

раздел МЕДИЦИНА

3.1.22. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

УДК 576.8.097.31

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.3.4-12

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

М.Ф. Иванов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Иванов М.Ф. Роль иммунных механизмов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(3):4-12. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.3.4-12

▪ Сведения об авторе

Иванов М.Ф. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.
ORCID: 0000-0002-2528-0091 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

Рукопись получена: 20.05.2023

Рецензия получена: 24.05.2023

Решение о публикации: 03.07.2023

▪ Аннотация

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое природно-очаговое заболевание вирусной природы, тяжесть течения которого определяется геморрагическими явлениями, цитокиновым штормом, поражением почек с развитием острой почечной недостаточности, возможностью летального исхода. Вызывается ГЛПС вирусами из семейства *Hantaviridae*. Хантавирусы характеризуются способностью к инфицированию клеток эндотелия и эпителия почечных канальцев, а также клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток), что приводит как к прямым повреждениям в иммунной системе, так и опосредованным через нарушение их функций. Обзор посвящен анализу иммунных механизмов при ГЛПС и их роли в патогенезе этого заболевания.

▪ **Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; иммунопатогенез; факторы врожденного и адаптивного иммунного ответа; клетки иммунной системы.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

▪ Список сокращений

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; НК – натуральные киллеры; ФНО α – фактор некроза опухолей α ; ИФН β – интерферон β ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; ТФР β – трансформирующий фактор роста β .

THE ROLE OF IMMUNE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Mikhail F. Ivanov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Ivanov MF. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(3):4-12. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.3.4-12

▪ Information about author

Mikhail F. Ivanov – PhD, Associate professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergy.
ORCID: 0000-0002-2528-0091 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

Received: 20.05.2023

Revision Received: 24.05.2023

Accepted: 03.07.2023

Abstract

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute natural focal disease of a viral nature. Its severity is determined by hemorrhagic phenomena, cytokine storm, kidney damage with the development of acute renal failure, and the possibility of death. HFRS is caused by viruses from the family *Hantaviridae*. Hantaviruses are characterized by the ability to infect endothelial and epithelial cells of the renal tubules, as well as innate immunity cells (neutrophils, monocytes, dendritic cells), which leads to both direct damage to the immune system and indirect through a violation of their functions. The review analyzes the immune mechanisms in HFRS and their role in the pathogenesis of this disease.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome; immunopathogenesis; factors of innate and adaptive immune response; immune system cells.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием острой почечной недостаточности [1]. Заболевание распространено по всему миру, его активные природные очаги, связанные со способностью возбудителя поражать более 80 видов животных (преимущественно грызунов) [2], регистрируются и на территории РФ.

В качестве характерных особенностей ГЛПС, придающих ей медико-социальное значение, отмечаются возможность летального исхода, высокая частота резидуальных явлений, длительно сохраняющихся у реконвалесцентов, что значительно удлинит сроки временной нетрудоспособности и негативно влияет на качество жизни пациентов [3]. Актуальность проблемы ГЛПС в XXI веке значительно возросла в связи с тем, что вирусные возбудители этих инфекций стали рассматриваться как биологическое оружие [4].

Возбудителем ГЛПС служит РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Hantaviridae*, роду *Orthohantavirus* [5]. В настоящее время известно более 80 серологически и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов, 25 из которых обладают патогенностью для человека [6]. На территории РФ эпидемиологическое значение в разных регионах имеют хантавирусы *Puumala*, *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava*, *Amur*, *Sochi* [7, 8].

При ГЛПС у человека хантавирусы поражают сосудистые эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, мононуклеарные фагоциты, фолликулярные дендритные клетки и, вероятно, также другие типы клеток [9]. Хотя хантавирусы влияют на несколько клеточных функций, заражение хантавирусами само по себе не является цитопатическим [10]. В соответствии с этой особенностью в источниках литературы подчеркивается, что на первый план в патогенезе заболевания выступают реакции иммунного ответа, дисфункция тромбоцитов и генетические особенности клеток-мишеней макроорганизма [6], при этом особого внимания при исследовании ГЛПС заслуживают иммунные факторы.

ЦЕЛЬ

Анализ современного состояния проблемы иммунопатогенеза ГЛПС для расшифровки его влияния на клинические проявления заболевания и дальнейшие перспективы внедрения новых методов его терапии и профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статья содержит анализ публикаций российских и зарубежных научных изданий, в которых представлены результаты клинических и экспериментальных исследований по проблеме иммунопатогенеза ГЛПС с 2012 по 2023 гг. При проведении обзора использовались текстовая база публикаций в области медицины и биологии PubMed, система цитирования объединенных научных издательств CrossRef, сервисы поиска научной литературы Google Scholar, научные поисковые системы Medline и Sirius, а также данные Cochrane Library.

РЕАКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГЛПС

Многие исследователи отмечают, что хантавирусная инфекция приводит к чрезмерной активации иммунитета, включая массивные цитокиновые реакции («цитокиновый шторм») и активацию цитотоксических лимфоцитов [11], при этом у пациентов наблюдается повышенная инфильтрация органов (в первую очередь, почек) клетками иммунной системы [12].

Необходимо иметь в виду, что при данных заболеваниях организм человека сталкивается как с прямым, так и опосредованным воздействием хантавирусов на иммунную систему, поскольку, как уже отмечалось, в число клеток, чувствительных к этим вирусным возбудителям, входят макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, нейтрофилы [9], то есть клетки врожденного иммунитета.

За присоединение хантавирусов к поверхности чувствительных клеток ответственны гликопротеины вирусной оболочки G_n и G_s, которые образуют гетеродимеры, объединенные в тетрамерные шипы, имеющие форму решетки. Эти гликопротеины являются единственными антигенными мишенями нейтрализующих антител и способствуют проникновению вируса внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза и слияния с эндосомальной мембраной [13].

В последние годы среди белков хантавирусов, проявляющих себя как антигены, исследователи особое внимание уделяют нуклеокапсидному (N) белку, который представляет собой впечатляющий пример вирусного многофункционального белка. Он включает в себя такие разнообразные свойства, как упаковка генома, сопровождение РНК, внутриклеточный транспорт вирусных белков, а также деградацию ДНК клетки, вмешательство в процессы трансляции и ограничение иммунного ответа хозяина [14], то есть обладает иммуномодулирующими свойствами.



Рисунок 1. Клинико-патогенетическое значение реакций врожденного иммунитета в ответ на инфицирование хантавирусами при ГЛПС.

Figure 1. Clinical and pathogenetic significance of innate immunity response to hantavirus infection in HFRS.

В то же время, подобно многим другим патогенным агентам, хантавирусы оказывают антиген-опосредованное воздействие на инфицированный организм через иммунную систему, осуществляющую как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [15].

При заболеваниях, вызываемых хантавирусами, многими исследователями отмечается рост числа нейтрофилов в крови больных [16], а также их активности, что проявляется повышенным содержанием в крови миелопероксидазы и эластазы как содержимого гранул нейтрофилов и ИЛ-8 как основного хемокина для этих клеток. Ряд исследователей связывают эти изменения с тяжестью течения ГЛПС [17]. Было показано, что при взаимодействии с активированными хантавирусом эндотелиальными клетками нейтрофилы дают явление нетоза [18]. NETs (neutrophil extracellular traps) представляют собой молекулы двуспиральной ДНК, покрытые гистонами и содержимым гранул нейтрофилов (миелопероксидазой, эластазой, катепсином G), которые выделяются нейтрофилами чаще всего при апоптозе, способствуют присоединению и элиминации возбудителей, влияют на сосудистую проницаемость и усугубляют клиническое течение заболевания [19].

Установлено также, что хантавирусы могут и прямо активировать нейтрофилы через β_2 -интегрины этих клеток [20]. Через β_2 -интегрины нейтрофилов в дальнейшем происходит также активация тромбоцитов [21], а следствием агрегации тромбоцитов на поверхности нейтрофилов служит все тот же NET-оз, а также тромбоцитопения, провоцирующая геморрагические проявления болезни [22].

Моноциты/макрофаги служат своеобразным мостом между врожденным и адаптивным иммунитетом в связи с их важнейшей функцией презентации антигенов [23]. Что же касается ГЛПС, то активированные моноциты/макрофаги являются важнейшим источником цитокинов и развития системного воспаления в ранние фазы этого заболевания, а одна из мембранных молекул этих клеток (CD163), переходя в растворимое состояние, может служить маркером ранних этапов ГЛПС и предиктором тяжести течения этого заболевания [23], как и экспрессия моноцитами крови CD206 – маннозного рецептора этих клеток для взаимодействия с антигенами [24].

Моноциты/макрофаги одними из первых реагируют на попадание в организм возбудителя ГЛПС воздушно-пылевым путем, поскольку после первоначальной репликации в эпителии легких хантавирусы могут инфицировать близлежащие альвеолярные макрофаги [25]. При этом макрофаги уже в первые часы начинают довольно активно продуцировать оксид азота (NO), способствующий клеточному апоптозу и усиливающий повреждение отдельных клеток, сосудов, почек. При значительном увеличении синтеза оксида азота его цитотоксичность определяется преимущественно способностью превращаться в другие токсичные оксиды азота и новые вторичные оксиданты [6].

У хантавирусов отмечена одна уникальная особенность в воздействии на моноциты в виде их трансформации в дендритные клетки [26]. Именно эти клетки представлены в большом количестве в эпителиальных тканях легких, через которые происходит внедрение хантавирусов в организм человека [27]. Незрелые дендритные клетки, получив сигнал в виде антигенов, мигрируют в лимфоидные органы, подвергаясь в процессе миграции созреванию и превращаясь в «профессиональные» антигенпрезентирующие клетки, передающие сигналы

активации наивным Т-лимфоцитам и запускающие с их участием процессы вирусной элиминации [19].

Натуральные киллеры (НК) как лимфоциты врожденного иммунитета занимают особое место в патогенезе ГЛПС, особенно в развитии капилляротоксического синдрома. В то же время было показано, что инфицированные клетки проявляют устойчивость к НК-цитотоксическому действию, поскольку хантавирусы обладают способностью ослаблять их апоптоз и индуцировать у них экспрессию молекул HLA I класса [28], подавляющих активность натуральных киллеров через ингибирующие рецепторы [19]. Кроме того, отмечено, что хантавирусы могут снижать активность таких ферментативных белков, как гранзим В и каспаза-3, определяющих цитотоксические свойства лимфоцитов [29]. Интересно, что в этой ситуации менее защищенными от цитотоксического воздействия активированных НК остаются неинфицированные клетки, что усугубляет клинические проявления болезни [28].

Обобщенные представления о роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе ГЛПС и их взаимосвязи с клиническими проявлениями этого заболевания представлены на рисунке 1.

Клетки врожденного иммунитета воспринимают паттерны патогенных микробов преимущественно через Toll-подобные рецепторы, результатом взаимодействия которых с вирусами служит продукция клетками провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа [19]. Еще в 2000-е годы было показано, что ведущая роль в ответе на нуклеопротеины хантавирусов принадлежит TLR4. Этот рецептор усиливает продукцию клеткой фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона β (ИФН β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) [30].

Поскольку ГЛПС проявляется системным воспалением, это заболевание сопровождается «цитокиновым штормом». Цитокины при этом продуцируются широким спектром клеток – эндотелиоцитами, макрофагами, моноцитами, лимфоцитами [31]. Особенно значительно в сыроворотке крови возрастают уровни ФНО α , ИЛ-6, ИФН γ , ИЛ-8, IP-10, RANTS в лихорадочный и олигоурический периоды, что способствует более тяжелому течению заболевания. Такие цитокины, как ИФН α , ИЛ-6, ИЛ-1, определяют развитие лихорадки, инфекционно-токсического шока, продукцию белков острой фазы, а ФНО α , ИЛ-6 еще и повышают проницаемость сосудов и нарушают функции эндотелиальных клеток [32].

Особое значение в патогенезе ГЛПС придается провоспалительному и проапоптотическому цитокину ФНО α , который оказывает при ГЛПС двоякое действие: с одной стороны, он нарушает репликацию хантавирусов, способствуя клеточному апоптозу инфицированных клеток, а с другой стороны, этот же эффект усугубляет поражение эндотелия сосудов при данном заболевании. Некоторые авторы отмечают, что лечебное воздействие рибавирина при ГЛПС снижает неблагоприятные эффекты ФНО α [33].

Цитокины могут характеризовать и процессы восстановления сосудистой стенки, начиная с полиурической стадии при ГЛПС. К этой категории относятся фактор роста сосудистого эндотелия, эритропоэтин,

ангиопоэтин, стромальный клеточно-продуцируемый фактор 1 [34].

На примере инфицирования вирусом *Puumala* установлено патогенетическое значение активации системы комплемента при ГЛПС. В частности, был зарегистрирован рост содержания в крови растворимого мембраноатакующего комплекса (SC5b-9), формирующегося на заключительных этапах активации комплемента. Степень активации комплемента коррелировала с тяжестью течения заболевания. Был установлен механизм этого феномена, опосредованного белком острой фазы из группы пентраксинов (PTX3), индуцируемого хантавирусами [35].

РЕАКЦИИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ГЛПС

Гуморальный иммунный ответ организма на хантавирусы, опосредованный В-лимфоцитами, проявляется выработкой антител разных классов, специфичных к возбудителю и способных к его нейтрализации [36]. При этом в одной из работ последних лет было показано, что у пациентов с ГЛПС по мере количественного нарастания антител увеличивается еще и содержание в крови их свободных легких цепей иммуноглобулинов с их способностью к оседанию в почечных клубочках при выраженной корреляции с тяжестью острого повреждения почек. Установлено также, что хантавирусы непосредственно активируют В-клетки и что последующая интенсивная продукция поликлональных иммуноглобулинов и свободных легких цепей как раз и способствует возникновению патологических проявлений, связанных с ГЛПС [37].

Значительное внимание исследователей ГЛПС привлекает Т-клеточный ответ с позиций его противовирусной защиты и механизмов клеточного повреждения. Активация и дифференцировка Т-лимфоцитов в эффекторные клетки, которые могут продуцировать цитокины (CD4+ Т-хелперы), является основным признаком адаптивного иммунного ответа на различные инфекции [38]. При этом замечено, что у пациентов с менее тяжелой ГЛПС обычно наблюдается более высокая степень активации и пролиферации хантавирус-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток, тогда как у пациентов с тяжелой формой ГЛПС часто наблюдается ограниченный CD8+ Т-клеточный ответ [39, 40].

CD4+ Т-лимфоциты проявляют специфичность в отношении гликопротеинов хантавирусов, а ведущее значение в иммунном ответе при ГЛПС приобретают Т-хелперы 1-го типа [39], поддерживающие клеточный иммунный ответ через стимуляцию CD8+ ЦТЛ и НК [19]. CD8+ иммунитет, опосредованный Т-клетками, играет решающую роль в элиминации вирусов путем уничтожения инфицированных ими клеток, а совокупность вирус-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов с их полифункциональными цитокиновыми реакциями и цитотоксическими механизмами связана с контролем ГЛПС [39]. Что касается специфичности ЦТЛ, то ответ этих клеток был направлен на N белок нуклеокапсида. Распознавание иммунодоминантных эпитопов нуклеокапсидного белка хантавирусов CD8+ Т-лимфоцитами было рестриктировано по молекулам гистосовместимости и ассоциировано с HLA-A11, A24, B7,

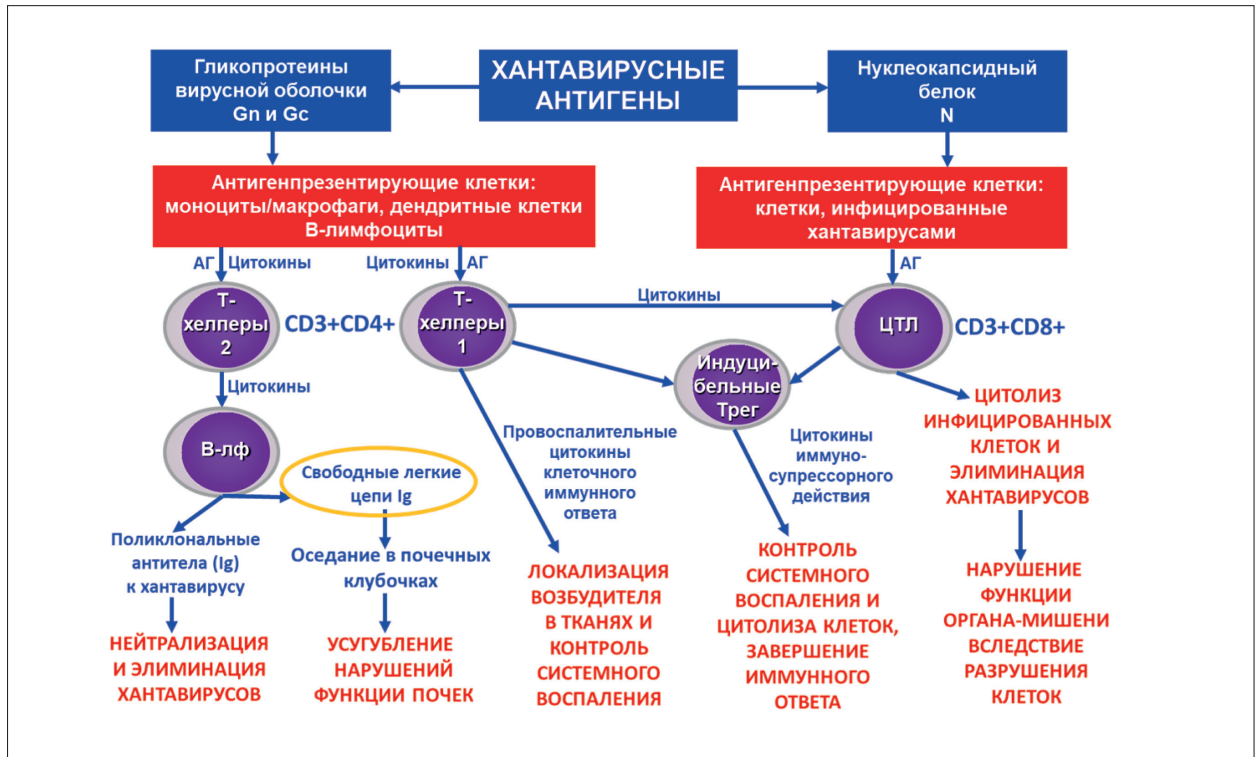


Рисунок 2. Клинико-патогенетическое значение реакций адаптивного иммунитета в ответ на инфицирование хантавирусами при ГЛПС.

Figure 2. Clinical and pathogenetic significance of adaptive immunity response to hantavirus infection in HFRS.

а сами эпитопы могут служить основой для получения вакцинных препаратов [41].

В то же время необходимо учитывать, что Т-клеточный адаптивный иммунный ответ при вирусных инфекциях выполняет двойную роль. С одной стороны, он способствует элиминации вирусного возбудителя путем запуска гуморального и клеточного иммунного ответа с участием Т-хелперной популяции (CD3+CD4+), а с другой стороны, CD8+ ЦТЛ, подвергая цитолизу инфицированные эндотелиальные клетки, усугубляют таким образом повреждение сосудистой стенки и различных органов (почек, легких), особенно если учесть, что сам хантавирус цитопатическим эффектом не обладает [24].

В последние годы была описана особая субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов – CD8^{low}CD100⁻. Молекула CD100 способствует поляризации дендритных клеток в сторону индукции гуморального иммунного ответа. В связи с этим субпопуляция ЦТЛ, не несущая таких молекул, характеризуется высоким уровнем цитотоксической активности, активно продуцирует ИФН γ и ФНО α , а также участвует в формировании иммунологической памяти. Было установлено, что CD8^{low}CD100⁻ характерны для ранних стадий развития ГЛПС, а их высокое содержание в крови больных коррелирует с мягким течением ГЛПС даже в тех случаях, когда это заболевание вызывается одним из наиболее агрессивных серотипов хантавирусов – *Hantaan* [43].

При ГЛПС отмечена такая характерная особенность, как рост числа регуляторных Т-клеток (Treg, FoxP3+) [43],

которые являются активными продуцентами трансформирующего фактора роста β (ТФР β) с его иммуносупрессорными свойствами [19]. Это явление имеет неоднозначное трактование. Одни авторы рассматривают особенность иммунного реагирования на хантавирусы как фактор, снижающий воспалительно-деструктивные процессы при ГЛПС [15], другие связывают рост числа Treg с латентным характером инфекционного процесса у грызунов [44], в то же время есть точка зрения, что именно рост числа FoxP3+ Т-лимфоцитов (Treg) определяет тяжесть течения хантавирусной инфекции [45].

Обобщение представленных выше данных, преимущественно отражающих протективное значение адаптивного иммунного ответа при хантавирусных инфекциях, представлено на рисунке 2. Однако все эти механизмы не учитывают две важнейшие особенности ГЛПС, не позволяющие до настоящего времени разработать эффективные способы иммунотерапии и вакцинопрофилактики данного заболевания. Это поликлональный характер иммунного ответа и сочетание локальных повреждений с выраженным системным компонентом ГЛПС.

НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ГЛПС

С позиций иммунопатогенеза важной особенностью ГЛПС, особенно на ранних этапах, является осуществление не только реакций врожденного иммунитета, но и развитие триггерных механизмов клеточной фазы адаптивного иммунного ответа.

В наших исследованиях общее число ЦТЛ (CD3+CD8+) достоверного роста в ранний период ГЛПС не показало, но зато статистически значимо возростала категория этих клеток, экспрессирующих NKG2D (CD314) [46]. NKG2D – это активирующие лектиновые рецепторы,

взаимодействующие со стресс-индуцированными молекулами (MICA, MICB) на поверхности клеток-мишеней и экспрессируемые как ЦТЛ, так и натуральными киллерами [47].

В наших исследованиях отмечена такая особенность геморрагической лихорадки с почечным синдромом, как начало активационного процесса в Т-системе лимфоцитов не с активации Т-хелперов ИЛ-2-зависимым механизмом (через CD25), а с активации ЦТЛ NKG2D-зависимым путем, поскольку в лихорадочный период этого заболевания число Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25 (CD3+CD25+), не изменялось, в то время как число лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+CD314+ увеличивалось в 1,6 раза по сравнению с контролем [46].

По всей вероятности, это связано с активным размножением хантавирусов в эндотелии сосудов еще в начале инкубационного периода и довольно быстрым тысячекратным ростом вирусной (антигенной) нагрузки в крови в лихорадочный период, то есть со стрессовой ситуацией в кровотоке, которая потенциально может проявиться появлением на мембране эндотелиоцитов стресс-индуцированных молекул как паттернов повреждения этих клеток. Обычно такой механизм характеризуется с точки зрения вовлечения в противовирусный иммунный ответ NKG2D+ натуральных киллеров (CD16+CD56+CD314+) [47], но в наших исследованиях изменений в количественном составе этих клеток в лихорадочный период зафиксировано не было в отличие от CD3+CD8+CD314+ ЦТЛ.

NKG2D (CD314) является одним из наиболее хорошо охарактеризованных лектиноподобных рецепторов С-типа. Экспрессия белков NKG2D на клеточной поверхности требует их ассоциации с адапторными белками для стабилизации рецепторного комплекса. Экспрессия NKG2D у людей наблюдается преимущественно на НК и ЦТЛ, реже на НКТ и $\gamma\delta$ Т-клетках, функции адаптерных белков во всех случаях выполняют DAP10, а у ЦТЛ в рецепторный комплекс входит еще и специфический рецептор этих клеток (TCR). Лиганды NKG2D на поверхности здоровых клеток не обнаружены, их индукцию часто приписывают клеточному «стрессу», например, вследствие инфицирования клеток вирусами [47]. Хотя NKG2D экспрессируется на всех наивных CD8+ Т-клетках человека, он не может костимулировать TCR-индуцированную активацию покоящихся ЦТЛ, а делает это только после того, как Т-клетки были активированы [48].

После преобразования костимулирующего сигнала с участием TCR и NKG2D ЦТЛ приобретают способность к цитолиту NKG2D-зависимым и TCR-независимым способом [49], то есть доля специфических реакций по элиминации антигена с участием ЦТЛ значительно снижается. В связи с этим можно предположить, что хантавирусы, индуцируя опосредованно повышенную экспрессию цитотоксическими Т-лимфоцитами молекул NKG2D как костимуляторов TCR, переводят специфическую элиминацию инфицированных клеток в низкоспецифичную, что способствует отчасти росту выживаемости возбудителя в организме человека. Это предположение не следует интерпретировать однозначно. Дело в том, что NKG2D+ ЦТЛ при определенных условиях,

связанных с цитокиновым профилем, могут быть причастны к формированию пула CD8+ Т-лимфоцитов памяти [50].

В эксперименте на мышах было показано, что ИЛ-15 является ключевым компонентом выживания Т-клеток со свойствами NKG2D+ CD8-предшественников памяти [50, 51]. Существованием такого очень вероятного механизма формирования иммунологической памяти, судя по установленному нами высокому содержанию NKG2D+ ЦТЛ уже на ранних этапах развития заболевания, можно было бы объяснить, в частности, тот факт, что ГЛПС – это всегда остро протекающая инфекция.

В литературе имеются также сведения о том, что экспрессия NKG2D у ЦТЛ находится под контролем ИЛ-4 и ИЛ-12, при этом ИЛ-4 подавляет экспрессию NKG2D, а ИЛ-12 ее усиливает [52].

По нашим пока не опубликованным данным, при анализе цитокинового профиля, характерного для среднетяжелого течения ГЛПС, были зарегистрированы, в частности, корреляционные взаимосвязи между численным представителем в крови NKG2D+ ЦТЛ и уровнями ИЛ-4, ИЛ-12. Если учесть, что в наших исследованиях уровень ИЛ-4 в крови при ГЛПС падает, а ИЛ-12 достоверно возрастает, то есть основание предполагать, что при среднетяжелом течении ГЛПС преобладают механизмы стимулирующих воздействий (с участием ИЛ-12) на экспрессию NKG2D цитотоксическими Т-лимфоцитами. При тяжелом течении ГЛПС число NKG2D+ ЦТЛ еще больше возрастает, но меняется характер взаимосвязи этого явления с цитокиновым профилем, при этом прямая корреляционная взаимосвязь установлена с уровнем только одного цитокина – ИЛ-10, который входит еще и в состав корреляционных пар с процентным содержанием в крови регуляторных Т-клеток.

С позиций существующих представлений факт зарегистрированного нами, наряду с ростом доли NKG2D+ ЦТЛ, раннего нарастания содержания в крови регуляторных Т-клеток с фенотипом CD3+FoxP3+ [53], обладающих иммуносупрессорной активностью [19], довольно сложно интерпретировать, поскольку функциональное значение этих клеток при инфекционных процессах системного характера, как правило, противоположное: основная функция ЦТЛ – элиминация вируса через цитотоксическое повреждение клеток, в которых этот вирус реплицируется, что нередко еще и усугубляет повреждение тканей, а Treg призваны ограничивать воспалительный и иммунный ответ организма, чтобы уменьшить его повреждающее действие на ткани [48, 54].

Все эти представления изложены в виде схемы, отражающей основные этапы иммунопатогенеза с позиций выдвигаемой гипотезы, и показаны **на рисунке 3**.

Можно предположить также, что индукции Treg при ГЛПС способствует падение специфичности цитотоксических реакций ЦТЛ вследствие экспрессии ими NKG2D, как это описано выше. В результате рост антигенной нагрузки на иммунную систему начинает возрастать, что приводит к увеличению представительства пула Treg в организме человека [19], при этом отмечена способность Treg не только эффективно контролировать воспаление, но еще и ограничивать как прямое поражение почек, так

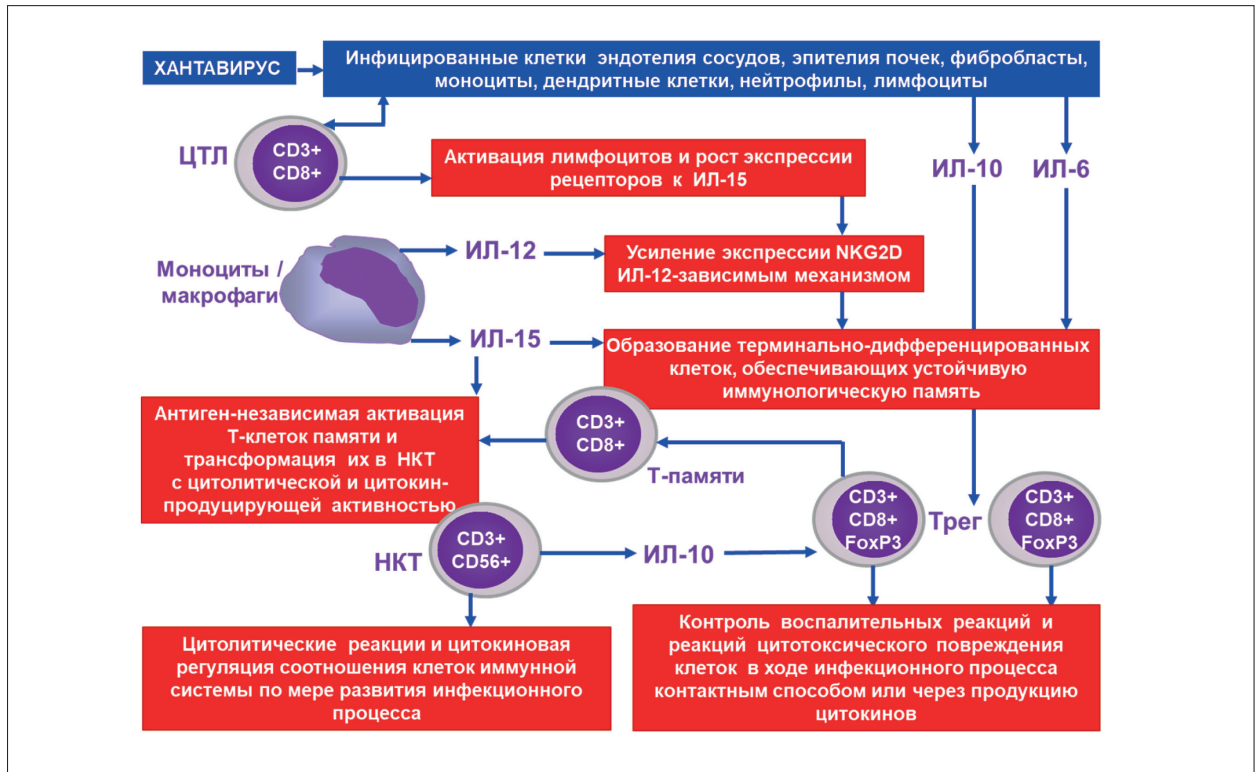


Рисунок 3. Гипотетические представления об уникальных особенностях иммунопатогенеза ГЛПС.

Figure 3. Hypothetical ideas about the unique features of HFRS immunopathogenesis.

и развитие в них фиброзных процессов, нарушающих почечные функции [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хантавирусы как возбудители ГЛПС обладают как прямым, так и опосредованным воздействием на иммунную систему, поскольку в число клеток, чувствительных к этим вирусным возбудителям, входят не только эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки почек, но и макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты. Все эти клетки через продукцию цитокинов способствуют развитию воспалительных реакций. Уникальной особенностью хантавирусов является воздействие на моноциты в виде их трансформации в дендритные клетки. Дендритные клетки, будучи инфицированными такими возбудителями, не утрачивают своих функций, в том числе в индукции адаптивного иммунного ответа, поэтому ГЛПС всегда имеет только острое течение.

Высоко патогенетически значимыми с точки зрения элиминации хантавирусов на разных этапах данного заболевания являются иммунные реакции с участием цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, антителопродуцирующих В-лимфоцитов. Особое протективное значение имеют регуляторные Т-клетки, контролирующие воспаление и «цитокиновый шторм».

Новые подходы к оценке иммунологических сдвигов при ГЛПС, связанные с особым механизмом

NKG2D-зависимой активации цитотоксических Т-лимфоцитов с ранним формированием CD8+ Т-клеток памяти и продемонстрированные в данном обзоре, открывают новые перспективы для развития такого направления исследований, как широкое внедрение методов иммунотерапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом, пока не нашедшего широкого признания клиницистов при данном заболевании.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Borodina Zhl, Tsarenko OE, Monakhov KM, Bagautdinova LI. Hemorrhagic fever with renal syndrome – the problem of modernity. *Archive of Internal Medicine*. 2019;6:419-427. (In Russ.). [Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаутдинова Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности. *Архив внутренней медицины*. 2019;6:419-427]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427
- de Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, et al. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil. *Viruses*. 2014;6(5):1929-1973. doi: 10.3390/v6051929
- Nikolskaya MV, Melnikov VL, Mitrofanova NN, et al. *GLPS: epidemiological characteristics and dynamics of laboratory indicators*. In: Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference "Innovative Science". М., 2018:19-25. (In Russ.). [Никольская М.В., Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., и др. ГЛПС: эпидемиологическая характеристика и динамика лабораторных показателей. В кн.: Материалы XII международной научно-практической конференции «Инновационная наука». М., 2018:19-25]. Available at: 3(12).pdf(nauchforum.ru)
- D'Souza MH, Patel TR. Biodefense Implications of New-World Hantaviruses. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:925. doi: 10.3389/fbioe.2020.00925

5. Alekhin EK, Kamilov FK, Khunafina DK, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013;5:24-31. (In Russ.). [Алехин Е.К., Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;5:24-31].
6. Baigildina AA. Modern ideas about the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014;9(1):98-109. (In Russ.). [Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(1):98-109].
7. Valishin DA, Shestakova IV, Murzabaeva RT, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. *Clinical recommendations*. Non-profit partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases", 2016. (In Russ.). [Валишин Д.А., Шестакова И.В., Мурзабаева Р.Т., и др. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации*. НП «Национальное научное общество инфекционистов», 2016].
8. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;5:156-161. (In Russ.). [Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни*. 2017;5:156-161]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
9. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:13937-13955. doi: 10.4414/sm.w.2014.13937
10. Antoine M, Langlois ME, Bres E, et al. Imported haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Dobrava-Belgrade hantavirus in France. *Clin Kidney J*. 2021;14(3):1014-1016. doi: 10.1093/ckj/sfaa006
11. García M, Iglesias A, Landoni VI, et al. Massive plasmablast response elicited in the acute phase of hantavirus pulmonary syndrome. *Immunology*. 2017;151(1):122-135. doi: 10.1111/imm.12713
12. Scholz S, Baharom F, Rankin G, et al. Human hantavirus infection elicits pronounced redistribution of mononuclear phagocytes in peripheral blood and airways. *PLoS Pathog*. 2017;13(6):e1006462. doi: 10.1371/journal.ppat.1006462
13. Serris A, Stass R, Bignon EA, et al. The hantavirus surface glycoprotein lattice and its fusion control mechanism. *Cell*. 2020;183(2):442-456.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.023
14. Reuter M, Krüger DH. The nucleocapsid protein of hantaviruses: much more than a genome-wrapping protein. *Virus Genes*. 2018;54(1):5-16. doi: 10.1007/s11262-017-1522-3
15. Jiang H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1-14. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001
16. Sergeeva IV, Lipnyagova SV, Shulgina AI, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Krasnoyarsk. *Modern problems of science and education*. 2015;5. (In Russ.). [Сергеева И.В., Липнягова С.В., Шульгина А.И., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в Красноярске. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21937>
17. Li P, Zhang C, Wang M, et al. Elevation of myeloperoxidase correlates with disease severity in patients with hantaan virus infection. *Viral Immunol*. 2022;35(6):418-424. doi: 10.1089/vim.2022.0007
18. Strandin T, Makela S, Mustonen J, Vaheiri A. Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by Hantavirus-infected microvascular endothelial cells. *Front Immunol*. 2018;9:2098-2111. doi: 10.3389/fimmu.2018.02098
19. Balmasova IP, Nesterova IV, Malova ES, Sepiashvili RI. *Structural and functional organization of the immune system*. M., 2019. (In Russ.). [Балмасова И.П., Нестерова И.В., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. *Структурно-функциональная организация иммунной системы*. М., 2019].
20. Raftery MJ, Lalwani P, Krautkrämer E, et al. $\beta 2$ integrin mediates hantavirus-induced release of neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2014;211(7):1485-1497. doi: 10.1084/jem.20131092
21. Zapata JC, Cox D, Salvato MS. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):e2858. doi: 10.1371/journal.pntd.0002858
22. Jenne CN, Wong CH, Zemp F, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2013;13(2):169-180. doi: 10.1016/j.chom.2013.01.005
23. Wang J, Guo W, Du H, et al. Elevated soluble CD163 plasma levels are associated with disease severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS One*. 2014;9(11):e112127. doi: 10.1371/journal.pone.0112127
24. Li X, Du N, Xu G, et al. Expression of CD206 and CD163 on intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes are increased in hemorrhagic fever with renal syndrome and are correlated with disease severity. *Virus Res*. 2018;253:92-102. doi: 10.1016/j.virusres.2018.05.021
25. Kim HC, Lim WK, Klein TA, et al. Hantavirus surveillance and genetic diversity targeting small mammals at Camp Humphreys, a US military installation and new expansion site, Republic of Korea. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176514. doi: 10.1371/journal.pone.0176514
26. Markotic A, Hensley L, Daddario K, et al. Pathogenic hantaviruses elicit different immunoreactions in THP-1 cells and primary monocytes and induce differentiation of human monocytes to dendritic-like cells. *Coll Antropol*. 2007;31(4):1159-1167.
27. Lambrecht BN, Prins JB, Hoogsteden HC. Lung dendritic cells and host immunity to infection. *Eur Respir J*. 2001;18(4):692-704.
28. Braun M, Bjokstrom NK, Gupta S, et al. NK cell activation in human hantavirus infection explained by virus-induced IL-15/IL15R α expression. *PLoS Pathol*. 2014;10(11):e1004521. doi: 10.1371/journal.ppat.1004521
29. Gupta S, Braun M, Tischler ND, et al. Hantavirus-infection confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *PLoS Pathol*. 2013;9(3):e1003272. doi: 10.1371/journal.ppat.1003272
30. Jiang H, Wang PZ, Zhang Y, et al. Hantaan virus induces toll-like receptor 4 expression, leading to enhanced production of beta interferon, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. *Virology*. 2008;380(1):52-59. doi: 10.1016/j.virol.2008.07.002
31. Vaheiri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev*. 2013;11(8):539-550. doi: 10.1038/nrmicro3066
32. Khaiboullina SF, Levis S, Morzunov SP, et al. Serum cytokine profiles differentiating hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Front Immunol*. 2017;8:567. doi: 10.3389/fimmu.2017.00567
33. Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Lombardi VC, et al. Andes-virus-induced cytokine storm is partially suppressed by ribavirin. *Antivir Ther*. 2013;18(4):575-584. doi: 10.3851/IMP2524
34. Connolly-Andersen AM, Thunberg T, Ahlm C, et al. Endothelial activation and repair during hantavirus infection: association with disease outcome. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu027. doi: 10.1093/ofid/ofu027
35. Outinen TK, Makela S, Huhtala H, et al. High pentraxin-3 plasma levels associate with thrombocytopenia in acute

- Puumala hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):957-963. doi: 10.1007/s10096-011-1392-x
36. Engdahl TB, Crowe JE. Humoral immunity to hantavirus infection. *mSphere*. 2020;5:e00482-20. doi: 10.1128/mSphere.00482-20
 37. Hepojoki J, Cabrera LE, Hepojoki S, et al. Hantavirus infection-induced B cell activation elevates free light chains levels in circulation. *PLoS Pathog*. 2021;17(8):e1009843. doi: 10.1371/journal.ppat.1009843
 38. Dong C. Cytokine regulation and function in T cells. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:51-76. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702
 39. Ma Y, Yuan B, Zhuang R, et al. Hantaan virus infection induces both Th1 and ThGranzyme B+ cell immune responses that associated with viral control and clinical outcome in humans. *PLoS Pathog*. 2015;11(4):e1004788. doi: 10.1371/journal.ppat.1004788
 40. Liu R, Ma R, Liu Z, et al. HTNV infection of CD8+ T cells is associated with disease progression in HFRS patients. *Commun Biol*. 2021;4:652. doi: 10.1038/s42003-021-02182-2
 41. Wang M, Wang J, Kang Z, et al. Kinetics and immunodominance of virus-specific T cell responses during Hantaan virus infection. *Viral Immunol*. 2015;28(5):265-271. doi: 10.1089/vim.2014.0135
 42. Liu B, Ma Y, Zhang Y, et al. CD8^{low} CD100⁺ T cells identify a novel CD8 T cell subset associated with viral control during human Hantaan virus infection. *J Virol*. 2015;89(23):11834-11844. doi: 10.1128/JVI.01610-15
 43. Flippe L, Bézie S, Anegon I, Guillonnet C. Future prospects for CD8+ regulatory T cells in immune tolerance. *Immunol Rev*. 2019;292(1):209-224. doi: 10.1111/imr.12812
 44. Mattar S, Guzman C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(8):939-946. doi: 10.1586/14787210.2015.1047825
 45. Koivula TT, Tuulasvaara A, Hetemäki L, et al. Regulatory T cell response correlates with the severity of human hantavirus infection. *J Infect*. 2014;68(4):387-394. doi: 10.1016/j.jinf.2013.11.007
 46. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, et al. Expression of NKG2D by cytotoxic T-lymphocytes as a possible mechanism of immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Immunologiya*. 2023;44(1):93-102. (In Russ.). [Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В., и др. Экспрессия NKG2D цитотоксическими Т-лимфоцитами как возможный механизм иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Иммунология*. 2023;44(1):93-102]. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-1-93-102
 47. Lanier LL. NKG2D receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(6):575-582. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0098
 48. Yu HT, Jiang W, Du H, et al. Involvement of the Akt/NF-κB pathways in the HTNV-mediated increase of IL-6, CCL5, ICAM-1, and VCAM-1 in HUVECs. *PLoS One*. 2014;9:e93810. doi: 10.1371/journal.pone.0093810
 49. Chu T, Tyznik AJ, Roepke S, et al. Bystander-activated memory CD8 T cells control early pathogen load in an innate-like, NKG2D-dependent manner. *Cell Rep*. 2013;3(3):701-708. doi: 10.1016/j.celrep.2013.02.020
 50. Perez C, Prajapati K, Burke B, et al. NKG2D signaling certifies effector CD8 T cells for memory formation. *J Immunother Cancer*. 2019;7:48. doi: 10.1186/s40425-019-0531-2
 51. Mathieu C, Beltra J-C, Charpentier T, et al. IL-2 and IL-15 regulate CD8+ memory T-cell differentiation but are dispensable for protective recall responses. *Eur J Immunol*. 2015;45(12):3324-3338. doi: 10.1002/eji.201546000
 52. Nekhaev SG, Melnik LV. Actual aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review). *Bulletin of new medical technologies*. 2018;1:7-4. (In Russ.). [Нехаев С.Г., Мельник Л.В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;1:7-4]. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-4.pdf>. doi: 10.24411/2075-4094-2018-15980
 53. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, et al. Prognostic significance of phenotypic changes in lymphocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Immunologiya*. 2023;44(2):181-190. (In Russ.). [Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В., и др. Прогностическое значение фенотипических изменений лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Иммунология*. 2023;44(2):181-190]. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-2-181-190
 54. Ligocki AJ, Niederkorn JY. Advances on non-CD4 + Foxp3+ T regulatory cells: CD8+, type 1, and double negative T regulatory cells in organ transplantation. *Transplantation*. 2015; 99:1553-1559. doi: 10.1097/TP.0000000000000813
 55. do Valle Duraes F, Lafont A, Beibel M, et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight*. 2020;5(3):e130651. doi: 10.1172/jci.insight.130651

■ Автор для переписки

Иванов Михаил Федорович
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Mikhail F. Ivanov
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru