

УДК 616-092

Интерферон-лямбда – ключевые полиморфизмы и их роль в борьбе с инфекциями

Ларионов Д.В., Самодова О.В., Кригер Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Одним из ключевых механизмов врожденного противовирусного ответа является продукция интерферонов. Интерферон-лямбда имеет общие черты с интерферонами других классов, но обладает отличительными свойствами, связанными с обеспечением преимущественно местного иммунитета слизистых оболочек, что обусловлено как ограниченной экспрессией рецептора интерферона-лямбда, локализованного в эпителиальных клетках и небольшом пуле иммунных клеток, так и противовоспалительными свойствами при сохранном противовирусном ответе.

Целью обзора предметного поля было обобщение имеющихся литературных данных о влиянии интерферона-лямбда и его генетических полиморфизмов на восприимчивость, течение и прогноз инфекционных заболеваний. Отбор литературных источников проводился в поисковой системе Google Scholar в соответствии с рекомендациями методологией систематического обзора, представленной в протоколе PRISMA 2020.

Анализ литературы показал, что интерферон-лямбда обладает выраженной противовирусной активностью в отношении респираторных вирусов и ограничивает прогрессирование вирусных инфекций. По сравнению с интерферонами I типа, интерферон-лямбда характеризуется меньшей провоспалительной активностью, но более специфичным действием, так как действует в основном на барьерный эпителий слизистых оболочек. Благодаря сочетанию противовирусных и противовоспалительных свойств интерферон-лямбда способствует быстрому освобождению от вирусных инфекций, но за счет противовоспалительного ответа, может способствовать возникновению бактериальных суперинфекций. Все вышесказанное представляет область для дальнейшего изучения влияния интерферона-лямбда на течение и исход инфекционных болезней.

Ключевые слова: интерферон-лямбда; генетические полиморфизмы; противовирусный ответ; врожденный иммунитет.

Для цитирования: Ларионов Д.В., Самодова О.В., Кригер Е.А. Интерферон-лямбда – ключевые полиморфизмы и их роль в борьбе с инфекциями. *Патогенез*. 2024; 22(3): 20-27.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.20-27

Для корреспонденции: Ларионов Данил Валерьевич, e-mail: dlarionov-911@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.06.2024.

Interferon-lambda: key polymorphisms and their role in the fight against infections – an overview of the subject field

Larionov D.V., Samodova O.V., Krieger E.A.

Northern State Medical University
Troitskiy av. 51, Arkhangelsk 163000, Russian Federation

One of the key mechanisms of the innate antiviral response is the production of interferons. Interferon-lambda has shares features with other classes of interferons, but has unique properties associated with providing predominantly local immunity of the mucous membranes, which is due to both limited expression of the interferon-lambda receptor localized to epithelial cells and a small pool of immune cells, and anti-inflammatory properties with a preserved antiviral response.

The aim of the scoping review was to summarize the available literature data on the effect of interferon-lambda and its genetic polymorphisms on the susceptibility, course, and prognosis of infectious diseases. The selection of literature sources was performed in the Google Scholar search engine according to the recommendations of the systematic review methodology presented in the PRISMA 2020 protocol.

An analysis of the literature showed that interferon-lambda has pronounced antiviral activity against respiratory viruses and is associated with limiting the progression of viral infections. Compared to type I interferons, interferon – lambda is characterized by less proinflammatory activity, but has a more specific effect, acting mainly on the barrier epithelium of the mucous membranes. Interferon-lambda promotes rapid recovery from viral infections due to its combination of antiviral and anti-inflammatory properties. However, its anti-inflammatory effect may indirectly influence the spread of bacterial superinfections. The above highlights the need for further research into the effects of interferon-lambda on the course and outcome of infectious diseases.

Keywords: interferon-lambda; genetic polymorphisms; antiviral response; innate immunity.

For citation: Larionov D.V., Samodova O.V., Krieger E.A. [Interferon-lambda: key polymorphisms and their role in the fight against infections – an overview of the subject field]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(3): 20-27. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.20-27

For correspondence: Larionov Danil Valerievich, e-mail: dlarionov-911@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 08.06.2024.

Введение

Интерфероны (ИФН) представляют собой соединения белковой природы, которые играют ключевую роль в иммунном ответе против вирусов. Существует три класса интерферонов: ИФН I, II и III типа [1]. Класс ИФН I типа включает ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ϵ , ИФН- κ , ИФН- ω . К ИФН II типа относится ИФН- γ [2]. ИФН типа III или интерферон-лямбда (ИФН- λ) включает ИФН- λ (ранее известный как интерлейкин 29), ИФН- $\lambda 2$ (ранее известный как интерлейкин 28A), ИФН- $\lambda 3$ (ранее известный как интерлейкин 28B) и ИФН- $\lambda 4$ [3].

ИФН секретируются разными типами клеток. Клетки распознают патогены через рецепторы врожденного иммунитета, Toll-подобные рецепторы, способные распознавать молекулярные структуры патогенов, такие как вирусные РНК и ДНК. Активация рецепторов запускает сигнальные пути, включая активацию факторов транскрипции, которые перемещаются в ядро клетки и стимулируют экспрессию генов ИФН. Синтезированные ИФН транспортируются к клеточной мембране через эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, после чего они секретируются во внеклеточное пространство. ИФН, продуцируемые инфицированными клетками, не защищают их от гибели, но осуществляют передачу сигнала соседним клеткам, обеспечивая их невосприимчивость к инфекции [4]. ИФН связываются с их специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Это связывание активирует внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к экспрессии антивирусных, противовоспалительных и иммуномодулирующих генов.

ИФН действуют на клетки в непосредственной близости от места инфекции, усиливая местный иммунный ответ и препятствуя распространению инфекции.

Среди основных функций выделяют регуляцию продукции антител, стимуляцию макрофагов, усиление фагоцитоза, активацию натуральных киллеров, индукцию процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов и макрофагов. В основе механизма воздействия ИФН лежит индукция ИФН-стимулированных генов, экспрессия которых ведет к ограничению сборки вирусов, изменению процессов жизнедеятельности клеток, включая клеточную миграцию, метаболическое репрограммирование, восстановление тканей, регуляцию адаптивного иммунитета [2].

Главными источниками ИФН- α , ИФН- β являются плазматоцитодные дендритные клетки, макрофаги, фибробласты и инфицированные эпителиальные клетки. ИФН- α , ИФН- β секретируются в месте инфекции, и затем попадают в системный кровоток, оказывая системное действие. В отличие от других ИФН, ответ организма, опосредованный ИФН I типа, более мощный, быстрый и короткий (затухает через несколько часов).

Основными источниками ИФН- γ являются активированные Т-лимфоциты, натуральные киллеры и ма-

крофаги. ИФН- γ выделяется преимущественно в воспалительных очагах. Соответственно, действие ИФН II типа направлено на иммуномодуляцию, усиление распознавание патогенов, активацию эффекторных реакций, привлечение лейкоцитов.

ИФН- λ секретируется эпителиальными клетками дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожи, а также плазматоцитодными дендритными клетками и некоторыми лимфоцитами. Селективность действия ИФН III типа обусловлена особенностями экспрессии субъединиц рецептора ИФН- λ . Субъединицу рецептора ИФН- λ продуцируют только эпителиальные клетки, кератиноциты, дифференцированные дендритные клетки и гепатоциты, в то время как экспрессия рецептора ИФН I типа обнаружена почти повсеместно [5].

Обладая выраженной противовирусной активностью ИФН III типа, также оказывает противовоспалительное действие и способен на длительную индукцию интерферон стимулированных генов – в отличие от ИФН I типа [4]. При этом эффективная защита организма возможна только при комплексном действии всех классов ИФН [4].

Семейство ИФН- λ было открыто двумя независимыми группами в 2003 г (Kotenko с соавт., Sheppard с соавт.) при выполнении проекта «Геном человека», и первоначально было названо интерлейкинами из-за использования субъединицы рецептора интерлейкина-10 [1]. Группы Kotenko и Sheppard независимо друг от друга открыли рецептор ИФН- λ , который они обозначили как IFNLR1. Они назвали лиганды IFNLR1 (IL28A, IL28B и IL29) IFNL2, IFNL3 и IFNL1 соответственно [6]. В 2012 году, в связи с введением названия гена *IFNL4*, комитет по номенклатуре при международной организации по изучению генома человека (Human Genome Organization-HUGO) отнес их к группе ИФН [2]. После открытия нового семейства изначально ИФН III типа были охарактеризованы как врожденные противовирусные медиаторы с профилями экспрессии, сигнальными путями и программами экспрессии генов, похожие на ИФН типа I. Считалось, что ИФН I типа (ИФН- α/β) занимают основную роль в противовирусной защите, но существование дополнительной противовирусной системы, независимой от ИФН I типа, не предполагалось [6].

В 2013 году была открыта четвертая форма – ИФН- λ , которая экспрессируется в небольшом количестве и определена как результат сдвига рамки считывания в гене ИФН- $\lambda 3$ [1]. Гены, кодирующие интерфероны лямбда (IFN- $\lambda 1-4$), известны как *IFNL* (interferon lambda) гены. Эти гены расположены в кластере на длинном плече хромосомы 19 (регион q13.12-q13.13) [7]. В этих генах были обнаружены полиморфные локусы, вариации последовательности нуклеотидов, которых влияют на стабильность м-РНК, что в итоге приводит к различному содержанию ИФН- λ в периферической крови.

Существуют данные о том, что люди генетически отличаются по своей способности производить ИФН-λ. Это подтверждается результатами проекта «1000 геномов» (Genomes Project) и других исследований, проведенных в 2015 году. Эти исследования включали секвенирование 84,4 миллионов генетических образцов, полученных от 2504 человек из 26 популяций, представляющих восточноазиатское, европейское и африканское происхождение. По данным проведенного исследования представители африканской популяции способны синтезировать все 4 класса ИФН III типа, тогда как лица европейской и азиатской популяции, включенные в исследование, не имели ИФН-λ4 [8]. ИФН-λ4 – один из недавно открытых ИФН, его роль до конца не изучена, однако установлено, что ИФН-λ4 может определять неспособность элиминировать вирус гепатита С. Хотя вариант IFNL4-ΔG тесно связан с неэффективностью лечения гепатита С, пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, несущие ΔG, имеют более низкие исходные уровни РНК вирусного гепатита С при отсутствии лечения. Механизмы парадоксальной функции ИФН-λ4, который, с одной стороны, индуцирует противовирусную активность, с другой – ухудшает выведение вируса гепатита С, требуют дальнейшего изучения [9]. Другое генетическое исследование выявило наличие атипичных фенотипов, связанных с геном IFNL4 у людей, демонстрирующих повышенный клиренс вируса гепатита С, но при этом – усиление воспаления печени [10].

Известно, что наиболее значимыми для ограничения распространения инфекций путём модуляции активности разных типов иммунных клеток, включая натуральные киллеры, макрофаги и Т-лимфоциты, являются ИФН-λ3 и полиморфизмы генов их кодирующих: rs8099917 T/G и rs12979860 C/T [11]. В первую очередь эти полиморфизмы были известны в отношении благоприятного течения вирусного гепатита С. В 2009 году в результате проведения полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWAS) несколько исследователей сообщили о значительных ассоциациях с очищением от вируса гепатита С для 2 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) – rs12979860 и rs8099917 [12]. В настоящее время появилось все больше доказательств влияния однонуклеотидных полиморфизмов на течение и исход других инфекционных заболеваний [8].

Таким образом, ИФН-λ, открытый только в 2003 году, является менее изученным в сравнении с ИФН I, II типа. В отличие от других ИФН, действие ИФН III типа ограничено прежде всего эпителиальными клетками слизистых оболочек. Преимущественно локальное действие ИФН III, его способность активировать сравнительно ограниченную группу генов определяет перспективу его использования в качестве потенциального препарата для лечения вирусных инфекций респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Актуальность изучения ИФН III также обусловлена его способностью к длительной индукции интерферон-стимулированных генов. Исследования по изучению роли ИФН III фрагментарны, отдельные публикации носят противоречивый характер. Работы, посвященные ассоциациям полиморфизмов генов ИФН с инфекционными заболеваниями, немногочисленны.

Обобщение имеющихся данных о влиянии ИФН-λ и его генетических полиморфизмов на восприимчивость, течение и прогноз инфекционных заболеваний является целью обзора и может представлять интерес для специалистов различного профиля для расширения и актуализации знаний по данной проблеме.

Поиск информации проводился в поисковой системе Google Scholar с использованием поискового запроса «The role of Interferons» OR «роль интерферонов» OR «Interferon Lambda Polymorphism» OR «IFNλ Polymorphisms» OR «IL-28b polymorphisms» (на дату: 04.12.2023). В обзор включены статьи, опубликованные с 2018 по 2023 год.

Критерии включения: обзоры и оригинальные исследования, представленные на русском и английском языках; в статье изучалось влияние ИФН-λ, генетических полиморфизмов на исход инфекций и иммунный статус; тексты статей были доступны в открытом доступе. Критерии исключения: исследования с участием лабораторных животных. С учётом критериев включения и исключения для ознакомления с полнотекстовыми версиями отобрали 36 статей.

Влияние ИФН -λ на течение острых респираторных вирусных инфекций

ИФН-λ, подобно другим типам ИФН, влияет на восприимчивость и тяжесть острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), оказывая воздействие преимущественно на эпителий слизистой оболочки, ограничивая репликацию вируса и способствуя разрешению респираторной вирусной инфекции [3]. При этом на силу противовирусного ответа могут влиять полиморфизмы генов ИФН-λ. Так в исследовании В. Rugwizangoga с соавт. [13], которое включало выборку 448 детей с ОРВИ, показано, что самыми частыми были генотипы СТ и ТТ полиморфного варианта rs12979860 и ТТ/ΔG и ΔG/ΔG полиморфного варианта rs368234815. Среди полиморфизмов генов ИФН-λ чаще всего ассоциировались с более тяжёлым течением инфекций верхних дыхательных путей, обусловленных РНК-вирусами, генотипы ТТ rs12979860 и ΔG/ΔG в rs368234815 IFNL4. Авторы отметили, что неблагоприятные варианты IFNL4 в несколько раз чаще встречались у африканцев, чем у лиц неафриканского происхождения, в связи с этим РНК-вирусные инфекции тяжелее протекали у африканских детей. С другой стороны, было отмечено отсутствие связи между полиморфизмами генов и исходами заболевания в случае ДНК-вирусных инфекций [13].

Влияние ИФН-λ на течение герпесвирусных инфекции

Тяжёлые случаи гриппа, вызванные высоковирулентными штаммами, такими как пандемический вирус H1N1 2009 года, H5N1 и H7N9, могут привести к тяжёлым заболеваниям лёгких и летальному острому респираторному дистресс-синдрому [14]. ИФН-λ может сдерживать распространение вируса гриппа на ранних стадиях инфекции [15], причём он вырабатывается раньше, чем ИФН-α/ИФН-β [7]. Тяжесть гриппа может быть обусловлена высокой генетической изменчивостью и способностью приобретать мутации устойчивости к противовирусным препаратам. С. Medaglia с соавт. установили, что комбинированное использование *in vitro* Осельтамивира и ИФН-λ предотвращало появление штаммов с резистентными мутациями в гене нейраминидазы [16].

По сравнению с реакциями ИФН при гриппе активация иммунитета в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 имеет гораздо более сложный характер. С одной стороны отмечена связь с генетическими полиморфизмами, а с другой — с количеством синтезируемого ИФН-λ. Так, например, сильная эндогенная продукция ИФН-λ на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2 увеличивала тяжесть заболевания [3]. В другом исследовании была отмечена связь уровня ИФН-λ с вирусной нагрузкой, возрастом и местом продукции в организме ИФН-λ [17]. Ранняя индукция ИФН-λ в верхних дыхательных путях является защитной, в то время как устойчивое высвобождение ИФН-λ в лёгких или крови приводит к тяжёлому течению заболевания. Установлено, что генетические полиморфизмы в генах ИФН-λ ассоциированы с исходами течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [18]. Среди них *IFNL3* rs12979860 аллеля (С/Т), *IFNL4* rs368234815 аллеля (ТТ/ΔG) усиливали вирусный ответ, а *IFNL3* rs12979860 аллеля ТТ и *IFNL4* rs368234815 аллеля ΔG/ΔG были ассоциированы с более тяжёлым течением инфекции и высокой вирусной нагрузкой [18].

В исследовании S. Agwa с соавт. [19] у пациентов с COVID-19 частота встречаемости генотипа *IFNL3* (rs12979860) аллеля (С/С) была выше, чем у здоровых людей. Генотип ТС полиморфного варианта rs12979860 ИФН-λ, был ассоциирован с наличием сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, а также летальным исходом в сравнении с другими генотипами [19]. У лиц с полиморфным вариантом rs12979860 ИФН-λ, гетерозиготных (С/Т), прогноз при COVID-19 был хуже, чем при других генотипах (С/С и ТТ) [19]. Однако пациенты с генотипом *IFNL3* rs12979860 аллеля ТТ имели повышенный риск развития пневмонии, вызванной COVID-19 [20].

Помимо противовирусного ответа полиморфизмы генов ИФН-λ могут влиять на появление специфических антител после вакцинации. Так, минорные аллели гена *IFNL3*, кодирующего ИФН-λ3 (интерлейкин 28BrS8099917 TG и GG), характеризовались более высокими показателями сероконверсии после вакцинации против гриппа по сравнению с другими генетическими полиморфизмами [3].

Цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), представители семейства герпесвирусов, являются повсеместно распространёнными патогенами [21]. При первичном инфицировании ВЭБ часть заболевших переносят инфекцию в форме острого инфекционного мононуклеоза (ИМ). У пациентов с ИМ, имеющих генотип СС полиморфного варианта rs12979860, кодирующего ИФН-λ3 (интерлейкин 28В), уровень ДНК ВЭБ был существенно ниже, чем у носителей других (СТ и ТТ) генотипов. По-видимому, генотип СС влияет на продукцию ИФН-λ3, обеспечивая лучший контроль репликации ВЭБ [21].

Имеются ограниченные данные о связи между полиморфизмами генов ИФН-λ и клиническими проявлениями ЦМВ-инфекции (ЦМВИ). Эта группа вирусов может быть причиной инфекционных осложнений после трансплантации паренхиматозных органов [22]. В одном из исследований была обнаружена связь возникновения ЦМВИ после трансплантации с генетическими полиморфизмами [22]. После трансплантации стволовых клеток у лиц с *IFNL3* rs12979860 (Т/Т), наблюдалась более короткая продолжительность эпизодов ЦМВ-инфекции, чем у пациентов с *IFNL3* rs12979860 (С/С) и гетерозиготных пациентов (С/Т). То есть, наличие аллеля (Т/Т) может обеспечить большее защитное действие против ЦМВИ [22].

В Швейцарском когортном исследовании по трансплантации (STCS – Swiss Transplant Cohort study) было обнаружено, что генотип ТТ/ΔG полиморфного варианта rs368234815 *IFNL4* ассоциирован с низкой вирусной нагрузкой ЦМВ, тогда как генотип ΔG/ΔG полиморфного варианта rs368234815 *IFNL4* – с более высокими показателями репликации ЦМВ. Исследователи предполагают, что генотип ТТ/ΔG полиморфного варианта rs368234815 *IFNL4* может контролировать уровень репликации ЦМВ [23].

Влияние ИФН-λ на течение, исход и результаты лечения гепатитов

Genatum C

В настоящее время вирусом гепатита С заражено около 3% населения планеты, более 170 миллионов человек [24]. Течение гепатита С зависит от генотипа вируса, противовирусной терапии, а также состояния врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе генетических полиморфизмов интерферонов [24]. Генотипы ТТ/ΔG и ΔG/ΔG полиморфного варианта rs368234815 *IFNL4* оказывают прямое функциональное влияние на выработку ИФН-λ4 и, с одной стороны, связаны с повышенным риском формирования хронического гепатита С, с другой — с уменьшением воспаления и фиброза, что замедляет прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы [25]. Предполагается, что

индуцируемая экспрессия IFN-λ4 связана с остановкой клеточного цикла, апоптозом и снижением пролиферации клеток [25]. Генетические полиморфизмы ИФН-λ вносят свой вклад в прогноз гепатита С. Так, больные с генотипом СС полиморфного варианта rs12979860 *IFNL3* демонстрировали более выраженный ответ на противовирусную терапию и, чаще – спонтанное излечение от гепатита С [24]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, аллель С данного полиморфного варианта распространена среди жителей восточной Азии, поэтому они, вероятно, более устойчивы к гепатиту С [24]. Также установлена связь генотипов СТ/ТТ полиморфного варианта rs12979860 со снижением риска возникновения ВИЧ-инфекции у лиц, инфицированных вирусом гепатита С [26].

Genatum B

В. Sakai с соавт. оценивали взаимосвязь полиморфных вариантов rs12979860 и rs8099917 ИФН-λ3 (интерлейкин 28В) с клиническими, гистологическими и вирусологическими исходами у пациентов с хроническим гепатитом В, а также ответом на лечение аналогами нуклеозидов [27]. Было установлено, что генотип СС полиморфного варианта rs12979860 гена и генотип ТТ полиморфного варианта rs8099917 ИФН-λ3 относятся к благоприятным генотипам из-за снижения риска цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при гепатите В и встречаются чаще всего. С другой стороны, генотип ТТ полиморфного варианта rs12979860 и генотип GG полиморфного варианта rs8099917 ИФН-λ3 связаны с риском цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, и встречаются реже других генотипов. Также было отмечено, что генотип TG полиморфного варианта rs8099917 связан с повышенным риском развития цирроза, ассоциированного с гепатитом В, а наличие аллеля G полиморфного варианта rs8099917 ИФН-λ3 у больных хроническим гепатитом В повышает риск цирроза печени и вирусологической резистентности к лечению аналогами нуклеозидов [27].

Роль ИФН-λ при бактериальных инфекциях

Значительная часть исследований по ИФН-λ посвящена изучению его влияния на течение, прогноз и исход вирусных инфекций, тогда как данные о влиянии ИФН-λ на течение бактериальных инфекций носят противоречивый характер. Известно, что длительное воздействие ИФН-λ на слизистые оболочки приводит к снижению антибактериальной защиты. ИФН-λ, подавляя антимикробные пептиды, миграцию нейтрофилов и фагоцитоз бактерий, может усугублять вторичную бактериальную инфекцию, а также замедлять восстановительные целостности слизистых оболочек [3]. При этом ключевая роль отводится негативному воздействию на нейтрофилы [28]. С другой стороны, было обнаружено, что ИФН-λ увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает поглощение и внутриклеточное унич-

тожение *S. aureus* макрофагами, значительно уменьшает количество колониеобразующих единиц *S. aureus* в тканях носа здоровых людей, тем самым способствуя элиминации бактериальной инфекции [29].

Кроме того, в исследовании G. Shanmuganathan с соавт. было обнаружено статистически значимое повышение ИФН-λ у лиц больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми людьми [30]. Предполагается, что ИФН-λ является модулятором ответа Т-хелперов, который играет главную роль в борьбе с микобактериями. Также авторы показали, что ИФН-λ-2 индуцирует усиление ответа Th1, тогда как ИФН-λ-1 ингибирует выработку Th2 [30].

Антибактериальные свойства ИФН-λ выражены меньше, чем у других ИФН, однако изучение влияния ИФН-λ на течение бактериальных инфекций проводилось изолированно, без оценки влияния других ИФН, что является несомненным ограничением исследований [30].

Заключение

Таким образом, ИФН играют значимую роль в иммунном ответе, обеспечивая защиту от вирусов и бактерий. ИФН-λ отличается от ИФН других классов более ранней продукцией, опережая по времени появления ИФН других типов, а также отсутствием системного и выраженного провоспалительного действия. Наибольшая эффективность ИФН-λ реализуется на барьерных слизистых оболочках [17]. Вероятно, ранняя продукция ИФН-λ модулирует иммунный ответ, тем самым компенсируя чрезмерную активацию воспаления, которое может давать повреждающий эффект [4, 31].

Вирусная нагрузка является ключевым фактором активации различных типов интерферонов. При низкой вирусной нагрузке продукции ИФН-λ может быть достаточно для ограничения инфекции. При высокой вирусной нагрузке подключаются механизмы, опосредованные ИФН-I типа для улучшения противовирусного ответа [32]. При этом ИФН-I, II типа привлекают нейтрофилы в ткани, индуцируют производство активных форм кислорода, что может привести к повреждающему эффекту слизистых оболочек.

Обзор литературных источников позволяет предположить, что генетические полиморфизмы могут оказывать влияние на эффективность иммунного ответа.

Генетические полиморфизмы, как благоприятные, так и неблагоприятные, формируются под воздействием факторов микроэволюции и отражают адаптационные процессы в постоянно меняющейся среде. Генетическое разнообразие в популяции – важный фактор адаптации к внешним условиям. Хотя разные аллели одного гена обычно кодируют белки с одинаковыми функциями, генетические различия могут проявляться в особенностях развития иммунитета, предрасположенности к заболеваниям [33]. Определенные полиморфизмы влияют на течение и исход инфекции. Полиморфные варианты ИФН-λ определяют и уровень экспрессии ИФН-λ.

При высокой экспрессии ИФН-λ исход вирусного заболевания будет более благоприятным [8].

Результаты исследований, посвященные изучению и оценке роли генетических полиморфизмов ИФН-λ многочисленны, и не всегда согласуются между собой, однако в настоящее время выявлены полиморфные варианты как с положительным, так и отрицательным влиянием на течение и исход инфекционных заболеваний [3, 4].

Установлено, что у лиц с генетическим полиморфизмом *IFNL3* rs1297860 аллеля (С/Т) отмечено более благоприятное течение ОРВИ, в том числе инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. [13, 18]. Этот же полиморфизм ассоциирован со снижением риска возникновения ВИЧ-инфекции у лиц, инфицированных гепатитом С [26]. При этом *IFNL3* rs1297860 аллеля ТТ характеризовался более тяжелым течением и SARS-CoV-2, и других респираторных РНК-вирусных инфекций [18].

Наибольшее количество исследований посвящено изучению влияния полиморфизмов ИФН, в том числе ИФН-λ, на течение, исход, а также ответ на противовирусную терапию пациентов с вирусным гепатитом С [24]. Так у лиц с *IFNL3* rs12979860 (СС) отмечен более выраженный ответ на противовирусную терапию гепатита С и, частое спонтанное излечение. Этот же полиморфизм считается благоприятным и для пациентов с вирусным гепатитом В из-за снижения риска цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [24]. Патогенез вирусного гепатита С является иммуноопосредованным, поэтому оценка роли полиморфизмов, в том числе ИФН-λ, может служить основой для разработки новых подходов прогнозирования клинического течения, исхода, ответа на противовирусную терапию и возможного использования иммунотерапии в комбинации с препаратами прямого противовирусного действия для преодоления лекарственной устойчивости.

Рецепторы ИФН типа III преимущественно экспрессируются негематологическими типами клеток, особенно клетками эпителиального происхождения, такими как эпителий дыхательной системы, желудочно-кишечный эпителий и кератиноциты. Большинство лейкоцитов не экспрессируют рецепторы ИФН-λ и не реагируют на ИФН-λ. Следовательно, ИФН типа III имеют более ограниченный функциональный диапазон, чем ИФН типа I (ИФН-α/β), рецепторы которых широко экспрессируются на большинстве типов соматических клеток. Возможно, ИФН типа III эволюционно появились специально для защиты эпителия [5]. Таким образом, основной отличительной чертой семейства ИФН-λ является способность поддерживать иммунный ответ без системной активации иммунной системы и сохранять целостность эпителиальных барьеров при инфекции, что несомненно может определять перспективу их использования в качестве средств топической терапии при инфекционных заболеваниях.

Таким образом, выраженный и более продолжительный противовирусный эффект, опосредованный ИФН-λ, способность к подавлению чрезмерного по-

вреждения тканей – важные свойства этого типа ИФН, во многом зависящие от генетических полиморфизмов, которые могут с одной стороны – способствовать быстрому освобождению от вирусной инфекции, с другой – за счет противовоспалительного эффекта опосредованно влиять на возникновение бактериальной суперинфекции.

Учитывая иммуноопосредованный характер инфекционной патологии, риски формирования устойчивости к прямым противовирусным препаратам, дальнейшее изучение влияния ИФН-λ и генетических полиморфизмов на течение и исход инфекционной патологии является перспективным направлением фундаментальной и клинической медицины.

Список литературы

1. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity*. 2019; 50(4): 907–923. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.025
2. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(1): 10–18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18
3. Antos D., Alcorn J.F. IFNλ: balancing the light and dark side in pulmonary infection. *mBio*. 2023; 14(4): e0285022. DOI: 10.1128/mbio.02850-22
4. Mertowska P., Smolak K., Mertowski S., Grywalska E. Immunomodulatory Role of Interferons in Viral and Bacterial Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(12): 10115. DOI: 10.3390/ijms241210115
5. Lozhkov A.A., Plotnikova M.A., Egorova M.A., Baranovskaya I.L., Elpaeva E.A., Klotchenko S.A., Vasin A.V. Simultaneous Detection of RIG-I, MDA5, and IFIT-1 Expression Is a Convenient Tool for Evaluation of the Interferon-Mediated Response. *Viruses*. 2022; 14(10): 2090. DOI: 10.3390/v14102090
6. Kotenko S.V., Rivera A., Parker D., Durbin J.E. Type III IFNs: Beyond antiviral protection. *Semin. Immunol.* 2019; 43: 101303. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101303
7. Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Куприянов В.В. Роль интерферонов-лямбда в иммунной защите от гриппа. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(1): 86–92. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-86-92
8. Мадонов П.Г., Кихтенко Н.А., Олейник Л.А., Удуд В.В. Интерферон лямбда – новый представитель фармакологически активных интерферонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83(6): 30–37. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-30-37
9. O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN-λ4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J. Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(11): 829–838. DOI: 10.1089/jir.2013.0136
10. Zhou H., Møhlenberg M., Terczyńska-Dyla E., Winther K.G., Hansen N.H., Vad-Nielsen J., Laloli L., Dijkman R., Nielsen A.L., Gad H.H., Hartmann R. The *IFNL4* Gene Is a Noncanonical Interferon Gene with a Unique but Evolutionarily Conserved Regulation. *J. Virol.* 2020; 94(5): e01535-19. DOI: 10.1128/JVI.01535-19
11. Николаева Л.И., Бурцева Е.И., Сапронов Г.В., Дьяченко В.В., Мукашева Е.А., Росаткевич А.Г., Гришечкин А.Е., Николаев Д.И. Интерферон лямбда 3: генетический полиморфизм и развитие пневмонии. Новые технологии в медицине, биологи, фармакологии и экологии: материалы международной конференции. 2019; 258–261.
12. Prokunina-Olsson L. Genetics of the Human Interferon Lambda Region. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(10): 599–608. DOI: 10.1089/jir.2019.0043
13. Rugwizangoga B., Andersson M.E., Kabayiza J.C., Nilsson M.S., Ármannsdóttir B., Aurelius J., Nilsson S., Hellstrand K., Lindh M., Martner A. *IFNL4* Genotypes Predict Clearance of RNA Viruses in Rwandan Children With Upper Respiratory Tract Infections. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019; 9: 340. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00340
14. Sun Y., Jiang J., Tien P., Liu W., Li J. IFN-λ: A new spotlight in innate immunity against influenza virus infection. *Protein Cell*. 2018; 9(10): 832–837. DOI: 10.1007/s13238-017-0503-6

15. Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L., Schwaderlapp M., Gad H.H., Hartmann R., Garcin D., Mhlahkōiv T., Staeheli P. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife*. 2018; 7: e33354. DOI: 10.7554/eLife.33354
16. Medaglia C., Zwygart A.C., Silva P.J., Constant S., Huang S., Stellacci F., Tapparel C. Interferon Lambda Delays the Emergence of Influenza Virus Resistance to Oseltamivir. *Microorganisms*. 2021; 9(6): 1196. DOI: 10.3390/microorganisms9061196
17. Zononi I. Interfering with SARS-CoV-2: are interferons friends or foes in COVID-19? *Curr. Opin. Virol*. 2021; 50: 119–127. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.08.004
18. Amodio E., Pipitone R.M., Grimaudo S., Immordino P., Maida C.M., Prestileo T., Restivo V., Tramuto F., Vitale F., Craxi A., Causuccio A. SARS-CoV-2 Viral Load, IFN λ Polymorphisms and the Course of COVID-19: An Observational Study. *J. Clin. Med.* 2020; 9(10): 3315. DOI: 10.3390/jcm9103315
19. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H., Abd Elsamee A.M., Hafez H., Girgis S.A., Ezz Elarab H., Ebeid F.S.E., Sayed S.M., Sherif L., Matboli M. Association between *Interferon-Lambda-3* rs12979860, *TLL1* rs17047200 and *DDR1* rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients. *Genes (Basel)*. 2021; 12(6): 830. DOI: 10.3390/genes12060830
20. Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Дьяченко В.В., Глаголева Н.М., Шевченко Н.Г., Самохвалова Е.Г., Мукашева Е.А., Росаткевич А.Г., Хлопова И.Н., Меркулова Л.Н., Кружкова И.С., Гришечкин А.Е., Сметанина С.В., Колобухина Л. В., Бурцева Е.И., Львов Д.К. Интерферон-лямбда-3 участвует в разрешении развития пневмонии после заражения респираторными вирусами, включая SARS-CoV-2. *Международная медицина*. 2021; 3(1): 4–9.
21. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Иммуный ответ на герпесвирусы и рассеянный склероз. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(4): 1331–1346. DOI: 10.31857/S102872210007036-4
22. Nardy A., Camargo C.T.S., Oliveira Y.F.C., Silva F.C.D., Almeida M.S., Monteiro F.R., Silva B.R., Amaral J.B.D., Oliveira D.B.L., Durigon E.L., Scagion G.P., Chalup V.N., Candido E.D., Aguiar A.S., Novo N.F., Shio M.T., França C.N., Nali L.H.D.S., Bachi A.L.L. Assessment of the Interferon-Lambda-3 Polymorphism in the Antibody Response to COVID-19 in Older Adults Seropositive for CMV. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11(2): 480. DOI: 10.3390/vaccines11020480
23. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host Genetics of Cytomegalovirus Pathogenesis. *Front. Genet.* 2019; 10: 616. DOI: 10.3389/fgene.2019.00616
24. Koolivand M., Allamehzadeh Z., Ahmadi A., Taheri RA., Hassanpour K., Zeini A., Farnoosh G. The Study of IFNL3 Gene Rs12979860 Polymorphism in the Hepatitis C Virus Patients and Healthy Population in Tehran Province, Iran. *Jundishapur J. Microbiol.* 2020; 13(5): e95798. DOI: 10.5812/jjm.95798
25. Onabajo O.O., Wang F., Lee M.H., Florez-Vargas O., Obajemu A., Tanikawa C., Vargas J.M., Liao S.F., Song C., Huang Y.H., Shen C.Y., Bandy A.R., O'Brien T.R., Hu Z., Matsuda K., Prokunina-Olsson L. Intracellular Accumulation of IFN- λ 4 Induces ER Stress and Results in Anti-Cirrhotic but Pro-HCV Effects. *Front. Immunol.* 2021; 12: 692263. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692263
26. Tsiara C.G., Nikolopoulos G.K., Dimou N.L., Pantavou K.G., Bagos P.G., Mensah B., Talias M., Braliou G.G., Paraskeva D., Bonovas S., Hatzakis A. Interleukin gene polymorphisms and susceptibility to HIV-1 infection: a meta-analysis. *J. Genet.* 2018; 97(1): 235–251. DOI: 10.1007/s12041-018-0907-y
27. Cakal B., Cavus B., Atasoy A., Altunok D., Poda M., Bulakci M., Gulluoglu M., Demirci M., Sener L.T., Arslan A.B., Akyuz F. The effects of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphism on hepatitis B infection. *North. Clin. Istanb.* 2022; 9(5): 439–444. DOI: 10.14744/nci.2022.37542
28. Malik A.E., Issekutz T.B., Derfalvi B. The Role of Type III Interferons in Human Disease. *Clin. Invest. Med.* 2021; 44(2): E5–E18. DOI: 10.25011/cim.v44i2.36622
29. Alphonse N., Dickenson R.E., Alrehaili A., Odendall C. Functions of IFN λ s in Anti-Bacterial Immunity at Mucosal Barriers. *Front. Immunol.* 2022; 13: 857639. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857639
30. Shanmuganathan G., Orujyan D., Narinyan W., Poladian N., Dharma S., Parthasarathy A., Ha A., Tran D., Velpuri P., Nguyen K.H., Venketaraman V. Role of Interferons in Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin. Pract.* 2022; 12(5): 788–796. DOI: 10.3390/clinpract12050082
31. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts*. 2018; 9(1): 64–79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007
32. Portela Sousa C., Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Braz. J. Infect. Dis.* 2020; 24(5): 428–433. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.07.011
33. Prohaska A., Racimo F., Schork A.J., Sikora M., Stern A.J., Ilardo M., Allentoft M.E., Folkersen L., Buil A., Moreno-Mayar J.V., Korneliusson T., Geschwind D., Ingason A., Werge T., Nielsen R., Willerslev E. Human Disease Variation in the Light of Population Genomics. *Cell*. 2019; 177(1): 115–131. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.052

References

- Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity*. 2019; 50(4): 907–923. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.025
- Ershov F.I., Narovlyansky A.N. [Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy virusologii [Problems of Virology]*. 2018; 63(1): 10–18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18. (in Russian)
- Antos D., Alcorn J.F. IFN λ : balancing the light and dark side in pulmonary infection. *mBio*. 2023; 14(4): e0285022. DOI: 10.1128/mbio.02850-22
- Mertowska P., Smolak K., Mertowski S., Grywalska E. Immunomodulatory Role of Interferons in Viral and Bacterial Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(12): 10115. DOI: 10.3390/ijms241210115
- Lozhkov A.A., Plotnikova M.A., Egorova M.A., Baranovskaya I.L., Elpaeva E.A., Klotchenko S.A., Vasin A.V. Simultaneous Detection of RIG-I, MDA5, and IFIT-1 Expression Is a Convenient Tool for Evaluation of the Interferon-Mediated Response. *Viruses*. 2022; 14(10): 2090. DOI: 10.3390/v14102090
- Kotenko S.V., Rivera A., Parker D., Durbin J.E. Type III IFNs: Beyond antiviral protection. *Semin. Immunol.* 2019; 43: 101303. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101303
- Nikolaeva L.I., Saproнов G.V., Kupriyanov V.V. [The role of the interferons-lambda in immune protection against influenza]. *Infeksionnyye bolezni [Infectious Diseases]*. 2019; 17(1): 86–92. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-86-92 (in Russian)
- Madonov P.G., Kikhtenko N.A., Oleynik L.A., Udut V.V. [Interferon lambda is a new representative of pharmacologically active interferons]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2020; 83(6): 30–37. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-30-37. (in Russian)
- O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN- λ 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J. Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(11): 829–838. DOI: 10.1089/jir.2013.0136
- Zhou H., Møhlenberg M., Terczyńska-Dyla E., Winther K.G., Hansen N.H., Vad-Nielsen J., Laloli L., Dijkman R., Nielsen A.L., Gad H.H., Hartmann R. The *IFNL4* Gene Is a Noncanonical Interferon Gene with a Unique but Evolutionarily Conserved Regulation. *J. Virol.* 2020; 94(5): e01535-19. DOI: 10.1128/JVI.01535-19
- Nikolaeva L.I., Burtseva E.I., Saproнов G.V., Dyachenko V.V., Mukasheva E.A., Rosatkevich A.G., Grishchekin A.E., Nikolaev D.I. [Interferon-lambda 3: genetic polymorphism and the development of pneumonia]. New technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: Proceedings of the international conference. 2019; 258–261. (in Russian)
- Prokunina-Olsson L. Genetics of the Human Interferon Lambda Region. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(10): 599–608. DOI: 10.1089/jir.2019.0043
- Rugwizangoga B., Andersson M.E., Kabayiza J.C., Nilsson M.S., Årmanndóttir B., Aurelius J., Nilsson S., Hellstrand K., Lindh M., Martner A. *IFNL4* Genotypes Predict Clearance of RNA Viruses in Rwandan Children With Upper Respiratory Tract Infections. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019; 9: 340. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00340
- Sun Y., Jiang J., Tien P., Liu W., Li J. IFN- λ : A new spotlight in innate immunity against influenza virus infection. *Protein Cell*. 2018; 9(10): 832–837. DOI: 10.1007/s13238-017-0503-6
- Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L., Schwaderlapp M., Gad H.H., Hartmann R., Garcin D., Mhlahkōiv T., Staeheli P. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife*. 2018; 7: e33354. DOI: 10.7554/eLife.33354
- Medaglia C., Zwygart A.C., Silva P.J., Constant S., Huang S., Stellacci F., Tapparel C. Interferon Lambda Delays the Emergence of In-

- fluenza Virus Resistance to Oseltamivir. *Microorganisms*. 2021; 9(6): 1196. DOI: 10.3390/microorganisms9061196
17. Zandoni I. Interfering with SARS-CoV-2: are interferons friends or foes in COVID-19? *Curr. Opin. Virol.* 2021; 50: 119–127. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.08.004
 18. Amodio E., Pipitone R.M., Grimaudo S., Immordino P., Maida C.M., Prestileo T., Restivo V., Tramuto F., Vitale F., Craxi A., Caccuccio A. SARS-CoV-2 Viral Load, IFN λ Polymorphisms and the Course of COVID-19: An Observational Study. *J. Clin. Med.* 2020; 9(10): 3315. DOI: 10.3390/jcm9103315
 19. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H., Abd Elsamee A.M., Hafez H., Gargis S.A., Ezz Elarab H., Ebeid F.S.E., Sayed S.M., Sherif L., Matboli M. Association between *Interferon-Lambda-3* rs12979860, *TLR1* rs17047200 and *DDR1* rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients. *Genes (Basel)*. 2021; 12(6): 830. DOI: 10.3390/genes12060830
 20. Nikolaeva L.I., Saprionov G.V., Dyachenko V.V., Glagoleva N.M., Shevchenko N.G., Samokhvalova E.G., Mukasheva E.A., Rosatkevich A.G., Khlopova I.N., Merkulova L.N., Kruzhkova I.S., Grishechkin A.E., Smetanina S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I., Lvov D.K. [Interferon-lambda 3 is involved in the permission of pneumonia development after infection with respiratory viruses including SARS-CoV-2]. *Mezhdunarodnaya meditsina [International Medicine]*. 2021; 3(1): 4–9. (in Russian)
 21. Zhelezniukova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Skripchenko E.Yu. [The immune response to herpesviruses and multiple sclerosis]. *Rossiyskii Immunologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2019; 13(4): 1331–1346. DOI: 10.31857/S102872210007036-4 (in Russian)
 22. Nardy A., Camargo C.T.S., Oliveira Y.F.C., Silva F.C.D., Almeida M.S., Monteiro F.R., Silva B.R., Amaral J.B.D., Oliveira D.B.L., Durigon E.L., Scagion G.P., Chalup V.N., Candido E.D., Aguiar A.S., Novo N.F., Shio M.T., Franca C.N., Nali L.H.D.S., Bachi A.L.L. Assessment of the Interferon-Lambda-3 Polymorphism in the Antibody Response to COVID-19 in Older Adults Seropositive for CMV. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11(2): 480. DOI: 10.3390/vaccines11020480
 23. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host Genetics of Cytomegalovirus Pathogenesis. *Front. Genet.* 2019; 10: 616. DOI: 10.3389/fgene.2019.00616
 24. Koolivand M., Allamehzadeh Z., Ahmadi A., Taheri R.A., Hassanpour K., Zeini A., Farnoosh G. The Study of IFNL3 Gene Rs12979860 Polymorphism in the Hepatitis C Virus Patients and Healthy Population in Tehran Province, Iran. *Jundishapur J. Microbiol.* 2020; 13(5): e95798. DOI: 10.5812/jjm.95798
 25. Onabajo O.O., Wang F., Lee M.H., Florez-Vargas O., Obajemu A., Tanikawa C., Vargas J.M., Liao S.F., Song C., Huang Y.H., Shen C.Y., Banday A.R., O'Brien T.R., Hu Z., Matsuda K., Prokunina-Olsson L. Intracellular Accumulation of IFN- λ 4 Induces ER Stress and Results in Anti-Cirrhotic but Pro-HCV Effects. *Front. Immunol.* 2021; 12: 692263. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692263
 26. Tsiara C.G., Nikolopoulos G.K., Dimou N.L., Pantavou K.G., Bagos P.G., Mensah B., Talias M., Braliou G.G., Paraskeva D., Bonovas S., Hatzakis A. Interleukin gene polymorphisms and susceptibility to HIV-1 infection: a meta-analysis. *J. Genet.* 2018; 97(1): 235–251. DOI: 10.1007/s12041-018-0907-y
 27. Cakal B., Cavus B., Atasoy A., Altunok D., Poda M., Bulakci M., Gulluoglu M., Demirci M., Sener L.T., Arslan A.B., Akyuz F. The effects of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphism on hepatitis B infection. *North. Clin. Istanb.* 2022; 9(5): 439–444. DOI: 10.14744/nci.2022.37542
 28. Malik A.E., Issekutz T.B., Derfalvi B. The Role of Type III Interferons in Human Disease. *Clin. Invest. Med.* 2021; 44(2): E5–E18. DOI: 10.25011/cim.v44i2.36622
 29. Alphonse N., Dickenson R.E., Alrehaili A., Odendall C. Functions of IFN λ s in Anti-Bacterial Immunity at Mucosal Barriers. *Front. Immunol.* 2022; 13: 857639. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857639
 30. Shanmuganathan G., Orujyan D., Narinyan W., Poladian N., Dharma S., Parthasarathy A., Ha A., Tran D., Velpuri P., Nguyen K.H., Venketaraman V. Role of Interferons in Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin. Pract.* 2022; 12(5): 788–796. DOI: 10.3390/clinpract12050082
 31. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts*. 2018; 9(1): 64–79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007
 32. Portela Sousa C., Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Braz. J. Infect. Dis.* 2020; 24(5): 428–433. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.07.011
 33. Prohaska A., Racimo F., Schork A.J., Sikora M., Stern A.J., Harardo M., Allentoft M.E., Folkersen L., Buil A., Moreno-Mayar J.V., Korneliusen T., Geschwind D., Ingason A., Werge T., Nielsen R., Willerslev E. Human Disease Variation in the Light of Population Genomics. *Cell*. 2019; 177(1): 115–131. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.052

Сведения об авторах:

Ларионов Данил Валерьевич — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0005-5065-4525>

Самодова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Кригер Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>