

Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов

Е.Ю. Евдокимов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

Е.В. Свечникова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Ж.Б. Понежева², <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>, doktorim@mail.ru

¹ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

³ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Интерферон гамма – единственный представитель семейства интерферонов 2-го типа, регулирующий Th1 и Th2 иммунный ответ. Открытие интерферона гамма связывают с именем Э. Фредерика Уилока. Экспрессия гена *IFNG* обеспечивает плеiotропный эффект для интерферона гамма, основными иммунными направлениями данного цитокина являются противовирусный, антибактериальный и антипротозойный. В публикациях, посвященных взаимосвязи тяжести воспалительных дерматозов (псориаз, себорейный дерматит, atopический дерматит) и уровней продукции интерферона гамма, к сожалению, нет единого мнения о прямом единении этих событий. Хотя в большинстве случаев при острых вирусных заболеваниях на начальных этапах отмечается повышение продукции интерферона, при некоторых ОРВИ (COVID-19 и др.) не фиксируется его нарастание. В случаях хронических вирусных заболеваний, вызванных ретровирусными инфекциями – вирусом иммунодефицита человека, Т-лимфотропным вирусом человека типа 1 и эндогенными ретровирусами человека, в результате длительного воздействия интерферона гамма на ткани может отмечаться их повреждение, а также изменение функционального состояния CD4⁺ Т-клеток. В случаях заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса 2-го типа, интерферон гамма также оказывает сложное влияние на межклеточные взаимосвязи инфицированных и неинфицированных кератиноцитов, а также на процессы апоптоза у мигрирующих в дерму клеток Лангерганса, что вызывает нарушение привлечения в очаг CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. При аутоиммунных заболеваниях интерферон гамма может оказывать разнонаправленное действие. В частности, у пациентов с рассеянным склерозом он регулирует процессы нейровоспаления и в зависимости от концентрации может либо снижать количество CD11b⁺ миелоидных клеток центральной нервной системы, уменьшать инфильтрацию воспаленных клеток и нормализовывать процессы демиелинизации, либо при повышении продукции приводить к обратным эффектам. При этом доказано усиление интерферона гамма для факторов транскрипции дифференциально экспрессируемых генов в случае развития у пациентов системной красной волчанки.

Ключевые слова: интерферон гамма, воспалительные дерматозы, герпетическая инфекция, вирус иммунодефицита человека

Для цитирования: Евдокимов ЕЮ, Свечникова ЕВ, Понежева ЖБ. Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов. *Медицинский совет*. 2024;18(5):214–220. <https://doi.org/10.21518/ms2024-057>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses

Evgenii Yu. Evdokimov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

Elena V. Svechnikova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Zhanna B. Ponezheva², <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>, doktorim@mail.ru

¹ Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

³ Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Interferon-gamma (IFN-γ) is the only representative of the type II interferon family regulating Th1 and Th2 immune responses. The discovery of IFN-γ is associated with the name of E. Frederick Wheelock. The expression of the IFNG gene provides a pleiotropic effect for IFN-γ, the main immune directions of this cytokine are antiviral, antibacterial and antiparasitic. Unfortunately, in publications devoted to the relationship between the severity of inflammatory dermatoses (psoriasis, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis) and levels of interferon gamma production, there is no consensus on the direct unity of these events. Although in most cases with acute viral diseases, an increase in interferon production is noted at the initial stages, but in some acute respiratory viral infections, its increase is not recorded (COVID-19, etc.), in cases of chronic viral diseases caused by retroviral infections – human immunodeficiency virus, human type 1 T-lymphotropic virus and endogenous human retroviruses

as a result of prolonged exposure to IFN- γ on tissues, their damage may be noted, as well as a change in the functional state of CD4 $^{+}$ T cells. In cases of diseases caused by the herpes simplex virus 2, IFN- γ also has a complex effect on the intercellular relationships of infected and uninfected keratinocytes, as well as on the processes of apoptosis in Langerhans cells migrating to the dermis, which causes a violation of CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ involvement in the focus $^{+}$ T-lymphocytes. In autoimmune diseases, IFN- γ can have a multidirectional effect. In particular, in patients with multiple sclerosis, IFN- γ regulates the processes of neuroinflammation and, depending on the concentration, can either reduce the number of CD11b $^{+}$ myeloid cells of the central nervous system and reduce the infiltration of inflamed cells and normalize the processes of demyelination, or with an increase in IFN- γ production lead to reverse effects. At the same time, an enhancement of IFN- γ for transcription factors of differentially expressed genes in the case of systemic lupus erythematosus in patients has been proven.

Keywords: interferon gamma, inflammatory dermatoses, herpetic infection, human immunodeficiency virus

For citation: Evdokimov EYu, Svechnikova EV, Ponezheva ZhB. Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):214–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-057>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Интерферон гамма (IFN- γ) в основном продуцируется Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками слизистой оболочки, а также естественными киллерами [1–5]. Его относят ко второму типу IFN. Данный IFN регулирует противовирусную защиту организма, обладает иммуnoreгулирующим и противоопухолевым свойством. IFN- γ регулирует транскрипцию порядка 30 генов, активность которых приводит к ряду иммунологических и различных клеточных реакций. IFN- γ – это основной цитокин, определяющий Th1-иммунный ответ: клетки Th1 секретируют IFN- γ , который, в свою очередь, заставляет недифференцированные CD4 $^{+}$ -клетки (Th0-клетки) дифференцироваться в Th1-клетки, активируя таким образом петлю положительной обратной связи, при этом подавляется дифференцировка Th2-клеток.

КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

IFN- γ вырабатывают: естественные киллеры (NK), клетки естественных Т-киллеров, макрофаги, дендритные клетки (ДК), CD8 $^{+}$ и CD4 $^{+}$ Т-клетки при адаптивном иммунном ответе и В-лимфоциты (таблица) [5–18].

ЦИТОКИНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОДУКЦИЮ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

Уровень IFN- γ зависит от выработки интерлейкинов (IL): IL-12 [11], -15, -18 и -21 [19, 20], презентации антигенов [21] и частично от продукции самого IFN- γ через установленную петлю положительной обратной связи [7].

IL-12 секретируется макрофагами М1, ДК, В-клетками. После их взаимодействия с мембранным рецептором активируются внутриклеточные янус-киназы (JAK2 и TYK2) с последующим фосфорилированием STAT1 и запуском других транскрипционных факторов. STAT1 запускает экспрессию IFN- γ за счет активации фактора T-bet. Помимо этого, даже минимальные дозы IL-12, воздействуя на регуляторные CD8 $^{+}$ Т-клетки, приводят к фосфорилированию STAT4 и продукции IFN- γ . Кроме того, рецепторы клеточной поверхности Т- и NK-клеток, распознающие антигены и активирующие тирозинкиназы семейства Src, фосфорилируют митоген-активируемые протеинкиназы под воздействием внеклеточных сигналов и p38, дополнительно индуцируют экспрессию белков Fos и Jun с последующей продукцией IFN- γ , который стимулирует антигенпрезентирующие клетки (APC) для повышения секреции IL-12 и запускает повторную активацию цикла производства – так

● **Таблица.** Клетки-продуценты интерферона гамма и экспрессируемые ими регулирующие цитокины

● **Table.** IFN- γ -producers and regulatory cytokines that they express

Клетки-продуценты интерферона гамма [5, 6]	Цитокины, регулирующие продукцию интерферона гамма	
	↑↑	↓↓
В-лимфоциты	IL-6, IL-12, TNF- α (Th1) [7, 8]	IL-4, IL-10 [7, 8]
Клетки естественных киллеров	TNF- α [9], IL-15, IL-18, IL-21 [10, 11]	β -катенин $\rightarrow$ IL-4 [8]
Клетки естественных Т-киллеров* (тип I и II)	Рецептор NKR-P1 (CD161) + лиганд LLT1 (CLEC2D) [12] IL-12 и IL-18 [13]	IL-10 и TGF- β [13]
Макрофаги (M1, M2)** [14]	IL-12, IFN- γ , TGF- β [15]	IL-10 [14]
Дендритные клетки***	TLR + IFN- γ [15]	IL-10 [17, 18]

Примечание. IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли; IFN – интерферон; TGF – трансформирующий фактор роста; TLR – рецептор распознавания образов.

* Продуцируют одновременно IFN- γ и IL-4.

** Макрофаги M1^(IFN- γ) секретируют высокие уровни IL-12 и IL-23 и низкие уровни IL-10. Макрофаги M2^(IFN- γ) секретируют высокие уровни IL-10, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и низкие уровни IL-12 и IL-23.

*** Продукция цитокинов TNF- α и IL-12 p40 в дендритных клетках снижается при их совместной обработке IL-10 и IFN- γ , что не отмечалось при раздельной обработке IL-10, либо IFN- γ . Созревание и активация дендритных клеток МНС I и II происходят за счет увеличения экспрессии IRF1 (регуляторного фактора IFN 1) и, наоборот, снижаются при уменьшении продукции IFN- γ .

называемую петлю положительной обратной связи синтеза IFN- γ [22].

В случае адаптивного иммунного ответа при восприятии основным источником IFN- γ служат наивные CD4⁺-лимфоциты, перешедшие на дифференцировку Th1 после воздействия IL-12, IL-2, IFN- γ и фактора транскрипции T-bet. Экспрессия фактора T-bet при стимуляции антигенами CD3-лимфоцитов характерна только для клеток Th1. Данный эффект не наблюдается у клеток Th2, при этом уровень экспрессии T-bet коррелирует с уровнем IFN- γ в клетках Th1 и NK [23]. Помимо этого, уже дифференцированные Th2-клетки за счет трансдукции фактора T-bet при некоторых вирусных инфекциях, в частности ретровирусной, могут переходить в клетки Th1 с последующей инициацией продукции IFN- γ [24, 25].

Продукция IFN- γ может зависеть не только от цитокинов IL-12, -15, -18, -21, но и от активности блокирующих их белков. Так, при снижении экспрессии IL-18-связывающего белка (IL-18BP) либо уменьшении его активных форм в клетке фиксируются повышенные уровни IFN- γ . При этом сам по себе цитокин IL-18 подобно IL-1 β вырабатывается в виде неактивного предшественника, требующего дальнейшего процессинга для перехода в активную форму с помощью каспазы-1 [26].

IFN- γ , взаимодействуя с мембранным рецептором, помимо классического пути JAK/STAT, может активировать PI3K/AKT/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR. Этот путь характерен для блокировки апоптоза и ограничения роста и пролиферации клеток, а также снижения внутриклеточного метаболизма [27]. Нарушение этого пути в коже способствует развитию неконтролируемой пролиферации клеток, характерной для базальноклеточного рака кожи, псориаза и атопического дерматита (АтД) [28].

Продуктируемый клетками IFN- γ взаимодействует со своим рецептором IFN γ R, который экспрессируется на всех ядросодержащих клетках в виде тетрамера, состоящего из двух субъединиц IFN γ R1 и двух субъединиц IFN γ R2. Обе цепи рецептора относятся к семейству цитокиновых рецепторов класса II. Для этого семейства характерно ограничение внутренней киназной активности. Поэтому для передачи сигнала через IFNGR необходима как янус-киназа 1 (JAK1), так и тирозиновые протеинкиназы (JAK2). Тирозинкиназы JAK1 и JAK2 конститутивно связаны с субъединицами IFNG-1 и IFNG-2. Лигандзависимая олигомеризация рецептора IFN γ R приводит к связыванию двумя цепями IFNGR-1 одного гомодимера IFN- γ с последующим вовлечением цепей IFNGR-2. Кластеризация рецепторного комплекса приводит к активации киназ JAK1 и JAK2 за счет ауто- и трансфосфорилирования. Активированные JAK-киназы фосфорилируют специфический С-концевой тирозин-остаток в цепи IFNGR-1. Это позволяет осуществить стыковку, опосредованную Src-гомологом 2, двух белков семейства STAT (STAT1 α) с субъединицами IFNGR-1. Связанные с рецептором JAK белки фосфорилируют STAT1 α с образованием гамма-активируемого фактора. Белки STAT1 α транслоцируются в ядро, где взаимодействуют

с 9-нуклеотидной последовательностью элемента гамма-активируемого сайта, запуская IFN- γ -специфическую активацию транскрипции гена [29].

В обеих субъединицах рецепторов могут встречаться мутации, приводящие к нарушению их работы. Чаще такие поломки связывают с IFNGR-1, что повышает риск инфекционных заболеваний за счет нарушения передачи сигнала внутрь клетки при нормальной продукции IFN- γ [30]. Во многих работах показано значение рецепторов IFN- γ в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности, при дефиците IFN γ R у лабораторных мутантных мышей не развивались клинические проявления системной красной волчанки [31, 32].

Таким образом, продукция IFN- γ обеспечивается определенными иммунными клетками после воздействия на них специфических цитокинов или в результате контакта различных антигенов со специфическими рецепторами APC. Далее IFN- γ , взаимодействуя со своим мембранным рецептором, может запускать два альтернативных внутриклеточных пути за счет активации транскрипционных факторов и выполнять различные иммуномодулирующие функции.

ФУНКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

IFN- γ формирует целый ряд биологических реакций.

1. Повышает активность макрофагов, ДК.

IFN- γ , в отличие от классической активации, повышает активность макрофагов M1 за счет быстрого перехода от аэробного гликолиза к окислительному фосфорилированию [33]. Помимо этого, IFN- γ регулирует презентацию макрофагов в очаге, а также метаболизм в них, воздействуя на киназы mTORC1 и MNK, пересекающиеся на селективном регуляторе инициации трансляции eIF4E. Физиологическое подавление mTORC1 с помощью IFN- γ угнетает трансляцию репрессора воспаления HES1. Рибосомы макрофагов с активными TLR2-рецепторами под воздействием IFN- γ избирательно модулируют поляризацию макрофагов M1 и M2 для дальнейшего перепрограммирования метаболических путей и модулирования синтеза белка [16]. IFN- γ , модулируя активность макрофагов, регулирует экспрессию рецепторов распознавания образов на ДК, что приводит к активации самих ДК [34]. Кроме этого, воздействие IFN- γ на мРНК транскрипционного фактора RelB ДК может, наоборот, тормозить их активацию [35] и нарушать проникновение лимфоцитов в воспаленную лимфоидную ткань [36].

2. Активирует синтазу оксида азота (iNOS).

Синтаза iNOS под воздействием IFN- γ продуцирует большое количество молекул оксида азота (NO). В норме повышение продукции NO является важным барьерным фактором защитного механизма при проникновении бактерий, вирусов или паразитов либо в случае роста опухоли при онкологических процессах. В то же время избыточная продукция NO может служить причиной септического шока и способствовать развитию аутоиммунных процессов [37] и воспалительных изменений в кожных покровах [38].

3. Побуждает плазматические В-лимфоциты продуцировать IgG2a и IgG3.

На ранних стадиях иммунного ответа субпопуляция NK-клеток продуцирует высокие уровни IFN- γ , который активирует в В-лимфоцитах продукцию иммуноглобулинов (Ig) G [39]. На начальных этапах процесса фиксируется экспрессия IgG3, который имеет относительно низкое сродство с фиксацией антигенов (нарушение фиксации комплемента, связывания FcR), что позволяет IgG-опосредованной защите присоединиться к IgM-опосредованной для удаления чужеродных антигенов. Впоследствии образование IgG1 и IgG2 под воздействием IFN- γ с более высоким сродством к фиксации способствует устранению данного недостатка [40].

4. Повышает экспрессию рецепторов MHC I и II на APC.

IFN- γ усиливает экспрессию MHC класса I за счет индукции множества генов и транскрипции IRF-1. Для CD4⁺ Т-клеток связывание Т-клеточного рецептора с пептидами главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC II) на поверхности APC приводит к активации самих CD4⁺-лимфоцитов со стимуляцией эффекторных функций в репрезентативных клетках. Экспрессия MHC II, связанная с воздействием IFN- γ на комплекс mTORC1, может носить как положительный, так и отрицательный характер вне зависимости от киназной активности гликогенсинтазы GSK3 β и активности медиаторного комплекса PDK-полимеразы Med16 [41–43].

5. Способствует повышению межклеточной фиксации при миграции лейкоцитов.

В исследовании A. Cazzaniga et al. было установлено, что IFN- γ способствует проникновению нейтрофилов в инфицированные участки за счет роста экспрессии молекул адгезии 1 на эндотелии сосудов и тромбоцитах [42]. Аналогичное действие IFN- γ оказывал на васкулярную молекулу клеточной адгезии 1, повышая ее экспрессию и активацию транспортировки лейкоцитов при внедрении вирусов герпеса [44].

6. Индуцирует экспрессию защитных факторов TRIM5 α , APOBEC и тетерин.

При хронических вирусных инфекциях, вызванных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV-1) и эндогенными ретровирусами человека, IFN- γ может выполнять разнонаправленное воздействие: с одной стороны, способствуя продукции мембранного белка тетерина, препятствовать распространению ВИЧ, с другой – за счет избыточной продукции IFN- γ приводить к воспалению и повреждению тканей, контролируя продукцию белка TRIM5 α и фермента редактирования мРНК APOBEC-1 [1].

7. Активирует противовирусные эффекты.

IFN- γ оказывает ингибирующее действие на вирусную инвазию за счет контроля экспрессии и распределения рецепторов, необходимых для проникновения вируса. Помимо этого, он может ингибировать перенос вторгшегося вируса в клетку из эндосомы в цитоплазму клетки [45]. На начальных этапах внедрения вируса IFN- γ способствует элиминации вируса, а на этапе хронизации процесса, наоборот, приводит к распространению вируса и формированию различных отклонений в иммунном ответе [46].

Помимо перечисленных эффектов, до конца не ясным остается значение IFN- γ в развитии аутоиммунных заболеваний. H. Shao et al. показали, что выраженность аутоиммунного ответа организма зависит от времени начала воздействия IFN- γ . При его блокировании на начальных этапах иммунного ответа отмечалось ингибирование аутоиммунного направления Th17 у мышей с искусственным аутоиммунным увеитом; однако ответ Th17 усиливался при блокировании продукции IFN- γ через 6–7 дней от момента начала исследования [47]. Помимо этого, сложность эффектов IFN- γ может зависеть от сосуществующих цитокинов и их способности регулировать межклеточные взаимодействия. Так, польза от терапевтической нейтрализации IL-17 или IFN- γ зависела от пропорций этих цитокинов в клеточных компартментах [48].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Для острого АтД характерна продукция цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-13), которые продуцируют специфические В-клетки для переключения классов изотипа Ig на синтез IgE, с дальнейшей стимуляцией экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Для хронического течения АтД характерна продукция цитокинов Th1 – IL-12, -18, -11, TGF- β 1 [49].

При стимуляции IFN- γ кератиноцитов фиксировалось повышение моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и IFN- γ -индуцированного белка IP-10/CXCL10, что указывает на роль IFN- γ в развитии в коже воспаления, больше характерного для псориаза, в то время как недостаток продукции IFN- γ способствует развитию кожной симптоматики, характерной для АтД [48]. Помимо этого, IFN- γ регулирует состояние кожного барьера за счет участия в продукции церамидов кожи [50].

K. Brar et al. указывают, что при осложнении АтД герпетической инфекцией у пациентов выявляются измененные варианты гена рецептора IFN- γ 1 (IFNGR-1) [48]. Данный рецептор отвечает за контроль вирусных инфекций, включая герпесвирусные, у этих пациентов чаще наблюдается более тяжелое течение герпетической инфекции с развитием энцефалитов [50]. Кроме того, A. Damour et al. показали низкую продуктивность антимикробных пептидов и IFN у больных АтД, связанную с аномалией количества и (или) активности ДК, NK и регуляторных Т-клеток, которые определяют уровень IFN- γ [51].

В своей работе B.O. Fagundes et al. продемонстрировали, что наивные неатопические гамма-дельта Т-клетки тимуса ($\gamma\delta$ T) под воздействием IgG, полученного от пациентов с АтД, могут функционально модулировать $\gamma\delta$ T-клетки для продукции IL-17 или IFN- γ [52]. Версию о важности первичного контакта наивных иммунокомпетентных клеток для дальнейшего направления иммунного ответа подтверждают Y. Cao et al. Исследования продукции IFN- γ В-лимфоцитами в зависимости от времени обработки их IgG показали, что плазматические В-лимфоциты резко снижают продукцию IFN- γ в случае, если клетки B₀ подверглись воздействию IgG до начала экспрессии IFN- γ , и, наоборот, если обработка IgG была выполнена после экспрессии IFN- γ , эффективность

продукции была существенно ниже [53]. Помимо этого, N.R. Machado et al. показывают, что IgG у пациентов, инфицированных HTLV-1, могут способствовать увеличению CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-17, и снижать количество CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-4, при этом повышается количество CD8⁺ Т-клеток, продуцирующих IFN-γ, и снижается – IL-4-продуцирующих CD8⁺ Т-клеток [54].

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

Ведущей причиной развития себорейного дерматита (СД) считается колонизация кожи, богатой сальными железами, грибами рода *Malassezia*, что приводит к изменению секреции липидов сальными железами, последующей реакции со стороны иммунной системы и продукции ДК ряда провосполительных цитокинов (IL-12 и др.), которые и вызывают в клетках-продуцентах экспрессию IFN-γ [55]. По мнению T. Kobayashi et al., в результате изменений со стороны барьерной функции кожи возникает активация иммунного ответа врожденных лимфоидных клеток (ILC) – NK-клетки, ILC1s, ILC2s, ILC3s и клетки-индукторы лимфоидной ткани – с последующей гиперплазией сальных желез и увеличением продукции антимикробных липидов, ограничением комменсализма грамположительных бактериальных сообществ, что может приводить к увеличению количества колоний грибов *Malassezia* на коже [56].

Анализ распределения клеток-продуцентов IFN-γ (ДК, макрофаги) показал, что при СД их повышенное количество сконцентрировано в верхних слоях дермы в отличие от эпидермального распределения у пациентов без СД [57, 58].

В некоторых исследованиях показана роль аллергенов в развитии воспаления кожи при СД. При проведении кожного тестирования (prick-тест) с целью оценки роли аллергенов у больных СД было установлено, что наиболее частыми аллергенами у таких пациентов являются куриное яйцо и пищевые злаки [59]. В то же время некоторые исследователи показали преобладание Th1-иммунного ответа над Th2-направлением у больных СД в связи со снижением продукции IgA, IgM, IgG [60]. Такая особенность у пациентов является одной из причин тяжелых форм СД у ВИЧ-инфицированных, объясняя наличие эритродермических проявлений СД, не связанных с количеством CD4-лимфоцитов [61].

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается более высокая секреция IFN-γ по сравнению с пациентами без ВИЧ, при этом высокий уровень циркулирующего IFN-γ у ВИЧ-1-инфицированных пациентов не способствовал восстановлению количества CD4⁺-клеток, несмотря на прием антиретровирусной терапии (АРТ) [62].

Некоторые клетки иммунной системы, в частности NK-клетки, при ВИЧ-инфекции выступают в роли негативных регуляторов функций иммунных клеток, несмотря на то что NK-клетки в норме могут убивать ВИЧ-инфицированные клетки и тем самым подавлять репликацию ВИЧ [63]. G.T. Ivison et al. показали, что при менее зрелом фенотипе NK-клеток (CD16⁺ CD56^{dim}

CD57⁻ LILRB1⁻ NKG2C⁻) фиксируется меньшее количество ДНК ВИЧ-1. При этом экспрессия HLA-Bw6 обуславливала низкую персистенцию ВИЧ-1, что чаще регистрировалось у гетерозигот HLA-Bw4/6. Это указывает, что NK-клетки причастны к регуляции персистенции ВИЧ-1 у лиц, получающих АРТ [64], в то же время нарастание уровней IgA, IgM и IgG у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с неэффективностью проводимой АРТ [65].

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

H. Wang et al. показали, что мембранный белок цитомегаловируса UL23 регулирует экспрессию многих IFN-стимулируемых генов за счет активации APOL1 (аполипопротеин-L1), CMPK2 (цитидин/уридинмонофосфаткиназа 2) и LGALS9 (галектин-9), и мутации в тегументе цитомегаловируса, связанные с недостаточностью белка UL23, снижают противовирусный эффект IFN-γ [66]. Схожие исследования по активности белков тегумента вируса Эпштейна – Барр (EBV) для экспрессии IFN показали S. Jangra et al. Белок BGLF2 тегумента EBV, служащий супрессором сигналов JAK/STAT, приводит к деградации K48-связанного полиубиквитинирования протеасомного пути p38 и JNK. BGLF2 способствует привлечению фосфатазы SHP1 к STAT1 для ингибирования фосфорилирования тирозина. Помимо этого, BGLF2 связан с убиквитинлигазой E3 куллина 1, облегчающего его рекрутирование в STAT2. Таким образом, BGLF2 подавляет индукцию IFN-стимулируемых генов для продукции IFN [67].

Анализ генома инфицированных вирусом простого герпеса клеток показал способность продуцируемого им белка инфицированных клеток (ICP0) ингибировать активность IFN-рецепторов распознавания патогенов, которые участвуют в противовирусной защите хозяина. Выявлен регуляторный фактор IFN 7 – драйвер IFN типа I, служащий мишенью для ICP0 [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причина и значение повышения продукции IFN-γ у больных воспалительными дерматозами и хроническими вирусными инфекциями по-прежнему являются дискуссионным вопросом. У пациентов с воспалительными дерматозами на повышение продукции данного цитокина может оказывать влияние как само количество продуцирующих IFN-γ клеток, вовлеченных в патогенез дерматозов, так и продуцируемые клетками цитокины – активаторы продукции IFN-γ. Помимо этого, важное влияние на экспрессию IFN-γ оказывают аутоиммунные процессы у больных АтД, СД и др. Кроме того, регулирующие продукцию IFN-γ цитокины могут регулироваться процессами в других системах (воспаление в стенках кишечника и др.). Для ответов на поставленные вопросы требуется дальнейшее изучение роли количественной продукции IFN-γ у пациентов с различными воспалительными дерматозами в сочетании с хроническими вирусными заболеваниями. 

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2024
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

Список литературы / References

- Cordeiro PAS, Assone T, Prates G, Tedeschi MRM, Fonseca LAM, Casseb J. The role of IFN- γ production during retroviral infections: an important cytokine involved in chronic inflammation and pathogenesis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022;64:e64. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202264064>.
- Danastas K, Miranda-Saksena M, Cunningham AL. Herpes Simplex Virus Type 1 Interactions with the Interferon System. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5150. <https://doi.org/10.3390/ijms21145150>.
- Tichauer JE, Arellano G, Acuña E, González LF, Kannaiyan NR, Murgas P et al. Interferon-gamma ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inducing homeostatic adaptation of microglia. *Front Immunol*. 2023;14:1191838. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1191838>.
- Liu W, Li M, Wang Z, Wang J. IFN- γ Mediates the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Biomed Res Int*. 2020;7:176515. <https://doi.org/10.1155/2020/7176515>.
- Burke JD, Young HA. IFN- γ : A cytokine at the right time, is in the right place. *Semin Immunol*. 2019;43:101280. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.05.002>.
- De Grijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(3):253–262. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac090>.
- Jorgovanovic D, Song M, Wang L, Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res*. 2020;8:49. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00228-x>.
- Kling JC, Jordan MA, Pitt LA, Meiners J, Thanh-Tran T, Tran LS et al. Temporal Regulation of Natural Killer T Cell Interferon Gamma Responses by β -Catenin-Dependent and -Independent Wnt Signaling. *Front Immunol*. 2018;9:483. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00483>.
- Khan AUH, Ali AK, Marr B, Jo D, Ahmadvand S, Fong-McMaster C et al. The TNF α /TNFR2 axis mediates natural killer cell proliferation by promoting aerobic glycolysis. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(10):1140–1155. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01071-4>.
- Coulibaly A, Bettendorf A, Kostina E, Figueiredo AS, Velásquez SY, Bock HG et al. Interleukin-15 Signaling in HIF-1 α Regulation in Natural Killer Cells, Insights Through Mathematical Models. *Front Immunol*. 2019;10:2401. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02401>.
- Kim IY, Kim HY, Song HW, Park JO, Choi YH, Choi E. Functional enhancement of exosomes derived from NK cells by IL-15 and IL-21 synergy against hepatocellular carcinoma cells: The cytotoxicity and apoptosis in vitro study. *Heliyon*. 2023;9(6):e16962. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16962>.
- Bláha J, Skálová T, Kalousková B, Skořepa O, Čmunt D, Grobárová V et al. Structure of the human NK cell NKR-P1:ILT1 receptor:ligand complex reveals clustering in the immune synapse. *Nat Commun*. 2022;13(1):5022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32577-6>.
- Liao CM, Zimmer MI, Wang CR. The functions of type I and type II natural killer T cells in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1330–1338. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b1e3>.
- Ramirez R, Herrera AM, Ramirez J, Qian C, Melton DW, Shireman PK, Jin YF. Deriving a Boolean dynamics to reveal macrophage activation with in vitro temporal cytokine expression profiles. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(1):725. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3304-5>.
- Seyhan H, Akkermann O, Dooley S, Arkudas A, Horch RE, Fuchs PC et al. Transforming growth factor beta 1 induces endogenous expression of Interferon gamma in palmar connective tissues. *Research Square*. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-17190/v1>.
- Bian Y, Walter DL, Zhang C. Efficiency of Interferon- γ in Activating Dendritic Cells and Its Potential Synergy with Toll-like Receptor Agonists. *Viruses*. 2023;15(5):1198. <https://doi.org/10.3390/v15051198>.
- Yanagawa Y, Iwabuchi K, Ono K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon-gamma to regulate dendritic cell functions. *Immunology*. 2009;127(3):345–353. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02986.x>.
- Kannan Y, Yu J, Raices RM, Seshadri S, Wei M, Caligiuri MA, Wewers MD. I κ B α augments IL-12- and IL-18-mediated IFN- γ production in human NK cells. *Blood*. 2011;117(10):2855–2863. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294702>.
- Strengell M, Matikainen S, Sirén J, Lehtonen A, Foster D, Julkunen I, Sareneva T. IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN-gamma production in human NK and T cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5464–5469. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5464>.
- Hosking MP, Flynn CT, Whitton JL. Antigen-specific naive CD8 $^{+}$ T cells produce a single pulse of IFN- γ in vivo within hours of infection, but without antiviral effect. *J Immunol*. 2014;193(4):1873–1885. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400348>.
- Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019;11(3):a028480. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480>.
- Kumar P. IFN γ -producing CD4 $^{+}$ T lymphocytes: the double-edged swords in tuberculosis. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0151-8>.
- Zhang J, Marotel M, Fauteux-Daniel S, Mathieu AL, Viel S, Marçais A, Walzer T. T-bet and Eomes govern differentiation and function of mouse and human NK cells and ILC1. *Eur J Immunol*. 2018;48(5):738–750. <https://doi.org/10.1002/eji.201747299>.
- Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000;100(6):655–669. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80702-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80702-3).
- Wang X, Wang L, Wen X, Zhang L, Jiang X, He G. Interleukin-18 and IL-18BP in inflammatory dermatological diseases. *Front Immunol*. 2023;14:955369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.955369>.
- Gocher AM, Workman CJ, Vignali DAA. Interferon- γ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? *Nat Rev Immunol*. 2022;22(3):158–172. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00566-3>.
- Mercurio L, Albanesi C, Madonna S. Recent Updates on the Involvement of PI3K/AKT/mTOR Molecular Cascade in the Pathogenesis of Hyperproliferative Skin Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:65647. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.65647>.
- Lee AJ, Ashkar AA. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol*. 2018;9:2061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>.
- Gutierrez MJ, Kalra N, Horwitz A, Nino G. Novel Mutation of Interferon- γ Receptor 1 Gene Presenting as Early Life Mycobacterial Bronchial Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016;4(4):2324709616675463. <https://doi.org/10.1177/2324709616675463>.
- Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Morris KV, Kono DH. Interferon- γ and systemic autoimmunity. *Discov Med*. 2013;16(8):123–131. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Kenneth-M-Pollard/2013/08/26/interferon-gamma-and-systemic-autoimmunity/>.
- Тарасова ЛВ, Бусалаева ЕИ. Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай). *Лечащий врач*. 2022;(7-8):57–61. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.009>.
- Тарасова ЛВ, Бусалаева ЕИ. Crohn's disease with skin lesions in the form of gangrenous pyoderma (clinical case). *Lechaschi Vrach*. 2022;(7-8):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.009>.
- Wang F, Zhang S, Jeon R, Vuckovic I, Jiang X, Lerman A et al. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity. *EBioMedicine*. 2018;30:303–316. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.009>.
- Su X, Yu Y, Zhong Y, Giannopoulou EG, Hu X, Liu H et al. Interferon- γ regulates cellular metabolism and mRNA translation to potentiate macrophage activation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):838–849. <https://doi.org/10.1038/ni.3205>.
- Rojas D, Krishnan R. IFN-gamma generates maturation-arrested dendritic cells that induce T cell hyporesponsiveness independent of Foxp3 $^{+}$ T-regulatory cell generation. *Immunol Lett*. 2010;132(1-2):31–37. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.05.003>.
- Zhang L, Ying Y, Chen S, Arnold PR, Tian F, Minze LJ et al. The transcription factor RelB restrains group 2 innate lymphoid cells and type 2 immune pathology in vivo. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(1):230–242. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0404-0>.
- Huang JB, Chen ZR, Yang SL, Hong FF. Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis. *Molecules*. 2023;28(11):4414. <https://doi.org/10.3390/molecules28114414>.
- Santus P, Rizzi M, Radovanovic D, Airoldi A, Cristiano A, Conic R et al. Psoriasis and Respiratory Comorbidities: The Added Value of Fraction of Exhaled Nitric Oxide as a New Method to Detect, Evaluate, and Monitor Psoriatic Systemic Involvement and Therapeutic Efficacy. *Biomed Res Int*. 2018;3140682. <https://doi.org/10.1155/2018/3140682>.
- Bao Y, Liu X, Han C, Xu S, Xie B, Zhang Q et al. Identification of IFN- γ -producing innate B cells. *Cell Res*. 2014;24(2):161–176. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.155>.
- Olatunde AC, Hale JS, Lamb TJ. Cytokine-skewed Tfh cells: functional consequences for B cell help. *Trends Immunol*. 2021;42(6):536–550. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.04.006>.
- Kiritsy MC, Ankley LM, Trombley J, Huizinga GP, Lord AE, Orning P et al. A genetic screen in macrophages identifies new regulators of IFN γ -inducible MHCII that contribute to T cell activation. *Elife*. 2021;10:e65110. <https://doi.org/10.7554/eLife.65110>.
- Петрова НВ, Емельянова АГ, Ковальчук АЛ, Тарасов СА. Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(7-8):71–81. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-81-81>.
- Petrova NV, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Tarasov SA. The Role of MHC Class I and Class II Molecules in Antibacterial Immunity and Treatment of Bacterial Diseases. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(7-8):71–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-81-81>.
- Cazzaniga A, Miranda V, Castiglioni S, Maier JA. The Different Effects of Pharmacological or Low-Doses of IFN- γ on Endothelial Cells are Mediated by Distinct Intracellular Signalling Pathways. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2024;38(1):111–122. <https://doi.org/10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20243801.8>.
- Ng CT, Fong LY, Abdullah MNH. Interferon-gamma (IFN- γ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine*. 2023;166:156208. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2023.156208>.
- Kang S, Brown HM, Hwang S. Direct Antiviral Mechanisms of Interferon-Gamma. *Immune Netw*. 2018;18(5):e33. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e33>.
- Shao H, Kaplan HJ, Sun D. Bidirectional Effect of IFN- γ on Th17 Responses in Experimental Autoimmune Uveitis. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2022;2:831084. <https://doi.org/10.3389/fopht.2022.831084>.

46. Kato H, Endres J, Fox DA. The roles of IFN- γ versus IL-17 in pathogenic effects of human Th17 cells on synovial fibroblasts. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1140–1150. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0811-x>.
47. Ong PY. Atopic dermatitis: Is innate or adaptive immunity in control? A clinical perspective. *Front Immunol*. 2022;13:943640. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943640>.
48. Brar K, Leung DY. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(4):507–514. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1135898>.
49. Kano H, Ishitsuka A, Fujine E, Matsuhara S, Nakamura M, Ito H et al. IFN- γ Reduces Epidermal Barrier Function by Affecting Fatty Acid Composition of Ceramide in a Mouse Atopic Dermatitis Model. *J Immunol Res*. 2019;3030268. <https://doi.org/10.1155/2019/3030268>.
50. Bin L, Edwards MG, Heiser R, Streib JE, Richers B, Hall CF, Leung DY. Identification of novel gene signatures in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):848–855. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.018>.
51. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08768-3>.
52. Fagundes BO, de Sousa TR, Nascimento A, Fernandes LA, Sgnotto FDR, Orfali RL et al. IgG from Adult Atopic Dermatitis (AD) Patients Induces Nonatopic Neonatal Thymic Gamma-Delta T Cells ($\gamma\delta$ T) to Acquire IL-22/IL-17 Secretion Profile with Skin-Homing Properties and Epigenetic Implications Mediated by miRNA. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6872. <https://doi.org/10.3390/ijms23126872>.
53. Cao Y, Song Z, Guo Z, Zhao X, Gong Y, Zhao K et al. Cytokines in the Immune Microenvironment Change the Glycosylation of IgG by Regulating Intracellular Glycosyltransferases. *Front Immunol*. 2022;12:724379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.724379>.
54. Machado NR, Fagundes BO, Fernandes LA, de Oliveira ACP, Nukui Y, Casseb J et al. Differential modulation of IL-4, IL-10, IL-17, and IFN- γ production mediated by IgG from Human T-lymphotropic virus-1 (HTLV-1) infected patients on healthy peripheral T (CD4+, CD8+, and $\gamma\delta$) and B cells. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1239706. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1239706>.
55. Ghalili S, David E, Ungar B, Tan K, Lang CCV, Meariman M et al. IL-12/23-targeting in seborrheic dermatitis patients leads to long-lasting response. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(10):2937–2940. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02680-9>.
56. Kobayashi T, Voisin B, Kim DY, Kennedy EA, Jo JH, Shih HY et al. Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell*. 2019;176(5):982–997.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031>.
57. Ito A, Sugita K, Goto H, Yamamoto O. Implication of Perifollicular Clusters and Folliculotropic Distribution of Dendritic Cells in the Pathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(13):adv00183. <https://doi.org/10.2340/00015555-3519>.
58. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1537–1548. <https://doi.org/10.2147/CCID.S284671>.
59. Барило АА, Смирнова СВ. Аллергия и себорейный дерматит – причинно-следственная взаимосвязь. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):13–18. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-13-18>.
60. Barilo AA, Smirnova SV. Causal Relationship Between Allergy and Seborrheic Dermatitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):13–18. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-13-18>.
61. Jahan I, Islam MR, Islam MR, Ali R, Rahman SMM, Nahar Z et al. Altered serum elements, antioxidants, MDA, and immunoglobulins are associated with an increased risk of seborrheic dermatitis. *Heliyon*. 2021;7(3):e06621. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06621>.
62. Mahlangeni GM, Tod BM, Jordaan HF, Schneider JW. Clinicopathological Features of Seborrheic-Like Dermatitis in HIV-Infected Adults: A Single Institutional Descriptive Cross-Sectional Study. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(1):27–34. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001670>.
63. Watanabe D, Uehira T, Suzuki S, Matsumoto E, Ueji T, Hirota K et al. Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3643-2>.
64. Sun Y, Zhou J, Jiang Y. Negative Regulation and Protective Function of Natural Killer Cells in HIV Infection: Two Sides of a Coin. *Front Immunol*. 2022;13:842831. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842831>.
65. Ivson GT, Vendrame E, Martínez-Colón GJ, Ranganath T, Vergara R, Zhao NQ et al. Natural Killer Cell Receptors and Ligands Are Associated With Markers of HIV-1 Persistence in Chronically Infected ART Suppressed Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:757846. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.757846>.
66. Dang LVP, Pham VH, Nguyen DM, Dinh TT, Nguyen TH, Le TH et al. Elevation of immunoglobulin levels is associated with treatment failure in HIV-infected children in Vietnam. *HIV AIDS (Auckl)*. 2018;11:1–7. <https://doi.org/10.2147/HIVS181388>.
67. Wang H, Peng W, Wang J, Zhang C, Zhao W, Ran Y et al. Human Cytomegalovirus UL23 Antagonizes the Antiviral Effect of Interferon- γ by Restraining the Expression of Specific IFN-Stimulated Genes. *Viruses*. 2023;15(4):1014. <https://doi.org/10.3390/v15041014>.
68. Jangra S, Bharti A, Lui WY, Chaudhary V, Botelho MG, Yuen KS, Jin DY. Suppression of JAK-STAT Signaling by Epstein-Barr Virus Tegument Protein BGLF2 through Recruitment of SHP1 Phosphatase and Promotion of STAT2 Degradation. *J Virol*. 2021;95(20):e0107271. <https://doi.org/10.1128/JVI.01072-21>.
69. Shahnazaryan D, Khalil R, Wynne C, Jefferies CA, Ni Gabhann-Dromgoole J, Murphy CC. Herpes simplex virus 1 targets IRF7 via ICP0 to limit type I IFN induction. *Sci Rep*. 2020;10(1):22216. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77725-4>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Евдокимов Евгений Юрьевич, к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; evdokimovevg@yandex.ru

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующий клиническим отделом, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; doktorim@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii Yu. Evdokimov, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; Researcher, Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; evdokimovevg@yandex.ru

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru