

РОЛЬ IFN γ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

Артамонов А.А., Никитин Ю.В., Мешкова М.Е., Иванов А.М.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. На сегодняшний день нет единого мнения, объясняющего взаимосвязь различающихся концентраций IFN γ и тяжести течения инфекции вызванной SARS-CoV-2 у отдельных групп пациентов. Целью данной статьи является изучение и анализ исследований и публикаций, в совокупности формирующих потенциально объективный взгляд на роль IFN γ в патогенезе COVID-19.

В данной статье освещены актуальные данные об иммунологической роли IFN γ . Охарактеризована способность IFN γ оказывать влияние на дифференцировку наивных Т-хелперов выступая в роли поляризирующего фактора, активировать главный комплекс гистосовместимости I и II класса за счет увеличения экспрессии субъединицы молекул МНС I/II, ингибировать репликацию вирусных частиц путем инициации экспрессии интерферон-стимулируемых генов с последующим синтезом белков, обладающих противовирусной активностью, а также активировать продукцию цитокинов Т-клетками, усиливая цитотоксическую активность Т-киллеров. IFN γ оказывает иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие через гены STAT1, SOCS1, PIAS, регулируя активацию JAK-STAT сигнального пути. Проанализирован ряд исследований, в которых рассмотрен паттерн изменения концентрации IFN γ в сыворотке при SARS-CoV-2 и других вирусных инфекциях. Выполнен системный анализ результатов исследований, в которых была установлена закономерность между высокими концентрациями IFN γ и тяжелым течением COVID-19. Выявленные статистически достоверные высокие уровни IFN γ у пациентов с COVID-19 в ряде исследований чаще ассоциированы с неблагоприятным исходом заболевания. Приведены данные исследований в которых установлено, что значение медианы концентрации IFN γ у тяжелых пациентов с COVID-19 значительно выше по сравнению с результатами, полученными у пациентов средней тяжести, и возрастает по мере увеличения вирусной нагрузки в носоглотке и ухудшения состояния пациента.

Опираясь на данные о снижении концентрации IFN γ у выздоравливающих пациентов с COVID-19, рассмотрен механизм антагонизма IFN γ и IL-4, в котором снижающиеся сывороточные концентрации IFN γ и возрастающий уровень IL-4 могут являться косвенным критерием становления нормального адаптивного иммунного ответа с последующей выработкой антител к SARS-CoV-2 и постепенной элиминации вируса из организма. Приведены данные исследований в ходе которых обнаружено, что наличие у пациентов паразитарных инфекций вызванных *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Blastocystis hominis*, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica* и стойкий повышенный уровень IFN γ снижает риск тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, IFN γ , SARS-CoV-2, цитокины, биологические маркеры, IL-4, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Blastocystis hominis*

Адрес для переписки:

Никитин Юрий Владимирович
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова»
194044, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Лебедева, 6, лит. В.
Тел.: 8 (981) 719-04-84.
E-mail: dr.iuriinikitin@gmail.com

Address for correspondence:

Nikitin Yury V.
S.M. Kirov Military Medical Academy
194044, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Lebedev str., 6, bldg B.
Phone: 7 (981) 719-04-84.
E-mail: dr.iuriinikitin@gmail.com

Образец цитирования:

А.А. Артамонов, Ю.В. Никитин, М.Е. Мешкова,
А.М. Иванов «Роль IFN γ в патогенезе инфекции,
вызванной SARS-CoV-2» // Медицинская иммунология,
2022. Т. 24, № 5. С. 903-910.
doi: 10.15789/1563-0625-ROI-2519
© Артамонов А.А. и соавт., 2022

For citation:

A.A. Artamonov, Yu.V. Nikitin, M.E. Meshkova, A.M. Ivanov
“Role of IFN γ in pathogenesis of SARS-CoV-2 infection”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2022, Vol. 24, no. 5, pp. 903-910.
doi: 10.15789/1563-0625-ROI-2519
DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-2519

ROLE OF IFN γ IN PATHOGENESIS OF SARS-CoV-2 INFECTION

Artamonov A.A., Nikitin Yu.V., Meshkova M.E., Ivanov A.M.

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. To date, there is no consensus explaining the relationship between varying concentrations of IFN γ and the severity of infection caused by SARS-CoV-2. The aim of this article was to analyze and formulate conclusions from the selected studies and publications, which, in sum, provide a potentially reasonable view on the role of IFN γ in COVID-19 pathogenesis. This article highlights current data on the immunological role of IFN γ which affects differentiation of naive T helper cells, acting as a polarizing factor. It activates the major histocompatibility complex (MHC) class I and II, by increasing the expression of MHC I/II subunits, inhibiting replication of the viral particles by initiating activation of interferon-stimulated genes followed by subsequent synthesis of antiviral proteins. Moreover, IFN γ activates the production of cytokines by T cells, enhancing cytotoxic activity of the T killers. IFN γ exerts immunostimulatory and immunomodulatory effects *via* STAT1, SOCS1 and PIAS genes, thus regulating activation of the JAK-STAT signaling pathway. A number of studies were considered where the patterns of changes in serum IFN γ concentration were examined in viral infections and SARS-CoV-2. We performed a systemic analysis of the results of studies that showed a relationship between high concentrations of IFN γ and COVID-19 severity. In a number of studies, the significantly high levels of IFN γ in COVID-19 patients were often associated with a poor outcome of the disease. The median values of the IFN γ concentration in severe COVID-19 were found to be significantly higher compared to the results obtained in the cases of moderate severity. It shows an increase, in parallel with viral load in the nasopharyngeal samples upon worsening of the clinical condition. Based on the data on the decreased IFN γ concentrations in convalescent patients, the mechanism of antagonism between IFN γ and IL-4 is considered, where the decreases serum concentrations of IFN γ along with increasing level of IL-4 may be an indirect proof of normal adaptive immune response with subsequent development of antibodies to SARS-CoV-2 and gradual elimination of the virus from the body. Moreover, the evidence is discussed that the patients harboring some parasitic infections (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Blastocystis hominis*, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*) with persistently elevated level of IFN γ are at reduced risk for severe course of COVID-19.

Keywords: COVID-19, IFN γ , SARS-CoV-2, cytokines, biological markers, IL-4, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Blastocystis hominis*

С начала XXI века человечество уже в третий раз сталкивается с инфекциями, вызванными вирусами семейства *Coronaviridae*. Вспышка SARS-CoV в 2002 году в Китае привела к инфицированию 8422 человек и унесла жизни 916 человек. На момент окончания пандемии в 2004 установлена летальность 11% [10]. В 2003 году были выдвинуты инициативы и предприняты попытки разработки вакцины от SARS, однако непродолжительное время спустя исследования были остановлены вследствие прекращения финансирования [27].

В 2012 году в Саудовской Аравии впервые был зарегистрирован Ближневосточный респираторный синдром (MERS). Из 50 случаев инфицирования половина закончилась летальным исходом. На начало 2020 года в мире зарегистрировано 2506 случаев инфицирования и 912 смертей от MERS. Летальность на сегодняшний день составляет 36% [13, 14].

Вспышка коронавирусной инфекции в Китае 2019 года вызванная SARS-CoV-2 привела к пандемии, результатом которой на февраль 2022 года стало более 5,8 млн умерших человек по всему миру. Несмотря на успешно проводимые программы вакцинации населения в развитых и развивающихся странах, количество инфициро-

ванных продолжает расти и на сегодняшний день достигло более 400 млн человек [11].

Ранее считалось, что MERS, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 обладают схожим патогенезом и механизмом проникновения в клетку через рецептор к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2), однако позже было обнаружено, что нейтрализация ACE2 рекомбинантными антителами не предотвращает заражение MERS-CoV [24].

Дальнейшие исследования патогенетических механизмов MERS выявили роль дипептидилпептидазы 4 (DPP4; также известной как CD26), служащей функциональным клеточным рецептором для MERS-CoV [26]. CD26/DPP4 представляет собой многофункциональный мембранный гликопротеин, который экспрессируется в большинстве типов клеток, в частности в Т-лимфоцитах, клетках слизистой оболочки бронхов и щеточной каймы проксимальных канальцев нефронов [25].

После обнаружения DPP4 были оставлены попытки экстраполировать известные сведения о патогенезе MERS на SARS-CoV-2, однако данные о молекулярных биологических свойствах SARS-CoV-1 остаются актуальными по сей день в рамках пандемии новой коронавирусной инфекции [21].

В современных исследованиях патогенеза SARS-CoV-2 ключевая роль отводится изучению природы дизрегуляторного иммунного ответа. Известно, что SARS-CoV-2 вызывает патологическое состояние «цитокинового шторма», результатом которого является неконтролируемый выброс более 150 цитокинов и хемокинов вследствие гиперактивации Т-клеток, макрофагов и НК-клеток. В работах многих авторов ряд цитокинов описываются как потенциальные прогностические факторы тяжелого течения. Пристальное внимание вызывают $IFN\alpha$, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $TNF-SF-10$ (TRAIL), $IL-18$, $IL-17A$, $IL-10$, $IL-6$, $IL-4$, $IL-1\alpha$ [22, 23, 28].

Одним из таких цитокинов является $IFN\gamma$, который рядом исследователей был изучен в рамках корреляции повышения его содержания с тяжестью течения SARS-CoV-2 [15, 23].

$IFN\gamma$ представляет собой IFN II типа, он продуцируется натуральными киллерами (NK) и натуральными Т-клетками киллерами (NKT), которые являются эффекторными клетками врожденного иммунного ответа, CD8 и CD4 Th1 – эффекторными Т-клетками адаптивного иммунитета [29]. $IFN\gamma$ играет значимую роль во врожденном и адаптивном иммунном ответе против вирусных и внутриклеточных бактериальных инфекций. $IFN\gamma$ также участвует в регуляции опухолевых процессов [16]. Он повышает иммуногенность опухолевых клеток и стимулирует иммунный ответ против трансформированных клеток организма. Однако опухолевые клетки человека способны изменять свой рецепторный фенотип в целях уклонения от подобного регулирования, становясь невосприимчивыми к $IFN\gamma$ [16]. Имеются данные о том, что у мышей с индуцированными генетическими нарушениями, приводящими к снижению выработки $IFN\gamma$, наблюдались снижение резистентности и повышение восприимчивости к инфекциям, вызванным внутриклеточными бактериями, включая микобактерии и сальмонеллы [18], внутриклеточным простейшим (включая *Toxoplasma* и *Leishmania*) и некоторым вирусам [12]. У подобных мышей также наблюдалась повышенная предрасположенность к опухолевым процессам, будь то искусственно индуцированные или возникающие естественным путем опухоли [16].

Значимость $IFN\gamma$ для иммунной системы частично связана с его способностью напрямую ингибировать репликацию вируса путем инициации экспрессии интерферон-стимулируемых генов (ISG) с последующим синтезом белков обладающих противовирусной активностью, из которых наиболее ярким представителем является протеинкиназа R (PKR) – он ингибирует синтез вирусных белков, фосфорилируя альфа-субъединицу эукариотического фактора инициации трансляции (eIF-2). $IFN\gamma$ также активирует продукцию цитокинов Т-клетками, усиливая цито-

токсическую активность Т-киллеров, но не менее важным является его иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие [17]. $IFN\gamma$ прямо или косвенно активирует оба главных комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и класса II за счет увеличения экспрессии субъединицы молекул МНС I и II класса [32], TAP1 (транспортер, связанный с антиген-процессорным белковым комплексом) и TAP2, инвариантной цепи (CD74), а также экспрессией и активацией протеасом [8]. $IFN\gamma$ также способствует активации макрофагов за счет усиления фагоцитоза, стимулирования продукции провоспалительных цитокинов и сильнодействующих антибактериальных компонентов, в том числе супероксидных радикалов, оксида азота и пероксидов [21].

$IFN\gamma$ выступает в роли поляризующего фактора среди первичного цитокинового окружения наивных CD4Т-клеток, стимулируя процесс дифференцировки Th0 в сторону Th1, опосредующих клеточный иммунитет против вирусных и внутриклеточных бактериальных инфекций [20]. Наивные CD8Т-клетки по умолчанию запрограммированы на дифференцировку в цитотоксические Т-лимфоциты, продуцирующие $IFN\gamma$, в то время как CD4Т-клетки могут дифференцироваться в гораздо более широкий ряд эффекторных клеток, из которых только CD4 Th1 продуцируют значимые концентрации $IFN\gamma$ [19]. Процесс эффекторной дифференцировки зависит от характера инфекционного процесса, возбудителя и цитокинового окружения, которое формируется клетками врожденного иммунитета в ответ на чужеродный антиген [19, 29].

Однако описаны случаи, при которых стойкое повышение уровня $IFN\gamma$ усугубляет системное воспаление, усиливает повреждение тканей при хронических аутоиммунных заболеваниях, таких как целиакия, рассеянный склероз, сахарный диабет, псориаз, буллезный эпидермолиз и ревматоидный артрит [30, 36]. Резюмирующая схема механизмов, в которых $IFN\gamma$ играет ключевую роль, представлена на рисунке 1.

С целью получения объективной картины о механизмах и паттерне повышения $IFN\gamma$ у тяжелых пациентов с COVID-19 и принимая во внимание описанную выше высокоспецифичную роль $IFN\gamma$ в противовирусном иммунном ответе, проанализированы результаты ряда исследований, в которых содержание $IFN\gamma$ в сыворотке крови соотносилось с тяжестью состояния пациентов.

В июле 2020 года исследовательская группа из Бразилии Gadotti A. и соавт. провели серию лабораторных исследований содержания $IFN\gamma$ в образцах крови полученных у 56 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, методом иммуноферментного анализа [15].

Средний возраст пациентов составлял 61 (47-73) год, 69,6% (n = 39) были мужчинами. Диагноз COVID-19 был подтвержден данными клини-

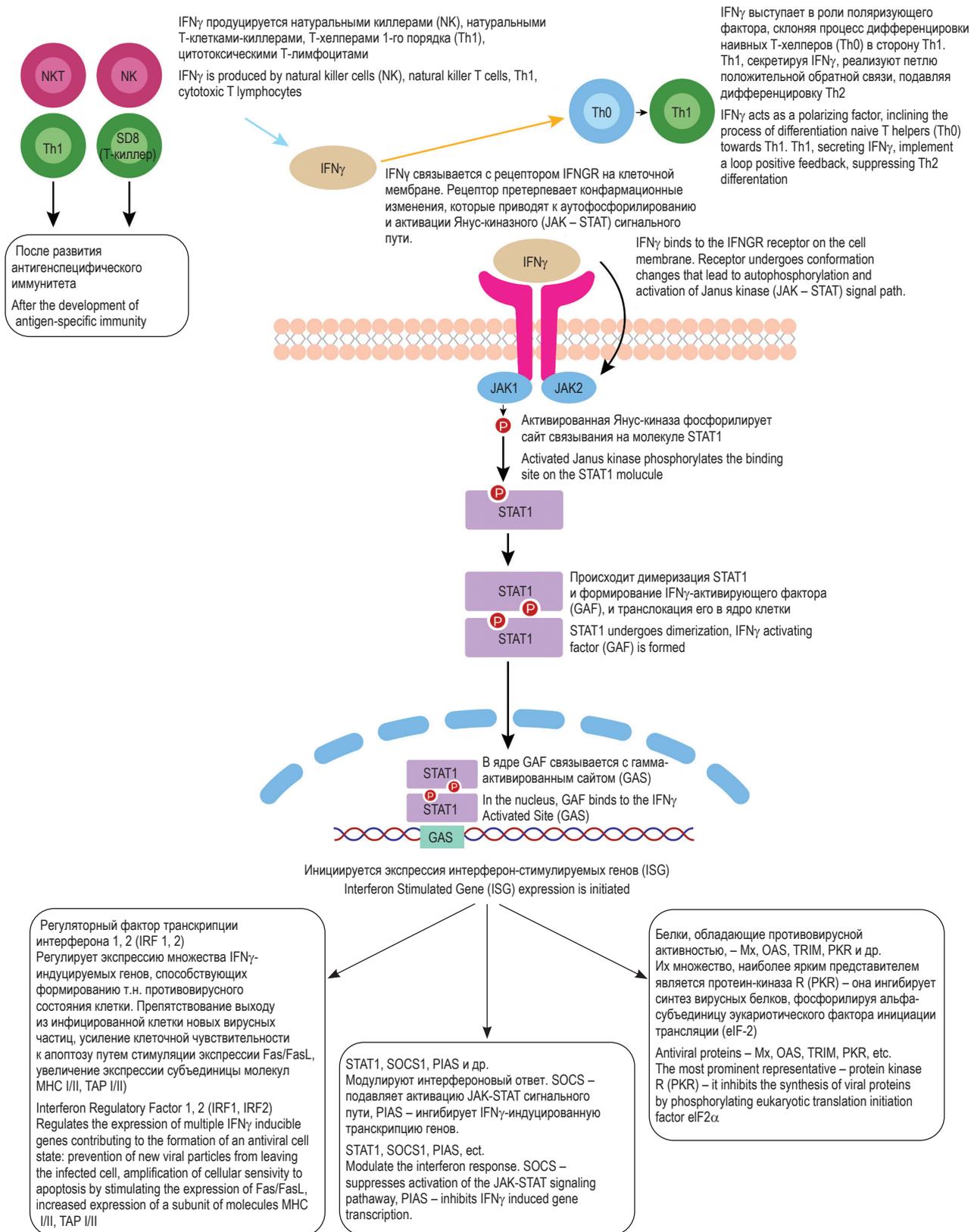


Рисунок 1. Роль IFN γ в противовирусном иммунном ответе

Figure 1. Role of IFN γ in the antiviral immune response

ко-рентгенологической картины и положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) стандартизированного мазка из носоглотки на SARS-CoV-2. Критерием включения пациентов в исследование была госпитализация с подтвержденной инфекцией COVID-19 средней или тяжелой степени течения. Исследовательской группой к средней степени тяжести были отнесены пациенты с клиническими признаками пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, учащенное дыхание), но без признаков тяжелого поражения легких и $SpO_2 \geq 90\%$. Тяжелое течение определялось по выраженности клинических признаков пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, учащенное дыхание) и одним из следующих дополнительных признаков: частота дыхания > 30 вдохов/мин; дыхательная недостаточность или $SpO_2 < 90\%$. В результате исследования установлено, что значения медианы концентрации $IFN\gamma$ в группах умерших и выживших пациентов составили 323 и 208 пг/мл (межквартильный диапазон – МД 166-570 пг/мл и 155-392 пг/мл соответственно) при $p = 0,017$. Выявленные статистически достоверные высокие уровни $IFN\gamma$ в данной когорте пациентов ассоциированы с неблагоприятным исходом заболевания [15].

Стоит также отметить, что концентрация $IFN\gamma$ в сыворотке была повышена на ранних стадиях заболевания у пациентов с неблагоприятным исходом и составляла 394 пг/мл по медиане (229-575 пг/мл), в то время как у выздоровевших пациентов в последние дни болезни медиана концентрации $IFN\gamma$ была значительно ниже и составляла 162 пг/мл (МД 117-259 пг/мл), $p < 0,001$. Высокая концентрация $IFN\gamma$ стойко сохраняющаяся более 10 дней ассоциировалась с неблагоприятным исходом. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о свойствах $IFN\gamma$ оказывать антипролиферативный эффект на Th2 и, как следствие, препятствовать становлению нормального адаптивного иммунного ответа [34] могут быть дополнены данными исследовательской группы из США Carolina Lucas и соавт. Они выявили, что концентрация IL-4 возрастает у тяжелых пациентов с 5-го по 20-й день нахождения в стационаре и достигает максимальных значений на момент смерти пациента [23]. Известные механизмы ингибирующего воздействия IL-4 на дифференцировку Th0 в Th1, и его особенность поляризовать иммунный ответ в сторону Th2 клеток могли бы объяснить причину снижения концентрации $IFN\gamma$ у пациентов с возрастающим уровнем IL-4, однако иммунологический механизм антагонизма этих двух цитокинов при COVID-19 остается неизвестным [19, 33, 35].

Как было сказано ранее, $IFN\gamma$ на этапе дифференцировки наивных Т-хелперов выступает в роли поляризующего фактора и стимулирует образование Th1, которые в свою очередь продуцируют еще больше $IFN\gamma$ по принципу поло-

жительной обратной связи [19]. Снижение концентрации $IFN\gamma$ у выздоравливающих пациентов на 10 день заболевания наиболее вероятно происходит под влиянием возрастающих концентраций IL-4, тем самым способствуя становлению нормального адаптивного иммунного ответа с последующей выработкой антител к SARS-CoV-2 и постепенной элиминации вируса из организма. Однако Gadotti A. и соавт. не исследовали концентрации IL-4, следовательно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В другой работе, Sun D. и соавт. были изучены образцы крови 8 пациентов педиатрического госпиталя в Китайском городе Ухань в 2020 году [31].

Возраст пациентов варьировал от 2 месяцев до 15 лет. Наиболее частыми симптомами были одышка (8 из 8 пациентов), лихорадка и кашель (у 6 из 8 пациентов). Рентгенограмма грудной клетки показала множественные пятнистые тени у семи пациентов и непрозрачность по типу матового стекла у шести. Лабораторные данные общего анализа крови выходили за пределы референсных значений у 7 из 8 пациентов. Биохимический анализ крови выявил повышенный уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы у 6 из 8 пациентов, и АСТ/АЛТ у 4 из 8. Подсчет относительного числа (%) лимфоцитов методом проточной цитометрии выявил снижение CD16 и CD56 у 4 из 8 пациентов, а также увеличение CD3 у двух, CD4 у четырех и CD8 у одного из восьми пациентов. Концентрации цитокинов в сыворотке определялись методом ИФА, выявлено повышение IL-6 (2/8), IL-10 (5/8) и $IFN\gamma$ (2/8). Высокие концентрации $IFN\gamma$ всего у двух пациентов не являются статистически значимым, однако у данных пациентов в отличие от остальных 6 исследуемых развились осложнения: септический шок, полиорганная недостаточность, токсическая энцефалопатия и ДВС синдром. Как и в рассмотренном выше исследовании, высокие концентрации $IFN\gamma$ авторы ассоциируют с тяжелым течением COVID-19 [31].

Исследовательская группа Carolina Lucas и соавт. в сентябре 2021 года провели скрининг 151 пациента с тяжелым и среднетяжелым течением COVID19 [23].

В целях обнаружения потенциальных цитокиновых маркеров тяжелого течения, ими были изучены концентрации свыше 25 цитокинов в корреляции с уровнем вирусной нагрузки (ВН) в носоглотке и тяжестью состояния пациента. Было выявлено, что значение медианы концентрации $IFN\gamma$ у тяжелых пациентов было значительно выше по сравнению с результатами, полученными у пациентов средней тяжести, и возрастало по мере увеличения ВН и ухудшения состояния пациента, $p = 0,0019$.

Представляют интерес данные исследовательской группы из Саудовской Аравии, в которой Hindawi S.I. и соавт. были исследованы концен-

трации $IFN\gamma$ у 375 пациентов с COVID-19, подтвержденным с помощью стандартизированного забора мазка из носоглотки методом реал-тайм ПЦР. Возраст пациентов составлял 18–69 лет, средний возраст 44,72 года, из них 65,6% мужчины и 34,4% женщины. Принципиальным отличием от предыдущих исследований являлся тот факт, что все пациенты проходили скрининг на паразитарные инфекции [6].

Распространенность паразитарных инфекций среди изученных больных COVID-19 составила 68,8%. Наиболее часто встречающимися паразитами были *Toxoplasma gondii* (22,4%), *Cryptosporidium* (19,7%), *Blastocystis hominis* (17,6%), *Giardia* (9,1%) и комбинированная инфекция *Cryptosporidium* + *Blastocystis hominis* + *Entamoeba histolytica* (6,1%). Исследователи обнаружили, что среди носителей паразитарных инфекций наблюдалось снижение заболеваемости и тяжести течения COVID-19, по сравнению с пациентами, у которых не были обнаружены паразитарные инфекции. Hindawi S.I. и соавт. приводят данные, что среди носителей паразитарных инфекций 72,8% пациентов переболели COVID-19 в легкой форме, и лишь у 20,7% наблюдалось тяжелое течение, $p < 0,001$. У пациентов со среднетяжелым течением обнаружили высокие концентрации $IFN\gamma$ – $50,17 \pm 8,24$ пг/мл по значению медианы, в то время как у пациентов с тяжелым течением медиана концентрации составляла $9,17 \pm 1,60$ пг/мл, $p < 0,001$ [6].

Подобная информация о том, что люди, инфицированные паразитарными заболеваниями, переносят COVID-19 в легкой форме, встречалась неоднократно. В сентябре 2021 года Anyanwu M.U. сообщил о низкой заболеваемости COVID-19 в эндемичных для малярии регионах [7].

Однако опираться на эти данные затруднительно ввиду того, что вышеописанные паразитарные инфекции и малярия встречаются преимущественно в странах, в которых квалифицированная медицинская помощь и диагностика являются труднодоступными для населения, а сниженная заболеваемость в эндемичных для малярии регионах Африки может являться прямым следствием несовершенства диагностических методов или их отсутствия.

Приведены данные исследований, в ходе которых установлено, что высокие концентрации $IFN\gamma$ наиболее вероятно ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 и развитием осложнений. Однако другими исследовательскими группами обнаружено, что стойкий повышенный уровень $IFN\gamma$ при наличии у пациентов паразитарных инфекций вызванных *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Blastocystis hominis*, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica* снижает риск тяжелого течения COVID-19. Среди носителей паразитарных инфекций 72,8% пациентов переболели COVID-19 в легкой форме и лишь у 20,7% наблюдалось тяжелое течение. В дополнение к

вышеописанному, представлена информация о низкой заболеваемости COVID-19 в эндемичных для малярии регионах.

Заключение

С 1980-х годов в протоколы лечения многих вирусных заболеваний включены препараты интерферона. После серии исследований, проведенных в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, доказывающих клиническую эффективность в лечении гриппа комбинированной терапией с применением интерферона альфа и гамма [2], Сологуб Т.В., Цветков В.В. и соавт. констатировали, что включение рекомбинантного $IFN\gamma$ в схему лечения пациентов с гриппом А (H1N1)pdm 09, без применения $IFN\alpha$, способствует более быстрому купированию катаральных и респираторных симптомов заболевания и способствует сокращению сроков выздоровления и выписки из стационара [5]. Как следствие, у ряда исследователей возник интерес к клинической эффективности $IFN\gamma$, и уже в 2021 году появились сообщения о том, что его применение в комплексном лечении COVID-19 предположительно послужило фактором снижения длительности лихорадки и риска прогрессирования дыхательной недостаточности, а также способствовало сокращению сроков госпитализации на 2 суток [3].

При тяжелом течении COVID-19 актуальным является вопрос о природе стимуляции синтеза $IFN\gamma$ с целью назначения корректной терапии, а также выяснения причин эндогенной стимуляции синтеза $IFN\gamma$. Наличие высоких концентраций $IFN\gamma$ в сыворотке крови в редких случаях ассоциировано с благоприятным течением COVID-19, следовательно возникает вопрос о причине, по которой $IFN\gamma$ не реализует свои известные на сегодняшний день функции противовирусного действия, заключающиеся во влиянии на дифференцировку наивных Т-хелперов, активации МНС I/II, способности ингибировать репликацию вирусных частиц и активировать продукцию цитокинов Т-клетками, усиливая цитотоксическую активность Т-киллеров, а также оказывать иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие [12, 19, 20, 33].

Предположительно, высокие концентрации эндогенного $IFN\gamma$ не способны в полной мере реализовать свои функции противовирусного действия вследствие дефицита рецепторов к $IFN\gamma$ CD119. Однако причина, по которой экзогенный $IFN\gamma$ (препараты) и индукторы интерферона оказывают благоприятное влияние на течение COVID-19, в то время как эндогенная гиперпродукция $IFN\gamma$ ассоциируется с тяжелым течением на сегодняшний день, выяснена не окончательно. В связи с этим представляет интерес сравнение клеточной продукции $IFN\gamma$ и его соотношение с общим содержанием $IFN\gamma$ в сыворотке, а также анализ степени экспрессии рецепторов к $IFN\gamma$ CD119.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Лиознов Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тоголян А.А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 311-326. [Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021. Vol. 23, no. 2, pp. 311-326. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
2. Ершов Ф.И. Применение интерферонов 1-го и 2-го типов при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии, 2013. № S1. С. 145-154. [Ershov F.I. The interferons 1 and 2 types in viral infections. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2013, no. S1, pp. 145-154. (In Russ.)]
3. Мясников А.Л., Бернс С.А., Талызин П.А., Ершов Ф.И. Интерферон гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения // Вопросы вирусологии, 2021. Т. 66, № 1. С. 47-54. [Myasnikov A.L., Berns S.A., Talyzin P.A., Ershov F.I. Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2021. Vol. 66, no. 1, pp. 47-54. (In Russ.)]
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
5. Сологуб Т.В., Мидикари А.С., Агафонов В.Н., Суздальцев А.А., Цветков В.В. Эффективность и целесообразность использования рекомбинантного интерферона гамма в комплексной терапии больных гриппом А(H1N1)pdm09 // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2017. Т. 22, № 2. С. 58-63. [Sologub T.V., Midikari A.S., Agafonov V.N., Suzdalcev A.A., Tsvetkov V.V. Efficiency and performance of use of recombinant interferon gamma in complex therapy of patients with influenza A(H1N1)pdm09. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal*. 2017, Vol. 22, no. 2, pp. 58-63. (In Russ.)]
6. Abdel-Hamed E.F., Ibrahim M.N., Mostafa N.E., Moawad H., Elgammal N.E., Darwiesh E.M., El-Rafey D.S., ElBadawy N.E., Al-Khoufi E.A., Hindawi S.I. Role of interferon gamma in SARS-CoV-2-positive patients with parasitic infections. *Gut Pathog.*, 2021, Vol. 13, 29. doi: 10.1186/s13099-021-00427-3.
7. Anyanwu M. The association between malaria prevalence and COVID-19 mortality. *BMC Infectious Diseases*, 2021, Vol. 21, 975. doi: 10.1186/s12879-021-06701-8.
8. Billiau A. Interferon- γ : biology and role in pathogenesis. *Adv. Immunol.*, 1996, pp. 61-130.
9. Boehm U., Klamp T., Groot M., Howard J. C. Cellular responses to interferon-gamma. *Ann. Rev. Immunol.*, 1997, Vol. 15, no. 1, pp. 749-795.
10. Chan-Yeung M., Xu R.H. SARS: epidemiology. *Respirology*, 2003, Vol. 8, no. s1, pp. S9-S14.
11. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [online]. Who.int. 2022. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed: March 7, 2022).
12. Dalton D.K., Pitts-Meek S., Keshav S., Figari I.S., Bradley A., Stewart T.A. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon-gamma genes. *Science*, 1993, Vol. 259, no. 5102, pp. 1739-1742.
13. Davidson A., Wysocki J., Batlle D. Interaction of SARS-CoV-2 and other coronavirus with ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as their main receptor. *Hypertension*, 2020, Vol. 76, no. 5, pp. 1339-1349.
14. Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from March 2012 to 2 December 2019 [online]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/distribution-confirmed-cases-mers-cov-place-infection-and-month-onset-march-2012> (accessed: February 7, 2022).
15. Gadotti A.C., de Castro Deus M., Telles J.P., Wind R., Goes M., Garcia Charello Ossoski R., de Padua A.M., de Noronha L., Moreno-Amaral A., Baena C.P., Tuon F.F. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res.*, 2020, Vol. 289, 198171. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198171.
16. Ikeda H., Old L., Schreiber R. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2002, Vol. 13, no. 2, pp. 95-109.
17. Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark. Res.*, 2020, Vol. 8, 49. doi: 10.1186/s40364-020-00228-x.
18. Jouanguy E., Döffinger R., Dupuis S., Pallier A., Altare F., Casanova J.L. IL-12 and IFN- γ in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, Vol. 11, no. 3, pp. 346-351.
19. Kaiko G.E., Horvat J.C., Beagley K.W., Hansbro P.M. Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*, 2008, Vol. 123, no. 3, pp. 326-338.
20. Levy D.E., Garcia-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2001, Vol. 12, no. 2-3, pp. 143-156.
21. Li W., Zhang C., Sui J., Kuhn J.H., Moore M.J., Luo S., Wong S.K., Huang I.C., Xu K., Vasilieva N., Murakami A., He Y., Marasco W.A., Guan Y., Choe H., Farzan M. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.*, 2005, Vol. 24, no. 8, pp. 1634-1643.
22. Liu B.M., Martins T.B., Peterson L.K., Hill H.R. Clinical significance of measuring serum cytokine levels as inflammatory biomarkers in adult and pediatric COVID-19 cases: A review. *Cytokine*, 2021, Vol. 142, 155478. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155478.
23. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro Tiago B.R., Silva J., Sundaram M., Ellingson M.K., Mao T., Oh J.E., Israelow B., Takahashi T., Tokuyama M., Lu P., Venkataraman A., Park A., Mohanty S., Wang H., Wyllie A.L., Vogels

Chantal B.F., Earnest R., Lapidus S., Ott I.M., Moore A.J., Muenker M.C., Fournier J.B., Campbell M., Odio C.D., Casanovas-Massana A., Yale IMPACT Team, Herbst R., Shaw A.C., Medzhitov R., Schulz W.L., Grubaugh N.D., Dela Cruz C., Farhadian S., Ko A.I., Omer S.B., Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 2020, Vol. 584, no. 7821, pp. 463-469.

24. Müller M.A., Raj V.S., Muth D., Meyer B., Kallies S., Smits S.L., Wollny R., Bestebroer T.M., Specht S., Suliman T., Zimmermann K., Binger T., Eckerle I., Tschapka M., Zaki A.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A., Haagmans B.L., Drosten C. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *mBio*, 2012, Vol. 3, no. 6, e00515-12. doi: 10.1128/mbio.00515-12.

25. Ohnuma K., Haagmans B.L., Hatano R., Raj V.S., Mou H., Iwata S., Dang N.H., Bosch B.J., Morimoto C. Inhibition of middle east respiratory syndrome coronavirus infection by Anti-CD26 monoclonal antibody. *J. Virol.*, 2013, Vol. 87, no. 24, pp. 13892-13899.

26. Raj V.S., Mou H., Smits S., Dekkers D., Müller M., Dijkman R., Muth D., Demmers J., Zaki A., Fouchier R., Thiel V., Drosten C., Rottier P., Osterhaus A., Bosch B., Haagmans B. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 2013, Vol. 495, no. 7440, pp. 251-254.

27. Roberts A., Thomas W.D., Guarner J., Lamirande E.W., Babcock G.J., Greenough T.C., Vogel L., Hayes N., Sullivan J.L., Zaki S., Subbarao K., Ambrosino D.M. Therapy with a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody reduces disease severity and viral burden in golden syrian hamsters. *J. Infect. Dis.*, 2006, Vol. 193, no. 5, pp. 685-692.

28. Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An up-to-date review. *Front. Pediatr.*, 2021, Vol. 8, 607647. doi:10.3389/fped.2020.607647.

29. Schoenborn J., Wilson C. Regulation of interferon- γ during innate and adaptive immune responses. *Adv. Immunol.*, 2007, Vol. 96, p. 41-101.

30. Skurkovich B., Skurkovich S. Anti-interferon-gamma antibodies in the treatment of autoimmune diseases. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2003, Vol. 5, no. 1, pp. 52-57.

31. Sun D., Li H., Lu X., Xiao H., Ren J., Zhang F., Liu Z. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J. Pediatr.*, 2020, Vol. 16, no. 3, pp. 251-259.

32. Thelemann C., Eren R.O., Coutaz M., Brasseit J., Bouzourene H., Rosa M., Duval A., Lavanchy C., Mack V., Mueller C., Reith W., Acha-Orbea H. Interferon- γ induces expression of MHC class II on Intestinal Epithelial Cells and Protects Mice from Colitis. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 1, e86844. doi:10.1371/journal.pone.0086844.

33. Torres K., Dutra W., Gollob K. Endogenous IL-4 and IFN- γ are essential for expression of Th2, but not Th1 cytokine message during the early differentiation of human CD4⁺ T helper cells. *Hum. Immunol.*, 2004, Vol. 65, no. 11, pp. 1328-1335.

34. Wensky A., Garibaldi Marcondes M., Lafaille J. The Role of IFN- γ in the Production of Th2 Subpopulations: Implications for Variable Th2-Mediated Pathologies in Autoimmunity. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 6, pp. 3074-3081.

35. Wurtz O., Bajénoff M., Guerder S. IL-4-mediated inhibition of IFN- γ production by CD4⁺ T cells proceeds by several developmentally regulated mechanisms. *Int. Immunol.*, 2004, Vol. 16, no. 3, pp. 501-508.

36. Yin K., Gribbin E., Wang H. Interferon-gamma inhibition attenuates lethality after cecal ligation and puncture in rats: implication of high mobility group box-1. *Shock*, 2005, Vol. 24, no. 4, pp. 396-401.

Авторы:

Артамонов А.А. — студент ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Никитин Ю.В. — врач — аллерголог-иммунолог центра клинической лабораторной диагностики, преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Мешкова М.Е. — к.б.н., старший преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Иванов А.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Artamonov A.A., Student, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Nikitin Yu.V., Clinical Allergologist-Immunologist, Center of Clinical Laboratory Diagnostics; Lecturer, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Meshkova M.E., PhD (Biology), Senior Lecturer, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Ivanov A.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 17.05.2022

Отправлена на доработку 27.06.2022

Принята к печати 29.07.2022

Received 17.05.2022

Revision received 27.06.2022

Accepted 29.07.2022