О.В., Дмитриев Г.А. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция // Методические рекомендации №9 ДЗ Москвы. 2016. № 15. С. 100-106.

8. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G. et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2019. vol. 29. no. 3. P. 2034.

9. Elder E., Sinclair J. HCMV latency: what regulates the regulators? *Medical Microbiology and Immunology*. 2019. vol. 208. no. 3-4. P. 431-438.

10. Shnayder M., Nachshon A., Krishna B., Poole E., Boshkov A., Binyamin A., Maza I., Sinclair J., Schwartz M., Stern-Ginossar N. Defining the Transcriptional Landscape during Cytomegalovirus Latency with Single-Cell RNA Sequencing. *mBio*. 2018. vol. 9 no. 2. P. 13-18.

11. Forte E., Zhang, Z., Thorp E. B., Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. vol. 10. no. 130. P. 1-18.

12. Adamson C.S., Nevels M.M. Bright and Early: Inhibiting Human Cytomegalovirus by Targeting Major Immediate-Early Gene Expression or Protein Function. *Viruses*. 2020. vol. 12. no. 1. P. 1-41.

13. Chinta P., Garcia E.C., Tajuddin K.H., Akhidenor N., Davis A., Faure L., Spencer J.V. Control of Cytokines in Latent Cytomegalovirus Infection. *Pathogens*. 2020. vol. 9. no. 10. P. 1-12.

14. Gianella S., Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux. *The Journal of infectious diseases*. 2016. vol. 214 (2). P. 67-74.

15. Rojas J.M., Avia M., Martín V., Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *Journal of Immunology Research*. 2017. P. 1-14.

16. Farrell H.E., Stevenson P.G. Cytomegalovirus host entry and spread. *Journal of General Virology*. 2019. vol. 100 no. 4. P. 545-553.

17. Barabas S., Spindler T., Kiener R., Tonar C., Lugner T., Batzilla J., Bendfeldt H., Rasclé A., Asbach B., Wagner R., Deml L. An optimized IFN- $\gamma$  ELISpot assay for the sensitive and standardized

monitoring of CMV protein-reactive effector cells of cell-mediated immunity. *BMC Immunol.* 2017. vol. 18. no. 1. P. 1-14.

18. Quaglia M., Merlotti G., De Andrea M., Borgogna C., Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. *Viruses.* 2021. vol. 13. no. 2. P. 1-29.

19. Manandhar T., Hò G.T., Pump W.C., Blasczyk R., Bade-Doeding C. Battle between Host Immune Cellular Responses and HCMV Immune Evasion. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. vol. 20. no. 15. P. 1-26.

20. Doyle T., Goujon C., Malim MH. HIV-1 and interferons: who's interfering with whom? *Nature Reviews Microbiology.* 2015. vol. 13. no. 7. P. 403-413.

21. Sandhu P.K., Buchkovich N.J. Human Cytomegalovirus Decreases Major Histocompatibility Complex Class II by Regulating Class II Transactivator Transcript Levels in a Myeloid Cell Line. *Journal of Virology.* 2020. vol. 94 no. 7. P. 1-19.

22. Ude I.N., Yeh S., Shantha J.G. Cytomegalovirus retinitis in the highly active anti-retroviral therapy era. *Annals of Eye Science.* 2022. vol. 7. no. 5. P. 21-18.

23. Bhat P., Leggatt G., Waterhouse N., Frazer IH. Interferon- $\gamma$  derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. *Cell Death & Disease.* 2017. vol. 8. no. 6. P. 1-11.

24. Morris R., Kershaw N.J., Babon J.J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Science.* 2018. vol. 27 no. 12. P. 1984-2009.

25. Manandhar T., Hò G.T., Pump W.C., Blasczyk R., Bade-Doeding C. Battle between Host Immune Cellular Responses and HCMV Immune Evasion. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019/ vol. 20. no. 15. P. 1-26.

26. Boisvert M., Shoukry N.H., Type III Interferons in Hepatitis C Virus Infection. *Frontiers in Immunology.* 2016. vol. 7. P. 1-12.

27. de Groen R.A., Boltjes A., Hou J., Liu B.S., McPhee F., Friborg J., Janssen H.L., Boonstra, A. IFN- $\lambda$ -mediated IL-12 production in macrophages induces IFN- $\gamma$  production in human NK cells. *European Journal of Immunology.* 2015. vol 45. no. 1. P. 250-259.

28. Witte K., Witte E., Sabat R., Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2010. vol. 21 no. 4. P. 237-251.

29. Wang J.M., Huang A.F., Xu W.D., Su L.C. Insights into IL-29: Emerging role in inflammatory autoimmune diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2019. vol. 23. no. 12. P. 7926-7932.

30. Fu L.X., Chen T., Guo Z.P., Cao N., Zhang L.W., Zhou P.M. Enhanced serum interferon-lambda 1 interleukin-29 levels in patients with psoriasis vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2021. vol. 96. no. 4. P. 416-421.

31. Yan B., Chen F., Xu L., Wang Y., Wang X. Interleukin-28B dampens airway inflammation through up-regulation of natural killer cell-derived IFN- $\gamma$ . *Scientific Reports*. 2017. vol. 7. no 1. P 1-8.
32. Wang Y., Li T., Chen Y., Wei H., Sun R., Tian Z. Involvement of NK Cells in IL-28B-Mediated Immunity against Influenza Virus Infection. *The Journal of Immunology*. 2017. vol. 199. no. 3. P. 1012-1020.
33. Miri H.H., Fazeli P., Ali-Hassanzadeh M., Bemani P., Kabelitz D., Kalantar K. Correlation between IL-28 polymorphism and spontaneous clearance in HCV patients: systematic review and meta-analysis. *Archives of Virology*. 2021. vol. 166. no. 9. P. 2469-2478.
34. Corrales I., Solano C., Amat, P., Giménez E., de la Cámara R., Nieto J., López J., García-Noblejas A., Piñana J.L., Navarro D. IL28B genetic variation and cytomegalovirus-specific T-cell immunity in allogeneic stem cell transplant recipients. *Journal of Medical Virology*. 2017 vol. 89. no 4. P. 685-695.
35. Santer D.M., Minty G., Golec D.P., Lu J., May J., Namdar A., Shah J., Elahi S., Proud D., Joyce M., Tyrrell D.L., Houghton M. Differential expression of interferon-lambda receptor 1 splice variants determines the magnitude of the antiviral response induced by interferon-lambda 3 in human immune cells. *PLoS Pathogens*. 2020 vol. 16. no. 4. P. 1-26.
36. Karaba A.H., Figueroa A., Werbel W.A., Dioverti M.V., Steinke S.M., Ray S.C., Cox A.L., Avery R.K. Interleukin-18 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are elevated in solid organ transplant recipients with possible cytomegalovirus end-organ disease. *Transplant Infectious Disease*. 2021. vol. 23. no. 4. P. 1-16.
37. Дорофиевко Н.Н., Андриевская И.А., and Ишутина Н.А. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // *Acta Biomedica Scientifica*, 2021. № 2. С. 92-97.
38. Romanowska-Próchnicka K., Felis-Giemza A., Olesińska M., Wojdasiewicz P., Paradowska-Gorycka A., Szukiewicz D. The Role of TNF- $\alpha$  and Anti-TNF- $\alpha$  Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. vol. 22. no. 6. P. 1-22.
39. Hampton H.R., Chtanova T. Lymphatic Migration of Immune Cells. *Frontiers in Immunology*. 2019. vol. 10. P. 1-10.
40. Deere J.D., Chang W., Villalobos A., Schmidt K.A., Deshpande A., Castillo L.D., Fike J., Walter M.R., Barry P.A., Hartigan-O'Connor D.J. Neutralization of rhesus cytomegalovirus IL-10 reduces horizontal transmission and alters long-term immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 vol.116. no. 26. P. 13036-13041.

41. Young V.P., Mariano M.C., Faure L., Spencer J.V. Detection of Cytomegalovirus Interleukin 10 (cmvIL-10) by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Methods in Molecular Biology*. 2021. vol. 2244. P. 291-299.
42. Ejrnaes M., Filippi C.M., Martinic M.M., Ling E.M., Togher L.M., Crotty S., von Herrath M. G. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. *Journal of Experimental Medicine*. 2006. vol. 203. no. 11. P. 2461-2472.
43. Ciuffreda D., Kim AY. Update on hepatitis C virus-specific immunity. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2011. vol. 6. no. 6. P. 559-565.
44. Gabrysová L., Nicolson K.S., Streeter H.B., Verhagen J., Sabatos-Peyton C.A., Morgan D.J., Wraith, D.C. Negative feedback control of the autoimmune response through antigen-induced differentiation of IL-10-secreting Th1 cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2009. vol. 206. no. 8. P. 1755-1767.
45. Patel M., Vlahava V.M., Forbes S.K., Fielding C.A., Stanton R.J., Wang E. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. *Frontiers in Immunology*. 2018. vol. 9. P. 1-8.
46. Waters S., Lee, S., Ariyanto I., Kresoje N., Leary S., Munyard K., Gaudieri S., Irish A., Keil A.D., Allcock R., Price P. Sequencing of the Viral UL111a Gene Directly from Clinical Specimens Reveals Variants of HCMV-Encoded IL-10 That Are Associated with Altered Immune Responses to HCMV. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. vol. 23. no. 9. P. 1-13.