

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ГЕПАТИТА В

Р.Р. Ходжибеков¹, О.Н. Хохлова², А.Р. Рейзис², Г.М. Кожевникова¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Plasmacytoid dendritic cells and their role in the immunopathogenesis of viral infections for example hepatitis B

R.R. Khodzhibekov¹, O.N. Khokhlova², A.R. Reizis², G.M. Kozhevnikova¹

¹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Новым направлением в понимании механизмов иммунного ответа при вирусных гепатитах является открытие уникального типа иммунных клеток — плазмоцитоподобных дендритных клеток (pDCs). Плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDCs) — клетки лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки. Функционально являются профессиональными ИФН- α -продуцирующими клетками, которые играют важную роль в противовирусном иммунном ответе. Данные о механизмах участия pDCs при инфекции вирусом гепатита В немногочисленны и противоречивы. При хронической инфекции ВГВ роль pDCs остается загадочной и плохо изученной с противоречивыми результатами pDCs циркулирующей крови, которые по-разному показывают, что они не затронуты или уменьшены. Тем не менее, отмечались функциональные нарушения pDCs у пациентов с хронической инфекцией ВГВ.

Установление этих механизмов, а также поиск причины ускользания вируса гепатита В от иммунной системы и формирования хронической инфекции остаётся на сегодняшний день одним из важных и перспективных направлений научной деятельности.

Ключевые слова: плазмоцитоподобные дендритные клетки, вирусный гепатит В, интерферон α , противовирусный ответ, иммунная система.

Введение

Плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDCs) — это уникальная популяция иммунных клеток крови, которая специализируется на продукции интерферона (ИФН) I типа и способна осуществлять презентацию антигена (АГ) Т-лимфоцитам. Молниеносная и массивная выработка ИФН I типа в ответ на воздействие вирусов и нуклеиновых кислот в pDCs приводит к запуску каскада последовательных реакций, направленных на активацию врождённого иммунного ответа, а способ-

Abstract

A new approach in understanding the mechanisms of immune response in viral hepatitis is the discovery of a unique type of immune cells — plasmacytoid dendritic cells (pDCs). Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) are cells of lymphoid origin and morphologically resemble plasma cells. Functionally, they are professional IFN- α -producing cells that play an important role in antiviral immune response. Data on the mechanisms of pDCs participation in hepatitis B virus infection are few and contradictory. In chronic HBV infection, the role of pDCs remains mysterious and poorly understood with conflicting circulating blood pDCs results that show differently that they are not affected or reduced. However, functional disorders of pDCs were observed in patients with chronic HBV infection.

The establishment of these mechanisms, as well as the search for the cause of hepatitis B virus latency and the formation of chronic infection remains one of the important and promising areas of scientific activities today.

Key words: plasmacytoid dendritic cells, viral hepatitis B, interferon α , antiviral response, immune system.

ность к презентации Т-лимфоцитам АГ позволяет pDCs оказывать влияние на формирование приобретённого иммунного ответа.

pDCs являются активными участниками и играют важную роль во взаимодействии врождённого и приобретённого иммунных ответов, однако нарушение их дифференцировки и функционирования могут повлечь за собой формирование иммунологического дисбаланса и, как следствие, приводить к различным патологическим состояниям.

Изначально pDCs были описаны в человеческих лимфатических узлах как «плазмоцитоидные моноциты». Впоследствии выяснилось, что эти клетки способны секретировать большие количества ИФН I типа в ответ на вирусное воздействие, и только в 1999 г. мощные интерферонпродуцирующие «плазмоцитоидные моноциты» были выделены в отдельную клеточную популяцию и названы плазмоцитоидными дендритными клетками.

С тех пор наши знания о биологии и функционировании pDCs, их взаимодействии с отдельными звеньями иммунной системы, влиянии на формирование тех или иных патологических состояний значительно расширились. Роль pDCs в противовирусном ответе не вызывает сомнений, однако многие вопросы иммунопатогенеза таких значимых инфекций, как гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, остаются недостаточно изученными.

В 1958 г. Lennert K. & Remmele W. [1] в своём исследовании впервые сообщили о типе клеток, которые располагались в Т-клеточных зонах человеческих лимфатических узлов и были похожи на плазматические клетки, при этом у них отсутствовали маркёры В-клеток и плазматических клеток, однако экспрессировались некоторые Т-ассоциированные клеточные антигены. На тот момент они получили название Т-ассоциированных (зависимых) плазматических клеток.

В октябре 1988 г. выходит работа [2], в которой представлена гистологическая картина плазмоцитоидных Т-клеток — они средней величины, с овальными, бледными ядрами и умеренной цитоплазмой. Авторы описали эти клетки как плазмоцитоидные моноциты из-за их схожести с моноцитом и плазматической клеткой.

В 1997 г. G. Grouard et al. [3] выделили из человеческих миндалин клетки, которые описали как второй тип дендритных клеток. Такое определение было связано с тем, что при клеточной стимуляции с ИЛ-3 (фактор роста и дифференцировки наиболее ранних предшественников кровяных клеток) и CD40L (суперсемейство фактора некроза опухоли) выделенная клеточная популяция дифференцировалась в зрелые дендритные клетки. Также эти клетки были способны переключать пути дифференцировки Т-лимфоцитов из Th0 (наивные Т-хелперы) в Th2 (Т-хелперы 2 типа). На основании полученных данных авторы сделали вывод: «Данный тип клеток — это второй тип дендритных клеток, определяемый в периферической крови».

В 1999 г. две группы учёных определили эти клетки, дав им первичное название — «натуральные» продуценты ИФН. По мнению Siegal F.P. et al. [4], эти клетки экспрессировали рецептор CD4 и главный комплекс гистосовместимости 2 типа

(МНС II класса). В работе было описано их малое количество в периферической крови, возможность вырабатывать большие количества ИФН, а также подверженность апоптозу и отсутствие на клеточной поверхности линейных маркёров.

В свою очередь, вторая группа учёных под руководством Cella M. et al. [5] назвали эти клетки плазмоцитоидными моноцитами и предположили, что они могут защищать другие клетки от вирусных инфекций и способствовать выживанию Т-лимфоцитов, активированных антигенами. Как было сказано выше, лишь в 1999 г. эти особые продуценты ИФН получили своё нынешнее название.

pDCs являются самостоятельной клеточной популяцией, однако их развитие начинается с плюрипотентной стволовой клетки, в связи с чем они тесно связаны с классическими дендритными клетками (ДК). Это родство отчасти определяет двойственность их природы и ставит их на первое место как основных участников взаимодействия между врождённым и приобретённым иммунными ответами. Дефект этого звена иммунитета может формировать неадекватные иммунологические изменения и приводить к разнообразным патологическим состояниям.

Этапы дифференцировки и функционирования pDCs

Как было сказано выше, pDCs берут свое начало в костном мозге и, наряду с классическими дендритными клетками, развиваются из плюрипотентной стволовой клетки через ряд предшественников.

Говоря об основных этапах дифференцировки pDCs, необходимо отметить предшественников зрелой pDCs. Так, из общего миелоидного предшественника формируются миелоидные предшественники дендритных клеток (MDP). MDP дают начало моноцитарному ростку, из которого развиваются макрофаги и тканевые ДК. По той же линии (из MDP) идёт формирование общего предшественника ДК (CDP, pro-DC). Общий предшественник ДК характеризуется отсутствием маркёров происхождения (LIN⁻), наличием экспрессии FLT3, M-CSFR (рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов) и рецептора к тирозинкиназе (KIT) [6,7,8]. Из CDP по двум путям дифференцировки формируются pre-pDC и/или предварительная ДК (pre-DC).

Важным этапом в формировании учения и современных представлений о pDCs как отдельном самостоятельном звене иммунитета явилось открытие в 2008 г. В. Reizis с сотрудниками гена E2-2 — фактора транскрипции и регуляции формирования этих клеток [9]. В том числе было установлено, что pre-pDC сильно отличаются от pre-DC и фенотипически представлены как LIN-KITmid /

lowFLT3 + IL-7Ra —, не несут на своей поверхности M-CSFR, однако экспрессируют высокие уровни фактора транскрипции и регуляции E2-2, а отсутствие последнего ведёт к образованию обычных ДК. Из pre-DC дифференцируется непосредственный предшественник ДК, дающий начало CD8⁺ и CD8⁻ клеткам, а из pre-pDC только при активном участии фактора транскрипции E2-2 происходит формирование зрелой pDC [9].

В зрелом состоянии pDCs определяются в периферической крови (0,2 – 0,5%), в селезёнке, лимфоидных органах, но наибольший пул pDCs представлен в печени.

Плазмоцитоподобные дендритные клетки человека не несут на своей поверхности таких клеточных маркёров, как: CD3, CD19, CD14, CD16, CD83, CD11b и CD11c, однако избирательно экспрессируют следующие поверхностные молекулы: С-тип лектина BDCA2, рецептор семейства иммуноглобулинов — иммуноглобулиноподобный транскрипт 7 [10], CD4, CD68, CD123 (α -субъединица рецептора IL-3). IL-3 необходим для опосредованного выживания человеческих pDCs *in vitro*. На pDCs также экспрессируется молекула клеточной адгезии — CD2, определение высоких уровней которой позволяет говорить о продукции лизоцима этими клетками, однако способны ли pDCs лизировать бактерии — неизвестно.

Важно отметить, что pDCs несут на своей поверхности молекулы II класса гистосовместимости (MHC-II) и ко-стимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86, необходимые для представления антигена CD4⁺ Т-лимфоцитам. Однако антигенпрезентирующая функция pDCs не так эффективна, как у классических ДК (cDCs) [8].

Плазмоцитоподобные дендритные клетки — один из основных источников немедленного производства интерферона I типа (α , β) в ответ на воздействие вирусов и нуклеиновых кислот. Они обладают уникальной способностью распознавать вирусные нуклеиновые кислоты, одноцепочечную РНК и метилированные ДНК-последовательности через Toll-подобные рецепторы (TLR) 7 и 9 [12].

Особого внимания заслуживает процесс функционирования pDCs, в результате которого эти иммунциты приобретают способность вырабатывать в 100 – 1000 раз больше интерферона I типа (ИФН), чем обычные клетки организма.

Распознавание вирусов и нуклеиновых кислот в pDCs происходит в ответ на активацию Toll like receptors 7 и 9 (TLR7 и TLR9) [13 – 15,], расположенных в определённых участках клеточных эндосом. Так, TLR7 распознаёт вирусную и эндогенную РНК, синтетический олигорибонуклеотид, тогда как TLR9 идентифицирует вирусную ДНК, содержащую метилированные CpG-богатые последовательности, эндогенную ДНК и синтетические CpG-олигодезоксирибонуклеотиды [16, 17].

Продукция ИФН I типа и провоспалительных цитокинов, опосредованная рецепторами TLR7 и TLR9, зависит от типа взаимодействия этих рецепторов с лигандами [18,19]. Так, мультимерный CpG-A олигонуклеотид, находящийся в ранней эндосоме, активирует MYD88-IRF путь, что приводит к выработке ИФН I типа. Особую роль в активации этого пути также играют: I κ B киназа- α (IKK α), остеопонтин и mTOR, тогда как IRF5 является участником пути MYD88-NF- κ B, который приводит к экспрессии ко-стимуляторных молекул, секреции провоспалительных цитокинов и активируется при переносе мономерного CpG-B олигонуклеотида к эндосомальному участку и его взаимодействии с соответствующим рецептором [20 – 23].

pDCs являются активными участниками приобретённого иммунного ответа. Так, активация pDCs и их эффекторных функций, такие как секреция ИФН, могут приводить к лизису клеток-мишеней. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса (MHC I; MHC II) вместе с ко-стимулирующими молекулами (CD80, CD86 и CD40) позволяют pDCs осуществлять переключение CD8⁺ Т-лимфоцитов и представлять антиген CD4⁺ Т-лимфоцитам. Продукция ИФН I типа и IL-12 в pDCs поддерживает накопление и эффекторные функции CD8⁺ Т-клеток, а также дифференцировку CD4⁺ Т клеток из T help 0 (Th0) в T help 1 (Th1).

В зависимости от экспрессии специфических молекул и цитокинов pDCs способны обеспечивать дифференцировку лимфоцитов в Treg или Th17 лимфоциты. Перекрестное взаимодействие между pDCs и NKT клетками снижает противовирусный приобретённый иммунный ответ. Продукция ИФН, ИЛ-6, В-клеточного активационного фактора (BAFF) в pDCs оказывает влияние на активацию В клеток, производство плазматических клеток и секрецию антител.

TNF-связанный апоптоз индуцирующий лиганд (TRAIL) и гранзим В служат иммунорегуляторными факторами, которые наделяют pDCs способностью убивать опухолевые клетки, индуцировать апоптоз инфицированных CD4⁺ Т-клеток и подавлять пролиферацию Т-клеток. Наконец, pDCs выделяют хемокины, такие как CXС-хемокиновый лиганд 8 (CXCL8), CXCL10, СС-хемокиновый лиганд 3 (CCL3) и CCL4, которые привлекают иммунные клетки в очаг инфекции или воспаления. Также выработка больших количеств ИФН I типа, ИЛ-12 и ИЛ-18 приводит к увеличению популяции естественных киллеров (NK-клеток).

Таким образом, сложный процесс регуляции этих рецепторов влияет на количество вырабатываемого ИФН в pDCs в ответ на воздействие вирусов и нуклеиновых кислот. Синтез ИФН стимули-

рует запуск каскада последовательных реакций, приводящих к производству провоспалительных цитокинов, которые могут ингибировать вирусную инфекцию и модулировать врожденный и приобретённый противовирусные иммунные ответы [24].

Плазмоцитойдные дендритные клетки и вирусный гепатит В

Роль pDCs в иммунопатогенезе ГВ остаётся малоизученной и обсуждаемой. Большинство исследователей склоняются к тому, что вирус ГВ не оказывает прямого влияния на pDCs, однако отмечено нарушение их функционирования у пациентов с хронической инфекцией.

Показано, что вирус ГВ способен активно изменять функцию pDCs при стимуляции TLR9-лигандом, влияя на их способность повышать регуляцию экспрессии ко-стимулирующих молекул и продукцию цитокинов. Эти эффекты могут быть вызваны поверхностным антигеном (HBsAg) гепатита В, который связывается с рецептором BDCA2, расположенным на pDCs [25, 26]. В работе Sun et al. говорится о том, что HBsAg способен отменять фосфорилирование IRF7, индуцированное TLR9 лигандом, что может приводить к снижению выработки ИФН- α и ухудшению экспрессии костимулирующих молекул [27]. Определённую роль в этом процессе может играть воздействие HBe антигена [28] или нарушение экспрессии TLR9 [29]. Было показано, что высокие уровни HBeAg могут побудить дендритные клетки дифференцироваться в регуляторные дендритные клетки (DCregs). В свою очередь, DCregs могут дифференцировать наивные Т-клетки в Т-регуляторные клетки (T-reg.), которые способны ингибировать вирус-специфические цитотоксические Т-лимфоцитарные реакции [30].

По мнению исследователей, pDCs могут принимать участие в прогрессировании заболевания во время хронической инфекции, при этом степень воспаления в печёночной ткани обратно пропорциональна количественным показателям pDCs в периферической крови [30, 31]. Количественные изменения пула pDCs в периферической крови могут быть непосредственно связаны с их миграцией в печень, что приводит к накоплению pDCs в очагах воспаления во время хронической инфекции [30, 32, 34, 35].

Так, в исследовании Van der Molen R.G., Sprengers D., Binda R.S. et al. показано, что количественные показатели pDCs у больных ХГВ не отличались от показателей у здоровых, тогда как функциональные показатели (выработка ИФН) в pDCs снижались при сохранении нормальной секреции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 и IL-12) [31]. В исследовании Duan X.Z., Wang M., Li

H.W. et al. продемонстрировано, что количественные показатели и выработка ИФН pDCs снижены у больных, страдающих ХГВ с циррозом печени (ЦП), также отмечено снижение циркулирующих NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). При этом исследователи говорят о том, что терапия ламивудином приводила к нормализации количественных показателей pDCs [33].

Xu Y., Hu Y., Shi B. et al. авторы сообщают, что HBsAg способен ингибировать TLR9-опосредованную активацию и продукцию ИФН- α в pDCs. Авторы выдвинули предположение, что HBsAg, циркулирующий в больших количествах во время HBV-инфекции, может взаимодействовать с pDCs и способствовать нарушению их функционирования через HBsAg-опосредованную регуляцию экспрессии SOCS-1 и блокирование BDCA-2 [39]. Это исследование подтверждает данные предыдущих работ, в которых говорится, что функции pDCs, в том числе реакция на стимуляцию лигандом TLR9 и TLR7, выработка интерферона- α и естественная киллерная активация нарушены у пациентов с хронической HBV-инфекцией [39, 40, 41, 42].

Однако некоторые исследования показали, что функция pDCs у пациентов с хронической инфекцией HBV сходна с функцией pDCs у здоровых [41, 43].

Крайне мало работ, изучавших взаимодействие терапии, применяемой для лечения ХГВ и изменения пула и функционального состояния pDCs.

Wei-Hua Cao et al. [44] показали очень интересную взаимосвязь между изменением пула и функциональных характеристик pDCs на фоне терапии ХГВ. Авторы сообщают, что в группе пациентов, получавших терапию PEG-ИФН- α -2а и ответивших на неё, достоверно увеличивалось количество функциональных молекул на pDCs (CD86 + pDCs) и маркёр средней интенсивности флуоресценции для функциональных молекул CD86 (CD86MFI) как на 12-й, так и на 24-й нед. терапии по сравнению с исходными показателями. В группе, получавшей энтекавир (ETV), отмечено увеличение только лишь относительных количественных показателей pDCs, тогда как показатели CD86 + pDCs не изменялись.

Особый интерес представляют данные, касающиеся изменения уровня HBsAg. Увеличение показателей CD86 + pDCs на фоне применения PEG-ИФН- α -2а коррелировало со снижением HBsAg, начиная с 12-й нед. и далее. В группе ответивших снижением HBsAg такие показатели, как CD86 + pDC% и CD86MFI ($P < 0,001$), заметно увеличились на фоне терапии PEG-ИФН- α -2а, тогда как в группе неответчиков по HBsAg только лишь показатель CD86MFI, определяемый после терапии, оказался статистически значим по сравнению с исходными данными.

Также в работе показано, что пациенты, ответившие на терапию PEG-IFN- α -2a, имели достоверно значимое увеличение функциональных молекул на pDCs (CD86 + pDCs), в отличие от неответчиков. Что интересно, данные, полученные на фоне терапии (12 и 24 нед.), достоверно отличались от исходных показателей, определяемых до терапии.

Заключение

Таким образом, способность продуцировать огромное количество ИФН I типа, различные цитокины и хемокины позволяет характеризовать pDCs как основное связующее звено между врожденным и приобретенным иммунными ответами. Данные о механизмах участия pDCs при ГВ-инфекции либо отсутствуют, либо отрывочны и противоречивы.

Установление этих механизмов, а также поиск причины ускользания вируса ГВ от иммунной системы и формирования хронической инфекции остаётся на сегодняшний день одним из важных и перспективных направлений научной деятельности. Более глубокое изучение роли pDCs в иммунопатогенезе гепатита В может пролить свет на актуальные вопросы формирования иммунного ответа организма на внедрение вируса и хронизацию данного заболевания, его исходов и возможностей терапии.

Литература

- Lennert, K. & Remmele, W. [Karyometric research on lymph node cells in man. I. Germinoblasts, lymphoblasts & lymphocytes.]. *Acta Haematol.* 1958; 19, 99 – 113.
- Fabio Facchetti et al. Plasmacytoid T Cells. Immunohistochemical Evidence for Their Monocyte/Macrophage Origin. *The American journal of pathology.* (1988-11-16); 133, 15-21.
- Grouard, G. et al. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells. *J. Exp. Med.* 1997; 185 (6), 1101-1111.
- Siegal F.P., Liu Y.I. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science.* 1999; 284 (5421), 1835-1837.
- Cella M., Colonna M. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med.* 1999; 5, 919-923.
- Naik, S. H. Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo. *Nat. Immunol.* 2007; 8(11), 1217-1226.
- Onai, N. e. Identification of clonogenic common Flt3 + M-CSFR + plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. *Nat. Immunol.* 2007; 8(11), 1207-1216.
- Reizis, B. Regulation of plasmacytoid dendritic cell development. *Curr. Opin. Immunol.* 2010; 22(2), 206-2011.
- Boris Reizis et al. Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development. *Cell.* 2008; 135(1), 37-48.
- Facchetti, F. V. The plasmacytoid monocyte/interferon producing cells. *Virchows Arch.* 2003; 443, 703-717.
- Reizis, B. B. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29, 163-183.
- Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O, et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors. *Science* 2001; 291: 1544-1547.
- Gilliet, M., Cao, W. & Liu, Y. J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8, 594 – 606.
- Blasius, A. L. & Beutler, B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32, 305 – 315.
- Kawai, T. & Akira, S. Toll-like receptors and their cross-talk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 2011; 34, 637 – 650.
- Kim, S. et al. Self-priming determines high type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44, 807 – 818.
- Kumagai, Y. et al. Cutting edge: TLR-dependent viral recognition along with type I IFN positive feedback signaling masks the requirement of viral replication for IFN- α production in plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.* 2009; 182, 3960 – 3964.
- Honda, K. et al. Spatiotemporal regulation of MyD88 – IRF7 signalling for robust type I interferon induction. *Nature* 2005; 434, 1035 – 1040.
- Guiducci, C. et al. Properties regulating the nature of the plasmacytoid dendritic cell response to Toll-like receptor 9 activation. *J. Exp. Med.* 2006; 203, 1999 – 2008.
- Shinohara, M. L. et al. Osteopontin expression is essential for interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Immunol.* 2006; 7, 498 – 506.
- Cao, W. et al. Toll-like receptor-mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K – mTOR – p70S6K pathway. *Nat. Immunol.* 2008; 9, 1157 – 1164.
- Takaoka, A. et al. Integral role of IRF5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature* 2005; 434, 243 – 249.
- Purtha, W. E., Swiecki, M., Colonna, M., Diamond, M. S. & Bhattacharya, D. Spontaneous mutation of the *Dock2* gene in *Irf5* – / – mice complicates interpretation of type I interferon production and antibody responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109, E898 – E904.
- Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol* 2004; 5: 1219-1226.
- Op den Brouw ML, Binda RS, van Roosmalen MH, et al. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus. *Immunology* 2009; 126: 280-289.
- Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN-alpha production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol* 2009; 46: 2640-2646.
- Sun HH, Zhou DF, Zhou JY. 2016. The role of DCs in the immunopathogenesis of chronic HBV infection and the methods of inducing DCs maturation. *J Med Virol* 88(1):13 – 20.
- Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195.
- Guidotti LG, Borrow P, Hobbs MV, et al. Viral cross talk: intracellular inactivation of the hepatitis B virus during an unrelated viral infection of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4589-4594.
- Wang L, Wang K, Zou Z-Q. 2015. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 7(30):2980.
- van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 738-746.

32. Wang K, Fan X, Fan Y, Wang B, Han L, Hou Y. Study on the function of circulating plasmacytoid dendritic cells in the immunoactive phase of patients with chronic genotype B and C HBV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 276-282.
33. Duan XZ, Wang M, Li HW, Zhuang H, Xu D, Wang FS. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol* 2004; 24: 637-646.
34. Duan XZ, Zhuang H, Wang M, Li HW, Liu JC, Wang FS. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2). *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 234-242.
35. Sukriti S, Pati NT, Bose S, Hissar SS, Sarin SK. Impaired antigen processing and presentation machinery is associated with immunotolerant state in chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Immunol* 2010; 30: 419-425.
36. Tavakoli S, Schwerin W, Rohwer A, et al. Phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in chronic hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2004; 85: 2829-2836.
37. van der Molen RG, Sprengers D, Biesta PJ, Kusters JG, Janssen HL. Favorable effect of adefovir on the number and functionality of myeloid dendritic cells of patients with chronic HBV. *Hepatology* 2006; 44: 907-914.
38. Xie Q, Shen HC, Jia NN, et al. Patients with chronic hepatitis B infection display deficiency of plasmacytoid dendritic cells with reduced expression of TLR9. *Microbes Infect* 2009; 11: 515-523.
39. Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN-alpha production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol* 2009; 46: 2640-2646.
40. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 Suppl 5: S156-S165.
41. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
42. Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87: 1439-1449.
43. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-1124.
44. Wei-Hua Cao, Ming-Hui Li, Calvin Q. Pan et al. Quantitation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Chronic Hepatitis B Patients with HBeAg Positivity During PEG-IFN and Entecavir Therapy. *J. OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH* 2018. V.38, N. 5, P. 197-205

Авторский коллектив:

Ходжибеков Расим Ринатович – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; тел.: 8(495)365-25-33; +7-985-420-47-41, e-mail: rasim.khodzhibekov@yandex.ru

Хохлова Ольга Николаевна – младший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: x.olia79@mail.ru

Рейзис Ара Романовна – ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)788-00-01, e-mail bobandara@mail.ru.

Кожевникова Галина Михайловна – заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-25-33, e-mail: gmk-10@mail.ru