



РОЛЬ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) В РАЗВИТИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ

А.Е. Тараскина, Е.В. Фролова, О.В. Шадривова, О.В. Секретарева, Н.В. Васильева
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

The role of immune homeostasis in patients with new coronavirus infection (COVID-19) in the development of invasive pulmonary aspergillosis

A.E. Taraskina, E.V. Frolova, O.V. Shadrivova, O.V. Sekretareva, N.V. Vasilyeva
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В последнее время все больше внимания уделяется роли индоламин-2,3-диоксигеназы и арилуглеводородного рецептора в поддержании баланса между иммунной реактивностью и толерантностью при различных инфекционных заболеваниях. Известно, что отличительной чертой COVID-19 является активация иммунновоспалительных путей, которые индуцируют индоламин-2,3-диоксигеназу – ключевой фермент, катализирующий метаболизм триптофана по кинурениновому пути, тем самым изменяя соотношение кинуренина/триптофана в сыворотке крови больных. Важным свойством SARS-CoV-2 является его способность связываться с арилуглеводородным рецептором, что приводит к увеличению внутриклеточной экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы и продукции кинуренина на начальной стадии инфекции. Длительная активация арилуглеводородного рецептора повышает выработку интерлейкина-6, усиливая воспалительное состояние и противодействуя иммунной толерантности на более поздних стадиях COVID-19. В совокупности эти данные указывают на важную роль индоламин-2,3-диоксигеназы и арилуглеводородного рецептора в контроле воспаления у пациентов с COVID-19. Нарушение регуляции иммунного ответа не только ставит под угрозу способность хозяина справиться с SARS-CoV-2, но также может предрасполагать человека к вторичным бактериальным и грибковым инфекциям. Среди вторичных инфекций, которые возникают у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, COVID-19-ассоциированный инвазивный аспергиллез легких является важной причиной смертности, хотя многие аспекты болезни все еще остаются нерешенными. В данном обзоре представлены современные представления о значении метаболитов триптофана и иммунологических факторов в патогенезе COVID-19 и инвазивного аспергиллеза легких.

Ключевые слова: индоламин-2,3-диоксигеназа, арилуглеводородный рецептор, кинуренин, воспаление, толерантность, COVID-19, инвазивный аспергиллез легких

Abstract

Recently, more attention has been paid to the role of indolamine-2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor in maintaining a balance between immune reactivity and tolerance in various infectious diseases. It is known that the hallmark of COVID-19 is the activation of immuno-inflammatory pathways that induce indoleamine-2,3-dioxygenase, a key enzyme that catalyzes the metabolism of tryptophan along the kynurenine pathway, thereby changing the ratio of kynurenine/tryptophan in the blood serum of patients. An important property of SARS-CoV-2 is its ability to bind to aryl hydrocarbon receptor, which leads to an increase in intracellular expression of indolamine-2,3-dioxygenase and production of kynurenine at the initial stage of infection. Long-term activation of the aryl hydrocarbon receptor increases the production of interleukin-6, enhancing the inflammatory state and counteracting immune tolerance in the later stages of COVID-19. In aggregate, these data point to an important role of indolamine 2,3-dioxygenase and the aryl hydrocarbon receptor in controlling inflammation in patients with COVID-19. Dysregulation of the immune response not only threaten the host's ability to cope with SARS-CoV-2, but can also predispose a person to secondary bacterial and fungal infections. Among the secondary infections that occur in patients with new coronavirus infection, COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis is an important cause of death, although many aspects of the disease still remain unresolved. This review presents the current understanding of the importance of tryptophan metabolites and immunological factors in the pathogenesis of COVID-19 and invasive pulmonary aspergillosis.

Key words: indolamine-2,3-dioxygenase, aryl hydrocarbon receptor, kynurenine, inflammation, tolerance, COVID-19, invasive pulmonary aspergillosis

Введение

Совместная эволюция человека и микроорганизмов лежала в основе формирования иммунной системы человека, которая развила способность различать полезных симбионтов от патогенных микроорганизмов, способствуя их элиминации из организма. Эта тонкая грань функционирования иммунной системы была достигнута путем интеграции двух основных механизмов: резистентности к инфекции и толерантности к собственным комменсалам. Состояние иммунной толерантности обеспечивает поддержание гомеостатического баланса, предотвращает развитие гипервоспалительных реакций, способствующих формированию аутоиммунных и аллергических заболеваний, в то время как индукция противомикробной резистентности направлена на предотвращение инфекции и контроль микробной инвазии [1]. Поддержание иммунного гомеостаза – баланса между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями – является ключевой особенностью в исходе болезни и сохранении здоровья [2].

Критическую роль в поддержании иммунного гомеостаза играют индоламин-2,3-диоксигеназа (indolamine-2,3-dioxygenase (IDO)) – фермент, запускающий катаболизм триптофана (tryptophan (TRP)) по кинурениновому пути, и ариловый углеводородный рецептор (aryl hydrocarbon receptor (AhR)) – транскрипционный фактор (ядерный рецептор), контролирующей активность IDO [3]. Несбалансированный иммунный ответ, обусловленный нарушением синтеза интерферонов (interferon (IFN)) 1 типа на фоне повышенной выработки провоспалительных цитокинов при инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), связывают с активацией оси AhR/IL-6/STAT3/AhR. В свою очередь, подавление развития иммунной толерантности по пути IDO/KYN/AhR приводит к нарушению клиренса вируса и утяжеляет течение COVID-19 [4–7].

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост инфекционных заболеваний, обусловленных микроскопическими грибами, что является важной проблемой здравоохранения [8, 9]. Особую угрозу грибковые инфекции представляют для лиц с гипофункцией иммунной системы [10,11]. Внедрение в практику новых медицинских технологий (трансплантации органов и тканей, высокодозной цитостатической и иммуносупрессивной терапии и пр.), пандемия ВИЧ/СПИД, а затем и COVID-19 привели к увеличению частоты инвазивных микозов. Для пациентов с COVID-19 лидирующее место среди сопутствующих инфекций, вызванных оппортунистическими патогенами, занимают грибковые поражения [12,13]. Наиболее распространенным микозом у пациентов с COVID-19 является ин-

вазивный аспергиллез легких, вызываемый повсеместно встречающимися грибами рода *Aspergillus* [14–16]. Размножаясь бесполом путем, *Aspergillus* spp. высвобождают тысячи конидий (спор) в окружающую среду. У здоровых людей конидии плесневых грибов эффективно элиминируются макрофагами и нейтрофилами. При дисфункциях иммунной системы *Aspergillus* spp. проявляют себя как оппортунистические патогены, в результате чего происходит инвазия грибов в легочную ткань иммунокомпрометированных пациентов [11]. COVID-19-ассоциированный инвазивный аспергиллез легких (COVID-ИА) характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. В ходе многоцентрового ретроспективного исследования установлено, что при развитии сопутствующей аспергиллезной инфекции у больных COVID-19 уровень летальности увеличивается с 36,8% до 71,4% [17].

В настоящее время иммунопатогенез COVID-ИА изучен недостаточно. Предполагают 2 независимых фактора, синергическое действие которых приводит к развитию оппортунистических грибковых инфекций при COVID-19. Прежде всего, это иммуносупрессия, вызванная как действием самого вируса, так и проводимой терапией. Однако в последнее время появляется все больше данных о вкладе индоламин-2,3-диоксигеназы, катаболитов триптофана и AhR в регулирование взаимодействий между компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы, которые участвуют в контроле воспаления и обеспечивают долгосрочную иммунную толерантность [6, 7]. В этом обзоре мы обобщим недавние исследования, описывающие роль иммунного гомеостаза у пациентов с COVID-19 в прогрессировании инфекционного процесса и развитии инвазивного аспергиллеза легких.

Метаболизм триптофана в организме человека

Триптофан (TRP) – незаменимая аминокислота, поступающая в организм человека преимущественно с пищей или как метаболит бактерий-комменсалов толстого кишечника человека. TRP является одной из 20 базовых аминокислот, необходимых для сборки белков, синтезируемых клетками организма. В организме человека катаболизм TRP преимущественно осуществляется по 2 биохимическим путям: метоксииндольному, с образованием нейроактивных метаболитов, таких как серотонин и мелатонин, и кинурениновому, который рассматривается в настоящее время как ключевой элемент регуляции иммунной толерантности. Приблизительно 95% TRP метаболизируется по кинурениновому пути [3].

Два цитозольных фермента, IDO и триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO), ответственны за катаболизм TRP в определенных типах клеток. В то вре-

мя как экспрессия и активность TDO ограничены гепатоцитами, IDO экспрессируется во многих тканях и клетках, в том числе в макрофагах, дендритных и эпителиальных клетках. IDO включает 2 родственных, но разных фермента, кодируемых 2 разными генами, а именно *IDO1* и *IDO2*. В этом обзоре основное внимание будет сосредоточено на *IDO1*. *IDO1* или TDO иницируют катаболизм триптофана путем окисления индольного кольца с образованием N-формилкинурина, который преобразуется в кинуренин (KYN). Дальнейшая деградация KYN может происходить по 3 различным направлениям: с образованием антралиновой кислоты, кинурениновой кислоты и 3-гидроксипутират кинуренина. На следующих стадиях происходит образование 3-гидроксиантралиновой кислоты, преобразующейся в хинолиновую кислоту и пиколиновую кислоту. Несмотря на то, что важную роль в иммунной регуляции имеет ключевой метаболит TRP по кинурениновому пути — KYN, его вторичные метаболиты также обладают биологической активностью и имеют важное значение для поддержания гомеостаза организма человека. N-формилкинурин может быть окислен до никотинамидадениндинуклеотида (НАДФ) — жизненно важного кофактора в производстве энергии, синтезе ДНК и клеточном гомеостазе [3].

Метаболиты TRP выполняют широкий спектр функций в организме человека, но наибольшее внимание исследователей сосредоточено на изучении роли кинуренинового пути в регуляции иммунитета, где *IDO1* отводят важное значение как ферменту, определяющему скорость каскада деградации TRP. Впервые вовлечение *IDO1* в регуляцию иммунного ответа, направленного на элиминацию патогенов, было показано в конце 1970-х гг. В настоящее время достоверно известно, что основная функция производных TRP по кинурениновому пути — контроль иммунного гомеостаза, иницируемый *IDO1* [1, 6, 18].

Механизмы, контролирующие активность *IDO1*

«Классический» механизм синтеза *IDO1* — каскад внутриклеточных реакций, иницируемый связыванием $IFN\gamma$ с соответствующими мембранными рецепторами иммунных клеток. Ген *IDO1* имеет два регуляторных элемента в 5'-фланкирующем регионе, связанных с действием $IFN\gamma$ на клетку, при инициации которых транскрипционными факторами STAT1 α и IRF-1 запускается экспрессия гена и последующая трансляция белка. Стимуляция синтеза *IDO1* может быть также опосредована независимо от $IFN\gamma$ механизмами, например, бактериальными липосахаридами (ЛПС), либо за счет связывания ЛПС с Toll-подобными рецепторами макрофагов и моноцитов человека, в результате чего происхо-

дит активация транскрипционного фактора NF- κ B, сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase (MAPK)) и последующая инициация синтеза *IDO1*, либо активация ЛПС транскрипции *IDO1* при участии провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкин (IL)-6 и IL-1 β) [19].

Одним из доминирующих факторов, контролирующей активность *IDO1*, является AhR, который относится к лиганд-зависимым транскрипционным факторам. AhR контролирует функции большого количества клеток как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа — эпителиальных клеток, дендритных клеток, макрофагов, естественных киллеров (NK), врожденных лимфоидных клеток (ILC), Т-хелперов (Th)17, Th22 и Т-регуляторных (Treg), и играет ключевую роль в восприятии триггеров внешней среды и модуляции экспрессии генов. Классическими лигандами AhR являются синтетические ароматические и полициклические ароматические углеводороды, тетрапирролы, флавоноиды, каротиноиды и дериваты триптофана [1, 20]. AhR регулирует активность *IDO1* по внутриядерному сигнальному пути через активацию транскрипции гена *IDO1* и по сигнальным путям цитозоля, опосредующим как контроль активности фермента, так и протеолиз белка [21, 22].

Внутриядерная сигнальная трансдукция запускается при связывании AhR с лигандами (другими транскрипционными факторами или коактиваторами, регулирующими транскрипцию генов-мишеней), иницируя перемещение AhR из цитозоля в ядро. В ядре AhR связывается с шапероном белка теплового шока 90 (Heat shock protein 90 (HSP-90)) и формирует гетеродимер с ядерным транслокатором AhR белком (Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)). Образованный активный комплекс контролирует экспрессию генов, содержащих в своем регуляторном регионе элемент ксенобиотического ответа (Xenobiotic response elements (XREs)), в том числе *IDO1* и провоспалительных цитокинов, причем AhR-ARNT комплекс может как усиливать, так и ингибировать транскрипцию генов-мишеней [21]. Цитозольные пути молекулярных взаимодействий, контролируемые AhR, более разнообразны. AhR влияет на высвобождение цитозольных тирозинкиназ, которые опосредуют сигналы по MAPK- и mTOR-путям, участвуя в фосфорилировании активного сайта фермента, приводя к инактивации *IDO1* и контролю транскрипции гена *IDO1*. Независимо AhR участвует в протеосомном протеолизе белков, являясь компонентом убиквитинлигазного комплекса. AhR, обладая лигазной активностью, распознает белки для убиквитинирования убиквитин-конъюгирующим ферментом E2. Затем убиквитинированные белки распознаются 26S-протеасомой и деградируют [22].

Роль IDO1 и кинуренина в регуляции иммунной системы

Истощение TRP и последующее образование метаболитов KYN оказывают значительное влияние на иммунитет хозяина. При остром воспалении индукция *IDO1* действует как регулирующая петля обратной связи для предотвращения чрезмерной реакции иммунного ответа. При хронических воспалительных состояниях повышенная активность *IDO1* способна ослабить защитный иммунитет хозяина [4, 6].

Преобладающая гипотеза, объясняющая иммунотолерантный эффект *IDO1*, — создание «триптофанового голода» в локальном тканевом микроокружении. Недостаток TRP активирует фермент серин-треонин киназу (general control non-depressing 2 kinase (GCN2)), который отвечает за фосфорилирование фактора инициации трансляции эукариот 2α (eukaryotic initiation factor (eIF2 α)), нарушая синтез белка: происходит остановка клеточного цикла в G2 фазе, прямая аутофагия и анергия клеток. Таким образом, истощение TRP оказывает цитотоксический и цитостатический эффекты на различные иммунные клетки, в том числе цитотоксические Т-лимфоциты, NK и инвариантные NKT-клетки [3,6].

Синтез *IDO1*, активированный $\text{INF}\gamma$, запускает метаболизм TRP по кинурениновому пути, приводя к накоплению вторичных метаболитов в околкеклеточной среде. KYN активирует AhR как в дендритных клетках, так и в Т-лимфоцитах, что определяет трансформацию Т-эффекторных клеток в Treg-клетки, а также способствует индукции *IDO1*. Treg экспрессируют Foxp3+ и/или продуцируют противовоспалительные цитокины IL-10 и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), подавляя функцию иммунных клеток и иницируя развитие толерантности [6]. Синтез IL-6 макрофагами и простагландина E2 гепатоцитами увеличивает активность *IDO1* и *TDO2*, усиливая кинурениновый путь метаболизма TRP [23]. Таким образом, формируется ось *IDO/KYN/AhR*, поддерживающая состояние иммунной толерантности и регуляцию врожденного и приобретенного иммунного ответа.

COVID-19-ассоциированный аспергиллез легких

Известно, что у ряда больных COVID-19 (9–20%) развиваются тяжелые критические состояния, сопровождающиеся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью, что нередко приводит к летальному исходу [24]. Развитие тяжелых форм COVID-19 ассоциировано с уклонением вируса от иммунного надзора, последующей неконтролируемой реп-

ликацией в клетках человека и развитием «цитокинового шторма» [4, 25]. Нарушение регуляции иммунного ответа не только ставит под угрозу способность хозяина справиться с вирусной инфекцией, но также увеличивает риск вторичных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, значительно ухудшающих прогноз заболевания [12–14, 26, 27].

В последнее время появляется все больше публикаций, где представлены убедительные доказательства, что COVID-ИА становится дополнительным фактором смертности у больных с тяжелым течением COVID-19. Результаты ретроспективного когортного исследования пациентов с COVID-19, находившихся в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) во Франции, показали, что общая смертность у больных COVID-ИА значительно выше по сравнению с пациентами без грибковой инфекции (71,4% против 36,8%, $p < 0,01$). При этом терапия высокими дозами дексаметазона повышала восприимчивость к грибковой инфекции [17]. Согласно данным исследования Salmanton-García J. et al., проанализировавшим 186 больных COVID-ИА, 97,8% пациентов были госпитализированы в ОРИТ, в том числе у 96,8% развился ОРДС и 94,1% потребовался перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Общая смертность составила 52,2%, при этом в 33,0% случаев была связана с COVID-ИА [28]. Эти данные согласуются с результатами других авторов [29]. Мета-анализ 8 когортных исследований с участием 729 пациентов показал, что развитие COVID-ИА коррелировало с тяжелым течением COVID-19, ранней госпитализацией в ОРИТ и более высокими показателями летальности [30]. В результате многонационального исследования, включившего 20 центров из 9 стран, установлено, что COVID-ИА значительно чаще возникает среди пожилых лиц, пациентов на ИВЛ, больных, получавших тоцилизумаб, и является независимым сильным предиктором смертности в ОРИТ [31]. Все опубликованные результаты исследований свидетельствуют о неспецифичности клинических проявлений и радиологических признаков COVID-ИА, в связи с чем своевременная диагностика COVID-ИА является трудной задачей [15, 17, 29–31]. Однако выявление грибковой суперинфекции имеет большое значение для выбора тактики лечения и является залогом благоприятного исхода COVID-19. Исследование иммунологических механизмов защиты против микромицетов представляет собой актуальное направление в эпоху COVID-19, которое может лечь в основу как персонализированных подходов к профилактике грибковых инфекций, так и разработки новых стратегий лечения микотических осложнений.

Роль метаболизма триптофана в иммуновоспалительном дисбалансе у пациентов с COVID-19 и COVID-ИА

Полагают, что SARS-CoV-2 и грибы рода *Aspergillus* могут действовать как взаимосоиливающие факторы при прогрессировании тяжести новой коронавирусной инфекции [14, 26, 27]. Однако особенности патогенеза COVID-19 и ассоциированной с ним аспергиллезной инфекцией недостаточно изучены.

Считается, что система IFN I типа играет решающую роль в ограничении распространения вирусной инфекции. Вирусы стимулируют экспрессию IFN I и его связывание с рецептором IFN- α/β (IFNAR), тем самым иницируя сигнальный каскад янус-киназы (JAK), преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT). Последующая активация IFN-стимулированных генов (ISG) предотвращает репликацию вирусов и поддерживает врожденный противовирусный ответ хозяина. Биохимические и иммунологические особенности воспаления, связанного с COVID-19, по сравнению с другими респираторными вирусами, представлены в нескольких недавних обзорах [25, 32]. Авторы подчеркнули, что, в отличие от обычных вирусных инфекций, SARS-CoV-2 препятствует выработке IFN I за счет снижения экспрессии ISG. Следовательно, при COVID-19 синтез IFN I уникальным образом подавляется в инфицированных клетках

дыхательных путей, что играет важную роль в уклонении вируса от врожденного иммунного ответа в течение первой недели от момента заражения. Репликация вируса в эпителиальных клетках привлекает фагоциты в легочную паренхиму. Моноциты и макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, что может приводить к развитию все более интенсивного и распространенного воспаления и так называемого «цитокинового шторма» [33, 34]. Высокие уровни цитокинов и хемокинов, таких как IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и TNF α , активируют IDO1 – фермент, трансформирующий TRP в KYN. Как уже упоминалось, снижение концентрации TRP запускает апоптоз Т-клеток, а повышение уровня KYN оказывает иммунодепрессивное действие, поскольку приводит к AhR-опосредованной дифференцировке Treg-клеток [3, 6].

В соответствии с последними данными SARS-CoV-2 способен непосредственно активировать AhR без участия IDO1 [6, 35]. AhR связывается с элементами XREs в промоторе гена IL-6, таким образом запуская эндогенную продукцию IL-6 и усиливая воспалительный ответ (рис.).

Взаимодействие IL-6 с рецептором IL-6R приводит к активации STAT3, который связывается с промоторами генов AhR и IDO1, тем самым обеспечивая их экспрессию [36]. В цитоплазме IDO1 катализирует образование KYN, который, в свою очередь, активирует AhR, связываясь с промотором гена AhR.

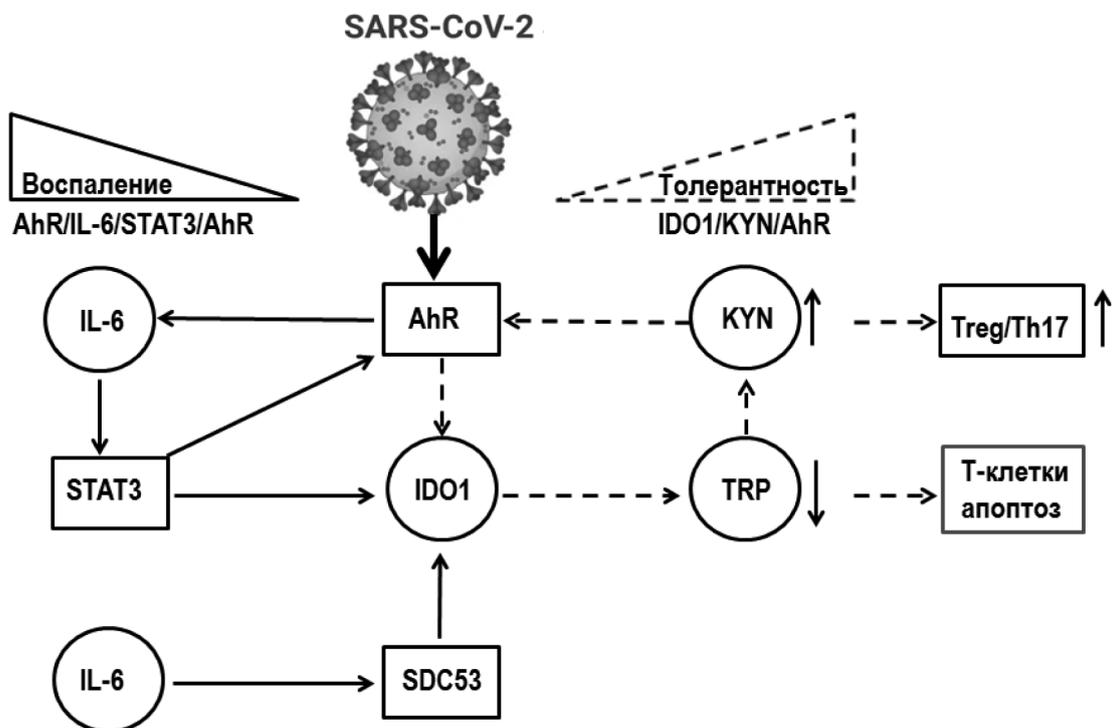


Рис. Значение арилугледородного рецептора и индоламин-2,3-диоксигеназы в патогенезе COVID-19

Таким образом, ось IDO/KYN/AhR на ранних стадиях инфекции должна обеспечивать своевременное завершение иммунного ответа [1, 6]. Однако длительная активация AhR запускает провоспалительную петлю, которая поддерживает эндогенную продукцию IL-6. На более поздней стадии инфекционного процесса высокие уровни IL-6 способствуют активации супрессора передачи сигналов цитокинов 3 (SOCS3) в дендритных клетках. В условиях воспаления IDO1 подвергается протеасомной деградации путем ассоциации с SOCS3 через фосфорилирование по тирозину ITIM, присутствующему в домене IDO1, отличном от домена, опосредующего его ферментативную функцию. SOCS3 обладает доменом гомологии SH2 (Src Homology 2 (SH2), связывающим фосфотирозинсодержащие пептиды, и боксом SOCS, который задействует комплекс убиквитинлигазы E3 и нацеливается на несколько сигнальных белков разной природы для убиквитинирования и протеасомной деградации [37]. Наряду с этим, STAT3 поддерживает экспрессию AhR, который, в свою очередь, стимулирует синтез IL-6, тем самым создавая самоподдерживающуюся воспалительную петлю [6, 23]. Увеличение IL-6 постепенно вовлекает другие внутриклеточные сигнальные пути, в том числе тот, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB, провоспалительное влияние которого постепенно возрастает, играя существенную роль в «цитокиновом шторме». Эти процессы противодействуют IDO-зависимой толерантности и способствуют возникновению воспалительной среды. Было высказано предположение, что на начальной стадии инфекции, опосредованной SARS-CoV-2, активация AhR в основном вызвана повышенным уровнем его агониста KYN. Эта фаза непродолжительна и совпадает с созданием иммунотолерантной среды. Резкое повышение синтеза IL-6 во время «цитокинового шторма» стимулирует SOCS3-опосредованную инактивацию IDO1, снижение KYN и ухудшение состояния иммунотолерантности [23, 37].

Таким образом, наблюдается картина иммунной недостаточности в сочетании с гипертрофическим воспалением. В этом отношении является привлекательной концепция, что «активация AhR может подавлять иммунные процессы» вследствие индукции дифференцировки Th17 и подавления развития Treg, что приводит к неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-21 [38, 39]. Это подтверждается рядом клинических исследований. Так, у больных COVID-19 с выраженной легочной недостаточностью установлена высокая экспрессия провоспалительных цитокинов, несмотря на снижение уровней IFN I типа [40]. В другой работе установлено, что уменьшение числа CD4⁺T-хелперов, CD8⁺цитотоксических T-лимфоцитов, Treg и возникающий в результа-

те «цитокиновый шторм» лишили пациентов с COVID-19 контроля над деструктивным иммунным ответом и привели к летальному исходу [41]. Фактически все эти изменения более выражены при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2, чем при легкой форме заболевания. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 установлено увеличение числа Th17 на фоне снижения количества Treg. Происходит инфильтрация Th17 в очаг инфекции, что приводит к диффузному поражению легких [42]. Таким образом, нарушение соотношения Treg/Th17 при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является серьезным иммунологическим нарушением, способствующим «цитокиновому шторму» и тяжелой полиорганной недостаточности.

Нарушение регуляции иммунного ответа при тяжелой форме COVID-19 не только влияет на клиническое ухудшение состояния пациентов, но и модулирует восприимчивость к вторичным инфекциям, нарушая противогрибковую защиту хозяина и повышая риск развития аспергиллезной инфекции [26, 27]. Изучение противогрибковых механизмов хозяина, потенциально разрушаемых дисрегуляцией иммунного ответа, может быть проведено на нескольких уровнях, включая растворимые медиаторы и иммунные клетки. Ранее сообщалось, что регуляция гомеостаза по оси IDO/KYN/AhR чрезвычайно важна для предотвращения инвазивного аспергиллеза легких [43]. В экспериментальных исследованиях установлено, что у мышей с преимущественной дифференцировкой T-лимфоцитов в Th17 повышена активность нейтрофилов и усилена инвазия *A. fumigatus* в легочную ткань [44]. Напротив, усиление активности IDO1, оцениваемого по повышению уровня KYN, при заражении экспериментальных животных *A. fumigatus* способствовало эрадикации грибковых патогенов и подавляло иммунное воспаление, которое могло приводить к повреждению тканей. Механизм развития иммунотолерантности был связан с активацией AhR метаболитами IDO1, последующей экспансией периферических Treg, обладающих противовоспалительными свойствами за счет ограничения развития Th17 [45]. На другой модели грибковой инфекции у мышей с дефицитом IDO1 выявлено усиление поражения легких *Paracoccidioides brasiliensis*, связанное с уменьшением числа Treg и снижением экспрессии AhR [46]. У мышей с хронической гранулематозной болезнью дефект НАДФН-оксидазы ответственен за снижение выработки реакционноспособных форм кислорода, необходимых для активации IDO1. Это приводит к нарушению метаболизма TRP по кинурениновому пути и, как следствие, к избыточной продукции IL-17, нарушению функции Treg и гипертрофическому воспалению [47]. Таким образом, нарушение катаболизма TRP, приводящее к повышенной

активности Th17, может объяснить взаимосвязь между грибковой инфекцией и хроническим воспалением. Однако клинические исследования, посвященные данной проблеме, немногочисленны. В недавней работе установлено нарушение хемотаксиса и окислительного взрыва нейтрофилов у больных COVID-19 по сравнению с пациентами без аспергиллезной инфекции [48]. В этом контексте становится понятной необходимость дальнейшего изучения влияния активности *IDO1* на клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа у больных с сочетанными инфекционными заболеваниями.

Значение оценки соотношения триптофана и кинуренина у пациентов с COVID-19

Активация метаболизма TRP по кинурениновому пути у пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 была установлена в недавних исследованиях. Считается, что соотношение KYN/TRP в сыворотке/плазме крови является маркером активности IDO. В работе T. Thomas et al. установлено снижение уровней TRP, серотонина, индолипирувата, 3-гидроксикинуренина и антрапиновой кислоты и повышение содержания KYN, кинуреновой кислоты, никотиновой кислоты и пиколиновой кислоты у больных COVID-19, что в большинстве случаев коррелировало с уровнями IL-6 [49]. L. Lionetto et al. показали, что самые высокие значения соотношения KYN/TRP выявлены у SARS-CoV-2-положительных пациентов с тяжелой лимфоцитопенией. У пациентов с летальным исходом и больных, находящихся в ОРИТ более 3 недель, наблюдались значительно более высокие соотношения KYN/TRP по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в интенсивной терапии [50]. Аналогичные данные сообщались в других публикациях [51,52], а также были подтверждены результатами мета-анализа 14 работ, в которых сравнивались показатели TRP и катаболитов TRP у пациентов с COVID-19 и больных с отрицательным результатом на SARS-CoV-2. Было сделано заключение, что у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой значительно повышено соотношение KYN/TRP и снижен уровень TRP. Наиболее существенные отличия были характерны для больных с тяжелой/критической формой COVID-19 [14]. В недавнем исследовании установлено, что KYN является потенциально полезным маркером для прогнозирования возникновения и особенностей течения постковидного синдрома [53]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что метаболиты TRP по кинурениновому пути непосредственно связаны со степенью воспаления, обусловленного инфекцией SARS-CoV2, и следовательно, могут представлять собой ценные биомаркеры как для прогнозирования исхода

COVID-19, так и для назначения соответствующего терапевтического вмешательства. Необходимо отметить, что на данный момент в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению особенностей метаболизма TRP по кинурениновому пути и значению катаболитов TRP в развитии заболевания у больных COVID-19.

Заключение

В настоящее время изучение адаптивного иммунного ответа и механизмов иммунной толерантности рассматривается как одно из перспективных направлений иммунологии инфекционных заболеваний. Предполагается, что SARS-CoV-2 при легком или субклиническом течении заболевания активирует путь IDO/KYN/AhR, препятствующий развитию гипертрофического иммунного ответа, в то время как при тяжелых формах COVID-19 активируется воспалительная петля AhR/IL-6/STAT3/AhR, поддерживающая хронический воспалительный процесс, что, вероятно, способствует присоединению оппортунистических инфекций. Необходимо дальнейшее исследование роли IDO и AhR в патогенезе COVID-19 и вторичных инфекций, таких как COVID-19. Избирательное воздействие на метаболические и иммунологические пути, нарушенные у пациентов с COVID-19, может быть перспективным методом восстановления защитного иммунного ответа и снижения восприимчивости к грибковой инфекции. Изучение иммунологических показателей, наряду с измерением соотношения KYN/TRP и клинических параметров, имеет важное значение для выявления ранних нарушений иммунных механизмов и своевременного терапевтического вмешательства. Подбор новых терапевтических мишеней коррекции иммунного ответа может стать основой превентивных подходов как контроля воспаления при тяжелой вирусной пневмонии, так и разработки новых стратегий лечения микотических осложнений.

Литература

1. Zelante T, Iannitti RG, Fallarino F, et al. Tryptophan feeding of the IDO1-AhR axis in host-microbial symbiosis. *Front Immunol.* 2014 Dec 15;5:640.
2. Булгакова, С.В. Иммунный гомеостаз. Новая роль микро- и макроэлементов, здоровый микробиоты / С.В. Булгакова, Н.П. Романчук // Бюллетень науки и практики. — 2020. — Т. 6, № 10. — С. 206–233.
3. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res.* 2017 Mar 15; 10:1178646917691938
4. Engin AB, Engin ED, Engin A. The effect of environmental pollution on immune evasion checkpoint of SARS-CoV-2. *Environmental toxicology and pharmacology.* 2021 Jan; 81: 103520.
5. Anderson G, Carbone A, Mazzocchi G. Tryptophan Metabolites and Aryl Hydrocarbon Receptor in Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 5; 22(4):1597.

6. Guarnieri T. Hypothesis: Emerging Roles for Aryl Hydrocarbon Receptor in rechestrating CoV-2-Related Inflammation. *Cells*. 2022 Feb 13; 11(4):648.
7. Almulla AF, Supasitthumrong T, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in COVID-19 and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Jul 15; 22(1):615.
8. Климко, Н.Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в российской федерации по модели life program / Н.Н. Климко, Я.И. Козлова, С.Н. Хостелиди, О.В. Шадривова // Проблемы медицинской микологии. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 3–8.
9. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun; 35(2):415-434.
10. Шадривова, О.В. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза / О.В. Шадривова, Е.В. Фролова, А.Е. Тараскина, Н.Н. Климко // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 47–54.
11. Gu X, Hua YH, Zhang YD, et al. The Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, Host Defense Mechanisms, and the Development of AFMP4 Antigen as a Vaccine. *Pol J Microbiol*. 2021 Mar; 70(1):3-11.
12. Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 6; 16(5):e0251170.
13. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27(1):83-88.
14. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med*. 2022 Aug; 22(3):327-346.
15. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, Lobzin D, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia. *J Fungi (Basel)*. 2021 Dec 10; 7(12):1059.
16. Климко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19) / Н.Н. Климко, О.В. Шадривова // Журнал инфектологии. — 2021. — Т.13, № 4. — С. 14–24.
17. Dellière S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec 13; 27(5):790.e1–5.
18. Mándi, Y.; Vécsei, L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012 Feb; 119(2):197-209.
19. Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, et al. Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:391984.
20. Zhou L. Ahr function in lymphocytes: emerging concepts. *Trends Immunol*. 2016 Jan; 37(1):17-31.
21. Pallotta MT, Fallarino F, Marino D, et al. AhR-mediated, non-genomic of IDO1 function. *Front Immunol*. 2014 Oct 15; 5:497.
22. Jaronen M, Quintana FJ. Immunological relevance of the coevolution of IDO1 and AhR. *Front Immunol*. 2014 Oct 20; 5:521.
23. Guarnieri T; Abruzzo PM, Bolotta A. More than a cell biosensor: Aryl hydrocarbon receptor at the intersection of physiology and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Jun 1; 318(6):C1078-C1082.
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720.
25. Глазанова, Т.В. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова // Журнал инфектологии. — 2022. — Т.14, № 4. — С.26–37.
26. Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Other Side of the Coin. *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 1; 8(4):713.
27. Salazar F, Bignell E, Brown GD, et al. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Jan 19; 35(1):e0009421.
28. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, march-august 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(4):1077–1086.
29. Er B, Er AG, Gülmez D et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. *Mycoses*. 2022 Jul; 65(7):724-732.
30. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022 Feb; 50(1):43-56.
31. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR et al. ECMM-CAPA Study Group. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28(4):580-587.
32. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28; 181(5):1036-1045.e9.
33. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021 Jan 12; 11(1):91.
34. Russo A, Morrone HL, Rotundo S, et al. Cytokine Profile of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Severe COVID-19 and Possible Therapeutic Targets. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 1; 12(6):1364.
35. Grunewald ME, Shaban MG, Mackin SR, et al. Murine coronavirus infection activates the aryl hydrocarbon receptor in an indoleamine 2,3-dioxygenase-independent manner, contributing to cytokine modulation and proviral TCDD-inducible-PARP expression. *J of Virology*. 2020; 94(3): e01743-19.
36. Hollingshead BD, Beischlag TV, Dinatale BC, et al. Inflammatory Signaling and Aryl Hydrocarbon Receptor Mediate Synergistic Induction of Interleukin 6 in MCF-7 Cells. *Cancer Res*. 2008 May 15; 68(10):3609-17.
37. Orabona C, Pallotta MT, Volpi C, et al. SOCS3 drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 30; 105(52):20828-33.
38. Kerkvliet N, Shepherd DM, Baecher-Steppan L. T Lymphocytes Are Direct, Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)-Dependent Targets of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-pdioxin (TCDD): AhR Expression in Both CD4+ and CD8+ T Cells Is Necessary for Full Suppression of a Cytotoxic T Lymphocyte Response by TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Dec 1; 185(2):146-52.
39. Wang H, Wang Z, Cao W, et al. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Oct 1; 12(7):1545-1553.
40. Chen, G., Wu, D., Guo, W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease disease 2019. *Jan*; 130: 2620–2629.
41. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune parameters and COVID-19 infection -associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 30; 10:364.
42. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol*. 2021 Apr; 236(4):2829-2839.

43. Choera T, Zelante T, Romani L, Keller NP. A Multifaceted Role of Tryptophan Metabolism and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in *Aspergillus fumigatus*-Host Interactions. *Front Immunol.* 2018 Jan 22; 8:1996.
44. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol.* 2007 Oct; 37(10):2695-706.
45. Montagnoli C, Fallarino F, Gaziano R, et al. Immunity and tolerance to *Aspergillus* involve functionally distinct regulatory T cells and tryptophan catabolism. *J Immunol.* 2006 Feb 1; 176(3):1712-23.
46. de Araújo EF, Loures FV, Preite NW, et al. Ligands Modulate the Differentiation of Innate Lymphoid Cells and T Helper Cell Subsets That Control the Severity of a Pulmonary Fungal Infection. *Front Immunol.* 2021 Apr 16; 12:630938.
47. Romani L, Fallarino F, De Luca A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature.* 2008 Jan 10; 451(7175):211-5.
48. Feys S, Gonçalves SM, Khan M, et al. Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2022 Aug; 22:2213-2600.
49. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al., COVID-19 infection results in alterations of the kynurenine pathway and fatty acid metabolism that correlate with IL-6 levels and renal status. *medRxiv [Preprint].* 2020 May; 16:2020.05.14.20102491.
50. Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Mar; 1867(3):166042.
51. Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, et al. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta.* 2022 Jan; 525:29-33.
52. Cihan M, Doğan Ö, Ceran Serdar C, et al. Kynurenine pathway in Coronavirus disease (COVID-19): Potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal.* 2022 Mar; 36(3):e24257.
53. Bizjak DA, Stangl M, Börner N, et al. Kynurenine serves as useful biomarker in acute, Long- and Post-COVID-19 diagnostics. *Front Immunol.* 2022 Sep; 13:1004545.
- References**
1. Zelante T, Iannitti RG, Fallarino F, et al. Tryptophan feeding of the IDO1-AhR axis in host-microbial symbiosis. *Front Immunol.* 2014 Dec 15; 5:640.
2. Bulgakova S.V., Romanchuk N.P. // *Bulleten' nauki i praktiki.* — 2020. — T. 6, № 10. — S. 206 — 233.
3. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res.* 2017 Mar 15; 10:1178646917691938
4. Engin AB, Engin ED, Engin A. The effect of environmental pollution on immune evasion checkpoint of SARS-CoV-2. *Environmental toxicology and pharmacology.* 2021 Jan; 81: 103520.
5. Anderson G, Carbone A, Mazzocchi G. Tryptophan Metabolites and Aryl Hydrocarbon Receptor in Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 5; 22(4):1597.
6. Guarnieri T. Hypothesis: Emerging Roles for Aryl Hydrocarbon Receptor in rechestrating CoV-2-Related Inflammation. *Cells.* 2022 Feb 13; 11(4):648.
7. Almulla AF, Supasitthumrong T, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in COVID-19 and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022 Jul 15; 22(1):615.
8. Klimko N.N., Kozlova Ja.I., Hostelidi S.N., Shadrivova O.V. // *Problemy medicinskoj mikologii.* — 2014. — T. 16, № 1. — S. 3 — 8. Klimko N.N., Kozlova Ja.I., Hostelidi S.N., Shadrivova O.V. // *Problemy medicinskoj mikologii.* — 2014. — T. 16, № 1, № 1. — S. 3 — 8.
9. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Jun; 35(2):415-434.
10. Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N. // *Zhurnal infektologii.* — 2017. — T. 9, № 1. — S. 47 — 54.
11. Gu X, Hua YH, Zhang YD, et al. The Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, Host Defense Mechanisms, and the Development of AFMP4 Antigen as a Vaccine. *Pol J Microbiol.* 2021 Mar; 70(1):3-11.
12. Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 6; 16(5):e0251170.
13. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan; 27(1):83-88.
14. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med.* 2022 Aug; 22(3):327-346.
15. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, Lobzin D, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia. *J Fungi (Basel).* 2021 Dec 10; 7(12):1059.
16. Klimko N.N., Shadrivova O.V. // *Zhurnal infektologii.* — 2021. — T.13, №4. — S.14 — 24.
17. Dellière S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec 13; 27(5):790.e1 — 5.
18. Mándi, Y.; Vécsei, L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna).* 2012 Feb; 119(2):197-209.
19. Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, et al. Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:391984.
20. Zhou L. Ahr function in lymphocytes: emerging concepts. *Trends Immunol.* 2016 Jan; 37(1):17-31.
21. Pallotta MT, Fallarino F, Martino D, et al. AhR-mediated, non-genomic of IDO1 function. *Front Immunol.* 2014 Oct 15; 5:497.
22. Jaronen M, Quintana FJ. Immunological relevance of the coevolution of IDO1 and AhR. *Front Immunol.* 2014 Oct 20; 5:521.
23. Guarnieri T; Abruzzo PM, Bolotta A. More than a cell biosensor: Aryl hydrocarbon receptor at the intersection of physiology and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020 Jun 1; 318(6):C1078-C1082.
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720.
25. Glazanova T.V., Shilova E.R. // *Zhurnal infektologii.* — 2022. — T.14, №4. — S.26 — 37.
26. Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Other Side of the Coin. *Vaccines (Basel).* 2020 Dec 1; 8(4):713.
27. Salazar F, Bignell E, Brown GD, et al. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Jan 19; 35(1):e0009421.
28. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, march-august 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(4):1077 — 1086.
29. Er B, Er AG, Gülmez D et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. *Mycoses.* 2022 Jul; 65(7):724-732.

30. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022 Feb; 50(1):43-56.
31. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR et al. ECMM-CAPA Study Group. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28(4):580-587.
32. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28; 181(5):1036-1045.e9.
33. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021 Jan 12; 11(1):91.
34. Russo A, Morrone HL, Rotundo S, et al. Cytokine Profile of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Severe COVID-19 and Possible Therapeutic Targets. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 1; 12(6):1364.
35. Grunewald ME, Shaban MG, Mackin SR, et al. Murine coronavirus infection activates the aryl hydrocarbon receptor in an indoleamine 2,3-dioxygenase-independent manner, contributing to cytokine modulation and proviral TCDD-inducible-PARP expression. *J of Virology*. 2020; 94(3): e01743-19.
36. Hollingshead BD, Beischlag TV, Dinatale BC, et al. Inflammatory Signaling and Aryl Hydrocarbon Receptor Mediate Synergistic Induction of Interleukin 6 in MCF-7 Cells. *Cancer Res*. 2008 May 15; 68(10):3609-17.
37. Orabona C, Pallotta MT, Volpi C, et al. SOCS3 drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 30; 105(52):20828-33.
38. Kerkvliet N, Shepherd DM, Baecher-Steppan L. T Lymphocytes Are Direct, Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)-Dependent Targets of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): AhR Expression in Both CD4+ and CD8+ T Cells Is Necessary for Full Suppression of a Cytotoxic T Lymphocyte Response by TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Dec 1; 185(2):146-52.
39. Wang H, Wang Z, Cao W, et al. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Oct 1; 12(7):1545-1553.
40. Chen, G., Wu, D., Guo, W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease disease 2019. *Jan*; 130: 2620 – 2629.
41. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune parameters and COVID-19 infection-associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 30;10:364.
42. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol*. 2021 Apr; 236(4):2829-2839.
43. Choera T, Zelante T, Romani L, Keller NP. A Multifaceted Role of Tryptophan Metabolism and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in Aspergillus fumigatus-Host Interactions. *Front Immunol*. 2018 Jan 22; 8:1996.
44. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol*. 2007 Oct; 37(10):2695-706.
45. Montagnoli C, Fallarino F, Gaziano R, et al. Immunity and tolerance to Aspergillus involve functionally distinct regulatory T cells and tryptophan catabolism. *J Immunol*. 2006 Feb 1;176(3):1712-23.
46. de Araújo EF, Loures FV, Preite NW, et al. Ligands Modulate the Differentiation of Innate Lymphoid Cells and T Helper Cell Subsets That Control the Severity of a Pulmonary Fungal Infection. *Front Immunol*. 2021 Apr 16; 12:630938.
47. Romani L, Fallarino F, De Luca A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature*. 2008 Jan 10; 451(7175):211-5.
48. Feys S, Gonçalves SM, Khan M, et al. Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2022 Aug; 22:2213-2600.
49. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al., COVID-19 infection results in alterations of the kynurenine pathway and fatty acid metabolism that correlate with IL-6 levels and renal status. *medRxiv [Preprint]*. 2020 May; 16:2020.05.14.20102491.
50. Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Mar; 1867(3):166042.
51. Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, et al. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2022 Jan; 525:29-33.
52. Cihan M, Doğan Ö, Ceran Serdar C, et al. Kynurenine pathway in Coronavirus disease (COVID-19): Potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Mar; 36(3):e24257.
53. Bizjak DA, Stangl M, Börner N, et al. Kynurenine serves as useful biomarker in acute, Long- and Post-COVID-19 diagnostics. *Front Immunol*. 2022 Sep; 13:1004545.

Авторский коллектив:

Тараскина Анастасия Евгеньевна — заведующая НИЛ молекулярно-генетической микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н., тел.: 8(812)303-51-46, email: anastasiya.taraskina@szgmu.ru

Фролова Екатерина Васильевна — заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, email: ekaterina.frolova@szgmu.ru

Шадривова Ольга Витальевна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, email: olshadr@mail.ru

Секретарева Ольга Владимировна — лаборант-исследователь НИЛ иммунологии и аллергологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-46, email: olga.sekretareva@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна — директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)303-51-40, email: Natalya.Vasileva@szgmu.ru