



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

8 (94) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОМОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (94)

2026

Август

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 618.173:615.272-007

ИЗУЧИТЬ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ В ОТВЕТ НА ИНФЕКЦИЮ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Бауетдинова Г. <https://orcid.org/0009-0008-0313-9020>
Мухамедова Н.Х. <https://orcid.org/0000-0002-6292-2428>
Хаджиметов А.А. e-mail: khadjimetov@mail.ru

Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан,
ул. Фаробия, 2, Тел: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ Резюме

Иммунный ответ это есть на инфекцию вирусом простого герпеса (ВПГ/HSV) координируется сложной сетью цитокинов. Они обеспечивают локализацию патогена в эпителии и контролируют его переход в латентное состояние в нейронах. Герпесвирусной инфекции - это смена фаз острой продукции цитокинов и последующего ускользания вируса от иммунного надзора, что приводит к локальному дисбалансу иммунной системы.

Целью настоящего исследования явилось, оценить особенности интерфероновой и цитокиновую реакцию на характер латентной инфекции вирусом простого герпеса. Изучены содержание в сыворотке крови уровня ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-10, а также ИФН- γ) в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом ELISA. Выявлено, что в начале инфицирования происходит активация выработки интерферонов (ИФН- γ) I типа и фактора некроза опухоли (ФНО). Несколько позднее отмечается усиление продукции интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ18 и ИФН- γ типа на фоне достоверного роста содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, ИФН- γ , цитокины- ИЛ-1,12,18,10

TO STUDY THE CHARACTERISTICS OF CYTOKINES PRODUCED BY IMMUNE CELLS IN RESPONSE TO HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

Bauetdinova G. <https://orcid.org/0009-0008-0313-9020>
Mukhamedova N.Kh. <https://orcid.org/0000-0002-6292-2428>
Khadjimetov A.A. e-mail: khadjimetov@mail.ru

Tashkent State Medical University, 100109 Tashkent, Uzbekistan,
st. Farobiya, 2, Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ Resume

The immune response to herpes simplex virus (HSV) infection is coordinated by a complex network of cytokines. These cytokines ensure pathogen localization in the epithelium and control its transition to a latent state in neurons. Herpesvirus infection is characterized by alternating phases of acute cytokine production and subsequent viral evasion from immune surveillance, leading to a local imbalance in the immune system.

The aim of this study was to evaluate the characteristics of the interferon and cytokine response to the nature of latent herpes simplex virus infection. Serum levels of IL-1 β , IL-12, IL-18, and IL-10 were measured, as well as IFN- γ , using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). It was found that at the onset of infection, the production of type I interferons (IFN- γ) and tumor necrosis factor (TNF) is activated. Later, increased production of interleukins (IL-1 β , IL-12, IL-18, and IFN- γ) is observed, along with a significant increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10.

Keywords: herpes simplex virus, IFN- γ , cytokines IL-1, IL-12, IL-18, IL-10

GERPES SIMPLEKS VIRUSI INFEKSIYASIGA JAVOBGARLIK QILIB IMMUNITETLAR TOMONIDAN ISHLAB CHIQARILGAN SITOKINLARNING XUSUSIYATLARINI O'RGANISH UCHUN

Bauetdinova G. <https://orcid.org/0009-0008-0313-9020>
Muxamedova N.X. <https://orcid.org/0000-0002-6292-2428>
Xadjimetov A.A. elektron pochta: khadjimetov@mail.ru

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 100109, Toshkent, O'zbekiston,
Farobiya ko'chasi, 2, Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ Rezyume

Gerpessimpleks virusi (HSV) infeksiyasiga immun javob sitokinlarning murakkab tarmog'i tomonidan muvofiqlashtiriladi. Bu sitokinlar patogenning epiteliyda lokalizatsiyasini ta'minlaydi va uning neyronlarda yashirin holatga o'tishini nazorat qiladi. Herpesvirus infeksiyasi o'tkir sitokin ishlab chiqarishning o'zgaruvchan fazalari va keyinchalik virusning immun nazoratidan qochishi bilan tavsiflanadi, bu esa immun tizimida mahalliy nomutanosiblikka olib keladi.

Ushbu tadqiqotning maqsadi interferon va sitokinlarning yashirin herpes simplex virusi infeksiyasining tabiatiga javob xususiyatlarini baholash edi. Ferment bilan bog'langan immunosorbent tahlil (ELISA) yordamida IL-1 β , IL-12, IL-18 va IL-10 zardob darajalari, shuningdek, IFN- γ o'lchandi. Infektsiya boshlanishida I tipdagi interferonlar (IFN- γ) va o'sma nekrozi omili (TNF) ishlab chiqarilishi faollashishi aniqlandi. Keyinchalik, yallig'lanishga qarshi sitokin IL-10 ning sezilarli darajada oshishi bilan birga interleykinlar (IL-1 β , IL-12, IL-18 va IFN- γ) ishlab chiqarishning ortishi kuzatiladi.

Kalit so'zlar: gerpessimpleks virusi, IFN-g, sitokinlar IL-1, IL-12, IL-18, IL-10

Актуальность

Вirus простого герпеса типа 1 (HSV-1) — это высоко заразный пожизненный патоген, который представляет собой значительную глобальную нагрузку для здоровья. В настоящее время около 3,8 миллиарда человек младше 50 лет заражены HSV-1, что затрагивает ~70% населения мира [1]. Хотя инфекция ВПГ-1 в основном бессимптомна, у инфицированных могут периодически возникать вспышки симптоматической инфекции, характеризующиеся появлением небольших болезненных герпесов вокруг рта, глаз и гениталий.

Эти периодические вспышки симптоматической инфекции вызваны реактивацией латентных резервуаров, которые HSV-1 устанавливает в тройничных ганглиях (ТГ) или дорсальных корневых ганглиях (в зависимости от места передачи), что обеспечивает вирусную устойчивость на протяжении всей жизни [2,3]. Вирионы ВПГ-1, вырабатываемые во время острой инфекции, просеивают аксоны тройничных ганглиев (ТГ). Эти латентно инфицированные сенсорные нейроны избегают иммунного наблюдения и очистки благодаря заглушенной репликации вирусов и его производству. Из-за отсутствия лечебных средств, способных повлиять на латентную инфекцию, HSV-1 неизлечим.

В результате инфицированные люди могут подвергаться пожизненным повторяющимся вспышкам симптоматической инфекции. Инфекция HSV-1 реактивирует различными политропными стрессорами, такими как воздействие ультрафиолетового света, лихорадка, менструация, психологический стресс, суперинфекция и кожные травмы [4,5]. Патогенез HSV-1 строго контролируется иммунной системой хозяина. Этот иммунный контроль осуществляется в двух местах: в месте острой инфекции и в месте латентной инфекции.

Иммунологический контроль инфекции HSV-1 активируется во время острой инфекции через чувствительность антигена с помощью рецепторов распознавания патогенов. Эти рецепторы играют важную роль в иммунном контроле, связывая патогенно-ассоциированные молекулярные паттерны, консервативные антигенные мотивы или молекулярные паттерны, связанные с повреждением патогенно-ассоциированные молекулярные паттерны, молекулы, выделяемые клетками без стресса и инфекцией HSV-1. При связывании с рецепторов распознавания патогенов активируются сигнальные каскады, которые приводят к образованию про воспалительные цитокинов и интерферонов (ИФН) клетками [6,7].

Цитокины критически важны для вызова воспалительных реакций, которые привлекают врождённые иммунные клетки к месту заражения. При герпес вирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью клеточных и гуморальных механизмов иммунологической резистентности, в частности с дефектами цитокиновой системы [8,9].

При этом, показатели цитокинов в сыворотке крови можно рассматривать как важнейшую характеристику иммунной системы, который позволяет глубже понять механизмы патогенеза данной патологии. В случае хронического рецидивирующего течения вирусной инфекции клетки-продуценты цитокинов, помимо патоген-ассоциированных иммуностимулирующих сигналов, подвержены различным иммуносупрессивным влияниям. Вышесказанное свидетельствует о целесообразности динамического исследования уровня основных цитокинов, обеспечивающих противовирусную активность и обладающих провоспалительной и иммунорегуляторной активностью, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО, у больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией.

В то же время ИФН могут ограничивать репликацию вируса в кератиноцитах [10-13] и ингибировать выделение HSV-1 из инфицированных клеток. Модели инфекции ВПГ *in vitro* и *in vivo*, а также клинические образцы, взятые у пациентов, показали, что во время литической инфекции слизистой оболочки в ткани высвобождается широкий спектр цитокинов, включая интерфероны I и II типов (ИФН- γ) и воспалительные цитокины.

Целью настоящего исследования было оценить особенности интерферонового и цитокиновую реакцию на характер латентной инфекции вирусом простого герпеса.

Материал и методы

Объектом исследования являлось кровь 38 пациентов, взятых у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, в возрасте от 17 до 36 лет (Средний возраст составил $26,1 \pm 2,2$ лет). Группу контроля составили образцы крови 16 пациентов в анамнезе которых отсутствовало обострение ВПГ. Расширенные методы диагностики включало полимеразную цепную реакцию (ПЦР) - традиционную ПЦР, ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), ПЦР в реальном времени (КПЦР) и мультиплексную ПЦР, проведенных на сыворотке крови.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями хорошей клинической практики и в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все участники подписали информированное согласие до начала участия в исследовании. Исследование было одобрено местной этической комиссией. Пациенты основной и контрольные группы подвергались следующим лабораторным исследованиям.: Общий анализ крови (гематологический анализатор Mindray), скорость седиментации эритроцитов (ЭСР) мм/1-й час (метод Вестергрена), сывороточный С-реактивный белок (CRP) (CRP-латекс). Цитокины в сыворотке крови были определены согласно инструкции производителя. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-10, а также ИФН- γ) в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом ELISA набором фирмы HUMAN) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом вариационной статистики с вычислением средней величины (М), средней ошибки (м) и уровня значимости (Р) по Стьюденту [И.М. Харисова, 1999]. Полученные в результате исследования данные были систематизированы по общим признакам в определённые группы для проведения статистической обработки.

Результат и обсуждения

Взаимодействие между иммунными клетками происходит посредством цитокинов, которые регулируют не только пролиферацию и дифференцировку, но и участвуют в других функциях, таких как эмбриогенез, нейрогенез, гемопоэз, онкогенез и воспаление.

Цитокины не являются запасаемыми молекулами, а быстро синтезируются и обычно секретируются при стимуляции. Более того, цитокин может влиять на действие других цитокинов, вызывая аддитивные, антагонистические или синергические эффекты. Достаточно хорошо известны фазные изменения иммунной системы при герпес вирусной инфекции *in vivo* и *in vitro*, которые в первую очередь затрагивают компоненты врождённого иммунитета, а именно дендритные клетки и моноциты/макрофаги.

Ярким отображением этих изменений является продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов. В частности, установлено, что в начале инфицирования происходит активация выработки интерферонов (ИФН- γ) I типа и фактора некроза опухоли (ФНО). Несколько позднее отмечается усиление продукции интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-18 и ИФН- γ типа. Все вышеуказанные цитокины обладают в той или иной степени прямой и/или опосредованной противовирусной активностью. Известно, что ИФН- γ индуцирует противовирусное состояние, в то время как ИЛ-8 является мощной воспалительной молекулой, которая воздействует на фагоциты в месте инфекции. После секреции ИФН- γ может действовать аутокринным или паракринным образом. Взаимодействие с рецептором ИФН- γ индуцирует противовирусное состояние в неинфицированных или инфицированных вирусом клетках, ингибируя один или несколько этапов цикла репликации вируса. ИФН- γ является передовым противовирусным цитокином на эпителиальных поверхностях слизистых оболочек и действует, вызывая мощный противовирусный ответ с ограниченными воспалительными последствиями. В период обострения у обследованных больных выявлено увеличение концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови с максимальным значением на высоте клинических проявлений. Необходимо отметить, что содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови зависело от тяжести заболевания. Отсутствие снижения уровня ИЛ-1 β у обследованных больных в стадии ремиссии до референсных значений у здоровых лиц можно считать закономерными, учитывая биологическую роль и механизмы индукции этого цитокина, а также отсутствие полной эрадикации ВПГ в межрецидивный период. ИЛ-1 β усиливает как неспецифические защитные реакции, обусловленные активацией дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ. Механизм действия ИЛ-1 β связан со стимуляцией дифференцировки мембрано-ассоциированные рецепторы (PRR) и активирует врожденные иммунные реакции, которые включают интерфероны (ИФН- γ), продукцию хемокинов и цитокинов, а также привлечение воспалительных клеток к месту репликации. Далее наблюдается усиление продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12) и ИЛ-18 которому способствует повышение уровня ИФН- γ , которая в свою очередь способствует высвобождению ИЛ-12 и ИЛ-18 в врожденных макрофагах и естественных киллерных (NK) клетках. В следующей волне интерлейкин IL-12 вместе с вышеперечисленными и другими цитокинами индуцируют выработку IFN- γ в основном в NK-клетках. Как известно, механизм синергизма указывает, что IL-12 повышает экспрессию рецептора IL-18 на клетках, продуцирующих интерферон- γ . Хотя IL-18 не индуцирует развитие клеток Th1, он необходим для эффективной индукции и активации клеток Th1 IL-12. Главное, надо помнить, что HSK может находиться в латентном состоянии в течение длительного времени, прежде чем его реактивирует ряд факторов.

Таблица 1

Содержание интерферона и цитокинов в крови у пациентов герпесвирусной инфекцией M±n

Показатели	Группа сравнения (контроль) n=16	Пациенты хронической герпесвирусной инфекцией n=38
Интерферон - ИФН- γ пг/мл	31,53 ± 1,82	49,67 ± 3,48*
Интерлейкин 1 β пг/мл	32,58 ± 1,97	128,23 ± 8,82*
Интерлейкин-12 пг/мл	4,54 ± 0,39	21,86 ± 1,91*
Интерлейкин -18 пг/мл	487,3 ± 7,36	1083,5 ± 9,87*
Интерлейкин-10 пг/мл	10,37 ± 0,63	16,24 ± 0,89*

*Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно показателей групп сравнения*

В наших исследованиях мы наблюдали повышение уровня ИЛ-18 в среднем 2,3 раза относительно показателей групп сравнения. Как известно, интерлейкин 10 (ИЛ-10) ингибирует продукцию человеческого лимфоцитарного интерферона гамма путем подавления синтеза фактора стимуляции естественных клеток-киллеров/ИЛ-12 в дополнительных клетках. Хотя ИЛ-10 способен блокировать продукцию IL-12, мощного индуктора ИФН-гамма как *in vitro*, так и *in vivo*, механизм ингибирования ИФН-гамма ИЛ-10, нельзя объяснить только на основе

ингибирования IL-12, поскольку ИЛ-10 может частично ингибировать продукцию ИФН-гамма, индуцированную IL-12, а также продукцию ИФН-гамма в ответ на различные стимулы в присутствии нейтрализующих антител к NKSF/IL-12. Как показывают наши исследования (таблица1), значение ИЛ-10 в крови у обследуемых детей, вызванной вирусом простого герпеса достоверно повышены относительно показателей групп сравнения.

Обсуждение

Как правило, макрофаги организуют множество противогерпетических действий в течение первых часов атаки. В первой волне ответов вырабатываются цитокины, в первую очередь интерфероны I типа (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли, которые оказывают прямое противовирусное действие и активируют сами макрофаги. ИФН- γ проявляют широкий спектр биологических эффектов, таких как противовирусные и антипролиферативные эффекты, стимуляция иммунных клеток, таких как Т-клетки, естественные клетки-киллеры (NK), моноциты, макрофаги и дендритные клетки, повышенная экспрессия МНС-I, активация проапоптотических генов и ингибирование антиапоптотических механизмов, модуляция клеточной дифференцировки и ингибирование ангиогенеза [14-18]. IFN- γ обладает противовирусной активностью, но наиболее важными эффектами IFN- γ , по-видимому, являются активация макрофагов, антигенпрезентирующих клеток и NK-клеток и ингибирование клеток Т-хелперов типа 2 (Th2), что приводит к опосредованному клетками Th1 ответу на инфекцию [15,20]. Индукция и продукция IFN- γ в антигенпрезентирующих клетках и NK-клетках, по-видимому, жизненно важны для раннего неспецифического ответа на инфекции, которые осуществляется цитокинами, особенно IL-12 в синергии с другими провоспалительными цитокинами, в основном продуцируемыми мононуклеарными фагоцитами [21]. В следующей волне интерлейкин (IL)-12 вместе с вышеперечисленными и другими цитокинами индуцируют выработку IFN- γ в основном в NK-клетках. IL-12 является основным членом небольшой группы гетеродимерных цитокинов, все из которых обладают способностью индуцировать выработку IFN- γ в различных клетках. IL-12 был впервые описан как фактор стимуляции NK-клеток (NKSF). IL-12 вырабатывается моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами и В-клетками [22,29]. IL-12 стимулирует пролиферацию наивных Т-клеток и в сочетании с IFN- γ ингибирует дифференциацию клеток Th2 и продукцию цитокинов Th2 (например, IL-4, IL-5 и IL-13) [23]. Выработка IFN- γ , вызванная IL-12, синергически усиливается другими цитокинами, такими как TNF и IL-1 [24,27,16], а выработка IFN- γ может быть даже вызвана в макрофагах путем костимуляции с IL-18 цитокином, который сам по себе не обладает значительной способностью индуцировать IFN- γ [25,26].

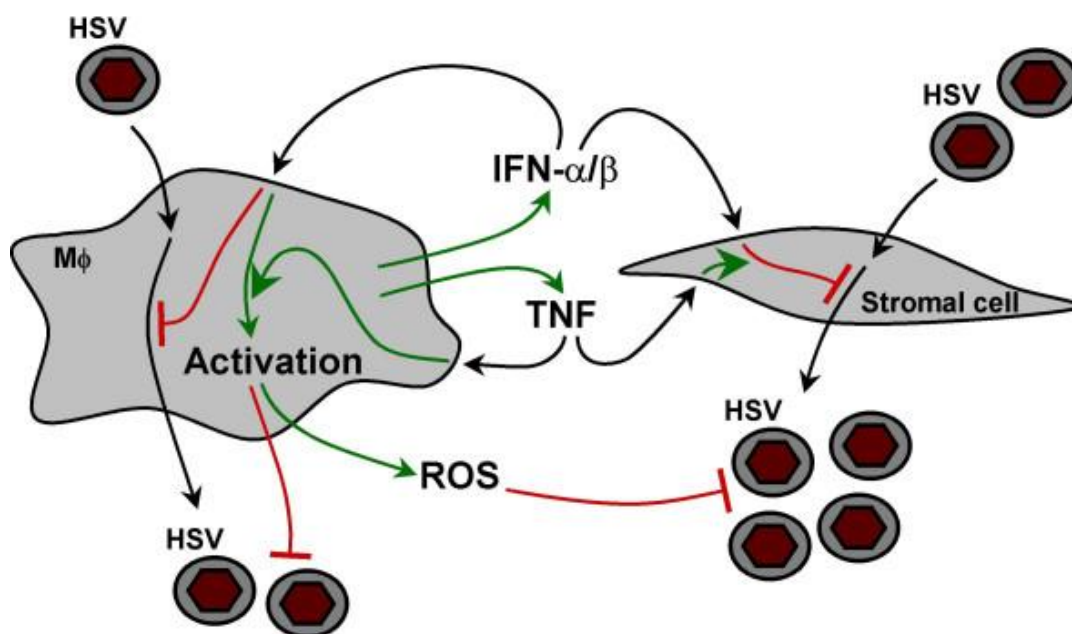


Рис 1. Первая ранняя волна ответа.

Очень ранний ответ на заражение макрофагов вирусом простого герпеса (Мф). В течение первых нескольких часов после заражения вирус простого герпеса вызывает выработку IFN- α/β и TNF в макрофагах. Описаны последствия этих цитокинов для репликации вируса простого герпеса в соседних клетках, а также для активации макрофагов и выработки активных форм кислорода (ROS). Стимулирующие пути обозначены зелеными стрелками ($\rightarrow$), а ингибирующие пути обозначены красным.

IL-18 изначально был получен из печени, а также продуцируется легочной тканью, поджелудочной железой, почками и скелетными мышцами, но не лимфоцитами или НК-клетками [27,28]. Подобно IL-1, для секреции и активации IL-18 необходим специфический фермент, превращающий его в белок (ICE или каспаза-1). В отличие от большинства цитокинов, IL-18 экспрессируется конститутивно, и высвобождение его активной формы регулируется активацией этого фермента.

Однако его основная биологическая активность больше похожа на активность IL-12, чем на активность IL-1. IL-18 играет важную роль в клеточной адгезии, являясь конечным общим путем, используемым IL-1 и TNF, который приводит к экспрессии ICAM-1. IL-18 связывается с уникальным гетеродимерным рецептором. Экспрессия IL-18R усиливается IL-12, и таким образом эти два цитокина синергически стимулируют высвобождение интерферона- γ (IFN- γ). Растворимые рецепторы ИЛ-18 получены из уникального гена, утратившего свой сигнальный домен, и поэтому функционируют как естественный рецептор-приманка с мощными противовоспалительными свойствами [29,16]. Основным источником ИЛ-10 среди Т-клеток являются лимфоциты Tr1. Однако моноциты и В-клетки являются основными источниками ИЛ-10 у человека. ИЛ-10 ингибирует продукцию ИФН- γ и ИЛ-2 Т-лимфоцитами TH1.

Заключение

Таким образом, ИЛ-10 ингибирует цитокины, связанные с клеточным иммунитетом и аллергическим воспалением, одновременно стимулируя гуморальный и цитотоксический иммунный ответ. ФНО- α и другие цитокины стимулируют секрецию ИЛ-10, что предполагает гомеостатический механизм, при котором воспалительный стимул индуцирует секрецию ФНО- α , которая, в свою очередь, стимулирует секрецию ИЛ-10, что приводит к обратному эффекту, прекращающему синтез ФНО- α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Arai J, Kawaguchi Y. The role of herpesvirus glycoproteins in entry into cells. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:3-21. doi:10.1007/978-981-10-7230-7_1.
2. Arleevskaya MI, Kravtsova OA, Lemerle J, Renaudineau Y, Tsibulkin AP. How rheumatoid arthritis can be the result of microorganisms and viruses provoking the immune system. *Front Microbiol.* 2016;7:1296. doi:10.3389/fmicb.2016.01296.
3. Bloom DC. Alpha herpesvirus latency: a dynamic state of transcription and reactivation. *Adv Virus Res.* 2016;94:53-80. doi:10.1016/bs.aivir.2015.10.001.
4. VanderVeen P, Sadzot-Delvaux C, Piette J. Innate immune response and viral interference strategies developed by human herpesviruses. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12):1955-1972. doi:10.1016/j.bcp.2010.07.001.
5. Danastas K, Miranda-Saksena M, Cunningham AL. Interplay between herpes simplex virus type 1 and the interferon system. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5150. doi:10.3390/ijms21145150.
6. Danastas K, Guo G, Merjane J, Hong N, Larsen A, Miranda-Saksena M, et al. Interferon inhibits the release of herpes simplex virus-1 from the axons of sensory neurons. *mBio.* 2023;14(5):e01818-23. doi:10.1128/mbio.01818-23.
7. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KME, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315-329. doi:10.2471/BLT.19.237149.
8. Kurt-Jones EA, Orzalli MH, Knipe DM. Innate immune mechanisms and herpes simplex virus infection and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2017;223:49-75. doi:10.1007/978-3-319-53168-7_3.

9. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14-49: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2018;(304):1-8.
10. Madavaraju K, Koganti R, Volety I, Yadavalli T, Shukla D. Herpes simplex virus cell entry mechanisms: an update. Front Cell Infect Microbiol. 2021;10:617578. doi:10.3389/fcimb.2020.617578.
11. Новикова ИА, Романива ОА. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. Медицинская иммунология. 2013;15(6):571-576.
12. Nicoll MP, Proença JT, Efsthathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency. FEMS Microbiol Rev. 2012;36(3):684-705.
13. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. Viruses. 2019;11(8):762. doi:10.3390/v11080762.
14. Singh N, Chark D. Herpes simplex virus latency becomes more noisy the closer we look. J Virol. 2020;94(4):e01701-19. doi:10.1128/JVI.01701-19.
15. Smith JB, Herbert JJ, Truong NR, Cunningham AL. Cytokines and chemokines: the vital role they play in herpes simplex virus mucosal immunology. Front Immunol. 2022;13:936235. doi:10.3389/fimmu.2022.936235.
16. Шубелко РВ, Зуйкова ИН, Шульженко АЕ. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. Русский медицинский журнал. 2018;8(1):39-45.
17. Schoggins JW. Interferon-stimulated genes: what do they all do? Annu Rev Virol. 2019;6(1):567-584. doi:10.1146/annurev-virology-092818-015756.
18. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. Virulence. 2021;12(1):2670-2702. doi:10.1080/21505594.2021.1982373.
19. De Regge N, Van Opdenbosch N, Nauwynck HJ, Efsthathiou S, Favoreel HW. Interferon alpha induces establishment of alphaherpesvirus latency in sensory neurons in vitro. PLoS One. 2010;5(9):e13076. doi:10.1371/journal.pone.0013076.
20. Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. Neuropharmacology. 2015;96(Pt A):70-82. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.10.027.
21. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One. 2015;10(10):e0140765. doi:10.1371/journal.pone.0140765.
22. Akhtar J, Shukla D. Viral entry mechanisms: cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry. FEBS J. 2009;276(24):7228-7236. doi:10.1111/j.1742-4658.2009.07402.x.
23. Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. J Neurovirol. 2013;19(4):328-345.
24. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation—viral strategies and host response. Oral Microbiol. 2013;5:22766. doi:10.3402/jom.v5i0.22766.
25. Khanna KM, Lepisto AJ, Decman V, Hendricks RL. Immune control of herpes simplex virus during latency. Curr Opin Immunol. 2004;16(4):463-469. doi:10.1016/j.coi.2004.05.003.
26. Melroe GT, DeLuca NA, Knipe DM. Herpes simplex virus 1 has multiple mechanisms to block the interferon response. J Virol. 2004;78(16):8411-8420. doi:10.1128/JVI.78.16.8411-8420.2004.
27. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. Crit Rev Microbiol. 2019;45(4):394-412. doi:10.1080/1040841X.2019.1614904.
28. Getts DR, Chastain EML, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. Immunol Rev. 2013;255(1):197-209. doi:10.1111/imr.12091

Поступила 20.07.2026