

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И МЕХАНИЗМОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

^{1, 2}Гумилевская О. П. ORCID ID 0000-0001-9852-9372,

¹Ломанова Е. А. ORCID ID 0000-0003-4147-2197,

¹Гумилевский Б. Ю. ORCID ID 0000-0001-8755-2219,

¹Москалев А. В. ORCID ID 0009-0004-5659-7464

¹Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: gumbu@mail.ru;

²Частное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучение иммунопатогенеза вирусных инфекций дает основу для мониторинга течения и понимания вероятности исхода заболевания. Поэтому постоянно разрабатываются новые подходы и пересматривается информативность уже известных лабораторных маркеров развития противовирусного иммунитета. Цель исследования – изучить и проанализировать современные данные об особенностях иммунопатогенеза вирусных инфекций и вариантах лабораторного мониторинга этих процессов. Поиск и анализ научной медицинской литературы о развитии противовирусного иммунного ответа и его лабораторных маркерах за период с 2018 по 2026 г. осуществлялся в базе данных PubMed, Medline, Elibrary. Использовали следующие сочетания ключевых слов: вирусы, иммунная система, патогенез, лабораторные маркеры. Описаны современные представления об основных механизмах развития противовирусного иммунного ответа. Показана роль аутоиммунных реакций, натуральных киллеров, экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса, антител к серотипу вируса, активации макрофагов, миелоидных клеток, Т-хелперов, феномена воспаления. Лабораторными маркерами такого воспаления являются повышение неоптерина (активация макрофагов по Th1-пути), С-реактивного белка, ферритина и провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β). В настоящее время достаточно подробно охарактеризованы механизмы противовирусного иммунитета и определены лабораторные маркеры для мониторинга течения заболевания.

Ключевые слова: антигены, антитела, вирусы, лимфоциты, цитокины, лабораторные маркеры.

VARIABILITY OF IMMUNOLOGICAL REACTIONS AND MECHANISMS IN DIAGNOSTIC OF ANTIVIRAL IMMUNITY

^{1, 2}Gumilevskaya O. P. ORCID ID 0000-0001-9852-9372,

¹Lomanova E. A. ORCID ID 0000-0003-4147-2197,

¹Gumilevskiy B. Yu. ORCID ID 0000-0001-8755-2219,

¹Moskalev A. V. ORCID ID 0009-0004-5659-7464

¹Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defence of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: gumbu@mail.ru;

²Private Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg Medico-Social Institute”,
Saint Petersburg, Russian Federation

Studying the immunopathogenesis of viral infections provides a basis for monitoring the course of disease and enables the development of approaches to managing its outcomes. Therefore, new approaches are constantly being developed, and the informativeness of already known laboratory markers for the development of antiviral immunity is being re-evaluated. Objective. To study and analyze current data on the characteristics of the immunopathogenesis of viral infections and options for the laboratory monitoring of these processes. A search and analysis of scientific medical literature on the development of the antiviral immune response and its laboratory markers for the period from 2018 to 2026 was carried out in the PubMed, Medline, Elibrary databases. The following keyword combinations were used: viruses, immune system, pathogenesis, laboratory markers. Current concepts regarding the main mechanisms of the immunopathogenesis of viral infections and the development of the antiviral immune response are characterized. The role of autoimmune reactions, natural killer cells, the expression of major histocompatibility complex class I molecules, antibodies to the virus serotype, and the

activation of macrophages and myeloid cells, T-helper cells, and the phenomenon of inflammation is demonstrated. Laboratory markers of such inflammation include increased levels of neopterin (macrophage activation via the Th1 pathway), C-reactive protein, ferritin, and proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β). Currently, the immunopathogenesis of various viral infections has been characterized in sufficient detail, and laboratory markers have been identified to monitor the course of the disease.

Keywords: antigens, antibodies, viruses, lymphocytes, cytokines, laboratory markers.

Введение

Вирусы – облигатные внутриклеточные микроорганизмы, использующие для своей репликации компоненты нуклеиновых кислот и белков хозяина. Вирусы обычно инфицируют различные типы клеток путем эндоцитоза, инициированного связыванием вируса с интернализируемым рецептором, что приводит к повреждению тканей несколькими механизмами и развитию заболеваний. Это стимулирует воспалительные реакции, также приводящие к повреждению тканей. Вирусы вызывают различные по интенсивности инфекции, а иммунные реакции врожденного и адаптивного противовирусного иммунного ответа (ПВИО) направлены на блокирование инфекции и уничтожение инфицированных клеток. В развитии этих механизмов много уникальных реакций, от которых зависит исход инфекций [1, с. 13–22]. Развитие противовирусного иммунитета можно отследить по изменению в крови определенных лабораторных маркеров, что делает возможной оценку интенсивности и адекватности иммунного реагирования на инфекцию [2]. Поэтому изучение иммунопатогенеза вирусных инфекций механизмов дает основу для контроля течения и возможность разработки подходов к управлению исходами вирусных инфекций.

Цель исследования – изучить и проанализировать современные данные об особенностях иммунопатогенеза вирусных инфекций и вариантах лабораторного мониторинга этих процессов.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в формате нарративного обзора литературы, был проведен поиск и обобщение данных источников, посвященных иммунопатогенезу вирусных инфекций, характеристике лабораторных маркеров иммунного реагирования. При написании обзора авторы не ставили задачу соответствовать формату систематического обзора и претендовать на полноту PRISMA-анализа, что учитывалось при формулировке заключения. Поиск публикаций проводился за период с 2018 по 2026 г. в базах данных PubMed, Medline, eLibrary. Использовали следующие сочетания ключевых слов: viruses, immune system, pathogenesis, laboratory markers. В обзор включали оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, посвященные иммунопатогенезу вирусных инфекций и применению лабораторных маркеров для их оценки. Отобранные публикации анализировались с учетом дизайна исследований, характеристик выборок, показателей диагностической ценности лабораторных маркеров. Проведен аналитический обзор литературных источников.

Первоначально выявлено 640 публикаций. После выбраковки дубликатов и нерелевантных публикаций было отобрано 103 статьи. В итоговый список литературы при подготовке публикации было включено 35 источников, наиболее соответствующих цели написания обзора.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными механизмами врожденного иммунитета против вирусов являются подавление инфекции интерферонами (IFN) I типа и последующий лизис инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами и натуральными киллерами (natural killer – NK) [3]. Секрецию IFN запускает распознавание вирусных нуклеиновых кислот эндосомальными тол-подобными рецепторами (toll-like receptor –TLR), цитоплазматическими RIG-подобными рецепторами и активацией путей STING (stimulator of interferon genes). IFN I типа ингибируют репликацию вируса как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках и стимулируют выработку других белков, факторов рестрикции, препятствующих репликации вируса. NK лизируют инфицированные клетки и особенно важны против ДНК-вирусов (герпесвирусы, вирусы папилломы человека и др.) на ранних стадиях инфекции [4, с. 94–106]. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (major histocompatibility complex – MHC) инфицированными клетками часто снижается. Это рассматривается как вирусный механизм защиты от цитолитических эффектов NK. Вирусная инфекция также стимулирует экспрессию активирующих лигандов инфицированными клетками для NK [5].

Адаптивный иммунитет против вирусных инфекций обеспечивается антителами, которые блокируют адгезию вируса и проникновение его в клетки хозяина, а также цитотоксическими Т-лимфоцитами, которые отправляют в апоптоз инфицированные клетки. Противовирусные антитела связываются с антигенами капсида и выполняют нейтрализующую роль, препятствуя адгезии вируса к клетке. Таким образом, антитела предотвращают как первичную инфекцию, так и распространение от клетки к клетке. Секретируемые антитела, особенно иммуноглобулина А (IgA), важны для нейтрализации вирусов в дыхательных путях и кишечнике, они повышают иммунитет слизистых оболочек. Кроме нейтрализации, антитела, так же как при бактериальных инфекциях, опсонизируют вирусные частицы, активируют систему комплемента по классическому пути и таким образом способствуют их фагоцитозу и, возможно, непосредственному лизису липидной оболочки вирусов.

Эффективность гуморального иммунитета зависит от специфичности антител серотипу вируса. Но необходимо учитывать, что на стадии внутриклеточного размножения вирусы недоступны для антител, кроме того, сам по себе гуморальный иммунитет не способен ликвидировать вирусную инфекцию [6].

Роль цитотоксических лимфоцитов (CTL) в лизисе инфицированных клеток является кардинальной. Большинство вирусспецифичных CTL – это CD8⁺ Т-клетки, распознающие цитозольные, обычно эндогенно синтезируемые вирусные пептиды, представляемые молекулами МНС I класса. Для полной дифференцировки CD8⁺ CTL необходимы цитокины, секретируемые Т-хелперами CD4⁺. CD8⁺ Т-клетки при вирусных инфекциях подвергаются массивной пролиферации и большинство пролиферирующих клеток специфичны только для конкретных вирусных пептидов. Активированные Т-клетки дифференцируются в эффекторные CTL, лизирующие любую инфицированную ядросодержащую клетку [7].

Кроме защитных эффектов CTL могут вызывать повреждение тканей. Так, при экспериментальном заражении мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита (lymphocytic choriomeningitis virus – LCMV) он вызывает воспаление оболочек спинного мозга. LCMV поражает менингеальные клетки, но не обладает цитопатичностью и не убивает инфицированные клетки непосредственно. Вирус стимулирует образование вирусспецифичных CTL, которые лизируют инфицированные клетки менингеальной оболочки. То есть менингит развивается у мышей с нормальным иммунным гомеостазом, но мыши с дефицитом CTL не заболевают и становятся носителями вируса [8; 9]. Так, у лиц с иммунодефицитом, инфицированных вирусом гепатита В, часто не развивается заболевание, но они становятся носителями. В печени больных с острым и хроническим активным гепатитом содержится большое количество специфичных для вируса гепатита В CD8⁺ Т-клеток, которые могут быть выделены из биоптатов печени и размножены *in vitro*. Эти данные подтверждают мнение о том, что реакция CTL является основной причиной повреждения тканей при вирусном гепатите [10–12].

Коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome – SARS-CoV-2), иногда вызывает системную воспалительную реакцию. Воспаление связано с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, интенсивной активацией миелоидных клеток, моноцитов, вызванных вирусной РНК и, возможно, продуктами жизнедеятельности погибших клеток. Часто наблюдается тяжелая лимфопения со снижением количества Т-клеток. Вклад клеток адаптивного иммунитета в воспаление при этом заболевании точно не установлен [13; 14]. В развитии воспалительных реакций, вызванных SARS-CoV-2, участвуют и другие механизмы. Так, противовирусные антитела могут способствовать активации макрофагов, миелоидных клеток путем связывания с Fc-рецепторами и даже усиливать проникновение вирусов в клетки хозяина. Предполагается, что эта реакция усиливает воспалительные процессы легких, связанные с коронавирусами, лихорадкой денге и респираторно-синцитиальным вирусом. Следствием персистирующей инфекции является образование циркулирующих иммунных комплексов, которые

откладываются в кровеносных сосудах и приводят к системному васкулиту. Вирусные белки содержат аминокислотные последовательности, которые также присутствуют в некоторых собственных антигенах макроорганизма. Возможно, благодаря этой молекулярной мимикрии противовирусный иммунитет может приводить к иммунным реакциям против собственных антигенов [15; 16].

Вирусы выработали многочисленные механизмы уклонения от контроля иммунной системы: вариабельность антигенов, блокада распознавания и представления, производство ложных цитокинов и иммуносупрессорных молекул, активация апоптоза у лимфоцитов и др. Чаще всего вирусы изменяют структуру своих антигенов и, таким образом, больше не являются мишенями иммунных реакций. Антигены вирусов чаще всего представляют собой поверхностные гликопротеины, которые распознаются антителами, но эпитопы Т-клеток также могут изменяться. Основными механизмами антигенной изменчивости являются точечные мутации и рекомбинация РНК-геномов, приводящие к дрейфу антигенов и антигенному сдвигу. Эти процессы имеют большое значение для распространения вирусов гриппа [17; 18].

Одной из наиболее частых защитных реакций со стороны вирусов является способность подавлять индукцию противовирусных иммунологических реакций. Так, коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 супрессируют синтез IFN первого типа. Некоторые вирусные белки модифицируют вирусную РНК, чтобы сделать ее структуру близкой мРНК хозяина, что препятствует распознаванию RIG-I и MDA-5. Другие белки ослабляют трансляцию IFN I типа хозяина [19].

Вирусы могут ингибировать ассоциированную с МНС презентацию антигенов. В результате клетки, инфицированные такими вирусами, не могут быть распознаны или уничтожены CD8⁺ CTL [20; 21]. Однако на снижение экспрессии молекул МНС реагируют NK клетки. Они активируются такими инфицированными клетками и запускают в них апоптоз. Но вирусы могут продуцировать белки, ингибирующие и активацию NK-клеток [22; 23].

Вирусы способны продуцировать молекулы, которые ингибируют эффекторную фазу иммунных реакций. Так, поксвирусы кодируют молекулы, блокирующие цитокины IFN- γ , TNF α , IL-1, IL-18. Вирус Эпштейна – Барр продуцирует белок, гомологичный цитокину IL-10, который ингибирует активацию макрофагов и DCs и таким образом супрессирует клеточный иммунитет. Эти примеры – лишь небольшая часть иммуносупрессивных эффектов вирусных молекул. Идентификация этих молекул отражает возможность того, что вирусы приобрели гены, кодирующие эндогенные ингибиторы иммунных реакций, во время своего пассажа в организме человека и эволюционировали, повысив свою вирулентность и способность стать эпидемическими штаммами [24].

Недостаточная реактивность CTL-реакций приводит к персистенции вируса. Так, имеются данные об истощении CD8⁺ Т-клеток при хронических вирусных инфекциях человека, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусный гепатит. Физиологическая важность ингибирования Т-клеток, опосредованного PD-1, может заключаться в том, что оно ограничивает патологию, вызванную сильными иммунными реакциями на вирусы. Вирусы могут инфицировать, либо лизировать, либо инактивировать иммунокомпетентные клетки. Очевидным примером является ВИЧ, который выживает, инфицируя и лизируя CD4⁺ Т-клетки [25; 26].

Современная лабораторная диагностика вирусных инфекций не ограничивается детекцией возбудителя методами ПЦР или ИФА. Для оценки тяжести течения, прогнозирования риска осложнений и выбора терапии необходимо исследование иммунопатологических механизмов на системном и клеточном уровне [27]. Изучение ключевых звеньев противовирусного иммунитета, включая активацию NK-клеток, гуморальный ответ, Т-клеточную активацию и истощение, Th1/Th2 баланс, а также активацию миелоидных клеток, позволило обосновать лабораторные маркеры и методы лабораторной диагностики иммунопатологических состояний при вирусных инфекциях (таблица).

Лабораторные маркеры иммунопатологических процессов при вирусных инфекциях

Иммунопатологический процесс / Звено патогенеза	Лабораторный маркер
Снижение экспрессии МНС I на инфицированных клетках	Экспрессия HLA-A,B,C на лимфоцитах и моноцитах
Активация NK-клеток	CD3 ⁻ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (абсолютное и относительное количество)
Активация NK-клеток	Дегрануляция NK (CD107a)
Серотип-специфический гуморальный ответ	IgM, IgG к серотипам вируса
Антителозависимое усиление (ADE)	Соотношение нейтрализующих / ненейтрализующих антител
Активация цитотоксических CD8 ⁺ Т-лимфоцитов	CD3 ⁺ CD8 ⁺ (абсолютное и относительное количество)
Активация CD8 ⁺ Т-лимфоцитов	Экспрессия маркеров активации: CD38 ⁺ , HLA-DR ⁺ на CD8 ⁺
Функциональная недостаточность CD8 ⁺ Т-клеток	Продукция IFN-γ, перфорина, гранзима В
Th1-ответ (противовирусный)	Уровни IL-2, IFN-γ, TNF-α
Th2-ответ (гуморальный/аллергический)	Уровни IL-4, IL-5, IL-13, IL-10
Активация макрофагов (Th1-путь)	Неоптерин в сыворотке или моче
Активация макрофагов (M2-поляризация)	Растворимый CD163 (sCD163)
Гипервоспаление / цитокиновый шторм	IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-8, IFN-γ
Макрофагальный активационный синдром	Ферритин
Системное воспаление	С-реактивный белок (СРБ)

Распознавание вирусной РНК	Экспрессия TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 на моноцитах
----------------------------	--

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Исследование рецепторного аппарата иммунных клеток часто связаны с оценкой изменений системы МНС I и NK-клеток. Снижение экспрессии молекул HLA класса I на мембране инфицированных клеток, выявляемое методом проточной цитометрии, является одним из ключевых механизмов ускользания вируса от адаптивного иммунитета. Компенсаторно возрастает количество и функциональная активность NK-клеток, оцениваемая как по абсолютному числу CD3⁺CD56⁺CD16⁺, так и по экспрессии маркера дегрануляции CD107a. Однако при персистирующих вирусных инфекциях, в частности при ВИЧ/HCV-коинфекции, NK-клетки сами могут подвергаться истощению [28].

Оценка гуморального ответа при вирусных инфекциях помогает оценить эффективность защиты. Сероконверсия (появление IgM, затем IgG) является классическим признаком развития адаптивного гуморального иммунитета. Однако при некоторых вирусных инфекциях, включая флавивирuses и коронавирусы, высокий титр ненейтрализующих антител может вызывать феномен антителозависимого усиления (ADE), при котором антитела не блокируют, а усиливают проникновение вируса в клетки через Fc-рецепторы. Преобладание ненейтрализующих антител является предиктором тяжелого, гипервоспалительного течения инфекции [29].

Оценка Т-клеточной активации и резерва адаптивного клеточного иммунитета является важным лабораторным маркером течения вирусной инфекции. Так, острые вирусные инфекции характеризуются увеличением абсолютного числа CD8⁺ Т-лимфоцитов с высокой экспрессией маркеров активации (HLA-DR, CD38). Однако при персистирующих инфекциях развивается феномен истощения Т-клеток [30]. Высокий уровень рецепторов PD-1 на CD8⁺ клетках при низкой продукции ими перфорина и гранзима В является лабораторным критерием хронизации инфекции [31].

Динамика Th1/Th2 баланса в процессе развития вирусной инфекции является важной составляющей лабораторного мониторинга. Адекватный противовирусный ответ характеризуется повышением Th1-цитокинов (IL-2, IFN- γ , TNF- α). Однако чрезмерное и длительное повышение этих же цитокинов, особенно IFN- γ и TNF- α , в сочетании с высоким уровнем неоптерина является лабораторным маркером гипервоспаления. Так, в отдаленном периоде после COVID-19 наблюдаются значимые сдвиги в цитокиновом профиле. Было показано, что через 10 месяцев после перенесенной инфекции у пациентов развивается стойкое снижение числа гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов (Т, В и NK-клеток), что

ассоциировано со смещением регуляции от Th1- к Th2 [32]. Эти изменения могут представлять собой иммунологический механизм долгосрочных последствий COVID-19.

Смещение баланса в сторону Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-10) ассоциировано с аллергизацией организма, эозинофилией и может способствовать хронизации вирусного процесса. Следовательно, количественное определение цитокинового профиля имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

Активация миелоидных клеток и гипервоспаление подлежат обязательному мониторингу при острых вирусных инфекциях. Ключевым маркером активации макрофагов по Th1-пути является неоптерин – продукт метаболизма гуанозинтрифосфата, секретируемый макрофагами под действием IFN-γ. Повышение уровня неоптерина в сыворотке и моче впервые было описано у пациентов с вирусными инфекциями, и его концентрация коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. Маркером M2-поляризации макрофагов служит растворимый CD163 (sCD163) [33; 34].

При развитии цитокинового шторма лавинообразно возрастают уровни IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-8. Концентрация ферритина в сыворотке может превышать 500–1000 нг/мл и более, что является диагностическим критерием макрофагального активационного синдрома (вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза). Уровни sCD163 значительно повышены в крови у пациентов с синдромом активации макрофагов [35]. Неспецифическим, но высокочувствительным маркером системного воспаления служит С-реактивный белок, уровень которого коррелирует с тяжестью инфекционного процесса.

Состояние врожденных противовирусных иммунных механизмов можно оценить по уровню экспрессии Toll-like рецепторов. Повышение экспрессии TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 на моноцитах, оцениваемое методом проточной цитометрии, подтверждает прямое распознавание вирусной РНК/ДНК и активацию врожденного иммунитета. Длительная гиперэкспрессия TLR может поддерживать хроническое воспаление и способствовать развитию аутоиммунных реакций [29].

Комплексная лабораторная оценка представленных маркеров позволяет верифицировать иммунопатологический вариант течения вирусной инфекции, дифференцировать острый (активация, повышение CD8⁺, HLA-DR, цитокинов) и хронический (истощение, повышение PD-1, снижение функции CD8⁺) процесс, прогнозировать риск цитокинового шторма и макрофагального активационного синдрома, обосновать таргетную противовоспалительную терапию (ингибиторы цитокинов, блокаторы PD-1/PD-L1) и оценить ее эффективность. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию пороговых значений каждого маркера для различных нозологических форм и разработку стандартизованных протоколов комплексной лабораторной диагностики.

Заключение

Взаимодействие иммунной системы с вирусами – это динамичное взаимодействие, направленное на устранение инфекций и стратегий микроорганизмов, способствующих их выживанию. Врожденный иммунитет против вирусов обеспечивается интерферонами I типа и естественными клетками-киллерами. Нейтрализующие антитела защищают от проникновения вируса в клетки на ранних стадиях развития инфекции и позже, если вирусы выходят из лизированных инфицированных клеток. При развитии вирусных инфекций всегда есть механизм иммунного повреждения тканей. CTL могут способствовать повреждению тканей, даже если вирус сам по себе не представляет опасности. Вирусы избегают иммунных реакций, связанных с изменением антигенов, блокированием выработки или действия IFN типа I, ингибированием презентации антигена, инактивацией Т-клеток и продуцированием иммуносупрессивных молекул. Лабораторная диагностика этих нарушений включает: субпопуляционный анализ лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+ NK), фенотипирование активации (HLA-DR, CD38, CD69) и истощения (PD-1, Tim-3) Т-клеток, определение уровней неоптерина, IL-6, TNF- α , IL-1 β и ферритина в сыворотке, а также оценку экспрессии TLR на моноцитах. Комплексная лабораторная оценка позволяет выявлять пациентов с гипервоспалением, выбрать правильный вариант терапевтических стратегий и прогнозировать течение инфекции.

Список литературы

1. Апчел В. Я., Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Никитина Е. А. Иммунопатогенез вирусных инфекций. СПб.: Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 2024. 336 с. EDN: NRAMRD. ISBN 978-5-8064-3543-0.
2. Шкарин В. В., Ковалишена О. В., Чанышева Р. Ф., Сергеева А. В., Рассохина О. А. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17 (4). С. 4–12. URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/553>. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12. EDN: XXFRAD.
3. Berry R., Watson G. M., Jonjic S., Degli-Esposti M. A., Rossjohn J. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses // Nat Rev Immunol. 2020. № 20 (2). P. 113–127. DOI: 10.1038/s41577-019-0225-5.
4. Джаруллаева А. Ш. Роль сочетанной стимуляции Toll- и NOD-подобных рецепторов врожденного иммунитета в формировании реакций адаптивного иммунного ответа: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2022. 171 с. EDN: YLOIFJ.

5. Behzadi P., García-Perdomo H. A., Karpiński T. M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *Journal of Immunology Research*. 2021. Vol. 2021. P. 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854.
6. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Cell*. 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
7. Yunis J., Short K. R., Yu D. Severe respiratory viral infections: T-cell functions diverging from immunity to inflammation // *Trends Microbiol*. 2023. Vol. 31. Is. 6. P. 644–656. DOI: 10.1016/j.tim.2022.12.008.
8. Hickman H. D., Moutsopoulos N. M. Viral infection and antiviral immunity in the oral cavity // *Nat Rev Immunol*. 2025. Vol. 25. Is. 4. P. 235–249. DOI: 10.1038/s41577-024-01100-x.
9. Bonthius D. J. Lymphocytic choriomeningitis virus injures the developing brain: effects and mechanisms // *Pediatr Res*. 2024. Vol. 95. Is. 2. P. 551–557. DOI: 10.1038/s41390-023-02985-5.
10. Muroyama Y., Wherry E. J. Memory T-Cell Heterogeneity and Terminology // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021. № 13 (10). P. a037929. DOI: 10.1101/cshperspect.a037929.
11. Howard T. R., Lum K. K., Kennedy M. A., Cristea I. M. The Nuclear DNA Sensor IFI16 Indiscriminately Binds to and Diminishes Accessibility of the HSV-1 Genome to Suppress Infection // *mSystems*. 2022. Vol. 7. Is. 3. P. e00198-22. DOI: 10.1128/msystems.00198-22.
12. Ahmed A., Safdar M., Sardar S., Yousaf S., Farooq F., Raza A., Shahid M., Malik K., Afzal S. Modern vaccine strategies for emerging zoonotic viruses // *Expert Rev Vaccines*. 2022. Vol. 21. Is. 12. P. 1711–1725. DOI: 10.1080/14760584.2022.2148660.
13. Chen B., Tian E. K., He B., Tian L., Han R., Wang S., Xiang Q., Zhang S., El Arnaout T., Cheng W. Overview of lethal human coronaviruses // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5. Is. 1. article number 89. DOI: 10.1038/s41392-020-0190-2.
14. Guo Y. R., Cao Q. D., Hong Z. S., Tan Y. Y., Chen S. D., Jin H. J., Tan K. S., Wang D. Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status // *Mil Med Res*. 2020. Vol. 7. Is. 1. P. 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.
15. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z. J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020. Vol. 525. Is. 1. P. 135–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
16. Jeyanathan M., Afkhami S., Smaill F., et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. P. 615–632. DOI: 10.1038/s41577-020-00434-6.
17. Кривицкая В. З., Майорова В. Г., Сорокин Е. В., Царева Т. Р., Писарева М. М., Желтухина А. И., Петрова Е. Р., Кузнецова Е. В., Кадырова Р. А., Даниленко Д. М.,

Соминина А. А. Детекция и дифференциация современных вирусов гриппа В микрокультуральным иммуноферментным анализом с использованием моноклональных антител // Биотехнология. 2022. Т. 38. № 2. С. 70–78. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48867960> (дата обращения: 01.04.2026). DOI: 10.56304/S0234275822020053. EDN: YLAOJG.

18. Amurri L., Reynard O., Gerlier D., Horvat B., Iampietro M. Measles Virus-Induced Host Immunity and Mechanisms of Viral Evasion // *Viruses*. 2022. Vol. 14. Is. 12. P. 2641. DOI: 10.3390/v14122641.

19. Пашков Е. А., Файзулов Е. Б., Корчевая Е. Р., Ртищев А. А., Черепович Б. С., Сидоров А. В., Поддубиков А. В., Быстрицкая Е. П., Дронина Ю. Е., Быков А. С., Свитич О. А., Зверев В. В. Нокдаун клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205 как супрессор вирусной активности гриппа A/WSN/33(H1N1) в культуре клеток A549 // *Тонкие химические технологии*. 2021. Т. 16 (6). С. 476–489. URL: <https://www.finechem-mirea.ru/jour/article/view/1770> (дата обращения: 01.04.2026). DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489.

20. Merad M., Martin J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. P. 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.

21. McSharry B. P., Samer C., McWilliam H. E. G., Ashley C. L., Yee M. B., Steain M., Liu L., Fairlie D. P., Kinchington P. R., McCluskey J., Abendroth A., Villadangos J. A., Rossjohn J., Slobedman B. Virus-Mediated Suppression of the Antigen Presentation Molecule MR1 // *Cell Rep*. 2020. Vol. 30. Is. 9. P. 2948–2962. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.017.

22. Tay M. Z., Poh C. M., Renia L., MacAry P. A., Ng L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. Is. 6. P. 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.

23. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R. S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // *J Virol*. 2020. Vol. 94. Is. 7: e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.

24. Hernaez B., Alcamí A. Poxvirus Immune Evasion // *Annu Rev Immunol*. 2024. Vol. 42. Is. 1. P. 551–584. DOI: 10.1146/annurev-immunol-090222-110227.

25. Wan Z., Zhou Z., Liu Y., Lai Y., Luo Y., Peng X., Zou W. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection // *Scand J Immunol*. 2020. Vol. 91. Is. 5: e12873. DOI: 10.1111/sji.12873.

26. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y. M., Wang W., Song Z. G., Hu Y., Tao Z. W., Tian J. H., Pei Y. Y., Yuan M. L., Zhang Y. L., Dai F. H., Liu Y., Wang Q. M., Zheng J. J., Xu L., Holmes E. C.,

- Zhang Y. Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature*. 2020. Vol. 579. P. 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
27. Gern O. L., Pavlou A., Mulenge F., Busker L. M., Ghita L., Aringo A., Costa B., Spanier J., Walzl I., Stangel M., Kalinke U. MAVS signaling shapes microglia responses to neurotropic virus infection // *J Neuroinflammation*. 2024. Vol. 21. Is. 1. P. 264. DOI: 10.1186/s12974-024-03258-6.
28. Osegueda A., Polo M. L., Baquero L., Urioste A., Ghiglione Y., Paz S., Poblete G., Gonzalez Polo V., Turk G., Quiroga M. F., Laufer N. Markers of Natural Killer Cell Exhaustion in HIV/HCV Coinfection and Their Dynamics After HCV Clearance Mediated by Direct-Acting Antivirals // *Open Forum Infect Dis*. 2023. Vol. 10. Is. 12. ofad591. DOI: 10.1093/ofid/ofad591.
29. Bournazos S., Gupta A., Ravetch J. V. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. Is. 10. P. 633–643. DOI: 10.1038/s41577-020-00410-0.
30. Zhang W., Yu Q., Gao X., Chen H., Su J., Chen Y., Li Y., Zhang N., Fu Z., Cui M. Myeloid-Derived Suppressor Cells Induce Exhaustion-Like CD8⁺ T Cells during JEV Infection // *Int J Biol Sci*. 2024. Vol. 20. Is. 15. P. 5959–5978. DOI: 10.7150/ijbs.102372.
31. Peng L., Feng J., Liu X. Exhaustion of CD8⁺ T Cells in HBV Infection: Searching for Serological Markers // *Ann Clin Lab Sci*. 2023. Vol. 53. Is. 6. P. 938–945. PMID: 38182157.
32. Kratzer B., Gattinger P., Trapin D., Ettel P., Körmöcz U., Rottal A., Stieger R. B., Sehgal A. N. A., Feichter M., Borochova K., Tulaeva I., Grabmeier-Pfistershammer K., Tauber P. A., Perkmann T., Fae I., Wenda S., Kundi M., Fischer G. F., Valenta R., Pickl W. F. Differential decline of SARS-CoV-2-specific antibody levels, innate and adaptive immune cells, and shift of Th1/inflammatory to Th2 serum cytokine levels long after first COVID-19 // *Allergy*. 2024. Vol. 79. Is. 9. P. 2482–2501. DOI: 10.1111/all.16210.
33. Mangoni A. A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of neopterin in rheumatic diseases // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1271383. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1271383.
34. Ma X., Bai R., Zhu Z., Wang T., Zhao X., Sun Y., Zheng Y. Hepatotoxicity risk factors in HIV-infected MSM with HBV/HCV coinfections: A cohort study in Northwestern China // *PLoS One*. 2025. Vol. 20. Is. 10. P. e0333371. DOI: 10.1371/journal.pone.0333371.
35. Plevriti A., Lamprou M., Mourkogianni E., Skoulas N., Giannakopoulou M., Sajib M. S., Wang Z., Mattheolabakis G., Chatzigeorgiou A., Marazioti A., Mikelis C. M. The Role of Soluble CD163 (sCD163) in Human Physiology and Pathophysiology // *Cells*. 2024. Vol. 13. Is. 20. Art. 1679. DOI: 10.3390/cells13201679. PMID: 39451197. PMCID: PMC11506427.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.