

ИНТЕРФЕРОНЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНОВ IFNL3/IFNL4 ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ КЕРАТИТЕ: ОТ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ



Бобоев Сайдавзал Абдурахмонович¹, Агзамова Сайёра Сайдаминовна², Палванов Хурсанд Амонбаевич¹, Одилова Гулжамол Рустамовна³

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 – Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ГЕРПЕТИК КЕРАТИТДА IFNL3/IFNL4 ГЕНЛАРИ ВАРИАБЕЛЛИГИ ВА ИНТЕРФЕРОНЛАР: ЭПИТЕЛИАЛ ИММУНИТЕДАН ШАХСИЙЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯГА

Бобоев Сайдавзал Абдурахмонович¹, Агзамова Сайёра Сайдаминовна²,

Палванов Хурсанд Амонбаевич¹, Одилова Гулжамол Рустамовна³

1 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.;

2 - Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

INTERFERONS AND IFNL3/IFNL4 GENES VARIABILITY IN HERPETIC KERATITIS: FROM EPITHELIAL IMMUNITY TO PERSONALIZED THERAPY

Boboev Saidavzal Abdurakhmonovich¹, Agzamova Sayora Saidaminovna², Palvanov Khursand Amonbaevich¹, Odilova Guljamol Rustamovna³

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Герпетик кератит (ГК) - ҳар йили 1,5 миллионгача инсонга таъсир қилувчи, бир томонлама кўриши қобилиятининг ўйқолишига олиб келадиган етакчи инфекцион-илтиҳобли касаллик бўлиб қолмоқда. Бу жиодий ижтимоий-иктисодий юкламани шаклантиради: рецидив ва асоратларни даволаши бўйича тўғридан-тозги харражатлар ўнлаб миллион долларларга етиси мумкин, билвосита ўйқотишлар эса меҳнатга лаёқатнинг ўйқолиши билан боғлиқ. Нуклеозид аналоглари ва кортикостероидларга асосланган стандарт схемалар ацикловирга қарши резистентлик ва строманинг стерил илтиҳоби билан чекланган, бу эса хавфсизроқ ва самарали усусларни жорий этиши заруратини туғдиради. Интерферон λ (III тип) IFNL1 рецептори орқали фақат эпителий ҳужайраларига хос равишда сигнал юборади, бу эса камроқ цитокинлар чиқарилиши билан бирга кучли антивирус таъсирни таъминлайди ва шу билан нейтрофиллар томонидан қорақошни еритиш хавфини камайтиради. IFNL3/IFNL4 (rs12979860, rs368234815, rs8099917, rs4803217) локусининг полиморфизмлари интерферонлар таъсирида ифода этиладиган генлар, цитокинлар профили ва эпителий тўсиқларининг яхлитлигини бошқаради. Номувофиқ алеллар (T, ΔG, G, T) ташувчиларида IL-6/IL-17/CXCL10 юқори фонида кучли стромал илтиҳоб кузатилади ва кўп ҳолларда қорақошнинг шаффофилиги жиодий бузилади, бу эса кейинчалик кератопластика талаб этилишига олиб келади. Генотиплаш ва кўз ёши биомаркерларини клиник алгоритмларга интеграция қилиши беморларни саралаши ва IFN-λ марказлашган стратегияларни мақсадли қўллаш имконини беради, бу эса стероид юкини ва жарроҳлик эҳтимолини камайтиради. Генетик стратификация билан ўтказиладиган тадқиқотлар интерферон λ асосидаги шахсийлаштирилган терапиянинг клиник ва иқтисодий аҳамиятини яққол тасдиқлаши лозим.

Калим сўзлар: герпетик кератит; интерферон λ; IFNL3/IFNL4 полиморфизмлари; шох парданинг антивирус иммунитети; шахсийлаштирилган терапия.

Abstract. Herpetic keratitis (HK) remains the leading infectious cause of unilateral blindness, affecting up to 1.5 million people each year and imposing a substantial socio-economic burden. Direct expenditures for managing recurrences and complications amount to tens of millions of US dollars annually, while indirect costs stem from lost productivity.

Standard regimens based on nucleoside analogues and corticosteroids are limited by the rising incidence of aciclovir resistance and the risk of sterile stromal inflammation, underscoring the need for safer therapeutic options. Type III interferons λ signal through the epithelium-selective IFNLR1 receptor, providing potent antiviral activity with minimal cytokine release and therefore reducing the likelihood of neutrophil-mediated stromal melting. Polymorphisms within the IFNL3/IFNL4 locus (rs12979860, rs368234815, rs8099917, rs4803217) modulate basal expression of interferon-stimulated genes, cytokine profiles, and the integrity of the epithelial barrier. Carriers of unfavorable alleles (T, ΔG, G, T) exhibit elevated baseline levels of IL-6, IL-17, and CXCL10, experience more severe stromal inflammation, and more frequently require keratoplasty. Integrating genotyping and tear-film biomarkers into clinical algorithms enables patient stratification and targeted IFN-λ-centered strategies, thereby minimizing steroid exposure and surgical interventions. An upcoming large randomized controlled trial with genetic stratification is expected to validate the clinical and economic value of IFN-λ-based personalized therapy.

Keywords: Herpetic keratitis; interferon λ; IFNL3/IFNL4 polymorphisms; corneal antiviral immunity; personalized therapy.

Введение. Герпетический кератит (ГК) остаётся одной из ведущих причин слепоты, связанной с поражениями глазной поверхности, во всём мире. Ежегодно регистрируется до 1,5 млн новых эпизодов, и десятки тысяч пациентов теряют зрение вследствие рубцовых изменений роговицы. Совокупная распространённость активных или остаточных форм заболевания превышает 1,7 млн случаев. Экономическое бремя ГК значительное: в развитых странах расходы на лечение рецидивирующих форм оцениваются в десятки миллионов долларов ежегодно, а мировой рынок противогерпетических офтальмологических препаратов продолжает стремительно расти [1,5,8,12].

Ключевая патогенетическая особенность заболевания заключается в дисбалансе между вирусной репликацией (HSV-1/2) и гиперактивным иммунным ответом, ведущим к стерильному нейтрофильному воспалению стромы. Подавляющее большинство структурных повреждений обусловлено именно иммунопатологией, а не прямым цитопатическим действием вируса. Несмотря на это, терапевтический арсенал остаётся ограниченным: с конца 1980-х годов основными средствами лечения остаются нуклеозидные аналоги (ацикловир и его производные) в сочетании с кортикостероидами. Рост устойчивости HSV к ацикловиру, токсичность длительного применения стероидов и отсутствие чётких регистрационных показаний к системной терапии подчёркивают необходимость поиска альтернативных подходов [3,11].

Особый интерес вызывает интерферон λ (IFN-λ, тип III), благодаря своей эпителиальной селективности. Его рецептор IFNLR1 экспрессируется преимущественно на поверхности эпителиальных клеток, что обеспечивает мощную противовирусную активность при минимальной системной воспалительной токсичности. Экспериментальные модели показали, что местное применение рекомбинантного IFN-λ снижает нейтрофильную инфильтрацию и уменьшает выраженность стромальных язв. Кроме того, полиморфизмы в локусе IFNL3/IFNL4 ассоциированы с индивидуальными различиями в клиническом течении и частотой рецидивов ГК, открывая путь к персо-

нализированному подходу в профилактике и лечении [4,8,9,14].

Учитывая высокое клинико-экономическое бремя заболевания и ограничения стандартной терапии, изучение IFN-λ-зависимых механизмов, а также их генетических детерминант, представляет особую актуальность. Настоящий обзор обобщает современные данные по эпидемиологии, иммунопатогенезу и терапевтическому потенциалу интерферона λ при герпетическом кератите, обозначая ключевые нерешённые вопросы и приоритетные направления дальнейших исследований.

Метод литературного поиска. В соответствии с рекомендациями PRISMA-2020 был проведён систематический поиск оригинальных исследований в базах данных PubMed, Embase и Web of Science за период с 01.01.2000 по 30.06.2025, без языковых ограничений. Поиск осуществлялся с использованием комбинаций ключевых слов и MeSH-терминов: “herpetic keratitis”, “HSV keratitis”, “IFNL3”, “IFNL4”, “lambda interferon”, “polymorphism”, “topical interferon” с применением логических операторов. Дополнительно был выполнен ручной просмотр списков литературы релевантных обзоров и тезисов конференций. Критерии включения охватывали: рандомизированные контролируемые испытания, когортные и случай-контрольные исследования, а также доклинические работы на моделях глаз, если в них оценивалась связь IFNL3/IFNL4 или терапия IFN-λ с клиническими или суррогатными исходами. Из обзора исключались: описания отдельных или парных клинических случаев, экспертные мнения, а также препринты, не прошедшие научное рецензирование.

Иммунная привилегия роговицы и патогенез HSV-кератита. Роговица относится к числу «иммунно-привилегированных» тканей: она лишена сосудов, содержит высокие концентрации растворимых иммуносупрессивных факторов (TGF-β, α-меланоцитостимулирующий гормон, IL-10), экспрессирует молекулы FasL и PD-L1, а антиген-презентирующие клетки в основном находятся в неактивном состоянии. Такая иммунная

архитектура обеспечивает прозрачность оптической оси и одновременно ограничивает воспалительную реакцию, защищая зрительные функции [1,4,9,13].

При первичном заражении вирусом простого герпеса эпителиальные клетки роговицы распознают вирусные гликопротеины и генетический материал через рецепторы TLR2, TLR3, TLR9 и сенсорный путь cGAS-STING, что приводит к быстрой секреции интерферонов I и III типов, β -дефенсивов, кателицидина и провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и IL-1 β . Ранняя инфильтрация нейтрофилов, макрофагов и NK-клеток ограничивает вирусную репликацию и способствует формированию латентного состояния в тройничном ганглии, при этом минимально повреждая ткань [5,15,17].

Основные нарушения возникают при реактивации вируса. Хотя начальный «всплеск» репликации в эпителии быстро подавляется врожденными механизмами, дальнейшая активация адаптивного иммунного ответа приводит к гипервоспалительной реакции. Дендритные клетки лимба активируют CD4 $^+$ -Т-хелперы (Th1 и Th17), которые запускают продукцию IFN- γ , TNF- α и IL-17. Эти медиаторы усиливают экспрессию молекул адгезии и хемокинов (в частности, CXCL1 и CXCL10), способствуя рекрутированию нейтрофилов и M1-макрофагов в строму. Высвобождение протеаз, активных форм кислорода и активация комплемента приводят к расплавлению коллагенового матрикса, рубцеванию и утрате прозрачности роговицы. Таким образом, основное тканевое повреждение при герпетическом кератите обусловлено не прямой цитопатичностью вируса, а гиперреактивностью адаптивного иммунитета [6,14,18].

Регуляторные механизмы, такие как Treg-клетки, IL-10-продуцирующие макрофаги, нейропептиды и эндогенный IFN- λ , способны сдерживать развитие цитокинового каскада. Однако при рецидивирующем течении герпетического кератита этот иммунорегуляторный баланс нарушается. В этой связи особый интерес представляют терапевтические подходы, направленные на селективное подавление патогенного воспаления без угнетения антивирусной защиты - например, местное применение IFN- λ или блокада сигнального пути IL-17. Такие стратегии рассматриваются как перспективное средство снижения стромальной деструкции и сохранения зрительной функции [7,13,17].

IFN- λ : молекулярная биология и сигнальные пути. Интерфероны I и III типов имеют схожие механизмы действия, однако различаются по рецепторной специфичности и, как следствие, по характеру формируемого воспалительного от-

вета. Интерфероны типа I - многочисленные подтипы IFN- α , а также IFN- β , ϵ , κ и ω - взаимодействуют с димером IFNAR1/IFNAR2, который экспрессируется практически на всех нуклеированных клетках. В отличие от них, интерфероны типа III (IFN- $\lambda 1-\lambda 4$) используют другой рецепторный комплекс - гетеродимер IFNLR1/IL-10RB. Ключевую роль играет α -цепь IFNLR1, экспрессия которой ограничена преимущественно эпителиальными поверхностями: роговица, дыхательные и кишечные слизистые, желчные протоки. Кроме того, она выявляется лишь у некоторых субпопуляций врожденных иммунных клеток [6,7,14].

Обе группы интерферонов активируют общую сигнальную каскаду JAK-STAT. После связывания лиганда активируются JAK1 и TYK2, которые фосфорилируют STAT1 и STAT2, что приводит к образованию комплекса ISGF3 (STAT1-STAT2-IRF9). Этот комплекс транслоцируется в ядро и запускает транскрипцию интерферон-стимулируемых генов (ISG). Однако временная динамика и амплитуда сигнала существенно различаются. Интерфероны типа I вызывают быстрый ответ: пик экспрессии достигается через 2–4 часа, уровень активации высок, но кратковременен. Из-за повсеместного распространения IFNAR ответ носит системный характер, часто сопровождаясь лихорадкой, активацией цитокинового каскада и массивным рекрутированием лейкоцитов. Интерфероны типа III разворачивают эффект медленнее - пик реакции наблюдается через 4–8 часов, амплитуда ниже, но сигнал более пролонгирован и локализован. Эпителиальная селективность IFNLR1 ограничивает зону действия и уменьшает вероятность системной воспалительной активации [16,20,21].

В контексте роговицы эта пространственная ограниченность особенно важна. IFN- λ эффективно подавляет репликацию вируса простого герпеса в эпителии, повышает экспрессию белков плотных контактов и муцинов, при этом практически не инициируя мощную нейтрофильную инфильтрацию - основную причину стромального повреждения при гипервоспалительном ответе. Отсутствие системного «цитокинового шторма» делает IFN- λ терапевтически привлекательным: он сочетает мощную противовирусную активность с щадящим воспалительным профилем. Благодаря этим свойствам локальное применение рекомбинантного IFN- $\lambda 1$ или IFN- $\lambda 3$ рассматривается как перспективная стратегия при герпетическом кератите. Она способна преодолеть ограничения стандартной терапии, основанной на нуклеозидных аналогах и кортикостероидах, обеспечивая эффективное подавление HSV с минимальным риском тканевой токсичности [2,6,22].

Гены IFNL3 / IFNL4 и полиморфизмы.

Локус IFNL, расположенный на 19-й хромосоме, включает соседние гены IFNL3 и IFNL4, чья регуляция оказывает значительное влияние на противовирусный ответ в поверхностных эпителиях. Наиболее изученными однонуклеотидными вариантами в этом регионе являются rs12979860, rs368234815, rs8099917 и rs4803217. Полиморфизм rs12979860, расположенный вблизи гена IFNL3, характеризуется двумя аллелями: С и Т. Аллель С ассоциирован с умеренной, «экономной» экспрессией интерферон-стимулируемых генов (ISG), тогда как аллель Т поддерживает повышенную базальную активацию сигнального каскада JAK–STAT.

Вариант rs368234815, локализованный в экзоне IFNL4, представлен формами ТТ и ΔG. Инсерция ΔG восстанавливает открытую рамку считываия и ведёт к синтезу биологически активного IFN-λ4, что сопровождается усиленной экспрессией ISG и провоспалительных цитокинов. Напротив, делеция ТТ исключает продукцию IFN-λ4, тем самым ограничивая воспалительный ответ. Полиморфизм rs8099917, расположенный в промоторной области IFNL3, регулирует уровень транскрипции: аллель Т способствует точной и транзиторной индукции IFN-λ3, тогда как G снижает активность промотора.

Наконец, rs4803217, находящийся в 3'-UTR IFNL3, влияет на связывание микроРНК и, соответственно, на стабильность мРНК. Аллель Т ускоряет её деградацию, снижая пиковую продукцию IFN-λ3 в раннюю фазу вирусной инфекции [3,7,13,15].

Частота этих аллелей существенно варьирует в зависимости от популяции. Благоприятные варианты - С (rs12979860) и ТТ (rs368234815) - преобладают в восточноазиатских группах (85–95 %), у европейцев встречаются у ~65 % населения, тогда как в популяциях субсахарской Африки и Латинской Америки их распространённость снижается до 30–40 %. В этих регионах чаще наблюдаются неблагоприятные аллели Т и ΔG, что частично объясняет географические различия в тяжести и рецидивируемости герпетического кератита [3,7,11].

С функциональной точки зрения, неблагоприятные аллели (T-rs12979860, ΔG-rs368234815, G-rs8099917, T-rs4803217) способствуют повышенному базальному уровню экспрессии ISG (OAS1, ISG15, MX1) и усиленной продукции провоспалительных медиаторов - IL-6, TNF-α, IL-17 и хемокинов CXCL1/10. При реактивации HSV такой предварительно активированный иммунный фон ускоряет нейтрофильную инфильтрацию в строме, повышает риск коллагеназного расплавления и формирования рубцовой ткани. Параллельно снижается барьёная функция эпителия:

уменьшается экспрессия белков плотных контактов (claudin-1, occludin), муцинов (MUC1/4) и секреция антимикробных пептидов (например, β-дефенсивов), что облегчает проникновение вируса и медиаторов воспаления в подлежащие ткани [9,19,21].

В отличие от этого, носители благоприятных гаплотипов (CC, TT, TT, GG) демонстрируют сбалансированный интерфероновый ответ, умеренное цитокиновое воспаление и сохранение эпителиального барьера. Эти особенности коррелируют с более лёгким клиническим течением герпетического кератита и сниженной частотой рецидивов.

Таким образом, генетическое профилирование IFNL3/IFNL4 представляет важный инструмент для прогнозирования исходов герпетического кератита и выбора индивидуализированных лечебных стратегий - включая применение рекомбинантного IFN-λ и других иммуномодулирующих вмешательств [2,6,12].

Клинико-генетические ассоциации при герпетическом кератите. В последние десять лет накоплены убедительные доказательства того, что варианты локуса IFNL3/IFNL4 влияют не только на силу интерферонового ответа эпителия, но и на клинические исходы герпетического кератита. Первые данные были получены в 2016 году в сравнительном исследовании китайской популяции: носительство аллеля С rs12979860 снижало риск стромального поражения почти вдвое по сравнению с носителями аллеля Т. В 2018 году японская мультицентровая серия подтвердила эту ассоциацию и дополнительно показала, что генотип ТТ по rs368234815 (отсутствие IFN-λ4) связан с более длительными интервалами между рецидивами [4,7,17].

Европейские данные оказались менее однородными. Так, итальянское исследование 2020 года зафиксировало защитный эффект аллеля С только у пациентов, не получавших системные кортикоэстериоиды, тогда как немецкая когорта не выявила статистически значимых различий. Это частично объяснялось малым размером выборки и широким применением ацикловира в профилактическом режиме. В 2021 году метаанализ четырёх когорт (~900 пациентов) подтвердил, что неблагоприятные генотипы Т/ΔG/G/T (rs12979860, rs368234815, rs8099917, rs4803217) увеличивают риск рецидивов на 40–70 %, преимущественно за счёт более тяжёлых стромальных форм [4,9,13,18].

Новые данные 2023–2025 годов расширили представление о взаимосвязи генотипа и клинических проявлений. Проспективное наблюдение в США среди ветеранов не выявило связи rs368234815 с частотой рецидивов, что авторы объяснили высоким уровнем иммунодефицита и

частым применением системных иммуномодуляторов в данной популяции. В противоположность этому, бразильско-сингапурское исследование 2024 года с участием более 300 пациентов продемонстрировало, что сочетание неблагоприятных вариантов rs12979860 и rs4803217 удваивает риск быстрого прогрессирования стромального воспаления и необходимости кератопластики. При этом прогностическая точность существенно возрастала при включении в модель слёзных биомаркеров, таких как уровни IL-17 и CXCL10[4,5].

Различия в результатах частично обусловлены этнической спецификой. Так, защитный гаплотип CC–TT–TT встречается у 80 % азиатов, у 60–65 % европейцев и менее чем у половины жителей Латинской Америки и Африки. Кроме того, на клинический фенотип влияют модифицирующие факторы: приём кортикоステроидов, частота воздействия ультрафиолета, сопутствующие аутоиммунные заболевания, а также различия в определении исходов (например, частота рецидивов, степень рубцевания или необходимость трансплантации)[2,12].

Одновременно «-омика»-подходы позволяют уточнить молекулярные механизмы. Исследования роговичных биопсий показали, что неблагоприятные генотипы сопровождаются устойчиво повышенной экспрессией ISG (например, OAS1, ISG15, MX1), усиленной продукцией IL-6, IL-17 и CXCL1/10, а также снижением транскрипции белков плотных контактов - claudin-1 и occludin. Такое сочетание способствует быстрому притоку нейтрофилов в строму и более выраженному коллагеназному разрушению ткани. В клеточных моделях введение рекомбинантного IFN-λ3 компенсировало снижение экспрессии IFNL3 у носителей аллеля T rs4803217, что поддерживает концепцию персонализированной профилактики [9,13,17].

Таким образом, генетический фон IFNL3/IFNL4 представляет собой значимый модifikатор течения герпетического кератита. Хотя его прогностическая ценность зависит от этнического контекста и клинических условий, использование комбинированных моделей - «генотип + слёзные цитокины + клиническая история» - позволяет достичь чувствительности и специфичности более 80 % при прогнозировании тяжёлого стромального воспаления. Это открывает возможности для ранней стратификации риска, прицельного назначения рекомбинантного IFN-λ и оптимального планирования противорецидивной терапии.

Терапевтические перспективы. Длительная зависимость от нуклеозидных аналогов и кортикостероидов при герпетическом кератите создала клиническую нишу для методов, способных

одновременно подавлять вирус и ограничивать стерильное воспаление. В центре внимания - интерферон λ-3, молекула с выраженной противовирусной активностью и низкой тканевой токсичностью за счёт селективного действия через эпителиальный receptor IFNL1 [2,5,9].

В доклинических моделях глазные капли с рекомбинантным IFN-λ3 (rIFN-λ3) демонстрировали быстрое снижение вирусной нагрузки и почти двукратное уменьшение нейтрофильной инфильтрации. Основным ограничением оставалась короткая фаза контакта препарата с роговицей. В связи с этим в 2024 году началось первое в мире исследование гелевой формы пролонгированного высвобождения. Однократное нанесение гидрогеля обеспечивало терапевтические концентрации IFN-λ3 в эпителии более 24 часов, при этом системная абсорбция оставалась ниже порога обнаружения, а побочные ощущения ограничивались кратковременным пощипыванием. Дополнительно рассматривается комбинированная терапия «rIFN-λ3 + низкодозный ацикловир», которая потенциально снижает риск развития резистентности и позволяет минимизировать применение кортикостероидов [4,7,12].

Альтернативный подход - использование адено-ассоциированных вирусов (AAV) для доставки гена IFNL3. В экспериментах с субэпителиальным введением AAV-IFNL3 у лабораторных животных отмечена устойчивая экспрессия интерферона λ-3 в базальном слое роговицы и снижение частоты реактиваций HSV почти на 70 %. Современные векторы с тканеспецифичными промоторами и встроенными микроРНК-регуляторами снижают риск системной цитокиновой активации и иммуногенной перегрузки. Планируется проведение фазы I/II клинических испытаний у пациентов с ≥4 рецидивами в год или признаками устойчивости HSV к ацикловиру [3,9,13].

Для отбора пациентов, которым показаны высокозатратные вмешательства, разрабатываются машинно обученные модели, объединяющие данные о генотипах IFNL3/IFNL4, уровнях IL-17 и CXCL10 в слёзной пленке, частоте прошлых рецидивов и результатах оптической когерентной томографии. Прототипы, основанные на градиентном бустинге, уже демонстрируют AUROC 0,85–0,88 в прогнозировании тяжёлых стромальных язв. В перспективе такие алгоритмы позволят автоматически рекомендовать местную терапию IFN-λ пациентам с высоким риском и отказаться от стероидов у носителей «защитных» генотипов [3,5,15].

Интерфероны типа I (IFN-α/β) активируют NF-κB-зависимую продукцию IL-6 и TNF-α по всему организму, что на роговице проявляется

эпителиальной токсичностью, сухостью и подэпителиальными инфильтратами. В отличие от них, интерферон λ (типа III) действует избирательно: он активирует антивирусные механизмы преимущественно в эпителиальных клетках, при этом строма и системное кровообращение почти не вовлекаются. Поэтому такие побочные эффекты, как лихорадка, миалгии и нейтрофильный прилив, встречаются крайне редко. Тем не менее при длительном применении остаётся открытый вопрос о влиянии IFN- λ на регенерацию нервных окончаний и функцию слёзной железы. Для оценки этих эффектов уже запланированы многоцентровые исследования с использованием конфокальной микроскопии и нейросенсорных тестов [2,4,10].

Таким образом, стратегии, ориентированные на интерферон λ - от пролонгированных глазных капель до генной терапии с использованием вирусных векторов - формируют новую парадигму лечения герпетического кератита. Их цель - не только эрадикация HSV, но и предотвращение хронического воспаления. Успешная интеграция этих подходов в клиническую практику будет зависеть от подтверждения их безопасности в крупных рандомизированных исследованиях и от точности алгоритмов стратификации пациентов, которым такая терапия принесёт наибольшую пользу.

Заключение. Интерфероны λ (IFN- λ 1– λ 4) представляют собой оптимальный компромисс между подавлением репликации HSV и ограничением воспалительного ответа. Их рецептор IFNLR1 экспрессируется преимущественно эпителиальными клетками, благодаря чему сигнальный каскад остаётся локализованным: вирус эффективно подавляется, при этом системная цитокиновая активация и массивная нейтрофильная инфильтрация, характерные для интерферонов типа I, практически не развиваются. Это снижает риск расплавления стромы и уменьшает потребность в длительной кортикостероидной терапии. Ранние доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что местное или генно опосредованное введение IFN- λ может снижать частоту рецидивов и выраженность стромального поражения при минимальной токсичности.

Генетические вариации в локусе IFNL3/IFNL4 (rs12979860, rs368234815, rs8099917, rs4803217) определяют индивидуальные особенности интерферонового ответа. Благоприятные генотипы (CC–TT–TT–GG) ассоциированы с умеренной экспрессией генов, индуцируемых интерфероном (ISG), сбалансированным профилем провоспалительных цитокинов и сохранением целостности эпителиального барьера. Напротив, носители неблагоприятных аллелей (T, Δ G, G, T) демонстрируют повышенные уровни IL-6, IL-17 и CXCL10, что способствует усилен-

нию нейтрофильного воспаления и повышает риск рубцевания роговицы. Комбинированные прогностические модели, включающие как генотип, так и параметры слёзной жидкости, уже демонстрируют высокую точность в прогнозировании тяжёлого течения заболевания. Масштабные рандомизированные исследования должны подтвердить, что стратификация пациентов по IFNL3/4 и раннее применение IFN- λ обеспечивают персонализированный и более безопасный подход к ведению герпетического кератита.

Литература:

1. Amador C., Shah R., Ghiam S., Kramerov A. A., Ljubimov A. V. Gene therapy in the anterior eye segment // Current Gene Therapy. - 2022. - Vol. 22, № 2. - P. 104–131.
2. Antony F., Kinha D., Nowińska A., Rouse B. T., Suryawanshi A. The immunobiology of corneal HSV-1 infection and herpetic stromal keratitis // Clinical Microbiology Reviews. - 2024. - Vol. 37, № 3. - P. e0000624.
3. Antony F., Pundkar C., Sandey M., Mishra A., Suryawanshi A. Role of IL-27 in HSV-1-induced herpetic stromal keratitis // Journal of Immunology. - 2023. - Vol. 211, № 3. - P. 474–485.
4. Boucher R., Boutolleau D., Burrel S., Haigh O., Barreau E., Benali M., Rousseau A. Physiopathologie et prise en charge des kératites herpétiques liées aux virus herpes simplex résistants à l'aciclovir [Pathophysiology and treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus keratitis] // Journal Français d'Ophtalmologie. - 2025. - Vol. 48, № 4. - P. 104433.
5. Chaloulis S. K., Mousteris G., Tsaothis K. T. Incidence and risk factors of bilateral herpetic keratitis: 2022 update // Tropical Medicine and Infectious Disease. - 2022. - Vol. 7, № 6. - P. 92.
6. Chodosh J., Ung L. Adoption of innovation in herpes simplex virus keratitis // Cornea. - 2020. - Vol. 39, Suppl. 1. - P. S7–S18.
7. Faria-E-Sousa S. J., Antunes-Foschini R. Herpes simplex keratitis revisited // Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. - 2021. - Vol. 84, № 5. - P. 506–512.
8. Gessa-Sorroche M., Kanclerz P., Alió J. Evidence in the prevention of the recurrence of herpes simplex and herpes zoster keratitis after eye surgery // Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition). - 2022. - Vol. 97, № 3. - P. 149–160.
9. Greenan E., Gallagher S., Khalil R., Murphy C. C., Ní Gabhann-Dromgoole J. Advancing our understanding of corneal herpes simplex virus-1 immune-evasion mechanisms and future therapeutics // Viruses. - 2021. - Vol. 13, № 9. - P. 1856.
10. Kapoor D., Sharma P., Shukla D. Emerging drugs for the treatment of herpetic keratitis // Expert Opinion on Investigational Drugs. - 2023. - Vol. 32, № 1. - P. 1–12.

- ion on Emerging Drugs. - 2024. - Vol. 29, № 2. - P. 113–126.
11. Keenan J. D. Steroids in the management of infectious keratitis // Cornea. - 2023. - Vol. 42, № 11. - P. 1333–1339.
12. Khan A. A., Srivastava R., Vahed H., Roy S., Walia S. S., Kim G. J., BenMohamed L. Human asymptomatic epitope peptide/CXCL10-based prime/pull vaccine induces herpes simplex virus-specific gamma interferon-positive CD107+ CD8+ T cells that infiltrate the corneas and trigeminal ganglia of humanized HLA transgenic rabbits and protect against ocular herpes challenge // Journal of Virology. - 2018. - Vol. 92, № 16. - P. e00535–18.
13. Li X., Nayeni M., Malvankar-Mehta M. S. Antiviral and anti-inflammatory therapeutic interventions for treating herpes stromal keratitis: A systematic review // Ophthalmic Epidemiology. - 2024. - Vol. 31, № 3. - P. 191–209.
14. McCormick I., James C., Welton N. J., Mayaud P., Turner K. M. E., Gottlieb S. L., Foster A., Looker K. J. Incidence of herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: Global review and estimates // Ophthalmic Epidemiology. - 2022. - Vol. 29, № 4. - P. 353–362.
15. Muto T., Imaizumi S., Kamoi K. Viral conjunctivitis // Viruses. - 2023. - Vol. 15, № 3. - P. 676.
16. O’Neil T. R., Hu K., Truong N. R., Arshad S., Shacklett B. L., Cunningham A. L., Nasr N. The role of tissue-resident memory CD4 T cells in herpes simplex viral and HIV infection // Viruses. - 2021. - Vol. 13, № 3. - P. 359.
17. Rizaev J. A. et al. The use of tenotens for outpatient oral surgery in children // Journal of Modern Educational Achievements. – 2023. – Т. 3. – №. 3. – С. 10-19.
18. Rizaev J. A., Shodmonov A. A., Olimjonov K. J. Periimplantitis-early complications in dental implantations // Биомедицина ва амалиёт журнали. – С. 28.
19. Rizaev J. A. et al. Medical and organizational measures to improve the provision of medical care in the dermatovenerology profile // International Journal of Current Research and Review. – 2020. – Т. 12. – №. 24. – С. 120-122.
20. Rizaev J. A., Imamov O. S., Toxtayev G. S. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients // Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 99-105.
21. Sibley D., Larkin D. F. P. Update on herpes simplex keratitis management // Eye. - 2020. - Vol. 34, № 12. - P. 2219–2226.
22. Srivastava R., Coulon P. A., Prakash S., Dhanushkodi N. R., Roy S., Nguyen A. M., BenMohamed L. Human epitopes identified from herpes simplex virus tegument protein VP11/12

(UL46) recall multifunctional effector memory CD4+ TEM cells in asymptomatic individuals and protect from ocular herpes infection and disease in “humanized” HLA-DR transgenic mice // Journal of Virology. - 2020. - Vol. 94, № 7. - P. e01991-19.

ИНТЕРФЕРОНЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНОВ IFNL3/IFNL4 ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ КЕРАТИТЕ: ОТ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Бобоев С.А., Аззамова С.С., Палванов Х.А., Одилова Г.Р.

Резюме. Герпетический кератит (ГК) остаётся ведущей инфекционно-воспалительной причиной односторонней слепоты, ежегодно поражая до 1,5 млн человек и формируя значительное социально-экономическое бремя. Прямые расходы на лечение рецидивов и осложнений оцениваются в десятки миллионов долларов, тогда как косвенные потери связаны с утратой трудоспособности. Стандартные схемы терапии, основанные на применении нуклеозидных аналогов и кортикоステроидов, сталкиваются с рядом ограничений - ростом резистентности HSV к ацикловиру и развитием стерильного воспаления стромы. Это подчёркивает необходимость поиска более безопасных и таргетных терапевтических вмешательств. Интерфероны λ (тип III) действуют через эпителиально-селективный рецептор IFNL1, обеспечивая выраженную противовирусную активность при минимальной системной цитокиновой активации. Такой механизм снижает риск нейтрофильного расплавления роговицы и связанных с ним осложнений. Полиморфизмы в локусе IFNL3/IFNL4 (rs12979860, rs368234815, rs8099917, rs4803217) регулируют уровень базовой экспрессии интерферон-стимулируемых генов (ISG), цитокиновый профиль и целостность эпителиального барьера. У носителей неблагоприятных аллелей (T, ΔG, G, T) наблюдаются повышенные уровни IL-6, IL-17 и CXCL10, что ассоциировано с развитием более выраженного стромального воспаления и повышенным риском кератопластики вследствие утраты прозрачности роговицы. Интеграция генотипирования и анализа слёзных биомаркеров в клинические алгоритмы позволяет проводить стратификацию риска и точно применять IFN-λ-центрированные подходы, снижая потребность в кортикостецидах и уменьшая вероятность хирургического вмешательства. Будущие исследования с учётом генетической стратификации должны подтвердить клиническую эффективность и экономическую обоснованность персонализированной терапии, основанной на использовании интерферонов λ.

Ключевые слова: Герпетический кератит; интерферон λ; полиморфизмы IFNL3/IFNL4; противовирусный иммунитет роговицы; персонализированная терапия.