Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 5, с. 826–836

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 5, pp. 826–836

СИГНАЛЬНАЯ ТРАНСДУКЦИЯ В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ ВИРУСНОМ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Ж.П. Белокрылова

ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия

Резюме. Вирус клещевого энцефалита, представитель рода *Orthoflavivirus* семейства *Flaviviridae* является возбудителем клещевого энцефалита. Клещевой энцефалит — нейровирусное заболевание, тяжесть которого варьируется от легкого течения (лихорадочная форма) болезни до тяжелого и опасного для жизни (менингоэнцефалитическая форма или энцефаломиелитическая форма). Вирус клещевого энцефалита распространен в странах Восточной, Центральной, Северной и Западной Европы, а также в Северном Китае, Монголии и России. На эндемичных территориях регистрируется порядка 12 000 случаев клещевого энцефалита в год, что оказывает влияние на социально-экономические факторы и представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. На сегодняшний день только вакцинация является единственной гарантированной мерой специфической профилактики клещевого энцефалита, а способов специфического лечения клещевого энцефалита не существует. Однако инактивированные вакцины, существующие на рынке и применяемые в настоящее время, обладают относительно короткой иммунологической памятью. В последние годы появляется все больше свидетельств о том, что восприимчивость к заболеванию, вызванному вирусом клещевого энцефалита, и тяжесть его течения зависят не только от свойств возбудителя, но и от генетических факторов хозяина. В этом обзоре были обобщены исследования предыдущих лет и предпринята попытка оценки влияния однонуклеотидных полиморфизмов в генах врожденного иммунитета и внеклеточного матрикса на предрасположенность к клещевому энцефалиту. Отмечены следующие маркеры восприимчивости к клещевому энцефалиту: TLR3 rs3775291; DDX58 rs3739674; OAS2 rs1293762; IFIT1 rs304478; CD209 rs2287886; CCR5 CCR5Δ32; IL10 rs1800872; ABCB9 rs4148866; COL22A1 rs4909444; MMP9 rs17576. В обзоре приведены результаты исследований, которые подтверждают положение о значительном влиянии врожденного иммунитета при поражении инфекционными заболеваниями, выявлены потенциальные однонуклеотидные полиморфизмы в генах, ответственных за сигнальную иммунную трансдукцию, и оказывающие влияние на восприимчивость или устойчивость к вирусной инвазии. Однако для лучшего понимания необходимы дальнейшие валидированные исследования в более крупных когортах и исследования ассоциаций по всему геному (GWAS). Наличие информации о генетических маркерах, достоверно влияющих на инфицирование клещевым энцефалитом, позволит определять пациентов из группы риска, индивидуализировать вакцинопрофилактику и применять адекватные стратегии терапии в будущем, а также даст новые сведения для понимания патогенеза клещевого энцефалита и взаимодействия хозяин—вирус при инфицировании.

Ключевые слова: *вирус клещевого энцефалита, флавивирусные инфекции, однонуклеотидные полиморфизмы, экспрессия генов, внеклеточный матрикс.*

Адрес для переписки:
Белокрылова Жанна Павловна
108819, Россия, Москва, поселение «Московский»,
пос. Института полиомиелита, двлд. 8, корп. 1,
Институт полиомиелита.
Тел.: 8 906 078-02-62. E-mail: jsanchezpimentel@gmail.com

Contacts:
Jeanne P. Belokrylova
108819, Russian Federation, Moscow, Settlement “Moskovskiy”,
Village of Institute of Poliomyelitis, premises 8, build. 1,
Polio Institute.
Phone: +7 906 078-02-62. E-mail: jsanchezpimentel@gmail.com

Для цитирования:
Белокрылова Ж.П. Сигнальная трансдукция в клетках иммунной системы и роль внеклеточного матрикса при вирусном клещевом энцефалите // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 5. С. 826–836. doi: 10.15789/2220-7619-STI-17940

Citation:
Belokrylova J.P. Signal transduction in immune cells and extracellular matrix role in viral tick-borne encephalitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 5, pp. 826–836. doi: 10.15789/2220-7619-STI-17940

© Белокрылова Ж.П., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-STI-17940

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

SIGNAL TRANSDUCTION IN IMMUNE CELLS AND EXTRACELLULAR MATRIX ROLE IN VIRAL TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Belokrylova J.P.

M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, Russian Federation

Abstract. Tick-borne encephalitis virus, a member of the genus *Orthoflavivirus*, consisting of *Flaviviridae*, is the causative agent of tick-borne encephalitis, a neuroviral disease, the severity of which varies from mild (febrile form) to severe and life-threatening course (meningoencephalitic form or encephalomyelitis). Tick-borne encephalitis virus is widespread in the countries of Eastern, Central, Northern and Eastern Europe, as well as in Northern China, Mongolia and Russia. In endemic areas, about 12 000 cases of tick-borne encephalitis are recorded annually, which affects socio-economic parameters and poses a serious threat to public health. To date, only vaccination is a verified measure for specific prevention of tick-borne encephalitis; no etiotropic approaches for tick-borne encephalitis exist. However, the inactivated vaccines currently available on the market and in use exert a relatively short immunological memory. In recent years, there has been increasingly evident that the susceptibility to tick-borne encephalitis virus and disease severity are determined not only by the pathogen properties but also by the host genetic factors. In this review, we attempted to summarize previous studies and assess the effect of single nucleotide polymorphisms in the genes of innate immunity and the extracellular matrix on susceptibility to tick-borne encephalitis. We have identified the following markers of susceptibility to tick-borne encephalitis: TLR3 rs3775291; DDX58 rs3739674; OAC2 rs1293762; IFIT1 rs304478; CD209 rs2287886; CCR5 CCR5Δ32; IL10 rs1800872; ABCB9 rs4148866; COL22A1 rs4909444; MMP9 rs17576. The review presents studies corroborating as significant influence of innate immunity at the time of the emergence of infectious diseases, identified potential single nucleotide polymorphisms in the genes responsible for immune signaling and confirmatory results on overall resistance or resistance to viral invasion. However, further validated studies in larger areas and worldwide association studies (GWAS) are needed for a better understanding. The availability of data on genetic markers that reliably affect tick-borne encephalitis allows to identify patients at risk, individualize vaccination and apply proper therapeutic strategies in the future, as well as provide new data on determining the pathogenesis of tick-borne encephalitis and the host-virus interaction during infection.

Key words: *tick-borne encephalitis virus, flavivirus infections, single nucleotide polymorphisms, gene expression, extracellular matrix.*

Введение

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) является нейротропным и относится к роду *Orthoflavivirus* семейства *Flaviviridae*. ВКЭ распространен в странах Восточной, Центральной, Северной и Западной Европы, а также в Северном Китае, Монголии и России. На эндемичных территориях регистрируется порядка 12 000 случаев заболевания клещевым энцефалитом (КЭ) в год. Заболеваемость КЭ оказывает влияние на социально-экономические факторы и представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения.

ВКЭ передается позвоночному хозяину со слюной во время укуса клеща, а также возможен и алиментарный путь проникновения через непастеризованное молоко и продуктов из него приготовленных [28]. Инфекционные вирионы ВКЭ представляют собой небольшие сферические частицы диаметром около 50 нм [27]. Зрелые вирионы содержат икосаэдрический нуклеокапсид диаметром порядка 30 нм, в котором заключена одноцепочечная рибонуклеиновая кислота (РНК) позитивной полярности, протяженностью около 11 kb [25, 42]. Снаружи нуклеокапсид окружен мембраной из липидного бислоя. Липидная мембрана включает оболочечный гликопротеин (E) и мембранный гликопротеин (M). Поверхность вириона ВКЭ покрыта небольшими выступами, образованными гликанами, присоединенными к молекулам E-белка. Попадая в организм хозяина ВКЭ проникает в клетки посредством эндоцитоза.

По типу генетической структуры ВКЭ подразделяют на четыре основных подтипа: дальневосточный, сибирский, европейский и байкальский [4, 5, 6, 34]. Также новый потенциальный подтип ВКЭ — Гималайский, был недавно выявлен у диких грызунов на Цинхай-Тибетском нагорье в Китае [62]. Ранее предполагалось, что по степени вирусной нагрузки дальневосточный генотип вызывает наиболее тяжелое течение заболевания и летальные исходы, сибирский подтип — течение средней степени тяжести и хроническое течение, а европейский — легкое течение [4]. Однако в настоящее время показано, что все подтипы ВКЭ могут вызывать различные клинические формы заболевания и исходы [23, 50]. Существует и ряд установленных факторов, которые могут влиять на течение КЭ: пожилой возраст [38, 39, 48]; мужской пол [22]; сниженный иммунный статус [46, 61]; локализация укуса [5]. Также установлено, что далеко не каждый случай присасывания инфицированного клеща, приведет к развитию заболевания в манифестной форме (лихорадочной, менингеальной или очаговой). Помимо этого, известно, что около 90% случаев инфицирования ВКЭ протекает в инаппарант-

ной (субклинической) форме, то есть без каких-либо клинических проявлений [3].

Единственной мерой специфической профилактики КЭ является вакцинация, которая, к сожалению, не дает 100% гарантии [8, 28]. Неполная нейтрализация вируса может быть связана с уровнем иммунитета, который обеспечивают инактивированные вакцины, а именно защита от доз вируса 10^5–10^6 LD_{50} [7]. Также в течение многих лет осуществляется поиск эффективной специфической антивирусной терапии, введение специфического иммуноглобулина, применение интерферонов и индукторов эндогенного интерферона.

В обзоре была проанализирована отечественная и зарубежная литература с целью выявления однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs, single nucleotide polymorphisms) генов-кандидатов, наиболее вероятно влияющих на восприимчивость или устойчивость к инфицированию ортофлавивирусами, в том числе ВКЭ. SNP, ассоциированные с предрасположенностью к КЭ представлены в таблице.

Гены врожденного иммунитета

Для элиминации ВКЭ у хозяина обычно необходимо включение как гуморального (адаптивного), так и клеточного (врожденного) иммунитета. Динамическое взаимодействие клеток иммунной системы с другими клетками, антигенами и секретируемыми факторами, определяет природу иммунного ответа. Врожденный иммунитет необходим для быстрой активации патоген-специфического иммунного ответа и является первой линией защиты организма. Адаптивный иммунитет обеспечивают долговременную иммунную память и является специфическим, так как формируется в ответ на инвазию конкретного патогена, в нашем случае ВКЭ. Некоторые клеточные процессы, участвующие в путях сигнальной иммунной трансдукции в ответ на инфицирование ВКЭ представлены на рисунке.

Вирусные гликопротеины, а также одно- и двухцепочечные РНК/ДНК являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP, pathogen-associated molecular pattern) [57]. PAMPs воспринимаются эволюционно консервативными, кодируемыми зародышевой линией рецепторами хозяина — рецепторами распознавания патогенов (PRR, pattern recognition receptor). PRRs — одиночные некаталитические рецепторы, расположенные на внешней поверхности мембраны или в цитоплазме: макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, эпителиальных клеток и дендритных клеток [37]. Распознавание PRR PAMP с помощью транскрипционных факторов IRF1 и IRF7 запускает каскад сигнальных реакций иммунной системы, таких как индукция различных воспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов типа I, в том числе инициацию развития патоген-специфического, длительного адаптивного иммунитета с участием

Таблица. SNP, ассоциированные с предрасположенностью к КЭ
Table. SNPs associated with predisposition to TBE

Ген Gene	**Протеин/Рецептор** Protein/Receptor	**Полиморфизм** Polymorphism	**Аллель** Allele	**Популяция** Population	**Ссылка** Citation
TLR3	TLR3	rs3775291	T	**Русские, Латвийцы** Russians, Latvians	[2, 44]
DDX58	RIG-I	rs3739674	C	**Чехи** Czechs	[24]
OAS2	OAS2	rs1293762	T	**Русские** Russians	[16]
IFIT1	IFIT1	rs304478	G	**Чехи** Czechs	[24]
CD209	DC-SIGN	rs2287886	A	**Русские** Russians	[15]
CCR5	CCR5	CCR5Δ32	CCR5Δ32	**Литовцы** Latvians	[32]
IL10	IL10	rs1800872	A	**Русские** Russians	[14]
ABCB9	ABCB9	rs4148866	G	**Русские** Russians	[1]
COL22A1	COL22A1	rs4909444	G	**Русские** Russians	[1]
MMP9	MMP9	rs17576	G	**Русские** Russians	[17]

В- и Т-лимфоцитов [49]. Далее мы рассмотрим некоторые семейства PRRs, включая Toll-подобные рецепторы (TLRs, Toll-like receptors) и RIG-I-подобные рецепторы (RLRs, RIG-I-like receptors).

TLRs

Группа TLRs состоит из TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10, расположенных на поверхности клеточной мембраны, и TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, расположенных во внутриклеточных везикулах. После связывания белок–лиганд TLRs-рецепторы вовлекают адаптерные белки, которые активируют следующий уровень белков, включая протеинкиназы, что приводит к экспрессии или подавлению генов ответственных за воспалительные реакции и другие транскрипционные факторы, интерфероны α, β и провоспалительные цитокины [31]. Наиболее изученным на сегодняшний день в отношении ВКЭ и других флавивирусов является рецептор TLR3. Данный рецептор взаимодействует как с одно-, так и с двухцепочечными ДНК/РНК вирусами [30, 45, 58]. В работе Kong K.F. и соавт. описано, что нарушение регуляции TLR3 у пожилых людей, приводящее к повышению уровня цитокинов (IL-6, IFNα, TNFα), соответствует более высокой вирусной нагрузке в макрофагах и коррелирует с большей вероятностью инфицирования ВКЭ [36]. Barkhash A.V. с соавт. отмечает, что SNP rs3775291 аллель T гена TLR3, способствует предрасположенности населения России (жи-

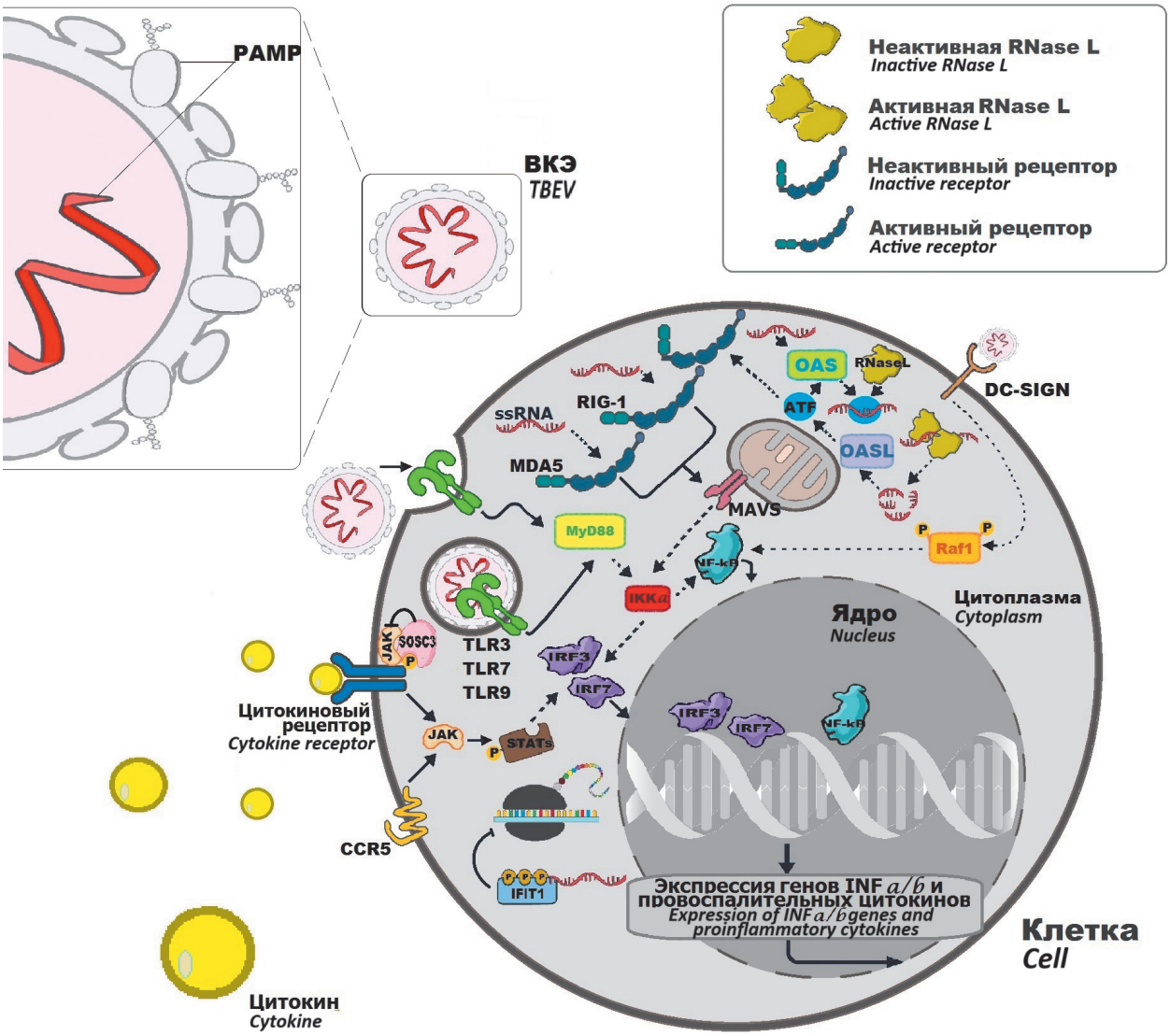

Рисунок. Некоторые клеточные процессы, участвующие в путях сигнальной иммунной трансдукции в ответ на инфицирование ВКЭ

Figure. Some of the cellular processes involved in immune signal transduction pathways in response to TBEV infection

тели г. Новосибирск) к КЭ [2]. В работах под руководством Lindquist L. на латвийской популяции была установлена обратная зависимость: аллель T SNP rs3775291, наоборот, ответственен за устойчивость к инфицированию ВКЭ [33]. Скорее всего это связано с генетической эволюцией вируса, так как на территории Европы распространен европейский подтип ВКЭ, для которого свойственна замена в 47 позиции белка E с серина на аланин, что может влиять на свойства вируса связываться с рецептором. В более поздней работе Lindquist L. с соавт. показал, что мутантный аллель T rs3775291 гена TLR3 был более распространен среди заболевших КЭ в тяжелой форме по сравнению с заболевшими с более легкими формами КЭ [44].

RLRs

Семейство RLRs рецепторов в отличие от TLRs детектируют вирусные РНК в цитоплазме клетки, обеспечивая защиту большинства тканей организма. Характеристику данного семейства можно произвести по рецептору RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I), так как само название семейство RLRs, получило от названия RIG-I-подобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene-I like receptors). Рецептор RIG-I, кодируемый геном DDX58, связывается с короткими участками (< 2000 п.н.) одно- или двухцепочечных РНК, несущих незащищенный 5'-трифосфат и другие аминокислотные мотивы, например участки, богатые полиуридином [51]. На сегодняшний день множество авторов отмечают участие RIG-I в иммунном ответе во время вирусной инвазии. В работе Selinger M. с соавт. выявлена экспрессия гена DDX58 в нейронах и астроцитах человека, вызванная ВКЭ [52]. В исследованиях, проведенных Alagarasu K. с соавт. показано, что количество носителей аллеля G гена DDX58 rs3205166 среди заболевших лихорадкой денге снижено по сравнению со здоровой группой, а также выявлена более высокая частота распространения генотипа TC DDX58 rs669260 среди пациентов с геморрагическим синдромом лихорадки денге, что может говорить о влиянии полиморфизмов в гене DDX58 на клинический исход инфекции вызываемой вирусом денге [11]. Fortova A. с соавт. определила SNPs в гене DDX58 rs3739674 и rs17217280 как факторы предрасположенности к КЭ для чешской популяции [24].

OAS

Локус 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы (OAS) кодирует три фермента OAS (OAS1–3), которым были посвящены одни из первых работ по выявлению генетических маркеров предрасположенности к КЭ. Фермент 2'-5'-олигоаденилатсинтаза (2–5OAS, 2'-5'-oligoadenylate synthetase) отвечает за противовирусный ответ клетки, служит эффектором РНКазы L. Разрушенные РНКазой L вирусные РНК с помощью UBL-домена белка 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза-подобного (OASL, oligoadenylate synthetase-like) активируют цитозольные рецепторы распознавания патогенов, такие как RIG-1 и MDA5 [21]. В работе Lim J.K. с соавт. установлено влияние фермента 2–5OAS на репликацию вируса Западного Нила в лимфоидной ткани человека [40]. Отмечено, что SNPs в генах OAS1 rs10774671, OAS2 rs1293762, OAS3 rs2285933 и rs12819767 приводят к сбою синтеза РНКазы L и, как следствие, к снижению защитных механизмов клетки [16, 40, 54].

IFIH1

Ген IFIH1 кодирует MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) — фермент, подобный RIG-I рецептору, который относится к классу РНК-хеликаз. Установлено что MDA5 отдельно или в сочетании с RIG-I распознает и ограничивает репликацию многих РНК-вирусов, включая вирусы с положительной одноцепочечной РНК (ssRNA) [55], вирусы с отрицательной ssRNA [13] и вирусы с двухцепочечной РНК (dsRNA) [41]. При связывании структурного белка ВКЭ — премембранного M (prM) с MDA5, а также с митохондриальным антивирусным сигнальным белком (MAVS, mitochondrial antiviral-signaling protein), происходит препятствование образованию комплекса MDA5–MAVS, что приводит к нарушению ядерной транслокации и димеризации, в результате чего происходит сбой в работе регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3, Interferon regulatory factor 3) и ингибирование противовирусной сигнализации с участием RLR-рецепторов [56]. На распознавание вирусной РНК влияет SNP в гене IFIH1 rs1990760. Gorman J.A. и соавт. изучили на функциональном уровне клетки влияние SNP rs1990760 миссенс-варианта IFIH1, который связан с множественными аутоиммунными заболеваниями [26]. Было показано, что аллель, обеспечивающий лучшую защиту от вирусной инфекции, также усиливает аутоиммунные реакции против собственной РНК [20].

IFIT

Также к цитозольным рецепторным белкам относятся интерферон-индуцированные РНК-связывающие белки (IFIT, Interferon Induced proteins with tetratricopeptide repeats), которые специфически связывают вирусную ssRNA. Не имеющие 2'-O-метилирования 5'-кэпа вирусные ssRNA вместо этого несут 5'-трифосфатную группу (PPP-RNA), обеспечивая мо-

лекулярную сигнатуру для различия хозяином собственных и чужеродных мРНК во время вирусной инфекции [9]. Fortova A. с соавт. изучили SNPs rs304478 и rs303212 в гене белка, индуцируемого интерфероном с тетратрикопептидными повторами 1 (IFIT1), rs7070001 и rs4934470 в гене белка, индуцируемого интерфероном с тетратрикопептидными повторами 2 (IFIT2) и показали, что с предрасположенностью к КЭ ассоциирован rs304478 в гене IFIT1 [24].

CD209

Кодируемый геном CD209 (cluster of differentiation 209) лектиновый рецептор DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin), являющийся наиболее вероятным рецептором взаимодействия вируса с клеткой на ранних сроках, также относящийся к PRRs и экспрессирующийся на поверхности дендритных клеток, является первой клеточной мишенью для проникновения вируса денге через эпидермис после укуса инфицированным комаром [47]. Также описаны полиморфизмы гена DC-SIGN, влияющие на структуру и функции рецептора [15]. У больных с тяжелым течением КЭ обнаружено увеличение частоты встречаемости AA-гомозиготы и A-аллели SNP гена CD209 rs2287886 [15].

CCR5

Хемокиновый рецептор CCR5 (C-C chemokine receptor type 5), сопряженный с G-белком (гетеротримерный ГТФ-связывающий белок), также экспрессируется в Т-клетках, макрофагах, дендритных клетках, эозинофилах и клетках микроглии. Играет роль в иммунных и воспалительных реакциях, одна из его функций — регуляция переноса лейкоцитов в инфицированный мозг. Наиболее изученный генетический вариант гена CCR5 — ген с делецией 32 п.н. (CCR5Δ32), который кодирует укороченный полипептид и влечет за собой полную потерю функциональной активности рецептора у гомозиготных индивидов. Установлена связь (без корреляции степени тяжести заболевания) наличия данной делеции с инфицированием организма ВКЭ [32].

JAK-STAT

Семейство из 11 белков включает янус-киназы (janus kinase) JAK1, JAK2, JAK3 и преобразователь TYK2 (tyrosine kinase 2), а также активаторы трансдукции и транскрипции (signal transducer and activator of transcription) STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6. Комплекс JAK-STAT участвует во множестве различных процессов клетки, таких как деление, иммунитет, гибель и образование опухолей, обеспечивает передачу сигнала от цитокиновых рецепторов и рецепторов, сопряженных с G-белком, к ядру и активацию транскрипции генов-мишеней, активирует сигнальный каскад белок интерферона-λ3 посредствам рецепторного комплекса, состоящего из белков IL-10RB (Interleukin-28 receptor) и IFNLR1 (Interleukin 28 receptor, alpha subunit) [53]. В ответ на изменение внешнего окружения клетки, киназы JAK фосфорилируют белки STAT, а также активируют передачу сигналов STAT посредством трансактивации прочих киназ JAK, связанных с сигнальными рецепторами. Отмечено влияние на данный комплекс неструктурного белка 5 (NS5, non-structural protein 5) ВКЭ, который в значительной степени блокирует фосфорилирование бека STAT1 и ингибирует передачу сигналов JAK-STAT [59]. Также известно, что ингибирование сигналов JAK-STAT происходит вследствие инактивации киназ белком SOCS3 (Suppressor of cytokine signaling 3).

SOCS3

Ген SOCS3 кодирует белок-супрессор передачи сигналов цитокинов SOCS3. Является одним из членов семейства белков, из которых в настоящее время известно восемь: цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок (CISH cytokine-inducible SH2 domain-containing protein) и SOCS 1–7 [12]. Индукция белков SOCS может подавлять иммунный ответ и способствовать как персистирующей инфекции, так и летальному исходу. В работах Бархаша А.В. с соавт. был установлен факт активации SOCS3 противовоспалительным IL-10 кодируемым геном *IL10*, а также в дальнейшем было показано, что генотип CA аллель A rs1800872 ассоциирован с предрасположенностью к КЭ [14].

NFKB1

Ген NFKB1 кодирует семейство белковых комплексов, являющихся ядерным фактором усиления активированных В-клеток (NF-κB, Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). NF-κB контролирует транскрипцию ДНК, а также отвечает за выработку цитокинов и выживание клеток. В недавних исследованиях у пациентов с КЭ концентрации NF-κB в спинномозговой жидкости (СМЖ) были выше, чем в контрольной группе, а уровень NF-κB в сыворотке и СМЖ детей с КЭ коррелировал с тяжестью заболевания [64]. На сегодняшний день нет данных о SNP, относящихся к генам этого семейства, определяющих восприимчивость к флавивирусным инфекциям в общем и к ВКЭ в частности.

Белки внеклеточного матрикса

Развитие вирусной инфекции во многом зависит от способности вирусов модулировать межклеточные контакты и компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ). Роль ВКМ в проявлении ортофлавивирусной инфекции недостаточно изучена, но известно, что ортофлавивирусы могут нарушать регуляцию протеома хозяина, особенно ВКМ, что подтверждается исследованиями, посвященными изучению релевантности пути протеогликанов ВКМ [10, 19]. Гены PATJ и CRTAP кодируют белки PATJ (InaD-like protein) и CRTAP (Cartilage associated protein), которые участвуют в поддержании целостности клеточных соединений, сборке коллагена и в межклеточной адгезии. Результаты исследований Afroz S. с соавт. однозначно показывают, что повышенная экспрессия генов CRTAP и PATJ ограничивает развитие лихорадки денге и роль этих генов в патогенезе данного заболевания является критической [10]. Также *in vitro* было установлено, что именно протеолиз белков ВКМ сериновой протеазой из слюны комаров усиливает прикрепление вируса денге к протеогликанам гепарансульфата, увеличивая инфекционность вируса [29]. Гепарансульфатсодержащие протеогликаны могут функционировать как рецепторы прикрепления ВКЭ. Кроме того, некоторые протеогликаны ВКМ (субъединица бета-интегрин, кодируемая ITGB3; субъединицы ламинина бета-1 и бета-2, кодируемые LAMB1 и LAMB2) могут физически взаимодействовать с целой частицей ВКЭ или ее белками [63]. Также установлено, что флавивирусный белок NS5 влияет на функциональную активность белков плотных соединений (TJP2, Tight Junction Protein 2) при инфицировании ВКЭ [43]. Белки семейства TJP необходимы для правильной сборки межклеточных контактов, их основные функции состоят в том, что они служат барьерами проницаемости, разделяя внутреннюю и внешнюю среду.

Влияние SNPs на работу ВКМ при инвазии ВКЭ на сегодняшний день изучает только группа Бархаша А.В.: ими было отмечено влияние таких генов как ABCB9, COL22A1, MMP9 [1, 17].

ABCB9

Мембранно-ассоциированный белок (ABCB9, ATP-binding cassette sub-family B member 9) кодируемый геном ABCB9, один из членов подсемейства белков АТФ-связывающих кассет B. Белки ABC (ATP-binding cassette) транспортируют различные молекулы через внеклеточные и внутриклеточные мембраны, то есть трансформируют химическую энергию гидролиза АТФ в механическую энергию переноса. В результате исследований была впервые продемонстрирована ассоциация SNPs гена ABCB9 с инфицированием ВКЭ у человека. Бархаш А.В. с соавт. предполагают, что аллель G SNP rs4148866 благоприятствует формированию сплайсосомы на 3'-концевом участке сайта сплайсинга интрона 6 и 5'-сайте сплайсинга впереди экзона 6 в про-мРНК ABCB9-транспортера [1]. Изменение субстратной специфичности белка ABCB9, обусловленное делецией, может ухудшить эффективность транслокации к лизосомам продуктов гидролиза, в том числе длинных пептидов с РНК-зависимой РНК-полимеразой. Это обстоятельство может стимулировать репликацию антисенс-РНК и генерализацию процесса инфекции, вызванной ВКЭ, то есть приводить к тяжелым формам болезни.

COL22A1

Ген COL22A1 кодирует коллаген типа XXII COL22A1 (Collagen, type XXII, alpha 1), относящийся к фибрилл-ассоциированным коллагенам. В настоящий момент этот белок мало изучен, однако считается, что он вносит вклад в стабилизацию мышечно-сухожильных соединений и укрепляет соединение поперечно-полосатой мышечной ткани во время мышечного сокращения [18, 35]. Бархаш А.В. с соавт. отмечают, что механизмы, посредством которых продукт гена COL22A1 может быть вовлечен в процессы патогенеза КЭ, не ясны и требуют дальнейшего изучения, но ими была установлена взаимосвязь SNP rs4909444 гена COL22A1 (аллель G) с предрасположенностью к тяжелым формам КЭ с поражением центральной нервной системы (ЦНС) в популяции русских [1].

MMP9

Ген MMP9 кодирует матриксную металлопротеиназу-9 (MMP9, Matrix metalloproteinase-9), которая являясь матриксином (класс ферментов, принадлежащих к семейству цинк-металлопротеиназ) участвует в деградации внеклеточного матрикса, посредствам локального протеолиза и миграции лейкоцитов [60]. Было отмечено, что несинонимичный SNP rs17576 в гене MMP9 (аллель G) был достоверно связан с тяжелым поражением ЦНС, вызванным ВКЭ [17].

Обсуждение

Противовирусный ответ организма состоит из цепи событий и имеет множество путей прямого и опосредованного воздействия. По мере накопления эпидемиологических и клинико-морфологических данных о течении КЭ у больных стало очевидным влияние индивидуальных эндоген-

ных факторов, связанных с работой иммунной системы макроорганизма. Исследование полиморфизмов генов врожденного и приобретенного иммунитета, кодирующих синтез мембранных и внутриклеточных адаптерных молекул, а также рецепторов, направленных на распознавание вирусного агента, является ключом к пониманию механизмов инвазии ВКЭ в клетку-мишень. Подобные исследования в настоящее время являются чрезвычайно перспективными и открывают горизонт новых возможностей в принятии решений в борьбе с вирусными инфекциями, в том числе КЭ. Однако на сегодняшний день показано, что большинство исследуемых полиморфизмов имеют относительно небольшой фенотипический эффект. Также не стоит забывать о том, что и фенотип каждого штамма — это частный случай. Так, исследование, проведенное среди когорты тайских пациентов с лихорадкой денге, показало, что влияние полиморфизма гена OAS3, по всей вероятности, зависит именно от подтипа вируса денге, так как аллель G rs2285933 обеспечивал защиту от геморрагического шока, если инфекция была вызвана вирусом денге 2 подтипа. Напротив, когда инфекция была вызвана она была вызвана вирусом денге 1 подтипа наличие полиморфизма rs2285933 (аллель G) повышало восприятие к инфекции вызванной вирусом денге [54]. Развитие технологий генотипирования, а именно появление возможности исследования ассоциаций по всему геному (GWAS, Genome-wide association studies), упрощает задачи идентификации SNP до тысячи одновременно на одном чипе, с порогом значимости порядка 10^{-8}. К сожалению, огромные усилия по сбору образцов и финансированию стоят на пути к достижению результатов с высокой статистической значимостью, но возможно объединенными исследованиями удастся преодолеть подобный барьер.

Заключение

Иммунологические исследования последних лет подтверждают положение о значительном влиянии врожденного иммунитета при поражении инфекционными заболеваниями. На сегодняшний день различными научными группами выявлены потенциальные SNPs в генах ответственных за сигнальную иммунную трансдукцию и оказывающих влияние на восприимчивость или устойчивость к вирусной инвазии. В совокупности результаты приведенных исследований подчеркивают ключевую роль врожденного иммунного распознавания и активации в сложном балансе между защитой хозяина, воспалением и аутоиммунитетом.

Список литературы/References

1. Бархаш А.В., Юрченко А.А., Юдин Н.С., Козлова И.В., Борищук И.А., Смольникова М.В., Зайцева О.И., Поздняков Л.Л., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Связь полиморфизма генов ABCB9 и COL22A1 с предрасположенностью человека к тяжелым формам клещевого энцефалита // Генетика. 2019. Т. 55, № 3. С. 337–347. [Barkhash A.V., Yurchenko A.A., Yudin N.S., Kozlova I.V., Borischuk I.A., Smolnikova M.V., Zaitseva O.I., Pozdnyakova L.L., Voevoda M.I., Romashchenko A.G. Association of ABCB9 and COL22A1 gene polymorphism with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Genetika = Russian Journal of Genetics, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 337–347. (In Russ.)*] *doi: 10.1134/S0016675819030032*
2. Бархаш А.В., Бабенко В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Полиморфизм генов CD209 и TLR3 в популяциях Северной Евразии // Генетика. 2016. Т. 52, № 6. С. 697–704. [Barkhash A.V., Babenko V.N., Voevoda M.I., Romaschenko A.G. Polymorphism of CD209 and TLR3 genes in populations of North Eurasia. *Genetika = Russian Journal of Genetics, 2016, vol. 52, no. 6, pp. 697–704. (In Russ.)*] *doi: 10.7868/S0016675816040020*
3. Герасимов С.Г., Погодина В.В., Колясникова Н.М., Карань Л.С., Маленко Г.В., Левина Л.С. Взаимодействие сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита при микст-инфекции в организме млекопитающих. Конкуренция подтипов при острой и инаппарантной инфекции // Вопросы вирусологии. 2011. Т. 56, № 3. С. 41–44. [Gerasimov S.G., Pogodina V.V., Kolyasnikova N.M., Karan' L.S., Malenko G.V., Levina L.S., Gerasimov S.G., Pogodina V.V., Kolyasnikova N.M., Karan L.S., Malenko G.V., Levina L.S. Interaction of the Siberian and Far Eastern subtypes of tick-borne encephalitis virus in mammals with mixed infection. Competition of the subtypes in acute and inapparent infection. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2011, vol. 56, no. 3, pp. 41–44. (In Russ.)*]
4. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита // Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. 271 с. [Zlobin V.I., Belikov S.I., Dzhioev Yu.P., Demina T.V., Kozlova I.V. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Irkutsk: RIO VSRC SB RAMS, 2003. 271 p. (In Russ.)*]
5. Погодина В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 3. С. 7–13. [Pogodina V.V. Monitoring of tick-borne encephalitis virus populations and the etiological structure of morbidity over a 60-year period. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2005, vol. 50, no. 3, pp. 7–13. (In Russ.)*]
6. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С., Трухина А.Г., Левина Л.С., Маленко Г.В., Дружинина Т.А., Лукашенко З.С., Дулькейт О.Ф., Платонов А.Е. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 4. С. 20–25. [Pogodina V.V., Bochkova N.G., Karan L.S., Trukhina A.G., Levina L.S., Malenko G.V., Druzhinina T.A., Lukashenko Z.S., Dulkeit O.F., Platonov A.E. The Siberian and Far-Eastern subtypes of tick-borne encephalitis virus registered in Russia's Asian regions: genetic and antigen characteristic of the strains. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2004, vol. 49, no. 4, pp. 20–25. (In Russ.)*]

7. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г., Маленко Г.В., Перминов Л.В., Попов М.А., Бочкова Н.Г. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. № 2. С. 33–37. [Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M., Travina N.S., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Karmysheva V.Ya., Gerasimov S.G., Malenko G.V., Perminov L.V., Popov M.A., Bochkova N.G. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2013, no. 2, pp. 33–37. (In Russ.)*]
8. Погодина В.В., Щербинина М.С., Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Слезкина Т.В., Санчес-Пиментель Ж.П., Ишмухаметов А.А. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 6. С. 90–97. [Pogodina V.V., Scherbinina M.S., Kolyasnikova N.M., Gerasimov S.G., Slezkina T.V., Sanchez-Pimentel J.P., Ishmuhametov A.A. Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis, 2019, vol. 18, no. 6, pp. 90–97. (In Russ.)*] *doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97*
9. Abbas Y.M., Pichlmair A., Górna M.W., Superti-Furga G., Nagar B. Structural basis for viral 5'-PPP-RNA recognition by human IFIT proteins. *Nature, 2013, vol. 494, no. 7435, pp. 60–64. doi: 10.1038/nature11783*
10. Afroz S., Giddaluru J., Abbas M.M., Khan N. Transcriptome meta-analysis reveals a dysregulation in extra cellular matrix and cell junction associated gene signatures during Dengue virus infection. *Sci. Rep., 2016, vol. 6: 33752. doi: 10.1038/srep33752*
11. Alagarasu K., Memane R.S., Shah P.S. Polymorphisms in the retinoic acid-1 like-receptor family of genes and their association with clinical outcome of dengue virus infection. *Arch. Virol., 2015, vol. 160, no. 6, pp. 1555–1560. doi: 10.1007/s00705-015-2417-z*
12. Babon J.J., Nicola N.A. The biology and mechanism of action of suppressor of cytokine signaling 3. *Growth Factors, 2012, vol. 30, no. 4, pp. 207–219. doi: 10.3109/08977194.2012.687375*
13. Baños-Lara M.R., Ghosh A., Guerrero-Plata A. Critical role of MDA5 in the interferon response induced by human metapneumovirus infection in dendritic cells and in vivo. *J. Virol., 2013, vol. 87, no. 2, pp. 1242–1251. doi: 10.1128/JVI.01213-12*
14. Barkhash A.V., Kochneva G.V., Chub E.V., Romaschenko A.G. Single nucleotide polymorphism rs1800872 in the promoter region of the IL10 gene is associated with predisposition to chronic hepatitis C in Russian population. *Microbes Infect., 2018, vol. 20, no. 3, pp. 212–216. doi: 10.1016/j.micinf.2017.11.012*
15. Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N., Brinton M.A., Voevoda M.I. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral Res., 2012, vol. 93, no. 1, pp. 64–68. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.017*
16. Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N., Myasnikova N.G., Pilipenko P.I., Romaschenko A.G., Voevoda M.I., Brinton M.A. Variability in the 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase Gene Cluster Is Associated with Human Predisposition to Tick-Borne Encephalitis Virus-Induced Disease. *J. Infect. Dis., 2010, vol. 202, no. 12, pp. 1813–1818. doi: 10.1086/657418*
17. Barkhash A.V., Yurchenko A.A., Yudin N.S., Ignatieva E.V., Kozlova I.V., Borishchuk I.A., Pozdnyakova L.L., Voevoda M.I., Romaschenko A.G. A matrix metalloproteinase 9 (MMP9) gene single nucleotide polymorphism is associated with predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced severe central nervous system disease. *Ticks Tick Borne Dis., 2018, vol. 9, no. 4, pp. 763–767. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.02.010*
18. Charvet B., Guiraud A., Malbouyres M., Zwolanek D., Guillon E., Bretaud S., Monnot C., Schulze J., Bader H.L., Allard B., Koch M., Ruggiero F. Knockdown of col22a1 gene in zebrafish induces a muscular dystrophy by disruption of the myotendinous junction. *Development, 2013, vol. 140, no. 22, pp. 4602–4613. doi: 10.1242/dev.096024*
19. Chen Y., Mehmood K., Chang Y.F., Tang Z., Li Y., Zhang H. The molecular mechanisms of glycosaminoglycan biosynthesis regulating chondrogenesis and endochondral ossification. *Life Sci., 2023, vol. 335: 122243. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122243*
20. Chistiakov D.A. Interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) and virus-induced autoimmunity: a review. *Viral Immunol., 2010, vol. 23, no. 1, pp. 3–15. doi: 10.1089/vim.2009.0071*
21. Choi U.Y., Kang J.-S., Hwang Y.S., Kim Y.-J. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Exp. Mol. Med., 2015, vol. 47, no. 3: e144. doi: 10.1038/emm.2014.110*
22. De Bruijn M., Van der Lely N., Marcelis J., Roks G. 'Tick-borne' encephalitis in an immunocompromised patient. *Ned. Tijdschr. Geneeskd., 2015, vol. 159: A8604.*
23. Erber W., Schmitt H.-J., Vuković Janković T. Chapter 12a: Epidemiology by country an overview. *The TBE book (second edition) / Eds. Dobler G., Erber W., Broker M., Schmitt H.-J. Singapore: Global Health Press, 2019, pp. 212–233.*
24. Fortova A., Barkhash A.V., Pychova M., Krbkova L., Palus M., Salat J., Ruzek D. Genetic polymorphisms in innate immunity genes influence predisposition to tick-borne encephalitis. *J. Neurovirol., 2023, vol. 29, no. 6, pp. 699–705. doi: 10.1007/s13365-023-01182-8*
25. Füzik T., Formanová P., Růžek D., Yoshii K., Niedrig M., Plevka P. Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody. *Nat. Commun., 2018, vol. 9, no. 1: 436. doi: 10.1038/s41467-018-02882-0*
26. Gorman J.A., Hundhausen C., Errett J.S., Stone A.E., Allenspach E.J., Ge Y., Arkatkar T., Clough C., Dai X., Khim S., Pestal K., Liggitt D., Cerosaletti K., Stetson D.B., James R.G., Oukka M., Concannon P., Gale M. Jr., Buckner J.H., Rawlings D.J. The A946T variant of the RNA sensor IFIH1 mediates an interferon program that limits viral infection but increases the risk for autoimmunity. *Nat. Immunol., 2017, vol. 18, no. 7, pp. 744–752. doi: 10.1038/ni.3766*
27. Heinz F.X., Mandl C.W. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. *APMIS, 1993, vol. 101, no. 10, pp. 735–745. doi: 10.1111/j.1699-0463.1993.tb00174.x*
28. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H., Grgic-Vitek M., Kriz B., Essl A., Kundi M. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg. Infect. Dis., 2013, vol. 19, no. 1, pp. 69–76. doi: 10.3201/eid1901.120458*
29. Herd C.S., Yu X., Cui Y., Franz A.W.E. Identification of the extracellular metallo-endopeptidases ADAM and ADAMTS in the yellow fever mosquito Aedes aegypti. *Insect Biochem. Mol. Biol., 2022, vol. 148: 103815. doi: 10.1016/j.ibmb.2022.103815*
30. Järver P., Dondalska A., Poux C., Sandberg A., Bergenstråhle J., Sköld A.E., Dereuddre-Bosquet N., Martinon F., Pålsson S., Zaghloul E., Brodin D., Sander B., Kim A., Lennox K.A., Behlke M.A., El Andaloussi S., Lehtiö J., Lundeberg J., Le Grand R.,

Spetz A.L. Single-Stranded Nucleic Acids Regulate TLR3/4/7 Activation through Interference with Clathrin-Mediated Endocytosis. *Sci. Rep., 2018, vol. 8: 15841. doi: 10.1038/s41598-018-33960-4*
31. Kemball C.C., Alirezaei M., Whitton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems. *Future Microbiol., 2010, vol. 5, no. 9, pp. 1329–1347. doi: 10.2217/fmb.10.101*
32. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tick-borne encephalitis. *J. Infect. Dis., 2008, vol. 197, no. 2, pp. 266–269. doi: 10.1086/524709*
33. Kindberg E., Vene S., Mickiene A., Lundkvist Å., Lindquist L., Svensson L. A functional Toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. *J. Infect. Dis., 2011, vol. 203, no. 4, pp. 523–528. doi: 10.1093/infdis/jiq082*
34. King A., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Amsterdam: Elsevier, 2012, pp. 1003–1020.
35. Koch M., Schulze J., Hansen U., Ashwodt T., Keene D.R., Brunken W.J., Burgeson R.E., Bruckner P., Bruckner-Tuderman L. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J. Biol. Chem., 2004, vol. 279, no. 21, pp. 22514–22521. doi: 10.1074/jbc.M400536200*
36. Kong K.F., Delroux K., Wang X., Qian F., Arjona A., Malawista S.E., Fikrig E., Montgomery R.R. Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus in the elderly. *J. Virol., 2008, vol. 82, no. 15, pp. 7613–7623. doi: 10.1128/JVI.00618-08*
37. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *Int. Rev. Immunol., 2011, vol. 30, no. 1, pp. 16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976*
38. Kunze U. The international scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW TBE): review of 17 years of activity and commitment. *Ticks Tick Borne Dis., 2016, vol. 7, no. 3, pp. 399–404. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.12.018*
39. Lenhard T., Ott D., Jakob N.J., Pham M., Bäumer P., Martinez-Torres F., Meyding-Lamadé U. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. *PLoS One, 2016, vol. 11, no. 4: e0154143. doi: 10.1371/journal.pone.0154143*
40. Lim J.K., Lim J.K., Lisco A., McDermott D.H., Huynh L., Ward J.M., Johnson B., Johnson H., Pape J., Foster G.A., Krysztof D., Follmann D., Stramer S.L., Margolis L.B., Murphy P.M. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog., 2009, vol. 5, no. 2: e1000321. doi: 10.1371/journal.ppat.1000321*
41. Loo Y.M., Fornek J., Crochet N., Bajwa G., Perwitasari O., Martinez-Sobrido L., Akira S., Gill M.A., García-Sastre A., Katze M.G., Gale M. Jr. Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity. *J. Virol., 2008, vol. 82, no. 1, pp. 335–345. doi: 10.1128/JVI.01080-07*
42. Mackenzie J.S., Gubler D.J., Petersen L.R. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat. Med., 2004, vol. 10, no. 12, pp. 98–109. doi: 10.1038/nm1144*
43. Melik W., Ellencrona K., Wigerius M., Hedström C., Elväng A., Johansson M. Two PDZ binding motifs within NS5 have roles in tick-borne encephalitis virus replication. *Virus Res., 2012, vol. 169, no. 1, pp. 54–62. doi: 10.1016/j.virusres.2012.07.001*
44. Mickienė A., Pakalnienė J., Nordgren J., Carlsson B., Hagbom M., Svensson L., Lindquist L. Polymorphisms in chemokine receptor 5 and Toll-like receptor 3 genes are risk factors for clinical tick-borne encephalitis in the Lithuanian population. *PLoS One, 2014, vol. 9, no. 9: e0106798. doi: 10.1371/journal.pone.0106798*
45. Mielcarska M.B., Bossowska-Nowicka M., Toka F.N. Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. *J. Neuroimmunol., 2018, vol. 316, no. 15, pp. 65–73. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.12.011*
46. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Grishechkina A.E., Isaeva E.I., Aldarov K.V., Klinov D.V., Vorovich M.F. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus. *Vaccine, 2014, vol. 32, no. 25, pp. 3101–3106. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.046*
47. Pabalan N., Chaisri S., Tabunhan S., Phumyen A., Jarjanazi H., Steiner T.S. Associations of DC-SIGN (CD209) promoter –336G/A polymorphism (rs4804803) with dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop., 2018, vol. 177, pp. 186–193. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.10.017*
48. Radzišauskienė D., Žagminas K., Ašoklienė L., Jasionis A., Mameniškienė R., Ambrozaitis A., Jančorienė L., Jatužis D., Petraitytė I., Mockienė E. Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: a retrospective study. *Eur. J. Neurol., 2018, vol. 25, no. 2, pp. 268–274. doi: 10.1111/ene.13486*
49. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol., 2008, vol. 89, no. 1, pp. 1–47. doi: 10.1099/vir.0.83391-0*
50. Ruzek D., Avšič Županc T., Borde J., Chrdle A., Eyer L., Karganova G., Kholodilov I., Knap N., Kozlovskaya L., Matveev A., Miller A.D., Osolodkin D.I., Överby A.K., Tikunova N., Tkachev S., Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res., 2019, vol. 164, pp. 23–51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014*
51. Saito T., Owen D.M., Jiang F., Marcotrigiano J., Gale M. Jr. Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature, 2008, vol. 454, no. 7203, pp. 523–527. doi: 10.1038/nature07106*
52. Selinger M., Věchtová P., Tykalová H., Ošlejšková P., Rumlová M., Štěrba J., Grubhoffer L. Integrative RNA profiling of TBEV-infected neurons and astrocytes reveals potential pathogenic effectors. *Comput. Struct. Biotechnol. J., 2022, vol. 20, pp. 2759–2777. doi: 10.1016/j.csbj.2022.05.052*
53. Schindler C., Levy D.E., Decker T. JAK-STAT Signaling: From Interferons to Cytokines. *J. Biol. Chem., 2007, vol. 282, no. 28, pp. 20059–20063. doi: 10.1074/jbc.R700016200*
54. Simon-Loriere E., Lin R.J., Kalayanarooj S.M., Chuansumrit A., Casademont I., Lin S.Y., Yu H.P., Lert-Itthiporn W., Chaiyaratana W., Tangthawornchaikul N., Tangnararatchakit K., Vasanawathana S., Chang B.L., Suriyaphol P., Yoksan S., Malasit P., Despres P., Paul R., Lin Y.L., Sakuntabhai A. High Anti-Dengue Virus Activity of the OAS Gene Family Is Associated

With Increased Severity of Dengue. *J. Infect. Dis., 2015, vol. 212, no. 12, pp. 2011–2020. doi: 10.1093/infdis/jiv321*
55. Slater L., Bartlett N.W., Haas J.J., Zhu J., Message S.D., Walton R.P., Sykes A., Dahdaleh S., Clarke D.L., Belvski M.G., Kon O.M., Fujita T., Jeffery P.K., Johnston S.L., Edwards M.R. Co-ordinated role of TLR3, RIG-I and MDA5 in the innate response to rhinovirus in bronchial epithelium. *PLoS Pathog., 2010, vol. 6, no. 11: e1001178. doi: 10.1371/journal.ppat.1001178*
56. Sui L., Zhao Y., Wang W., Chi H., Tian T., Wu P., Zhang J., Zhao Y., Wei Z.K., Hou Z., Zhou G., Wang G., Wang Z., Liu Q. Flavivirus prM interacts with MDA5 and MAVS to inhibit RLR antiviral signaling. *Cell Biosci., 2023, vol. 13, no. 1: 9. doi: 10.1186/s13578-023-00957-0*
57. Tang D., Kang R., Coyne C.B., Zeh H.J., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev., 2012, vol. 249, no. 1, pp. 158–175. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x*
58. Wang T., Town T., Alexopoulou L., Anderson J.F., Fikrig E., Flavell R.A. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat. Med., 2004, vol. 10, no. 12, pp. 1366–1373. doi: 10.1038/nm1140*
59. Werme K., Wigerius M., Johansson M. Tick-borne encephalitis virus NS5 associates with membrane protein scribble and impairs interferon-stimulated JAKSTAT signalling. *Cell Microbiol., 2008, vol. 10, no. 3, pp. 696–712. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01076.x*
60. Wilhelm S.M., Collier I.E., Marmer B.L., Eisen A.Z., Grant G.A., Goldberg G.I. SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 92-kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J. Biol. Chem., 1989, vol. 264, no. 29, pp. 17213–17221. doi: 10.1016/S0021-9258(18)71480-4*
61. Wolf H.M., Thon V., Litzman J., Eibl M.M. Detection of impaired IgG antibody formation facilitates the decision on early immunoglobulin replacement in hypogammaglobulinemic patients. *Front. Immunol., 2015, vol. 6: 32. doi: 10.3389/fimmu.2015.00032*
62. Xu J., Dai X., Shang G., Lu S., Yang J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg. Microbes Infect., 2018, vol. 7, no. 1: 74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6*
63. Zaitsev B.N., Benedetti F., Mikhaylov A.G., Korneev D.V., Sekatskii S.K., Karakouz T., Belav P.A., Netesova N.A., Protopopova E.V., Konovalova S.N., Dietler G., Loktev V. Force-induced globule-coil transition in laminin binding protein and its role for viral-cell membrane fusion. *J. Mol. Recognit., 2014, vol. 27, no. 12, pp. 727–738. doi: 10.1002/jmr.2345*
64. Zhang D., Zheng N., Liu X. The role and mechanism of NF-κB in viral encephalitis of children. *Exp. Ther. Med., 2017, vol. 13, no. 6, pp. 3489–3493. doi: 10.3892/etm.2017.4396*

Автор:
Белокрылова Ж.П., научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия.

Author:
Belokrylova J.P., Researcher, Laboratory of Tick-borne Encephalitis and Other Viral Encephalitides, M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.05.2025
Принята к печати 23.07.2025

Received 30.05.2025
Accepted 23.07.2025