

АДАПТИВНЫЙ Т-КЛЕТОЧНЫЙ ОТВЕТ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Вирусный гепатит С, будучи наиболее частой причиной поражения печени, представляет глобальную проблему, поскольку характеризуется широкой распространенностью, высокими показателями хронизации и значительно повышает риск возникновения цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Многочисленными исследованиями показано, что ключевую роль в патогенезе и исходе инфекции, обусловленной вирусом гепатита С, играют антиген-специфические CD4⁺ и CD8⁺Т-клетки. Развитие сильного устойчивого и мультиэпитопного Т-клеточного ответа приводит к элиминации вируса, тогда как несостоятельность адаптивного Т-клеточного ответа ассоциируется с персистенцией вируса. В настоящем обзоре приводятся данные о патогенетической значимости Т-клеточного ответа в элиминации вируса, вирусной персистенции и развитии гепатита, а также обсуждаются возможные механизмы несостоятельности Т-клеточного ответа при хронической инфекции.

Ключевые слова: антиген-специфический Т-клеточный ответ, CD8⁺Т-клетки, CD4⁺Т-клетки, вирусный гепатит С, адаптивный иммунный ответ, вирусные антигены

ADAPTIVE T-CELL RESPONSE IN PATHOGENESIS OF HEPATITIS C INFECTION

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

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

Abstract. Chronic viral hepatitis C is the most common cause of liver damage and the global problem worldwide since is characterized by a high prevalence, high chronization rates, and significantly increases the risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Many studies have shown that antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺T-cells play a key role in pathogenesis and outcome of the infection. While the strong sustained antigen-specific multi-epitopic T-cell response predicts successful viral elimination, a deficiency of adaptive immune response is associated with virus persistence. This review presents data about pathogenetic significance of T-cell response in viral elimination, viral persistence and hepatitis development. Possible mechanisms of T-cell response failure in chronic infection are discussed as well.

Keywords: antigen-specific T-cell response, CD8⁺T-cells, CD4⁺T-cells, viral hepatitis C, adaptive T-cells response, viral antigens.

Адрес для переписки:

Олейник Екатерина Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, Ядринцевская ул., 14.
Тел.: 8 (383) 228-21-01.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: oleynik-90@bk.ru; ct_lab@mail.ru

Address for correspondence:

Oleynik Ekaterina A.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 228-21-01.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: oleynik-90@bk.ru; ct_lab@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Олейник, О.Ю. Леплина, А.А. Останин,
Н.М. Старостина, Е.Р. Черных «Адаптивный
Т-клеточный ответ в патогенезе вирусной инфекции,
обусловленной вирусом гепатита С» // Медицинская
иммунология, 2016. Т. 18, № 4. С. 309-316.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-309-316

For citation:

E.A. Oleynik, O.Yu. Leplina, A.A. Ostanin, N.M. Starostina,
E.R. Chernykh "Adaptive T-cell response in pathogenesis
of hepatitis C infection", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2016, Vol. 18, no. 4, pp. 309-316.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-309-316

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-309-316>

© Олейник Е.А. и соавт., 2016

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) вызывает острую инфекцию, которая в 55-85% случаев приводит к развитию хронического гепатита С (ХГС). В мире 130-160 миллионов человек, т.е. 2-3% всего населения, больны ХГС, из них ежегодно умирают 500 тысяч инфицированных. Персистенция вируса в течение 20-30 лет повышает риск развития цирроза печени до 15-45% и существенно увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и терминальных стадий печеночной недостаточности [40]. Учитывая эти факты, вирусный гепатит С признан глобальной проблемой здравоохранения.

В силу высокой генетической изменчивости вируса в мире до сих пор не существует эффективной профилактической вакцины против ВГС. В соответствии с международными рекомендациями лечение ВГС-инфекции включает препараты интерферона- α (в виде монотерапии или в сочетании с рибавирином). Однако такая терапия позволяет подавить репликацию вируса только у 40-50% пациентов с ВГС 1-го генотипа и часто вызывает развитие тяжелых осложнений, вынуждающих прекратить лечение [36, 61]. Обещающая стать прорывом в лечении ХГС таргетная терапия ингибиторами протеаз, которые участвуют в репликации вируса, также имеет ограничения, в частности, разработана для пациентов с ВГС 1-го генотипа и является исключительно дорогостоящей [60].

Элиминация ВГС осуществляется с участием реакций врожденного и приобретенного иммунитета. Врожденный иммунный ответ включает продукцию интерферонов I типа (IFN α и IFN β) и активацию НК-клеток; адаптивный – генерацию нейтрализующих антител и вирус-специфического Т-клеточного ответа. При этом главную роль в разрешении инфекции играют реакции Т-клеточного иммунитета, включающие индукцию выраженного, устойчивого полиэпитопного ответа CD4⁺Т-хелперных и CD8⁺ цитотоксических Т-клеток [14, 27]. Именно с недостаточностью антиген-специфического Т-клеточного ответа связывают исход острой инфекции в хронизацию вирусной инфекции [39, 44].

Настоящий обзор посвящен роли Т-клеток в патогенезе ВГС-инфекции, а также возможным механизмам несостоятельности Т-клеточного ответа у пациентов с ХГС.

Биологические характеристики вируса гепатита С

Вирус гепатита С, обнаруженный в 1989 г., принадлежит к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae* и представляет одноцепочечную РНК, содержащую около 9400-9600 нуклеотидных остатков. Геном ВГС не транспортируется в ядро клетки, репликация происходит в эндоплазматическом ретикулуме инфицированного гепатоцита [14].

Выделяют 6 основных генотипов вируса, которые отличаются нуклеотидной последовательностью на 30-35%, и подтипы в пределах одного генотипа, имеющие различия по 20-25% нуклеотидных остатков [3].

Кодируемый вирусом полипептид расщепляется вирусными и клеточными сигнальными протеазами на 3 структурных и 6 неструктурных белков. Структурные белки включают гликопротеины оболочки E1 и E2 и вирусный нуклеокапсидный белок Core. Неструктурные белки (NS2-NS5) обладают ферментативной активностью (NS2-цинк-зависимая протеаза; NS3-сериновая протеаза; хеликаза; нуклеотидтрифосфатаза; полипептид NS4a-кофактор для NS3 протеазы; NS5a-протеин, определяющий устойчивость клетки к интерферону; NS5b РНК-зависимая РНК-полимераза) и участвуют в процессах репликации вируса [41].

Все вирусные белки содержат эпитопы, распознаваемые В-клетками, хелперными (CD4⁺) и цитотоксическими (CD8⁺) Т-клетками. При этом одним из самых иммуногенных является Core-белок, содержащий большое количество консервативных эпитопов [11]. Острая ВГС-инфекция у большинства инфицированных людей протекает бессимптомно [14] и лишь в 15-30% случаев заканчивается выздоровлением. Вирусная РНК определяется в крови уже на 1-2 недели после заражения и достигает пика виремии (до 10⁷ копий/мл) через 6-10 недель [64]. При разрешении острой инфекции репликация вируса после достижения пика виремии быстро снижается. В то же время при персистенции острой инфекции виремия снижается только до определенного уровня (что свидетельствует о частичном контроле над инфекцией), после чего снова возрастает и сохраняется повышенной. Исход HCV-инфекции предопределяется в течение первых 6 месяцев после инфицирования.

Учитывая, что пик виремии приходится на 6-10 неделю, реакции врожденного иммунитета, которые развиваются в течение первых дней, не способны контролировать репликацию вируса [54]. В то же время пик виремии совпадает по времени с развитием реакций адаптивного Т-клеточного ответа [49], эффективность которого во многом определяет исход инфекции.

Адаптивный иммунный ответ против HCV-инфекции

Адаптивный иммунный ответ включает гуморальные и клеточные реакции. Несмотря на то, что вирусная инфекция индуцирует образование ВГС-нейтрализующих антител [5], гуморальный иммунный ответ не является решающим в элиминации вируса [33]. В то же время на сегодняшний день накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих о ключевой роли CD4⁺ и CD8⁺ вирус-специфических Т-клеток в детерминировании исхода ВГС инфекции.

Так, спонтанное выздоровление при острой ВГС-инфекции ассоциировано с выраженными и устойчивыми ответами CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, распознающих множественные вирусные эпитопы [27, 55], тогда как исход в хронизацию сопряжен со слабым преходящим ответом CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, характеризующихся узкой антигенной специфичностью [33, 52].

Роль CD4⁺Т-клеток в противовирусном ответе

Роль CD4⁺Т-клеток в противовирусной защите при ВГС-инфекции убедительно продемонстрирована в исследованиях на экспериментальных животных. Деплеция CD4⁺Т-клеток при повторном заражении шимпанзе (с разрешившейся инфекцией после первичного инфицирования) приводит к персистенции вируса из-за несостоятельности ответа CD8⁺Т-клеток. Это указывает на важную роль CD4⁺Т-клеток в генерации CD8⁺ цитотоксических Т-клеток и объясняет персистенцию ВГС-инфекции в отсутствие CD4⁺Т-хелперных клеток [20]. Значение CD4⁺Т-лимфоцитов подтверждается исследованиями у пациентов с острым ВГС, демонстрирующими, что полиэпитопный антиген-специфический ответ CD4⁺Т-клеток, регистрируемый при острой ВГС-инфекции, быстро исчезает после установления персистенции вируса [48]. Отсутствие или слабый ответ CD4⁺Т-клеток, проявляющийся снижением количества антиген-специфических CD4⁺Т-клеток, ингибированием их пролиферации и продукции Th1-цитокинов, характерен также для пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) [49].

С другой стороны, разрешение острой инфекции сопряжено с индукцией выраженного Th1 и Th17-ответа. Согласно современным представлениям, вирус-специфические CD4⁺Т-клетки не обладают прямым противовирусным эффектом, но способствуют генерации и усиливают эффекторную функцию антиген-специфических CD8⁺Т-клеток [57]. Одним из медиаторов, индуцирующих генерацию CD8⁺Т-клеток и их пролиферацию, является IL-2, вырабатываемый Th1-клетками [57]. Кроме того, большое значение в поддержании цитотоксического ответа отводится Th17-клеткам, продуцирующим IL-21. Разрешение острой инфекции сопряжено с возрастанием CD4⁺Т-клеток, продуцирующих IL-17 и IL-21, тогда как у пациентов с исходом в хронизацию наблюдается потеря IL-21 – продуцирующих CD4⁺Т-клеток. Это обусловлено тем, что дефицит IL-21 приводит к усилению экспрессии Т-клетками коингибиторных молекул (Tim-3, PD-1 and CTLA-4), проводящих сигналы апоптоза, что способствует деплеции Т-клеток. Кроме того, снижение IL-21 продуцирующих Т-клеток неизбежно приводит к экспансии регуляторных Т-клеток [24].

Роль CD8⁺Т-клеток в противовирусном ответе

Ведущая роль в элиминации ВГС отводится CD8⁺ цитотоксическим Т-клеткам (ЦТЛ). Вы-

раженная взаимосвязь между сильным полиэпитопным ответом CD8⁺Т-клеток и разрешением острой инфекции подтверждается данными нескольких исследований, продемонстрировавших сильную корреляцию между количеством вирус-специфических CD8⁺Т-клеток и элиминацией вируса [2, 20, 55]. Кроме того, имеется ряд других аргументов, свидетельствующих о значении вирус-специфических CD8⁺Т-клеток. Так, деплеция Т-клеток памяти у шимпанзе при повторном инфицировании животных ВГС приводит к персистирующей репликации вируса, несмотря на присутствие CD4⁺Т-клеток памяти [46]. С другой стороны, восстановление жизнеспособности и эффекторных функций CD8⁺Т-клеток на ранней стадии острой инфекции на фоне терапии пегилированным IFN α коррелирует с положительным вирусологическим ответом на данную терапию [4]. О роли CD8⁺Т-клеток свидетельствует также генетическая детерминированность к спонтанному выздоровлению, обусловленная экспрессией аллелей антигенов гистосовместимости I класса, связывающих иммунодоминантные ВГС-специфические эпитопы, распознаваемые CD8⁺Т-клетками [25, 37, 46].

Ввиду отсутствия моделей ВГС-инфекции на трансгенных мышах, механизмы противовирусной активности HCV-специфических CD8⁺Т-клеток до конца не ясны. Тем не менее предполагается, что действие CD8⁺Т-клеток может быть связано как с прямым цитолитическим эффектом на инфицированные гепатоциты, так и опосредоваться нецитолитическим путем через продукцию IFN γ . Прямой цитотоксический эффект Т-клеток реализуется с вовлечением перфорина, Fas/FasL- и TNF-опосредованных путей [14, 35]. Данный механизм цитотоксичности ЦТЛ напрямую связан с гибелью печеночных клеток и индукцией воспаления в паренхиме печени. На возможность нецитолитической элиминации вируса указывают результаты исследований, демонстрирующие, что эффективная элиминация вируса у шимпанзе может достигаться в отсутствие значительного поражения печени [55]. Также следует отметить, что у пациентов с разрешившейся острой ВГС-инфекцией ЦТЛ на ранних сроках характеризуются дефектной эффекторной функцией, которая восстанавливается на более поздней стадии острой инфекции [56]. В этот период ВГС-специфические CD8⁺Т-клетки начинают продуцировать IFN γ , что совпадает с быстрым снижением вирусной нагрузки. Непосредственное участие продуцируемого CD8⁺Т-клетками IFN γ в подавлении репликации ВГС подтверждено в культуральной модели *in vitro* [23].

Роль Т-клеток в развитии внутрипеченочного воспаления

Важно отметить, что, несмотря на важную роль CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток в элиминации вируса, Т-клеточный ответ является критическим

фактором, обуславливающим повреждение печени при ВГС-инфекции [52]. Поскольку ВГС является нецитопатическим для инфицированных клеток, иммунному ответу отводится ключевая роль в патогенезе печеночного воспаления. Действительно, повреждение клеток печени при остром ВГС совпадает по времени с пиком развития адаптивного иммунного ответа [15]. Иммуносупрессивная терапия сопровождается нормализацией повышенного уровня трансаминаз, а ее отмена — усилением активности ВГС [21]. Наличие гепатита при ВГС-инфекции ассоциировано с инфильтрацией печени эффекторными иммунными клетками [34].

Миграция Т-клеток в печень индуцируется хемокинами (CXCL10, CXCL9 и CCL5), которые продуцируются инфицированными гепатоцитами и взаимодействуют с рецепторами CCR5 и CXCR3 на поверхности Т-клеток [2, 30]. Снижение антиген-специфического ответа приводит к компенсаторному усилению продукции внутрипеченочных хемокинов, что сопровождается рекрутированием неспецифических CD8⁺Т-клеток и развитием воспалительной реакции в печени [50]. Продукция провоспалительных цитокинов Т-клетками, инфильтрирующими печень, инициирует хроническое воспаление и способствует развитию фиброза [17].

Механизмы неэффективности антиген-специфических CD8⁺Т-клеток при ВГС-инфекции

Несостоятельность антиген-специфического ответа CD8⁺Т-клеток наиболее характерна для хронической ВГС-инфекции с высокой репликацией вируса и проявляется ослаблением пролиферативной способности CD8⁺Т-клеток, снижением их цитотоксической активности, угнетением продукции IL-2 и IFN γ [19, 59], а также уменьшением количества и пролиферации CD8⁺Т-клеток памяти [51].

В настоящее время обсуждаются несколько возможных механизмов, обуславливающих дефектность антиген-специфического ответа CD8⁺Т-клеток. Нарушение функций ЦТЛ может быть связано с дефицитом CD4⁺Т-хелперных клеток, необходимых для генерации и экспансии CD8⁺Т-клеток [49]. Однако в большей степени несостоятельность ЦТЛ связывают с нарушениями в самих CD8⁺Т-клетках, индуцированными так называемыми внутренними и внешними механизмами. К первым относят повышенную экспрессию на Т-клетках ингибиторных молекул, проводящих сигналы апоптоза и анергии [32], ко вторым — подавление функций CD8⁺Т-клеток со стороны регуляторных Т-клеток и иммуносупрессивных цитокинов [38].

Исследования последних лет показали, что Т-клетки пациентов с ХГС характеризуются повышенной экспрессией ингибиторных молекул Vim [31], 2B4 [6], PD1 [6, 19], CTLA [42] и Tim-3 [70]. При этом блокирование *in vitro* молекул

PD-1 и CTLA-4 восстанавливает пролиферацию антиген-специфических CD8⁺Т-клеток и продукцию ими IFN γ и IL-2 [19, 42]. К аналогичному результату приводит блокирование Tim-3, и этот эффект усиливался при одновременном блокировании молекул Tim-3 и PD-1 [18]. Выявление молекулярных мишеней, опосредующих выключение функций ЦТЛ, представляет большой интерес в плане разработки новых стратегий восстановления иммунного ответа при ХГС, основанных на блокировании коингибиторных молекул. Однако следствием такого подхода может стать неконтролируемая Т-клеточная пролиферация, приводящая к развитию аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Ввиду этого требуются дополнительные исследования в этом направлении.

Супрессорные механизмы подавления функций ЦТЛ при хронической ВГС-инфекции опосредуются регуляторными Т-клетками и иммуносупрессивными цитокинами. Печень, будучи органом, в котором активно метаболизируются различные чужеродные антигены, характеризуется «толерогенным» микроокружением. Присутствующие в печени клетки Купфера конститутивно экспрессируют интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий рост фактор- β (TGF- β), которые индуцируют состояние толерантности внутрипеченочных лимфоцитов [62]. В этом аспекте важно отметить, что IL-10 является предиктором хронизации ВГС-инфекции, и блокирование TGF- β приводит к увеличению продукции IFN γ антиген-специфическими CD8⁺Т-клетками больных с ХГС [1, 16]. Толерогенными свойствами, ассоциированными с незрелым фенотипом, обладают также локализованные в печени дендритные клетки [45]. Соответственно, в отличие от лимфоузлов, примирование наивных CD8⁺Т-клеток в печени приводит к генерации ЦТЛ с низкой жизнеспособностью и цитотоксической функцией [10].

У пациентов с ХГС в печени обнаружены IL10-продуцирующие CD8⁺Т-клетки, которые могут оказывать негативное влияние на антиген-специфические CD8⁺Т-клетки [34]. Кроме того, одним из главных источников IL-10 и TGF- β являются регуляторные CD4⁺Т-клетки (Treg), способные подавлять пролиферацию Т-клеток и их цитокин-продуцирующую функцию либо непосредственно, либо через иммуносупрессивные цитокины [59]. Исследования на приматах показали, что при первичном введении субинфекционной дозы ВГС индуцируется выраженный антиген-специфический ответ, а при повторном введении вируса отмечается экспансия Treg [43]. Treg обладают двойственной функцией при ХГС. С одной стороны, эти клетки защищают клетки печени от избыточного ответа CD8⁺Т-клеток, вызывающих внутрипеченочное воспаление. Так, у пациентов с нормальным уровнем транс-

аминаз и незначительным воспалением в печени регистрируется более высокое содержание Treg, чем у пациентов с выраженным цитолитическим синдромом [9]. С другой стороны, Treg причастны к несостоятельности CD8⁺T-клеток [38]. Дефектность CD8⁺T-клеток у пациентов с ХГС сопряжена с повышенным содержанием Treg в периферической крови и печени [22], и эти клетки *in vitro* ингибируют пролиферацию ВГС-специфических CD8⁺T-клеток и продукцию ими IFN γ [8].

Другой важной причиной дефекта ЦТЛ при ВГС-инфекции является прямое или опосредованное супрессивное действие вирусных антигенов. Например, взаимодействие Core белка с доменом рецептора gC1q на Т-клетках ингибирует активацию, пролиферацию и продукцию IL-2 Т-клетками [26], что приводит к подавлению генерации ЦТЛ и снижению их цитотоксической активности. Кроме того, подобно другим TLR2 лигандам, Core белок индуцирует генерацию и экспансию Treg, подавляющих пролиферацию и продукцию IFN γ Т-клетками [63].

Неполноценность ответа Т-клеток при ХГС может быть обусловлена иммуносупрессивным действием вирусных антигенов на дендритные клетки (ДК), которые являются профессиональными антиген-презентирующими клетками и активируют наивные CD4⁺ и CD8⁺T-клетки [46]. Так, структурные (Core, E1) и неструктурные (NS3) белки подавляют дифференцировку ДК, усиливают продукцию IL-10 и снижают продукцию IL-12 в культурах ДК; ингибируют способность ДК стимулировать пролиферацию аллогенных Т-клеток; угнетают Th1- и усиливают Th2-стимулирующую активность ДК [13, 47, 58]. Указанные нарушения ДК снижают эффективность примирования Т-клеток [46].

Наконец, несостоятельность иммунного контроля со стороны CD8⁺T-клеток может быть связана с генетической изменчивостью вируса, что создает предпосылки для его ускользания от иммунного надзора. Генетическая изменчивость ВГС обусловлена высокой вариабельностью E1 и E2 белков вследствие частых замен аминокислотных остатков [29], а также появлением новых вариантов вируса (квазивидов) вследствие

отсутствия корректирующей 3'-5'-экзонуклеазной активности NS5, что является причиной возникновения ошибок в процессе репликации РНК вируса [7]. У пациентов с ХГС вирусные мутации присутствуют в 50% всех эпитопов, распознаваемых ЦТЛ [28]. Причем появление мутаций характерно именно для развития хронической инфекции, в то время как у пациентов с исходом в выздоровление такие мутации отсутствуют [12, 53].

Заключение

В последние годы активное изучение роли антиген-специфических CD4⁺ и CD8⁺T-клеток при ВГС-инфекции позволило более глубоко осмыслить роль адаптивного иммунного ответа в элиминации ВГС и контроле за вирусной репликацией. Выяснилось, что CD4⁺T-клетки играют ключевую роль в индукции и поддержании вирус-специфических CD8⁺T-клеток, которые обеспечивают элиминацию вируса посредством цитолитических и нецитолитических механизмов. При этом исход в хронизацию ассоциирован с нарушениями адаптивного Т-клеточного ответа. Характерная для хронического течения ВГС-инфекции несостоятельность антиген-специфического ответа CD8⁺T-клеток обусловлена различными причинами — недостатком ответа CD4⁺T-хелперных клеток, истощением CD8⁺T-клеток вследствие их/анергии или апоптоза, супрессией ЦТЛ со стороны иммуносупрессивных цитокинов и регуляторных Т-клеток. Дисфункции антиген-специфических Т-клеток приводят к длительной персистенции вируса, что дает возможность вирусу создать генетически гетерогенную популяцию, позволяющую ему в дальнейшем легко уходить от иммунного контроля. Дальнейшие исследования взаимодействия вирусных белков с клетками иммунной системы и механизмов нарушения антиген-специфического Т-клеточного ответа позволят разработать новые иммунотерапевтические подходы, основанные на индукции эффективного устойчивого антиген-специфического Т-клеточного ответа.

Список литературы / References

1. Alatrakchi N., Graham C.S., van der Vliet H.J., Sherman K.E., Exley M.A., Koziel M.J. Hepatitis C virus (HCV)-specific CD81 cells produce transforming growth factor beta that can suppress HCV-specific T-cell responses. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, no. 11, pp. 5882-5892.
2. Apolinario A., Majano P.L., Lorente R., Núñez O., Clemente G., García-Monzón C. Gene expression profile of T-cell-specific chemokines in human hepatocyte-derived cells: evidence for a synergistic inducer effect of cytokines and hepatitis C virus proteins. *J. Viral Hepat.*, 2005, Vol. 12, no. 1, pp. 27-37.
3. Bartenschlager R., Penin F., Lohmann V., André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends in Microbiology*, 2011, Vol. 19, no. 2, pp. 95-103.
4. Badr G., Bédard N., Abdel-Hakeem M.S., Trautmann L., Willems B., Villeneuve J.P., Haddad E.K., Sékaly R.P., Bruneau J., Shoukry N.H. Early interferon therapy for hepatitis C virus infection rescues polyfunctional, long-lived CD8⁺ memory T cells. *J. Virol.*, 2008, Vol. 82, no. 20, pp. 10017-10031.

5. Beaumont E., Roch E., Chopin L., Roingeard P. Hepatitis C Virus E1 and E2 Proteins Used as Separate Immunogens Induce Neutralizing Antibodies with Additive Properties. *PLoS One.*, 2016, Vol. 11, no. 3, e0151626.
6. Bengsch B., Seigel B., Ruhl M., Timm J., Kuntz M., Blum H.E., Pircher H., Thimme R. Coexpression of PD-1, 2B4, CD160 and KLRG1 on exhausted HCV-specific CD81 T cells is linked to antigen recognition and T cell differentiation. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, no. 6, e1000947.
7. Behrens S., Tomei L., Francesco R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *EMBO J.*, 1996, Vol. 15, no. 1, pp. 12-22.
8. Boettler T., Spangenberg H.C., Neumann-Haefelin C., Panther E., Urbani S., Ferrari C., Blum H.E., von Weizsäcker F., Thimme R. T cells with a CD4⁺CD25⁺ regulatory phenotype suppress *in vitro* proliferation of virus-specific CD8⁺ T cells during chronic hepatitis C virus infection. *J. Virol.*, 2005, Vol. 79, no. 12, pp. 7860-7786.
9. Bolacchi F., Sinistro A., Ciaprini C., Demin F., Capozzi M., Carducci F.C., Drapeau C.M.J., Rocchi G., Bergamini Increased A. Hepatitis C virus (HCV)-specific CD41CD251 regulatory T lymphocytes and reduced HCV-specific CD41 T cell response in HCV-infected patients with normal versus abnormal alanine aminotransferase levels. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, Vol. 144, no. 2, pp. 188-196.
10. Bowen D.G., Zen M., Holz L., Davis T., Geoffrey W. McCaughan, Bertolino P. The site of primary T cell activation is a determinant of the balance between intrahepatic tolerance and immunity. *J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 114, no. 5, pp. 701-712.
11. Bukh J., Miller R.H., Purcell R.H. Sequence analysis of the core gene of 14 hepatitis C virus genotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, 1994, Vol. 91, no. 17, pp. 8239-8243.
12. Cox A.L., Mosbrugger T., Lauer G.M., Pardoll D., Thomas D.L., Ray S.C. Comprehensive analyses of CD8⁺ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. *Hepatology*, 2005, Vol. 42, no. 1, pp. 104-112.
13. Dolganiuc A., Oak S., Kodys K., Golenbock D.T., Finberg R.W., Kurt-Jones E., Szabo G. Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology*, 2004, Vol. 127, no. 5, pp. 1513-1524.
14. Dustin L.B., Rice C.M. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. *Annu Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 25, pp. 71-99.
15. Farci P., Alter H.J., Shimoda A., Govindarajan S., Cheung L.C., Melpolder J.C., Sacher R.A., Shih J.W., Purcell R.H. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996, Vol. 335, no. 9, pp. 631-634.
16. Flynn J.K., Dore G.J., Hellard M., Yeung B., Rawlinson W.D., White P.A., Kaldor J.M., Lloyd A.R., Ffrench R.A., ATAC Study Group. Early IL-10 predominant responses are associated with progression to chronic hepatitis C virus infection in injecting drug users. *J. Viral Hepat.*, 2010, Vol. 18, no. 8, pp. 549-561.
17. Friedman S.L. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J. Hepatol.*, 2003, Vol. 38, Suppl. 1, pp. 38-53.
18. Golden-Mason L., Palmer B.E., Kassam N., Townshend-Bulson L., Livingston S., McMahon B.J., Castelblanco N., Kuchroo V., Gretch D.R., Rosen H.R. Negative immune regulator Tim-3 is overexpressed on T cells in hepatitis C virus infection and its blockade rescues dysfunctional CD41 and CD81 T cells. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, no. 18, pp. 9122-9130.
19. Golden-Mason L., Palmer B., Klarquist J., Mengshol J.A., Castelblanco N., Rosen H.R. Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cells associated with reversible immune dysfunction. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, no. 17, pp. 9249-9258.
20. Grakoui A., Shoukry N.H., Woollard D.J., Han J.H., Hanson H.L., Ghayeb J., Murthy K.K., Rice C.M., Walker C.M. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*, 2003, Vol. 302, no. 5645, pp. 659-662.
21. Gruber A., Lundberg L.G., Bjorkholm M. Reactivation of chronic hepatitis C after withdrawal of immunosuppressive therapy. *J. Intern. Med.*, 1993, Vol. 234, no. 2, pp. 223-225.
22. Hashempour T., Bamdad T., Merat S., Janzamin E., Nemati L., Jabbari H., Sharifi A.H., Zamini H. Expansion of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in chronic hepatitis C virus infection. *Iran J. Immunol.*, 2010, Vol. 7, no. 3, pp. 177-185.
23. Jo J., Aichele U., Kersting N., Klein R., Aichele P., Bisse E., Sewell A.K., Blum H.E., Bartenschlager R., Lohmann V., Thimme R. Analysis of CD8⁺ T-cell-mediated inhibition of hepatitis C virus replication using a novel immunological model. *Gastroenterology*, 2009, Vol. 136, no. 4, pp. 1391-1401.
24. Kared H., Fabre T., Bedard N., Bruneau J., Shoukry N.H. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between Th17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog.*, 2013, Vol. 9, e1003422.
25. Kim A.Y., Kuntzen T., Timm J., Nolan B.E., Baca M.A., Reyor L.L., Berical A.C., Feller A.J., Johnson K.L., Schulze zur Wiesch J., Robbins G.K., Chung R.T., Walker B.D., Carrington M., Allen T.M., Lauer G.M. Spontaneous control of HCV is associated with expression of HLA-B*57 and preservation of targeted epitopes. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 140, no. 2, pp. 686-696.
26. Kittlesen D.J., Chianese-Bullock K.A., Yao Z.Q., Braciale T.J., Hahn Y.S. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J. Clin. Invest.*, 2000, Vol. 106, no. 10, pp. 1239-1249.
27. Klenerman P, Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut.*, 2012, Vol. 61, no. 8, pp. 1226-1234.
28. Komatsu H., Lauer G., Pybus O.G., Ouchi K., Wong D., Ward S., Walker B., Klenerman P. Do antiviral CD8⁺ T cells select hepatitis C virus escape mutants? Analysis in diverse epitopes targeted by human intrahepatic CD8⁺ T lymphocytes. *J. Viral Hepat.*, 2006, Vol. 13, no. 2, pp. 121-130.

29. Kuiken C., Mizokami M., Deleage G., Yusim K., Penin F., Shin-I T., Charavay C., Tao N., Crisan D., Grando D., Dalwani A., Geourjon C., Agrawal A., Combet C. Hepatitis C databases, principles and utility to researchers. *Hepatology*, 2006, Vol. 43, no. 5, pp. 1157-1165.
30. Larrubia J.R., Calvino M., Benito S., Sanz-de-Villalobos E., Perna C., Pérez-Hornedo J., González-Mateos F., García-Garzón S., Bienvenido A., Parra T. The role of CCR5/CXCR3 expressing CD8⁺ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2007, Vol. 47, no. 5, pp. 632-641.
31. Larrubia J.R., Lokhande M.U., García-Garzón S., Miquel J., González-Praetorius A., Parra-Cid T., Sanz-de-Villalobos E. Persistent hepatitis C virus (HCV) infection impairs HCV-specific cytotoxic T cell reactivity through Mcl-1/Bim imbalance due to CD127 down-regulation. *J. Viral Hepat.*, 2013, Vol. 20, no. 2, pp. 85-94.
32. Larrubia J.R., Lokhande M.U., García-Garzón S., Miquel J., Subirá D., Sanz-de-Villalobos E. Role of T cell death in maintaining immune tolerance during persistent viral hepatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 19, no. 12, pp. 1877-1889.
33. 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.
34. Liaw Y.F., Lee C.S., Tsai S.L., Liaw B.W., Chen T.C., Sheen I.S., Chu C.M. T-cell-mediated autologous hepatocytotoxicity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1995, Vol. 22, no. 5, pp. 1368-1373.
35. Liu S., Yang W., Shen L., Turner J.R., Coyne CB., Wang T. Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, no. 4, pp. 2011-2014.
36. Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, sideeffects, and complications. *Gut.*, 2006, Vol. 55, no. 9, pp. 1350-1359.
37. McKiernan S.M., Hagan R., Curry M., McDonald G.S., Kelly A., Nolan N., Walsh A., Hegarty J., Lawlor E., Kelleher D. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology*, 2004, Vol. 40, no. 1, pp. 108-114.
38. Miroux C., Vausselin T., Delhem N.. Regulatory T cells in HBV and HCV liver diseases: implication of regulatory T lymphocytes in the control of immune response. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2010, Vol. 10, no. 11, pp. 1563-1572.
39. Missale G., Bertoni R., Lamonaca V., Valli A., Massari M., Mori C., Rumi M.G., Houghton M., Fiaccadori F., Ferrari C. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J. Clin Invest.*, 1996, Vol. 98, no. 3, pp. 706-714.
40. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of agespecific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 2013, Vol. 57, no. 4, pp. 1333-1334.
41. Moradpour D., Penin F., Rice C.M. Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, Vol. 5, no. 6, pp. 453-463.
42. Nakamoto N., Cho H., Shaked A., Olthoff K., Valiga M.E., Kaminski M., Gostick E., Price D.A., Freeman G.J., Wherry E.J., Kyong-Mi Chang I. Synergistic Reversal of Intrahepatic HCV-Specific CD8 T Cell Exhaustion by Combined PD-1/CTLA-4 Blockade. *PLoS Pathog.*, 2009, Vol. 5, no. 2, e1000313.
43. Park S.-H., Veerapu N.S., Shin E.-C., Biancotto A., McCoy J.P., Capone S., Rehmann A.F.B. Sub infectious hepatitis C virus exposures suppress T cell responses against subsequent acute infection. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 12, pp. 1638-1642.
44. Penna A., Missale G., Lamonaca V., Pilli M., Mori C., Zanelli P., Cavalli A., Elia G., Ferrari C. Intrahepatic and circulating HLA class II-restricted, hepatitis C virus-specific T cells: functional characterization in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002, Vol. 35, no. 5, pp. 1225-1236.
45. Pillarisetty V.G., Shah A.B., Miller G., Bleier J.I., DeMatteo R.P. Liver dendritic cells are less immunogenic than spleen dendritic cells because of differences in subtype composition. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 2, pp. 1009-1017.
46. Rosen H.R. Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection. *J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 123, no. 10, pp. 4121-4130.
47. 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.
48. Schulze Zur Wiesch J., Ciuffreda D., Lewis-Ximenez L., Kasprowicz V., Nolan B.E., Streeck H., Aneja J., Reyor L.L., Allen T.M., Lohse A.W., McGovern B., Chung R.T., Kwok W.W., Kim A.Y., Lauer G.M. Broadly directed virus-specific CD4⁺ T cell responses are primed during acute hepatitis C infection, but rapidly disappear from human blood with viral persistence. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, no. 1, pp. 61-75.
49. Semmo N., Day C.L., Ward S.M., Lucas M., Harcourt G., Loughry A., Klenerman P. Preferential loss of IL-2-secreting CD41 T helper cells in chronic HCV infection. *Hepatology*, 2005, Vol. 41, no. 5, pp. 1019-1028.
50. Spirengers D., van der Molen R.G., Kusters J.G., Kwekkeboom J., van der Laan L.J., Niesters H.G., Kuipers E.J., De Man R.A., Schalm S.W., Janssen H.L. Flow cytometry of fine-needle-aspiration biopsies: a new method to monitor the intrahepatic immunological environment in chronic viral hepatitis. *J. Viral Hepat.*, 2005, Vol. 12, no. 5, pp. 507-512.

51. Stelekati E., Shin H., Doering T.A., Dolfi D.V., Ziegler C.G., Beiting D.P., Dawson L., Liboon J., Wolski D., Ali M.A., Katsikis P.D., Shen H., Roos D.S., Haining W.N., Lauer G.M., Wherry E.J. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 5, pp. 801-813.
52. Takaki A., Wiese M., Maertens G., Depla E., Seifert U., Liebetrau A., Miller J.L., Manns M.P., Rehermann B. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat. Med.*, 2000, Vol. 6, no. 5, pp. 578-582.
53. Tester I., Smyk-Pearson S., Wang P., Wertheimer A., Yao E., Lewinsohn D.M., Tavis J.E., Rosen H.R. Immune evasion versus recovery after acute hepatitis C virus infection from a shared source. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 11, pp. 1725-1731.
54. Thimme R., Binder M., Bartenschlager R. Failure of innate and adaptive immune responses in controlling hepatitis C virus infection. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012, Vol. 36, no. 3, pp. 663-683.
55. Thimme R., Bukh J., Spangenberg H.C., Wieland S., Pemberton J., Steiger C., Govindarajan S., Purcell R.H., Chisari F.V. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2002, Vol. 99, no. 24, pp. 15661-15668.
56. Thimme R., Oldach D., Chang K.M., Steiger C., Ray S.C., Chisari F.V. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 194, no. 10, pp. 1395-1406.
57. Urbani S., Amadei B., Fiscaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., Mori C., Missale G., Ferrari C. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. *Hepatology*, 2006, Vol. 44, no. 1, pp. 126-139.
58. 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.
59. Wedemeyer H., He X.S., Nascimbeni M., Davis A.R., Greenberg H.B., Hoofnagle J.H., Liang T.J., Alter H., Rehermann B. Impaired effector function of hepatitis C virus specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 6, pp. 3447-3458.
60. 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.
61. World Health Organization. Hepatitis C: Fact sheet NO164. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
62. You Q., Cheng L., Kedl R.M., Ju C. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology*, 2008, Vol. 48, no. 3, pp. 978-990.
63. Zhai N., Chi X., Li T., Song H., Li H., Jin X., Crispel N., Su L., Niu J., Tu Z. Hepatitis C virus core protein triggers expansion and activation of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in chronic hepatitis C patients. *Cell Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 12, no. 6, pp. 743-749.
64. Zoulim F., Chevallier M., Maynard M., Trepo C. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. *Rev. Med. Virol.*, 2003, Vol. 13, no. 1, pp. 57-68.

Авторы:

Олейник Е.А. — аспирант лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Леплина О.Ю. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Останин А.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Старостина Н.М. — заслуженный врач РФ, к.м.н., заведующая отделением иммунологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Черных Е.Р. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

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 Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Ostanin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, 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, Immunology Department, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

Поступила 16.06.2016
Принята к печати 20.06.2016

Received 16.06.2016
Accepted 20.06.2016