

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Е.Р. Черных, Е.А. Олейник, О.Ю. Леплина, Н.М. Старостина, А.А. Останин

ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), является серьезной проблемой здравоохранения, поскольку в большинстве случаев (до 85%) приобретает хроническое течение и повышает риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и выраженных внепеченочных осложнений. Причины хронизации инфекции во многом связаны с недостаточностью противовирусного иммунного ответа. Эффективная элиминация вируса требует ранней активации врожденного иммунитета, индукции сильного HCV-специфического мультиэпитопного Т-клеточного ответа и формирования продолжительной иммунологической памяти. Дендритные клетки (DC), которые представляют гетерогенную популяцию антиген-презентирующих клеток, являются продуцентами интерферонов первого типа, способны активировать натуральные киллерные клетки и индуцировать адаптивный иммунный ответ, выполняя, таким образом, важную роль в противовирусной защите. При этом нарушение функций DC при HCV-инфекции рассматривается в качестве одного из механизмов, позволяющих вирусу избежать иммунного надзора. Настоящий обзор включает современные данные, характеризующие роль DC в иммунном ответе при HCV-инфекции и освещает ряд ключевых вопросов, касающихся изменений фенотипа и функций различных субпопуляций DC у пациентов с вирусным гепатитом С, механизмов нарушения функциональной активности DC и перспектив лечения хронического гепатита С на основе использования генерированных *ex vivo* DC.

Ключевые слова: дендритные клетки, mDC, pDC, mo-DC, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, Т-клеточный ответ, HCV-антигены, DC вакцины, HCV-инфекция.

DENDRITIC CELLS IN THE PATHOGENESIS OF VIRAL HEPATITIS C

Chernykh E.R., Oleynik E.A., Leplina O.Yu., Starostina N.M., Ostanin A.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Infection with hepatitis C virus (HCV) is a public health problem; it establishes a chronic course in most (up to 85%) infected patients and increases the risk for developing liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and severe extrahepatic manifestations. The mechanisms of HCV persistence are largely related to the inefficient antiviral response of the host immune system. The effective clearance of the virus requires early activation of innate immune system together with the induction of a strong multiepitopic adoptive T cell response and long-term antiviral memory. Dendritic cells (DCs), which represent a heterogeneous population of antigen-presenting cells, contribute to the production of type I interferon, activate natural killer cells and induce adoptive immune response thus playing a major role in antiviral defense. In this case, DCs dysfunction in HCV-infection is considered to be the one of the mechanism that allows the virus to escape from the immune surveillance. The present review includes current data focusing on the role of DCs in the anti-HCV immune response and highlights a number of key issues related to the phenotypic and functional changes of various DC subpopulations in HCV-infection, the mechanisms of DC impairments and the prospects for treatment of chronic hepatitis C based on the use of *ex vivo* generated DCs.

Key words: dendritic cells, mDCs, pDCs, mo-DCs, innate immunity, adaptive immunity, T cell response, HCV-antigens, DC vaccines, HCV-infection.

Адрес для переписки:

Черных Елена Рэмовна
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,
ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии.
Тел.: 8 (383) 236-03-29. Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru

Contacts:

Elena R. Chernykh
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14,
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology.
Phone: +7 (383) 236-03-29. Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru

Библиографическое описание:

Черных Е.Р., Олейник Е.А., Леплина О.Ю., Старостина Н.М., Останин А.А.
Дендритные клетки в патогенезе вирусного гепатита С // Инфекция
и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 239–252. doi: 10.15789/2220-7619-2019-
2-239-252

Citation:

Chernykh E.R., Oleynik E.A., Leplina O.Yu., Starostina N.M., Ostanin A.A.
Dendritic cells in the pathogenesis of viral hepatitis C // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2,
pp. 239–252. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-239-252

© Черных Е.Р. и соавт., 2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-239-252>

Введение

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), относится к трансмиссивным инфекциям и приводит к прогрессирующему поражению печени. Острые формы HCV инфекции имеют стертое клиническое течение, манифестируют подъемом аланинаминотрансферазы и виремией и диагностируются довольно редко [78]. Ранний иммунный ответ, включающий активацию натуральных киллерных (NK) клеток, развитие сильного мультиэпитопного HCV-специфического ответа CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и появление HCV-специфических антител при острой HCV-инфекции способен привести к элиминации вируса [45]. Однако в большинстве случаев (до 85%) HCV вызывает персистирующую инфекцию с незаметным дебютом и малыми клиническими проявлениями на протяжении многих лет, и число пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в мире варьирует от 64 до 103 млн [59]. Несмотря на асимптомное начало, болезнь через несколько десятилетий приводит к развитию хронического гепатита, с возможностью трансформации в цирроз печени и возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. Хроническая HCV-инфекция также часто сопровождается внепеченочными осложнениями со стороны кожи, суставов и почек [4]. В настоящее время золотым стандартом лечения HCV-инфекции является комбинированная терапия препаратами интерферонов и рибавирином, которая позволяет добиться успеха у 40–60% пациентов [2]. Большие надежды также возлагаются на таргетную терапию ингибиторами протеаз [96]. Тем не менее, эти подходы не предотвращают реинфицирования и доступны лишь для малой части больных ХГС в связи с существенными ограничениями по генотипу вируса (генотип 1), наличием выраженных побочных эффектов и высокой стоимостью.

Характеристика HCV

HCV относится к семейству флавириусов и представляет молекулу одноцепочечной РНК протяженностью около 9400 нуклеотидов. Репликация вируса происходит в эндоплазматическом ретикулуме инфицированного гепатоцита. HCV характеризуется высокой генетической вариабельностью. Выделяют 7 генотипов вируса, которые отличаются нуклеотидной последовательностью на 33%, и множество подтипов (квазивидов) в пределах одного генотипа, имеющие различия около 11% нуклеотидных остатков [83]. Такое генетическое разнообразие помогает вирусу избежать действия нейтрализующих антител. Вирус кодирует полипептид, который расщепляется протеазами на 3 структурных и 6 неструктурных белков. Структурные

белки включают гликопротеины оболочки E1 и E2, которые обеспечивают связывание вируса с клетками, и вирусный нуклеокапсидный белок Core, участвующий в формировании вирусной частицы. Неструктурные белки (NS2-NS5), обладающие ферментативной активностью, участвуют в процессах репликации вируса [25]. Все вирусные белки содержат эпитопы, распознаваемые В-клетками, хелперными CD4⁺ и цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами. При этом в силу высокой изменчивости вируса, иммуносупрессивного микроокружения в печени, иммуномодулирующей активности вирусных белков и индукции Т-клеточного истощения в условиях высокой вирусной нагрузки HCV обладает уникальными способностями эффективно ускользать от иммунного надзора [12, 15, 26].

Роль дендритных клеток (DC) в противовирусном ответе

Противовирусный ответ включает две линии защиты. Первая линия осуществляется клетками и факторами врожденного иммунитета. Распознавание цитозольной HCV РНК паттерн-распознающими рецепторами индуцирует секрецию интерферонов (IFNs), которые вызывают деградацию вирусной РНК и препятствуют репликации вирусов [36]. Интерфероны I и III типа стимулируют NK-клетки к лизису инфицированных гепатоцитов. При этом высвобождающиеся из разрушенных гепатоцитов вирусные антигены презентуются CD4 и CD8 Т-лимфоцитам, что запускает адаптивный иммунный ответ (вторая линия защиты). Сильный, мультиспецифичный и устойчивый ответ цитотоксических CD8 Т-клеток обеспечивает полную элиминацию вируса, тогда как слабый и непродолжительный ответ способствует персистенции вируса [45, 51].

Субпопуляции DC человека

Дендритные клетки представляют гетерогенную популяцию клеток, различающихся по локализации, происхождению и функциям. Костномозговые предшественники DC, попадают в кровь и дают начало резидентным и циркулирующим DC, подверженным впоследствии дифференцировке *in situ*. Резидентные DC локализуются в лимфатической ткани, где они захватывают и презентуют Т-клеткам антигены, содержащиеся в крови и лимфе. DC нелимфоидных тканей конститутивно мигрируют из тканей в лимфоузлы и презентуют Т-клеткам тканевые антигены. По происхождению выделяют миелоидные и плазмацитоидные DC. Миелоидные или «обычные» (conventional) DC (mDC) образуются из гранулоцитарно-макрофагального костномозгового предшественника и разделяются

на две субпопуляции: mDC-1, экспрессирующие CD11c и BDCA-1, и mDC-2, несущие на своей поверхности CD141 и BDCA-3. Плазмацитоидные DC (pDC) образуются из мультилимфоцитарного предшественника костного мозга и несут на своей поверхности BDCA-2 и BDCA-4 [19]. В периферической крови субпопуляция mDC-2 составляет 5–10% от общего пула циркулирующих DC, тогда как на долю pDC и mDC-1 приходится 45%. Указанные субпопуляции также обнаруживаются в селезенке и миндалинах [13, 102]. DC миелоидного происхождения могут также дифференцироваться из моноцитов. Такие DC, названные «неклассическими» mDC или DC моноцитарного происхождения (mo-DC), были описаны в тканях и лимфоидных органах в виде третьей субпопуляции CD11c⁺ mDC, и первоначально обозначены как интерстициальные DC. Мо-DC более похожи на моноциты и макрофаги, чем mDC-1 и mDC-2, возникают из «классических» CD14⁺CD16⁻ моноцитов, и их количество возрастает при инфекции и воспалении [19].

Роль DC в противовирусной защите

Дендритные клетки вовлекаются в противoinфекционный иммунный ответ с самого начала инфекционного процесса, и во многом определяют исход инфекции. Функции DC сводятся к 1) распознаванию вирусных РНК и/или белков; 2) запуску продукции интерферонов, провоспалительных цитокинов и хемокинов; 3) активации NK-клеток; 4) презентации вирусных антигенов Т-клеткам; 5) запуску и регуляции адаптивного Т-клеточного ответа. Реализация этих функций осуществляется с вовлечением различных типов DC. Так, pDC являются основными продуцентами интерферонов I типа [101]; классические mDC играют важную роль в антигенной презентации [41]; минорная популяция mDC-2 рассматривается в качестве важного источника продукции интерферона III типа (IFN λ) [98].

Распознавание вирусных структур DC

Патогенные микроорганизмы характеризуются наличием молекулярных структур, полу-

чивших название патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), которые распознаются с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). PRRs представлены несколькими семействами рецепторов и включают Toll-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы (NLRs), RIG-подобные рецепторы (RLRs) и лектиновые рецепторы С типа [1]. PRRs, экспрессируемые на DC, являются сенсорами одноцепочечной (ssRNA) и двуцепочечной вирусной РНК (dsRNA), а также структурных и неструктурных вирусных белков [38, 52]. В эндосомальном компартменте полиуридиновые мотивы ssRNA и петли dsRNA распознаются соответственно TLR-3 и TLR-7/8 (табл. 1). В цитоплазме dsRNA распознается RIG-подобными рецепторами RIG-I и MDA5. Активация TLR- и RLR-сигнальных путей приводит к активации транскрипционных факторов IRFs, AP-1 и NF- κ B и запуску транскрипции генов воспалительного ответа и интерферонов. NLRs также активируются в присутствии вирусной РНК. В частности, NLR участвующий в формировании инфламмосом, распознает dsRNA и ssRNA, и запуск NLRP3-сигнального пути активирует каспазу-1 и секрецию провоспалительного IL-1 β [76]. Структурные и неструктурные HCV белки (Core, NS3, NS5A) также выступают в роли PAMPs и распознаются TLRs (TLR-1, -2, -4, -5 и -6). Так, TLR-2 и TLR-4, которые экспрессируются на mDC-1, являются сенсорами для Core/NS3 и NS5 соответственно.

Распознавание вирусных PAMPs паттерн-распознающими рецепторами DC индуцирует продукцию интерферонов и провоспалительных цитокинов. Плазмацитоидные DC распознают ssRNA через TLR-7, сигналинг через который повышает экспрессию HLA-DR и костимуляторных молекул (CD80, CD86), активирует секрецию IFN α/β и индуцирует Th1-стимулирующую активность DC [88, 91]. Продуктируемый pDC IFN α , в свою очередь, способен усиливать экспрессию MHC антигенов I/II класса и костимуляторных молекул на незрелых moDC и индуцировать продукцию IL-12 и TNF α без усиления синтеза IL-10 [10]. Связывание вирусной РНК

Таблица 1. Паттерн-распознающие рецепторы DC при вирусном гепатите C

Table 1. Pattern recognition receptors of DC in viral hepatitis C

PAMPs/локализация PRRs PAMPs/localization of PRRs	TLRs							RLRs and NLRs	
	Поверхность клетки Cell surface					Эндосомальный компартмент Endosomal compartment		Цитоплазма Cytoplasm	
	TLR-1	TLR-2	TLR-4	TLR-5	TLR-6	TLR-7, TLR-8	TLR-3	RIG-1, MDA5	NLRP3
Core	+	+	+	-	-	-	-	-	-
NS3	-	+	+	+	+	-	-	-	-
NS5A	-	-	+	-	-	-	-	-	-
ssRNA	-	-	-	-	-	+	-	+	+
dsRNA	-	-	-	-	-	-	+	+	+

с TLR стимулирует также pDC к продукции $IFN\lambda$ [84]. Однако ключевым источником $IFN\lambda$, играющего ведущую роль в подавлении вируса, являются mDC-2 [98]. Данный тип DC характеризуется высокой экспрессией TLR-3 и низким уровнем TLR-7/9, и запуск секреции $IFN\lambda$ индуцируется взаимодействием dsRNA с TLR-3 [100]. Субпопуляция mDC-2 при совместном культивировании с HCV-инфицированными гепатоцитами демонстрирует высокий уровень продукции $IFN\lambda$. Дендритные клетки, активированные через TLR-3, -7 или -9 также секретируют IL-12 — цитокин, усиливающий дифференцировку Th1 и продукцию $IFN\gamma$. Распознавание различных структурных и неструктурных пептидов через TLR-2 активирует секрецию IL-10, который поддерживает дифференцировку Th2 [76].

Активация NK-клеток

Цитокины, продуцируемые DC, способны активировать и усиливать функции NK-клеток, которые являются одними из самых ранних иммунных респондеров при HCV-инфекции. Противовирусная активность NK обусловлена различными механизмами. NK-клетки продуцируют $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $TNF\beta$, которые усиливают экспрессию интерферон-стимулированных генов, подавляют вирусную репликацию, индуцируют созревание DC, стимулируют продукцию хемокинов и рекрутирование иммунных клеток. Кроме того, NK способны лизировать инфицированные гепатоциты, а также защищать T-клетки от состояния истощения [17, 27, 93]. Продуцируемые DC $IFN\alpha$, IL-12 и IL-15 поддерживают активацию и выживаемость NK-клеток, а также стимулируют их цитотоксическую активность и продукцию $IFN\gamma$. DC экспрессируют MICA/B, которые являются лигандами для NKG2D рецепторов NK клеток. Исследования *in vitro* показали, что контактное взаимодействие $IFN\beta$ -стимулированных mo-DC с NK-клетками усиливает способность последних продуцировать $IFN\gamma$ и их цитотоксичность [39, 76].

Презентация вирусных белков и запуск адаптивного ответа

Известно, что важную роль в элиминации вируса играет адаптивный T-клеточный ответ. Исследования на шимпанзе и у пациентов со статусом выздоровления после острой HCV-инфекции показывают, что элиминация вируса ассоциирована с сильным продолжительным мультиэпитопным ответом $CD4^+$ и $CD8^+$ T-клеток [63]. Несмотря на высокую вариабельность вирусного генома, вирус экспрессирует ряд высококонсервативных структурных и неструктурных белков, содержащих HCV-специфические эпитопы, распознаваемые $CD4^+$ и $CD8^+$ T-клетками [74].

Дендритные клетки играют ведущую роль в инициации противовирусного ответа. Незре-

лые DC не способны эффективно активировать T-клетки, но обладают высокой эндоцитарной активностью. После контакта с патогеном DC созревают и мигрируют в ближайшие лимфоузлы, где презентуют антиген T-клеткам. Созревание DC является критическим моментом для презентации антигена, поскольку на этом этапе происходит усиление экспрессии антигенов MHC и костимуляторных молекул, а также продукции цитокинов, необходимых для активации и дифференцировки наивных T-клеток [50].

Дендритные клетки являются наиболее «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками. Благодаря высокой экспрессии антигенов гистосовместимости I и II класса (MHC-I и MHC-II) и костимуляторных молекул, медленной внутриклеточной деградации патогена и длительной презентации антигенных пептидов на клеточной мембране, DC превышают активность других антигенпрезентирующих клеток и способны презентовать антигены наивным T-клеткам [8]. Учитывая также способность DC продуцировать хемокины и иммунорегуляторные цитокины, детерминирующие тип рекрутируемых T-клеток и направленность их дифференцировки в Th1, Th2 или цитотоксические T-клетки [72, 89], очевидно, что DC играют ключевую роль в индукции и регуляции адаптивного иммунного ответа.

Практически все типы DC способны поглощать экзогенные вирусные антигены, которые высвобождаются из погибших гепатоцитов. Захваченные DC HCV-белки подвергаются расщеплению в эндосомах или лизосомах, связываются в везикулах с MHC-II и транспортируются на поверхность клетки. Анализ T-клеток памяти у реконвалесцентов после HCV-инфекции позволил выявить от 4 до 14 эпитопов $CD4^+$ T-лимфоцитов в составе Core-, NS3-, NS4- и NS5-белков. Также показано, что одним из доминантных белков, индуцирующих ответ $CD4^+$ T-клеток, является NS3 [81]. Характерно, что более низкая частота и выраженность HCV-специфического пролиферативного ответа $CD4^+$ T-клеток у больных ХГС в сравнении с реконвалесцентами ассоциирована со снижением количества DC в периферической крови и их стимуляторной активности [21].

Эндогенные, то есть синтезируемые в DC вирусные белки, процессируются в цитоплазме протеосомами, после чего комплексы пептид–MHC-I класса перемещаются на поверхность клетки и распознаются $CD8^+$ T-лимфоцитами. Способность HCV инфицировать DC очень низкая. Проникновение вируса в клетку осуществляется путем взаимодействия оболочечных белков E1 и E2 с лектиновыми рецепторами с-типа DC-SIGN и L-SIGN [58]. Однако в отсутствие выраженной вирусной репликации синтеза вирусных белков не происходит, что делает не-

эффективной прямую презентацию эндогенных вирусных белков CD8⁺ Т-клеткам инфицированными DC. Тем не менее презентация вирусных антигенов CD8⁺ Т лимфоцитам происходит, что подтверждается выявлением значительного количества примированных CD8⁺ Т-клеток у реконвалесцентов [51]. Данный процесс получил название кросс-презентации. В этом случае экзогенные вирусные белки презентуются CD8⁺ Т-клеткам в комплексе с МНС-I [37, 70]. Сборка молекул МНС-I происходит в эндоплазматическом ретикулуме, куда попадают прошедшие процессинг вирусные пептиды. Процессинг антигенов при кросс-презентации может происходить в цитозоле и вакуолях. В первом случае вирусные белки процессируются в протеосоме, после чего транспортируются в эндоплазматический ретикулум. Во втором случае антигены расщепляются и связываются с МНС-I в эндосомах [40].

Презентация вирусных белков и примирование CD8⁺ Т-клеток при HCV-инфекции характеризуется низкой эффективностью, поскольку вирус попадает в организм нелимфотропным путем; размножается в печени, не являющейся местом примирования; не реплицируется в DC; является нецитопатическим, что ограничивает поступление экзогенных кросс-презентируемых антигенов [37]. Соответственно, слабая антигенная презентация и примирование CD8⁺ Т-клеток способствуют хронизации HCV-инфекции.

Использование HCV вирусоподобных частиц (HCV-LPs) для изучения захвата, интернализации вируса и презентации антигенов *in vitro* показало, что способность к презентации вирусных пептидов свойственна преимущественно незрелым миелоидным DC. Взаимодействие HCV-LP с незрелыми mo-DC приводило к усилению экспрессии костимуляторных молекул и индукции сильного HCV-специфического ответа CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [11]. Экзогенные вирусные белки могут захватываться всеми типами DC, однако наибольшей способностью к кросс-презентации обладают миелоидные DC [13]. Guo Z. с соавт. показали, что mo-DC, нагруженные HLA-A2-рестриктированными пептидами (в составе E2 и NS3-NS5 белков) индуцировали *in vitro* генерацию эпитоп-специфических цитотоксических Т-клеток у пациентов с HCV-инфекцией (реконвалесцентов и больных ХГС) [34]. Схожие данные были получены Mishra S. с соавт., которые синтезировали высококонсервативные HLA-A2-рестриктированные HCV эпитопы и HLA-DRB1-рестриктированные иммуногенные последовательности (ICS) и продемонстрировали способность DC при нагрузке указанными пептидами индуцировать специфический ответ наивных Т-клеток доноров, который проявлялся увеличением числа IFN γ -продуцирующих Т-клеток [60]. Первоначально наиболее высокая кросс-презентирующая ак-

тивность приписывалась CD11c⁺CD141⁺ mDC-2, являющимся гомологами мышиных CD8⁺ DC [6]. Тем не менее более поздние исследования показали, что кросс-презентация является общим свойством DC человека (mo-DC, а также mDC и pDC периферической крови). Более того, pDC также обладают способностью презентовать экзогенные антигены в комплексе с МНС-I [46, 64]. И все же вопрос о роли pDC в кросс-презентации HCV-белков остается открытым.

Характеристика DC при остром вирусном гепатите С

Поскольку заражение HCV протекает бессимптомно, и клинические проявления инфекции отмечаются лишь у небольшой части пациентов, [78], возможности исследования DC в этом периоде весьма ограничены [24]. Содержание mDC в крови пациентов с острым вирусным гепатитом С по данным разных авторов либо не изменено [67], либо снижено [66]. Сообщается также о нарушении дифференцировки и созревания mo-DC, что проявляется повышенной экспрессией CD14 и сниженной экспрессией CD1a, CD86 и CD83 на незрелых mo-DC и уменьшением экспрессии CD86 и HLA-DR на зрелых mo-DC [35]. При этом между количеством/функциями mDC и исходом заболевания выявляется взаимосвязь. Так, разрешение инфекции ассоциировано с возрастанием к 6-месячному периоду после инфицирования циркулирующих mDC, тогда как при хронизации инфекции этого не происходит [67]. Кроме того, mDC у пациентов с разрешением инфекции продуцируют более высокие уровни TNF α при стимуляции LPS [66]. Исследования pDC при остром вирусном гепатите С свидетельствуют об уменьшении их количества в периферической крови, а также о незрелом фенотипе, что проявляется низкой экспрессией HLA-DR и хемокинового рецептора CCR7. Кроме того, pDC отличаются сниженной продукцией IFN α [91]. Данные о взаимосвязи между содержанием pDC и исходом инфекции неоднозначны. Szabo G. с соавт. выявили выраженное снижение количества pDC и продукции ими IFN α как у пациентов с исходом в хронизацию, так и с выздоровлением [85]. Кроме того, гиперреактивность DC на стимуляцию ssRNA, свойственная исходно всем пациентам, была устойчивой только у пациентов с разрешением инфекции [66]. В целом данные об изменениях количества/функции DC у пациентов с острым гепатитом С и сопряженности этих нарушений с клиническими исходами свидетельствуют о вовлечении DC на самых ранних стадиях HCV-инфекции и их возможной роли в развитии адаптивного иммунного ответа, обеспечивающего элиминацию вируса.

Характеристика DC при хронической HCV-инфекции

Свойства DC у больных ХГС изучены гораздо лучше, чем при острой HCV-инфекции (табл. 2). Значительная часть этих исследований посвящена анализу mo-DC и популяциям DC периферической крови (mDC и pDC). В литературе встречаются единичные сообщения о сохранности функций циркулирующих DC при хронической HCV-инфекции [57], тем не менее большинство авторов считают, что DC пациентов ХГС отличаются от DC здоровых доноров [20, 75].

Несмотря на некоторые разночтения в отношении того, какой тип DC в циркуляции снижен — mDC, pDC или оба — большинство исследований демонстрирует снижение количества DC в периферической крови [21, 43, 62, 95]. Количество циркулирующих DC по данным ряда авторов зависит от активности гепатита. В частности, содержание mDC обратно коррелирует с уровнем АЛТ [49, 95], что может быть обусловлено компартиментализацией DC в печени у пациентов с высокой активностью гепатита. При этом важно подчеркнуть, что количество IL-12-продуцирующих DC прямо коррелирует с Th1-ответом [3, 21], а содержание pDC коррелирует с уровнем продукции IFN α [95].

Наряду с количественными изменениями, DC больных ХГС характеризуются функциональными нарушениями. Для mDC это проявляется задержкой созревания [21], сниженной продукцией IL-12 и TNF α и повышенной секрецией IL-10 [3, 21, 61]. Кроме того, mDC больных ХГС отличались более низкой аллостимуляторной активностью и способностью стимулировать Th1-ответ [43, 44, 62, 82], но при этом индуцировали пролиферацию регуляторных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-клеток и экспансию IL-10-секретирующих Т-клеток в алло-СКЛ [23].

Для pDC, противовирусная активность которых во многом связана с продукцией IFN α , показано снижение секреции IFN α циркулирующими pDC [21, 43, 49, 86, 95]. Однако по данным других авторов способность pDC больных ХГС синтезировать IFN α не нарушена [57, 69]. Циркулирующие pDC при ХГС характеризуются низкой аллостимуляторной активностью и способностью активировать Th1-ответ [43, 44, 62, 97]. Имеются данные о повышенной экспрессии этими клетками PD-1L [82], являющегося лигандом ингибиторной молекулы PD-1 на Т-лимфоцитах. Плазмацитоидные DC, так же как и mDC, способны активировать IL-10-секретирующие CD4⁺ Т-клетки [44].

Данные, характеризующие mo-DC у больных ХГС, более противоречивы. С одной стороны показано нарушение созревания mo-DC [32]; возрастание экспрессии на них PD-1L [23]; снижение продукции провоспалительных цитокинов и IFN α , и усиление секреции IL-10 [30, 32,

75]; снижение аллостимуляторной активности [7, 42, 86] и способности активировать Th1-ответ [68]; способность стимулировать пролиферацию регуляторных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-клеток и экспансию IL-10-секретирующих Т-клеток в алло-СКЛ [23]. При этом, несмотря на схожесть дефектов mo-DC и mDC периферической крови, mo-DC отличаются mDC менее эффективным ответом на факторы созревания, в частности, сохраняют частично незрелый фенотип после стимуляции LPS [5].

С другой стороны, многие авторы не обнаруживают этих изменений со стороны mo-DC. Piccioli D. с соавт. показали, что незрелые mo-DC обладают сохранной аллостимуляторной активностью, а также способностью к созреванию и продукции TNF α в ответ на стимуляцию LPS [69]. Схожие результаты, свидетельствующие о сохранной способности mo-DC стимулировать пролиферацию CD4⁺ Т-клеток в алло-СКЛ получены Fan Z. с соавт. [30]. Barnes E с соавт. не выявили различий mo-DC больных ХГС и здоровых доноров в экспрессии поверхностных маркеров, продукции IL-10 и IL-12p70, аллостимуляторной активности и способности зрелых mo-DC индуцировать экспансию антигенспецифических CD8⁺ Т-клеток [9]. Сохранный фенотип зрелых mo-DC и способность стимулировать пролиферацию аллогенных Т-лимфоцитов, а также индуцировать специфические к антигенам вируса гепатита Т-клетки памяти показаны в исследовании Longman R.S. с соавт. [56]. Аналогичные данные получены Canaday D.H. с соавт., которые продемонстрировали сохранную антигенпрезентирующую функцию mo-DC у пациентов с хронической HCV-инфекцией [16]. Возможно, одной из причин имеющихся расхождений является предлеченность пациентов рибаверином и интерфероном-альфа, которые характеризуются иммуномодулирующим эффектом и могут влиять на функции DC [10].

Механизмы нарушений функциональной активности DC

Функции DC во многом определяются балансом костимуляторных и коингибиторных молекул и спектром продуцируемых цитокинов, что во многом ассоциировано со зрелостью DC. Повышенная экспрессия на DC антигенпрезентирующих и костимуляторных молекул (HLA-DR, CD80, CD86, CD40, OX40L) и секреция провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF α) способствует Т-клеточной активации, тогда как экспрессия коингибиторных молекул (PD-L1, CTLA-4, IDO) и синтез супрессорных цитокинов (IL-10) индуцирует Т-клеточную толерантность [8, 65].

Механизмы нарушений DC при HCV-инфекции окончательно не выяснены. Тем не менее, многие дефекты связывают с ингибирующим

Таблица 2. Характеристика DC при хронической HCV-инфекции

Table 2. DC characteristics in chronic HCV infection

Типы DC и их характеристики DC types and their characteristics	Ссылки References	Типы DC и их характеристики DC types and their characteristics	Ссылки References
Миелоидные DC (mDC) Myeloid DCs (mDCs)		Плазмацитоидные DC (pDC) Plasmacytoid DCs (pDCs)	
Количество не изменено Cell number unchanged	[57]	↓ аллостимуляторная активность ↓ allostimulatory activity	[43, 62, 75, 82]
Количество снижено Cell number reduced	[21, 43, 62, 95]	↓ Th1-стимулирующая активность ↓ Th1-stimulatory activity	[43, 97]
Нарушение созревания Impaired maturation	[21]	↑ экспрессия PD-1L ↑ PD-1L expression	[82]
↓ продукция IL-12 и/или TNFα ↓ IL-12 and/or TNFα production	[3, 21, 43, 61]	↑ индукция IL-10-секретирующих T-клеток ↑ induction of IL-10-producing T cells	[43, 44]
↓ аллостимуляторная активность ↓ allostimulatory activity	[43, 62, 82]	Количество pDC прямо коррелирует с продукцией IFNα The number of pDCs is directly correlated with IFNα production	[95]
↓ Th1-стимулирующая активность ↓ Th1-stimulatory activity	[43, 44, 62]	DC, генерированные из моноцитов крови (mo-DC) Monocyte-derived DCs (mo-DCS)	
↑ экспрессия PD-1L ↑ PD-1L expression	[82]	Созревание не нарушено Maturation is not impaired	[57, 69]
↑ продукция IL-10 ↑ IL-10 production	[21]	Нарушение созревания Impaired maturation	[32]
↑ индукция IL-10-секретирующих T-клеток ↑ induction of IL-10-producing T cells	[23, 43, 44]	Продукция цитокинов не нарушена Cytokines production is not impaired	[9, 69]
↑ стимуляция пролиферации CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T-клеток ↑ stimulation of CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ T cells proliferation	[23]	↓ продукция IL-12 и/или провоспалительных цитокинов ↓ production of IL-12 and/or pro-inflammatory cytokines	[30, 3]
Количество mDC обратно коррелирует с АЛТ The number of mDCs is inversely correlated with ALT	[49, 95]	↓ продукция IFNα при стимуляции poly(I:C) ↓ production of IFNα upon stimulation with poly(I:C)	[75]
Продукция IL-12 mDC прямо коррелирует с количеством HCV-специфических T-клеток IL-12 production by mDCs directly correlates with the number of HCV-specific T cells	[3]	Аллостимуляторная активность не нарушена Allostimulatory activity is not impaired	[30, 57, 69]
Th1-ответ прямо и обратно коррелирует с количеством IL-12⁺ и IL-10⁺ mDC соответственно Th1 response directly and inversely correlated with the number of IL-12 ⁺ and IL-10 ⁺ mDCs respectively	[21]	↓ аллостимуляторная активность ↓ allostimulatory activity	[7, 42, 86]
Плазмацитоидные DC (pDC) Plasmacytoid DCs (pDCs)		Стимуляция антигенспецифических T-клеток не нарушена Stimulation of antigen-specific T cells is not impaired	[9, 56]
Количество не изменено Cell number unchanged	[57]	↓ Th1-стимулирующая активность ↓ Th1-stimulatory activity	[23, 68]
Количество снижено Cell number reduced	[21, 43, 62, 86, 95]	↑ продукция IL-10 ↑ IL-10 production	[32]
Продукция IFNα не изменена IFNα production unchanged	[57, 69]	↑ индукция IL-10-секретирующих T-клеток ↑ induction of IL-10-producing T cells	[23]
↓ продукция IFNα ↓ IFNα production	[3, 43, 62, 86]	↑ стимуляция пролиферации CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T-клеток ↑ stimulation of CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ T cells proliferation	[23]

Примечание: здесь и в таблице 3 ↑ — увеличение; ↓ — снижение.
Note: here and in table 3 ↑ — increase; ↓ — decrease.

действием HCV-белков. Показано, что структурные и неструктурные HCV-белки (Core, NS3, NS4, NS5) при добавлении в культуры mo-DC (или их трансфекции) ингибируют дифференцировку и индуцируют экспрессию PD-1L, подавляют продукцию IL-12 и усиливают секрецию IL-10, угнетают аллостимуляторную активность DC и их способность активировать Th1-ответ [14, 22, 79, 90, 94]. Присутствие HCV (генотип 1a, клон H77 или 2a, клон JFH1) в культурах mo-DC также вызывает нарушение созревания, усиление продукции IL-10, и подавление способности стимулировать антигенспецифический ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Причем в этом случае нарушение функции DC не связано с репликацией вируса и экспрессией DC вирусных белков [77].

Влияние HCV белков на функциональную активность DC опосредуется вовлечением различных механизмов (табл. 3), включая нарушение экспрессии костимуляторных и антигенпрезентирующих молекул, блокирование TLR-сигнальных путей и ядерной транслокации NF-κB, подавление продукции IL-12, а также активация коингибиторных факторов (PD-1L, IL-10, IDO) [48, 76]. Так, взаимодействие HCV Core с gC1q-рецептором на mo-DC активирует фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K) путь, что приводит к снижению TLR4-индуцированной продукции IL-12 и, соответственно, подавлению Th1-стимулирующей активности DC [94]. Кроме того, экзогенный HCV Core-белок активирует транскрипционный фактор STAT3, который является ингибитором воспалительного ответа DC. Core-индуцированная активация STAT3 осуществляется с вовлечением PI3K/Акт сигнального пути, аутокринной продукции IL-6 и подавляет активацию DC, что в свою очередь обуславливает нарушение противовирусного Т-клеточного ответа [87]. При этом усиление продукции IL-6 может являться причиной акти-

вации Th17-клеток [90]. Активация STAT3, помимо нарушения дифференцировки DC, может приводить к генерации миелоидных супрессорных клеток, также ингибирующих Т-клеточный ответ [18].

NS3/4A HCV-белки, обладая протеазной активностью, способны расщеплять адапторные молекулы TRIF и IPS-1 и ингибировать проведение сигнала, соответственно, через TLR-3 и RIG-I рецепторы, что приводит к угнетению продукции провоспалительных цитокинов (IL-12 и TNFα). Взаимодействие таких DC с Т-лимфоцитами вызывает нарушение функций HCV-специфических CD8⁺ Т клеток в виде снижения продукции IFNγ, IL-2, TNFα и экспрессии дегрануляционного маркера CD107a, обуславливая развитие феномена Т-клеточного истощения [73].

Подавление функций DC под действием вирусных белков обусловлено снижением костимуляторных молекул и активацией генов, причастных к толерогенному фенотипу DC. Так, Core и NS5 на этапе LPS-индуцированного созревания mo-DC ингибируют экспрессию HLA-DR, CD83, CD80 и CD86, но при этом усиливают экспрессию PD-L1 и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [71, 92]. PD-L1 является коингибиторной молекулой, которая, взаимодействуя с PD-1 рецептором на Т-клетках, вызывает апоптоз/анергию Т-лимфоцитов [31]. Действительно, экспрессия PD-L1 и соотношение PD-L1/CD86 на DC больших ХГС обратно коррелирует с их аллостимуляторной активностью [82]. Толерогенные свойства mDC при ХГС могут быть также связаны с повышенной экспрессией IDO, метаболизирующей триптофан. Дефицит триптофана и появление его токсичных метаболитов приводит к подавлению пролиферации Т-клеток и повышает их чувствительность к апоптозу [29]. Повышенная экспрессия моноцитами и mo-DC

Таблица 3. Механизмы функциональных нарушений DC при HCV-инфекции

Table 3. Mechanisms of DC functional defects in HCV infection

Механизмы Mechanisms	Дисфункции DC DC functional defects	Ссылки References
Активация PI3K PI3K activation	↓ IL-12 и Th1-стимулирующей активности ↓ IL-12 and Th1-stimulatory activity	[87, 94]
↓ ядерной транслокации NF-κB ↓ NF-κB nuclear translocation	Нарушение функций DC Impaired of DCs functions	[48]
Нарушение TRIF и IPS-1 сигнальных путей Disturbance of TRIF and IPS-1 signaling pathways	↓ IL-12 и TNFα; индукция состояния истощения CD8 Т-клеток ↓ IL-12 and TNFα; induction of CD8 T-cell depletion state	[73]
↓ костимуляторных молекул ↓ co-stimulatory molecules	↓ аллостимуляторной активности ↓ allostimulatory activity	[48, 71]
↑ PD-L1 ↑ PD-L1	Индукция Т-клеточного истощения Induction of T-cell depletion state	[82, 92]
↑ IDO ↑ IDO	Индукция толерогенного фенотипа Induction of tolerogenic phenotype	[80]
↑ SOCS3 ↑ SOCS3	Нарушение созревания и индукция толерогенного фенотипа Impaired maturation and induction of tolerogenic phenotype	[55, 71]

IDO характерна для пациентов с ХГС и ассоциируется с повышенным индексом соотношения кинуренина/триптофана в сыворотке крови и нарушенным созреванием мо-DC *in vitro*. При этом блокирование активности IDO 1-метилтриптофаном восстанавливает способность мо-DC к созреванию [80]. Кроме того, взаимодействие вирусных белков с DC активирует белок SOCS3 [71]. Данный белок блокирует цитокин-индуцированный JAK-STAT-сигнальный путь [47], что приводит к нарушению созревания DC и индукции толерогенного фенотипа [55].

Терапевтический потенциал DC вакцин в лечении HCV-инфекции

Сниженная способность Т-клеток отвечать на стимуляцию антигенами HCV, свидетельствующая о нарушении адаптивного иммунного ответа, рассматривается в качестве одного из ведущих факторов хронизации HCV-инфекции. Поскольку запуск антигенспецифического Т-клеточного ответа непосредственно зависит от DC, снижение их количества в циркуляции и нарушение функций в результате воздействия вируса/или вирусных белков, а также иммуносупрессивное микроокружение печени, может являться важной причиной несостоятельности иммунного ответа и персистенции вируса. Соответственно, использование DC, нагруженных вирусными антигенами, для индукции или усиления адаптивного противовирусного иммунитета обсуждается в качестве новой стратегии в комплексном лечении хронической HCV-инфекции. В этом случае в качестве источника DC предлагается использовать DC, генерируемые из моноцитов, которые очень схожи с mDC периферической крови.

Способность мо-DC здоровых доноров индуцировать *in vitro* HCV-специфический Т-клеточный ответ была впервые продемонстрирована Li W. с соавт., которые использовали DC трансфицированные HCV Core- и NS3-генами [54]. На выборке трех репрезентативных доноров было показано, что незрелые Core- и NS3-экспрессирующие DC активировали в Т-клетках экспрессию мРНК TNF α , IL-2 и IL-4, а зрелые DC — экспрессию IFN γ , TNF α , IL-12-p40, IL-6, IL-10 и, в меньшей степени, IL-4. Авторы также продемонстрировали индукцию антигенспецифического пролиферативного ответа, который выявлялся у всех трех доноров и был выше при стимуляции Core, а также усиление продукции IFN γ , выявленное у двух доноров [53].

Мо-DC больных ХГС также были способны индуцировать *in vitro* HCV-специфический ответ. Так, Echeverria I. с соавт. в группе 4 репрезентативных пациентов показали, что мо-DC, трансфицированные NS3 и адаптерной молекулой CFh40L (эктодомен CD40L) сти-

мулируют NS3-специфический ответ аутологичных Т-клеток, оцениваемый по количеству IFN γ -продуцирующих клеток в ELISPOT-тесте. Однако в отсутствие адаптерной молекулы DC пациентов не оказывали стимулирующего эффекта, что, по мнению авторов, было обусловлено снижением стимуляторной активности DC у больных ХГС и ее восстановлением после трансфекции CFh40L. Чтобы исключить неспецифический ответ на антигены трансфицированного аденовируса, авторы также оценили продукцию IFN γ в ответ на стимуляцию пептидами NS3-белка во вторичных культурах Т-клеток, подверженных экспансии с помощью IL-2, и продемонстрировали возрастание IFN γ у двух из четырех пациентов [28].

Более поздние исследования подтвердили способность мо-DC, нагруженных иммуногенными пептидами HCV, активировать Th1-ответ и индуцировать генерацию эпитоп-специфических цитотоксических Т-клеток [34, 60].

Возможность использования DC в качестве терапевтических вакцин была также проанализирована в двух клинических исследованиях [33, 99]. В первом Gowans E.J. с соавт. оценили безопасность и эффективность аутологичных DC, нагруженных HLA-A2.1 рестриктированными HCV-специфическими липопептидами (эпитопы цитотоксических Т-клеток, связанные с липидным фрагментом), у 6 больных ХГС [33]. Во втором Zabaleta A. с соавт. исследовали безопасность и эффективность вакцины на основе мо-DC, трансфицированных аденовирусом, кодирующим NS3 (AdNS3) и адаптерную молекулу CFh40L [99]. В обоих исследованиях вакцинация DC не вызывала тяжелых нежелательных явлений и возрастания в сыворотке крови трансаминаз, отражающих активность воспалительного процесса. Однако индуцированный иммунный ответ был проходящим и недостаточно выраженным для подавления вирусной репликации. В исследованиях Gowans E.J. с соавт. значимое возрастание Core-специфических IFN γ -секретирующих клеток (в ELISPOT-тесте) выявлялось у 4 из 6 пациентов, а возрастание NS3-специфических IFN γ секретирующих клеток — только у одного, но эти ответы были проходящими [33]. Аналогичным образом вакцинация с использованием мо-DC, нагруженных AdNS3/CFh40L, приводила к увеличению числа IFN γ -секретирующих Т-клеток в ответ на стимуляцию рекомбинантным NS3 только у одного из 5 пациентов. Ответ цитотоксических Т-клеток в виде прироста CD8⁺CD107a⁺ Т-лимфоцитов наблюдался у всех пациентов, но был недостаточно выраженным и неустойчивым [99]. Причинами слабого иммунного ответа в первом исследовании могли быть внутривенный путь введения DC, недостаточное (для запуска мультиспецифического ответа) количество используемых Т-клеточных эпитопов, а также

низкие дозы DC. Во втором исследовании авторы связали неэффективность индукции иммунного ответа с повышенной продукцией DC IL-10 в результате трансфекции AdNS3, что приводило к активации IL-10-продуцирующих Т-клеток. Очевидно, что создание терапевтических анти-HCV DC-вакцин требует дальнейших исследований с определением оптимальных параметров в отношении доз DC, источников антигенов для нагрузки DC, путей введения DC и адьювантной терапии.

Заключение

За последнее десятилетие активное изучение иммунных механизмов, участвующих в элиминации вируса гепатита С, привело к пониманию роли адаптивного иммунного ответа при ХГС. Дисфункция DC рассматривается как одна из возможных причин неэффективного анти-HCV-специфического Т-клеточного ответа. HCV-инфекция приводит к разнообразным нарушениям миелоидных и плазматоидных DC, что проявляется снижением их количе-

ства в циркуляции, уменьшением экспрессии антигенпрезентирующих и костимуляторных молекул, низкой аллостимуляторной активностью и изменением баланса продуцируемых цитокинов со смещением в сторону доминирования противовоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов, способных индуцировать регуляторные Т-клетки. Нарушения со стороны DC проявляются уже на стадии острой инфекции и нивелируются у пациентов с исходом в выздоровление, однако сохраняются у пациентов с персистенцией инфекции. Генерация *ex vivo* DC позволяет получить их в достаточно больших количествах и при необходимости корректировать функциональные дефекты. Вакцинация пациентов такими DC рассматривается в качестве перспективной стратегии лечения ХГС. Данный подход, направленный на индукцию эффективного Т-клеточного ответа, вероятно, будет наиболее успешным в комплексе с противовирусной терапией, учитывая возможность развития иммунологической памяти после элиминации вируса.

Список литературы/References

1. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, vol. 124, no. 4, pp. 783–801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015
2. Andronescu D., Diaconu S., Tiuca N., Purcarea R.M., Andronescu C.I. Hepatitis C treatment and management. *J. Med. Life*, 2014, vol. 7, no. 1, pp. 31–36.
3. Anthony D.D., Yonkers N.L., Post A.B., Asaad R., Heinzl F.P., Lederman M.M., Lehmann P.V., Valdez H. Selective impairments in dendritic cell-associated function distinguish hepatitis C virus and HIV infection. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, no. 8, pp. 4907–4916. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4907
4. Antonelli A., Ferri C., Galeazzi M., Giannitti C., Manno D., Mieli-Vergani G., Menegatti E., Olivieri I., Puoti M., Palazzi C., Roccatello D., Vergani D., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, vol. 26 (1 Suppl. 48): S39–47.
5. Auffermann-Gretzinger S., Keffe E.B., Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood*, 2001, vol. 97, no. 10, pp. 3171–3176. doi: 10.1182/blood.V97.10.3171
6. Bachem A., Guttler S., Hartung E., Ebstein F., Schaefer M., Tannert A., Salama A., Movassaghi K., Opitz C., Mages H.W., Henn V., Kloetzel P.M., Gurka S., Krocze R.A. Superior antigen cross-presentation and XCR1 expression define human CD11c+CD141+ cells as homologues of mouse CD8+ dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2010, vol. 207, no. 6, pp. 1273–1281. doi: 10.1084/jem.20100348
7. Bain C., Fatmi A., Zoulim F., Zarski J.P., Trepo C., Inchauspe G. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*, 2001, vol. 120, no. 2, pp. 512–524. doi: 10.1053/gast.2001.21212
8. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y.J., Pulendran B., Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.*, 2000, vol. 18, pp. 767–811. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767
9. Barnes E., Salio M., Cerundolo V., Francesco L., Pardoll D., Klenerman P., Cox A. Monocyte derived dendritic cells retain their functional capacity in patients following infection with hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.*, 2008, vol. 15, no. 3, pp. 219–228. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00934.x
10. Barnes E., Salio M., Cerundolo V., Medlin J., Murphy S., Dusheiko G., Klenerman P. Impact of interferon- α and ribavirin on the function of maturing dendritic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, vol. 48, no. 9, pp. 3382–3389. doi: 10.1128/AAC.48.9.3382-3389.2004
11. Barth H., Ulsenheimer A., Pape G.R., Diepolder H.M., Hoffmann M., Neumann-Haefelin C., Thimme R., Henneke P., Klein R., Paranhos-Baccala G., Depla E., Liang T.J., Blum H.E., Baumert T.F. Uptake and presentation of hepatitis C virus-like particles by human dendritic cells. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 9, pp. 3605–3614. doi: 10.1182/blood-2004-05-1952
12. Bode J.G., Brenndorfer E.D., Haussinger D. Hepatitis C virus (HCV) employs multiple strategies to subvert the host innate antiviral response. *Biol Chem.*, 2008, vol. 389, no. 10, pp. 1283–1298. doi: 10.1515/BC.2008.147
13. Boltjes A., van Wijk F. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation. *Front Immunol.*, 2014, vol. 5: 131. doi: 10.3389/fimmu.2014.00131
14. Brady M.T., MacDonald A.J., Rowan A.G., Mills K.H. Hepatitis C virus non-structural protein 4 suppresses Th1 responses by stimulating IL-10 production from monocytes. *Eur. J. Immunol.*, 2003, vol. 33, no. 12, pp. 3448–3457. doi: 10.1002/eji.200324251
15. Burke K.P., Cox A.L. Hepatitis C virus evasion of adaptive immune responses: a model for viral persistence. *Immunol. Res.*, 2010, vol. 47, no. 1–3, pp. 216–227. doi: 10.1007/s12026-009-8152-3

16. Canaday D.H., Burant C.J., Jones L., Aung H., Woc-Colburn L., Anthony D.D. Preserved MHC-II antigen processing and presentation function in chronic HCV infection. *Cell Immunol.*, 2011, vol. 266, no. 2, pp. 187–191. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.10.003
17. Cheent K., Khakoo S.I. Natural killer cells and hepatitis C: action and reaction. *Gut*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 268–278. doi: 10.1136/gut.2010.212555
18. Cheng P., Corzo C.A., Luetetteke N., Yu B., Nagaraj S., Bui M.M., Ortiz M., Nacken W., Sorg C., Vogl T. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, no. 10, pp. 2235–2249. doi: 10.1084/jem.20080132
19. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology*, 2013, vol. 140, no. 1, pp. 22–30. doi: 10.1111/imm.12117
20. Crosignani A., Riva A., Della Bella S. Analysis of peripheral blood dendritic cells as a non-invasive tool in the follow-up of patients with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 1393–1404. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1393
21. Della Bella S., Crosignani A., Riva A., Presicce P., Benetti A., Longhi R., Podda M., Villa M.L. Decrease and dysfunction of dendritic cells correlate with impaired hepatitis C virus-specific CD4+ T-cell proliferation in patients with hepatitis C virus infection. *Immunology*, 2007, vol. 121, no. 2, pp. 283–292. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02577.x
22. Dolganiuc A., Kodys K., Kopasz A., Marshall C., Do T., Romics L. Jr., Mandrekar P., Zapp M., Szabo G. Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *J. Immunol.*, 2003, vol. 170, no. 11, pp. 5615–5624. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5615
23. Dolganiuc A., Paek E., Kodys K., Thomas J., Szabo G. Myeloid dendritic cells of patients with chronic HCV infection induce proliferation of regulatory T lymphocytes. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, no. 6, pp. 2119–2127. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.082
24. Dolganiuc A., Szabo G. Dendritic cells in hepatitis C infection: can they (help) win the battle? *J. Gastroenterol.*, 2011, vol. 46, no. 4, pp. 432–447. doi: 10.1007/s00535-011-0377-y
25. Dustin L.B., Bartolini B., Capobianchi M.R., Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016, vol. 22, no. 10, pp. 826–832. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.025
26. Dustin L.B., Cashman S.B., Laidlaw S.M. Immune control and failure in HCV infection — tipping the balance. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 96, no. 4, pp. 535–548. doi: 10.1189/jlb.4RI0214-126R
27. Dustin L.B., Rice C.M. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 25, pp. 71–99. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141602
28. Echeverria I., Pereboev A., Silva L., Zabaleta A., Riezu-Boj J.I., Bes M., Cubero M., Borrás-Cuesta F., Lasarte J.J., Esteban J.I., Prieto J., Sarobe P. Enhanced T cell responses against hepatitis C virus by *ex vivo* targeting of adenoviral particles to dendritic cells. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 1, pp. 28–37. doi: 10.1002/hep.24325
29. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., Bianchi R., Orabona C., Spreca A., Fioretti M.C., Puccetti P. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.*, 2002, vol. 9, no. 10, pp. 1069–1077. doi: 10.1038/sj.cdd.4401073
30. Fan Z., Huang X.L., Kalinski P., Young S., Rinaldo C.R. Jr. Dendritic cell function during chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2007, vol. 14, no. 9, pp. 1127–1137. doi: 10.1128/CVI.00141-07
31. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, no. 7, pp. 1027–1034. doi: 10.1084/jem.192.7.1027
32. Gelderblom H.C., Nijhuis L.E., de Jong E.C., te Velde A.A., Packrat D., Reesink H.W., Beld M.G., van Deventer S.J., Jansen P.L. Monocyte-derived dendritic cells from chronic HCV patients are not infected but show an immature phenotype and aberrant cytokine profile. *Liver Int.*, 2007, vol. 27, no. 7, pp. 944–953. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01507.x
33. Gowans E.J., Roberts S., Jones K., Dinatale I., Latour P.A., Chua B., Eriksson E.M., Chin R., Li S., Wall D.M., Sparrow R.L., Moloney J., Loudovaris M., Ffrench R., Prince H.M., Hart D., Zeng W., Torresi J., Brown L.E., Jackson D.C. A phase I clinical trial of dendritic cell immunotherapy in HCV-infected individuals. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 53, no. 4, pp. 599–607. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.007
34. Guo Z., Zhang H., Rao H., Jiang D., Cong X., Feng B., Wang J., Wei L., Chen H. DCs pulsed with novel HLA-A2-restricted CTL epitopes against hepatitis C virus induced a broadly reactive anti-HCV-specific T lymphocyte response. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 6: e38390. doi: 10.1371/journal.pone.0038390
35. Hancharou A.Y., Titov L.P., DuBuske L.M. Altered phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells in acute hepatitis C and chronic hepatitis C. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 123, no. 2, S221. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.846
36. Hiet M.S., Bauhofer O., Zayas M., Roth H., Tanaka Y., Schirmacher P., Willemsen J., Grünvogel O., Bender S., Binder M., Lohmann V., Lotteau V., Ruggieri A., Bartenschlager R. Control of temporal activation of hepatitis C virus-induced interferon response by domain 2 of nonstructural protein 5A. *J. Hepatol.*, 2015, vol. 63, no. 4, pp. 829–837. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.015
37. Holz L., Rehmann B. T cell responses in hepatitis C virus infection: historical overview and goals for future research. *Antiviral Res.*, 2015, vol. 114, pp. 96–105. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.009
38. Imran M., Waheed Y., Manzoor S., Bilal M., Ashraf W., Ali M., Ashraf M. Interaction of hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Virology*, 2012, vol. 9: 126. doi: 10.1186/1743-422X-9-126
39. Jinushi M., Takehara T., Kanto T., Tatsumi T., Groh V., Spies T., Miyagi T., Suzuki T., Sasaki Y., Hayashi N. Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on IFN- α -stimulated dendritic cells in NK cell activation: impairment in chronic hepatitis C virus infection. *J. Immunol.*, 2003, vol. 170, no. 3, pp. 1249–1256. doi: 10.4049/jimmunol.170.3.1249
40. Joffre O.P., Segura E., Savina A., Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, no. 8, pp. 557–569. doi: 10.1038/nri3254
41. Kadowaki N., Ho S., Antonenko S., Malefyt R.W., Kastelein R.A., Bazan F., Liu Y.J. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J. Exp. Med.*, 2001, vol. 194, no. 6, pp. 863–869. doi: 10.1084/jem.194.6.863

42. Kanto T., Hayashi N., Takehara T., Tatsumi T., Kuzushita N., Ito A., Sasaki Y., Kasahara A., Hori M. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J. Immunol.*, 1999, vol. 162, no. 9, pp. 5584–5591.
43. Kanto T., Inoue M., Miyatake H., Sato A., Sakakibara M., Yakushijin T., Oki C., Itose I., Hiramatsu N., Takehara T. Reduced numbers and impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, no. 11, pp. 1919–1926. doi: 10.1086/425425
44. Kanto T., Inoue M., Miyazaki M., Itose I., Miyatake H., Sakakibara M., Yakushijin T., Kaimori A., Oki C., Hiramatsu N., Kasahara A., Hayashi N. Impaired function of dendritic cells circulating in patients infected with hepatitis C virus who have persistently normal alanine aminotransferase levels. *Intervirology*, 2006, vol. 49, no. 1–2, pp. 58–63. doi: 10.1159/000087264
45. Kaplan D.E. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, vol. 44, no. 4, pp. 735–760. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.004
46. Klechevsky E., Flamar A.L., Cao Y., Blanck J.P., Liu M., O'Bar A., Agouna-Deciat O., Klucar P., Thompson-Snipes L., Zurawski S., Reiter Y., Palucka A.K., Zurawski G., Banchereau J. Cross-priming CD8+ T cells by targeting antigens to human dendritic cells through DCIR. *Blood*, 2011, vol. 116, no. 10, pp. 1685–1697. doi: 10.1182/blood-2010-01-264960
47. Krebs D.L., Hilton D.J. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells*, 2001, vol. 19, no. 5, pp. 378–387. doi: 10.1634/stemcells.19-5-378
48. Krishnadas D.K., Ahn J.S., Han J., Kumar R., Agrawal B. Immunomodulation by hepatitis C virus-derived proteins: targeting human dendritic cells by multiple mechanisms. *Int. Immunol.*, 2010, vol. 22, no. 6, pp. 491–502. doi: 10.1093/intimm/dxq033
49. Kunitani H., Shimizu Y., Murata H., Higuchi K., Watanabe A. Phenotypic analysis of circulating and intrahepatic dendritic cell subsets in patients with chronic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2002, vol. 36, no. 6, pp. 734–741. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00062-4
50. Landi A., Babiuk L.A., van Drunen Litte, van den Hurk S. Dendritic cells matured by a prostaglandin E2-containing cocktail can produce high levels of IL-12p70 and are more mature and Th1-biased than dendritic cells treated with TNF- α or LPS. *Immunobiology*, 2011, vol. 216, no. 6, pp. 649–662. doi: 10.1016/j.imbio.2010.11.004
51. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R., Chapman R., Chung R.T., Dohrenwend P., Robbins G., Phillips R., Klenerman P., Walker B.D. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 191, no. 9, pp. 1499–1512. doi: 10.1084/jem.191.9.1499
52. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol.*, 2014, vol. 426, no. 6, pp. 1246–1264. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.024
53. Li W., Krishnadas D.K., Li J., Tyrrell D.L., Agrawal B. Induction of primary human T cell responses against hepatitis C virus-derived antigens NS3 or core by autologous dendritic cells expressing hepatitis C virus antigens: potential for vaccine and immunotherapy. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 10, pp. 6065–6075. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.6065
54. Li W., Li J., Tyrrell D.L.J., Agrawal B. Expression of hepatitis C virus (HCV) derived Core or NS3 antigens in human dendritic cells leads to induction in pro-inflammatory cytokines and normal T cell stimulation capabilities. *J. Gen. Virol.*, 2006, vol. 87, pp. 61–72. doi: 10.1099/vir.0.81364-0
55. Li Y., Chu N., Rostami A., Zhang G.X. Dendritic cells transduced with SOCS-3 exhibit a tolerogenic/DC2 phenotype that directs type 2 Th cell differentiation in vitro and in vivo. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 3, pp. 1679–1688. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.1679
56. Longman R.S., Talal A.H., Jacobson I.M., Albert M.L., Rice C.M. Presence of functional dendritic cells in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Blood*, 2004, vol. 103, no. 3, pp. 1026–1029. doi: 10.1182/blood-2003-04-1339
57. Longman R.S., Talal A.H., Jacobson I.M., Rice C.M., Albert M.L. Normal functional capacity in circulating myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic hepatitis C. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 192, no. 3, pp. 497–503. doi: 10.1086/431523
58. Ludwig I.S., Lekkerkerker A.N., Depla E., Bosman F., Musters R.J.P., Depraetere S., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B.H. Hepatitis C virus targets DC-SIGN and L-SIGN to escape lysosomal degradation. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, no. 15, pp. 8322–8332. doi: 10.1128/JVI.78.15.8322-8332.2004
59. Manns M.P., Buti M., Gane E., Pawlotsky J.M., Razavi H., Terrault N., Younossi Z. Hepatitis C virus infection. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2017, vol. 3: 17006. doi: 10.1038/nrdp.2017.6
60. Mishra S., Losikoff P.T., Self A.A., Terry F., Ardito M.T., Tassone R., Martin W.D., De Groot A.S., Gregory S.H. Peptide-pulsed dendritic cells induce the hepatitis C viral epitope-specific responses of naïve human T cells. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 26, pp. 3285–3292. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.083
61. Miyazaki M., Kanto T., Inoue M., Itose I., Miyatake H., Sakakibara M., Yakushijin T., Kakita N., Hiramatsu N., Takehara T., Kasahara A., Hayashi N. Impaired cytokine response in myeloid dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection regardless of enhanced expression of Toll-like receptors and retinoic acid inducible gene-I. *J. Med. Virol.*, 2008, vol. 80, no. 6, pp. 980–988. doi: 10.1002/jmv.21174
62. Murakami H., Akbar S.M., Matsui H., Horiike N., Onji M. Decreased interferon-alpha production and impaired T helper 1 polarization by dendritic cells from patients with chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 559–565. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02550.x
63. Neumann-Haefelin C., Thimme R. Success and failure of virus-specific T cell responses in hepatitis C virus infection. *Dig. Dis.*, 2011, vol. 29, no. 4, pp. 416–422. doi: 10.1159/000329807
64. Nierkens S., Tel J., Janssen E., Adema G.J. Antigen cross-presentation by dendritic cell subsets: one general or all sergeants? *Trends Immunol.*, 2013, vol. 34, no. 8, pp. 361–370. doi: 10.1016/j.it.2013.02.007
65. Obregon C., Kumar R., Pascual M.A., Vassalli G., Golshayan D. Update on dendritic cell-induced immunological and clinical tolerance. *Front Immunol.*, 2017, vol. 8: 1514. doi: 10.3389/fimmu.2017.01514
66. Pelletier S., Bédard N., Said E., Ancuta P., Bruneau J., Shoukry N.H. Sustained hyperresponsiveness of dendritic cells is associated with spontaneous resolution of acute hepatitis C. *J. Virol.*, 2013, vol. 87, no. 12, pp. 6769–6781. doi: 10.1128/JVI.02445-12
67. Perrella A., Atripaldi L., Bellopede P., Patarino T., Sbriglia C., Tarantino G., Sorrentino P., Conca P., Ruggiero L., Perrella O. Flow cytometry assay of myeloid dendritic cells (mDCs) in peripheral blood during acute hepatitis C: possible pathogenetic mechanisms. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1105–1109. doi: 10.3748/wjg.v12.i7.1105

68. Perrin-Cocon L., Agaugué S., Diaz O., Vanbervliet B., Dollet S., Guironnet-Paquet A., André P., Lotteau V. Th1 disabled function in response to TLR4 stimulation of monocyte-derived DC from patients chronically-infected by hepatitis C virus. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 5: e2260. doi: 10.1371/journal.pone.0002260
69. Piccioli D., Tavarini S., Nuti S., Colombatto P., Brunetto M., Bonino F., Ciccorossi P., Zorat F., Pozzato G., Comar C. Comparable functions of plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells in chronic hepatitis C patients and healthy donors. *J. Hepatol.*, 2005, vol. 42, no. 1, pp. 61–67. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.014
70. Racanelli V., Manigold T. Presentation of HCV antigens to naive CD8+ T cells: why the where, when, what and how are important for virus control and infection outcome. *Clin. Immunol.*, 2007, vol. 124, no. 1, pp. 5–12. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.009
71. Rana D., Chawla Y.K., Duseja A., Dhiman R.K., Arora S.K. Viral proteins mediate upregulation of negative regulatory factors causing down-modulated dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *EMJ Hepatology*, 2013, vol. 1, pp. 68–76.
72. Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 6, no. 6, pp. 476–483. doi: 10.1038/nri1845
73. Rodrigue-Gervais I.G., Rigsby H., Jouan L., Sauvé D., Sékaly R.P., Willems B., Lamarre D. Dendritic cell inhibition is connected to exhaustion of CD8+ T cell polyfunctionality during chronic hepatitis C virus infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 6, pp. 3134–3144. doi: 10.4049/jimmunol.0902522
74. Roohvand F., Kossari N. Advances in hepatitis C virus vaccines, part two: advances in hepatitis C virus vaccine formulations and modalities. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2012, vol. 22, no. 4, pp. 391–415. doi: 10.1517/13543776.2012.673589
75. Ryan E.J., O'Farrelly C. The affect of chronic hepatitis C infection on dendritic cell function: a summary of the experimental evidence. *J. Viral Hepat.*, 2011, vol. 18, no. 9, pp. 601–607. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01453.x
76. Saha B., Szabo G. Innate immune cell networking in hepatitis C virus infection. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 96, no. 5, pp. 757–766. doi: 10.1189/jlb.4MR0314-141R
77. Saito K., Ait-Goughoulte M., Truscott S.M., Meyer K., Blazevic A., Abate G., Ray R.B., Hoft D.F., Ray R. Hepatitis C virus inhibits cell surface expression of HLA-DR, prevents dendritic cell maturation, and induces interleukin-10 production. *J. Virol.*, 2008, vol. 82, no. 7, pp. 3320–3328. doi: 10.1128/JVI.02547-07
78. Santantonio T., Wiegand J., Gerlach J.T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J. Hepatol.*, 2008, vol. 49, no. 4, pp. 625–633. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.005
79. Sarobe P., Lasarte J.J., Casares N., López-Díaz de Cerio A., Baixeras E., Labarga P., García N., Borrás-Cuesta F., Prieto J. Abnormal priming of CD4+ T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 10, pp. 5062–5070. doi: 10.1128/JVI.76.10.5062-5070.2002
80. Schulz S., Landi A., Garg R., Wilson J.A., van Drunen Littel-van den Hurk S. Indolamine 2,3-dioxygenase expression by monocytes and dendritic cell populations in hepatitis C patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2015, vol. 180, no. 3, pp. 484–498. doi: 10.1111/cei.12586
81. Semmo N., Klenerman P. CD4+ T cell responses in hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, no. 36, pp. 4831–4838. doi: 10.3748/wjg.v13.i36.4831
82. Shen T., Chen X., Chen Y., Xu Q., Lu F., Liu S. Increased PD-L1 expression and PD-L1/CD86 ratio on dendritic cells were associated with impaired dendritic cells function in HCV infection. *J. Med. Virol.*, 2010, vol. 82, no. 7, pp. 1152–1159. doi: 10.1002/jmv.21809
83. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014, vol. 59, no. 1, pp. 318–327. doi: 10.1002/hep.26744
84. Stone A.E., Giugliano S., Schnell G., Cheng L., Leahy K.F., Golden-Mason L., Gale M. Jr., Rosen H.R. Hepatitis C virus pathogen associated molecular pattern (PAMP) triggers production of lambda-interferons by human plasmacytoid dendritic cells. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 4: e1003316. doi: 10.1371/journal.ppat.1003316
85. Szabo G., Dolganiuc A. Hepatitis C and innate immunity: recent advances. *Clin. Liver Dis.*, 2008, vol. 12, no. 3, pp. 675–692. doi: 10.1016/j.cld.2008.03.003
86. Szabo G., Dolganiuc A. Subversion of plasmacytoid and myeloid dendritic cell functions in chronic HCV infection. *Immunobiology*, 2005, vol. 210, no. 2–4, pp. 237–247. doi: 10.1016/j.imbio.2005.05.018
87. Tacke R.S., Tosello-Tramont A., Nguyen V., Mullins D.W., Hahn Y.S. Extracellular hepatitis C virus core protein activates STAT3 in human monocytes/macrophages/dendritic cells via an IL-6 autocrine pathway. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 12, pp. 10847–10855. doi: 10.1074/jbc.M110.217653
88. Takahashi K., Asabe S., Wieland S., Garaigorta U., Gastaminza P., Isogawa M., Chisari F.V. Plasmacytoid dendritic cells sense hepatitis C virus-infected cells, produce interferon, and inhibit infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 16, pp. 7431–7436. doi: 10.1073/pnas.1002301107
89. Thaiss C., Semmling V., Franken L., Wagner H., Kurts C. Chemokines: a new dendritic cell signal for T cell activation. *Front Immunol.*, 2011, vol. 2: 31. doi: 10.3389/fimmu.2011.00031
90. Tu Z., Hamalainen-Laanaaya H.K., Nishitani C., Kuroki Y., Crispe I.N., Orloff M.S. HCV core and NS3 proteins manipulate human blood-derived dendritic cell development and promote Th 17 differentiation. *Int. Immunol.*, 2012, vol. 24, no. 2, pp. 97–106. doi: 10.1093/intimm/dxr104
91. Ulsenheimer A., Gerlach J.T., Jung M.C., Gruener N., Wachtler M., Backmund M., Santantonio T., Schraut W., Heeg M.H., Schirren C.A., Zachoval R., Pape G.R., Diepolder H.M. Plasmacytoid dendritic cells in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2005, vol. 41, no. 3, pp. 643–651. doi: 10.1002/hep.20592
92. Urbani S., Amadei B., Tola D., Pedrazzi G., Sacchelli L., Cavallo M.C., Orlandini A., Missale G., Ferrari C. Restoration of HCV-specific T cell functions by PD-1/PD-L1 blockade in HCV infection: effect of viremia levels and antiviral treatment. *J. Hepatol.*, 2008, vol. 48, no. 4, pp. 548–558. doi: 10.1016/j.jhep.2007.12.014
93. Vivier E., Raulot D.H., Moretta A., Caligiuri M.A., Zitvogel L., Lanier L.L., Yokoyama W.M., Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011, vol. 331, no. 6013, pp. 44–49. doi: 10.1126/science.1198687

94. Waggoner S.N., Hall C.H., Hahn Y.S. HCV core protein interaction with gC1q receptor inhibits Th1 differentiation of CD4+ T cells via suppression of dendritic cell IL-12 production. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, vol. 82, no. 6, pp. 1407–1419. doi: 10.1189/jlb.0507268
95. Wertheimer A.M., Bakke A., Rosen H.R. Direct enumeration and functional assessment of circulating dendritic cells in patients with liver disease. *Hepatology*, 2004, vol. 40, no. 2, pp. 335–345. doi: 10.1002/hep.20306
96. Wilby K.J., Partovi N., Ford J.A., Greanya E., Yoshida E.M. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can. J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 205–210.
97. Yonkers N.L., Rodriguez B., Milkovich K.A., Asaad R., Lederman M.M., Heeger P.S., Anthony D.D. TLR ligand-dependent activation of naive CD4 T cells by plasmacytoid dendritic cells is impaired in hepatitis C virus infection. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 7, pp. 4436–4444. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4436
98. Yoshio S., Kanto T., Kuroda S., Matsubara T., Higashitani K., Kakita N. Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon-lambda in response to hepatitis C virus. *Hepatology*, 2013, vol. 57, no. 5, pp. 1705–1715. doi: 10.1002/hep.26182
99. Zabaleta A., D'Avola D., Echeverria I., Llopiz D., Silva L., Villanueva L., Riezu-Boj J.I., Larrea E., Pereboev A., Lasarte J.J., Rodriguez-Lago I., Icarrairegui M., Sangro B., Prieto J., Sarobe P. Clinical testing of a dendritic cell targeted therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2015, vol. 2: 15006. doi: 10.1038/mtm.2015.6
100. Zhang S., Kodys K., Li K., Szabo G. Human type 2 myeloid dendritic cells produce interferon- λ and amplify interferon- α in response to hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2013, vol. 144, no. 2, pp. 414–425. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.034
101. Zhang Z., Wang F.S. Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses. *Cell. Mol. Immunol.*, 2005, vol. 2, no. 6, pp. 411–417.
102. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J., Liu Y.J., MacPherson G., Randolph G.J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 16: e74–80. doi: 10.1182/blood-2010-02-258558

Авторы:

Черных Е.Р., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Олейник Е.А., аспирант лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Леплина О.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Старостина Н.М., заслуженный врач РФ, к.м.н., зав. отделением иммунологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Останин А.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия.

Authors:

Chernykh E.R., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Oleynik E.A., Postgraduate Student, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Leplina O.Yu., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Starostina N.M., Honored Doctor of Russian Federation, PhD (Medicine), Head of the Immunology Department, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Ostanin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.09.2018
Принята к печати 03.03.2019

Received 04.09.2018
Accepted 03.03.2019