

ФЕНОТИП И ФУНКЦИИ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Борисова А.Е.,
Старостина Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р., Козлов В.А.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. В работе исследованы фенотипические и функциональные свойства IFN α -индуцированных дендритных клеток (ДК) больных хроническими вирусными гепатитами В и С (ХВГВ и ХВГС), в том числе с исходом в цирроз печени (ЦП). Установлено, что ДК больных характеризуются задержкой дифференцировки и созревания, наиболее выраженной при HCV-инфекции, а также у больных ЦП независимо от типа вируса. ДК больных ХВГВ характеризуются повышенной секрецией IFN γ . Трансформация HBV-инфекции в ЦП сопровождается умеренным снижением IFN γ продукции в сочетании с достоверным усилением секреции IL-10. IFN α -индуцированные ДК больных ХВГС активно синтезируют IL-10 вне зависимости от тяжести фиброза, при этом способность ДК к продукции IFN γ значительно снижается только в случае развития ЦП. По уровню секреции TNF α и IL-4 ДК больных гепатитами вне зависимости от типа вируса и выраженности фиброза были сопоставимы с ДК здоровых доноров. ДК больных хроническими вирусными гепатитами характеризуются сохранной аллостимуляторной и Th1/Th2-стимулирующей активностью в СКЛ. В то же время при трансформации ХВГ в ЦП у больных (вне зависимости от типа вируса) отмечается снижение аллостимуляторной и усиление Th2-поляризующей активности ДК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, прогноз, лечение, статины.

Leplina O. Yu., Tikhonova M. A., Borisova A. E., Starostina N. M., Ostanin A. A., Chernykh E. R., Kozlov V. A.

PHENOTYPE AND FUNCTIONS OF DENDRITIC CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Abstract. Phenotypic and functional features of IFN α -induced dendritic cells (DCs) were studied in patients with chronic viral hepatitis B and C (HBV and HCV), and in cases with hepatitis-related liver cirrhosis (LC). It was shown that DCs are characterized by delayed differentiation/maturation which was more pronounced in HCV patients, as well as in all patients with LC, regardless of virus type. DCs from HBV patients were characterized by increased IFN γ secretion. Transformation of HBV-infection to LC is accompanied by a moderate decrease in IFN γ production, combined with a significantly increased IL-10 secretion. Irrespectively of fibrosis severity, the IFN α -induced DCs of HCV patients displayed active IL-10 synthesis. Moreover, ability of DCs to secrete IFN γ was significantly decreased only in cases of fibrosis-complicated HCV-infection. With respect to TNF α and IL-4 production levels, DCs of the patients were compatible to normal donor cells, independently on the type of virus, or fibrosis severity. DCs from HBV- and HCV-patients were characterized by intact allostimulatory and Th1/Th2-stimulatory activities in MLC. At the same time, IFN α -induced DCs exhibited suppression of allostimulatory and increase in Th2-polarizing activity upon LC development, both in HBV and HCV patients. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 191-196)

Адрес для переписки:

Леплина Ольга Юрьевна,
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14.
Тел.: (383) 228-21-01.
Факс: (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru

Введение

На сегодняшний день хронические вирусные гепатиты В (HBV-инфекция) и С (HCV-инфекция) занимают лидирующее положение в структуре хронических диффузных заболеваний печени. Хотя точные механизмы персистен-

ции вирусной инфекции до конца не раскрыты, одной из основных причин хронизации признают дефект клеточного иммунитета, в частности, нарушение антигенспецифического ответа, направленного на элиминацию вируса. Как известно, индукция эффективного Т-клеточного иммунного ответа во многом зависит от функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, среди которых дендритные клетки (ДК) являются наиболее профессиональными. Именно ДК обладают уникальной способностью примировать наивные Т-клетки, а также играют ключевую роль в запуске противовирусного иммунного ответа [3]. Изменение количества и/или функции ДК при вирусных гепатитах рассматривается как один из механизмов нарушения антигенспецифического ответа. Так, у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) обнаружено снижение продукции интерферона-альфа ($IFN\alpha$) плазмоцитоидными ДК [1]. У больных ХВГВ отмечается также количественный дефицит циркулирующих миелоидных ДК, особенно при трансформации гепатита в цирроз печени. Миелоидные ДК, выделенные из периферической крови больных гепатитом В, характеризуются сниженной экспрессией костимуляторных молекул (CD80, CD86) и низкой аллостимуляторной активностью [4, 16, 12]. Функциональная дефектность миелоидных ДК выявляется также в случае их генерации из моноцитов периферической крови в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-4. Полученные *in vitro* ДК отличаются, в частности, низкой продукцией IL-12 и не способны эффективно стимулировать пролиферацию и продукцию Th1-цитокинов Т-клетками в ответ на специфический антиген [7, 17]. Для больных хроническим вирусным гепатитом с (ХВГС) также характерны нарушения фенотипа и функциональных свойств ДК, которые проявляются снижением числа плазмоцитоидных и миелоидных ДК в периферической крови, а также угнетением аллостимуляторной активности и способности генерируемых *in vitro* ДК стимулировать антигенспецифический Th1-ответ, регистрируемый по уровню внутриклеточной экспрессии и продукции $IFN\gamma$ [8, 15, 5].

Интерес к изучению ДК при вирусных гепатитах связан не только с выяснением их патогенетической значимости в развитии заболевания, но и с потенциальной возможностью использования ДК для разработки новых клеточных технологий лечения вирусных гепатитов. В научных исследованиях и клинической практике ДК традиционно получают путем культивирования моноцитов периферической крови в присутствии GM-CSF и IL-4 [13]. В последние годы, однако,

появились данные о возможности быстрой генерации частично зрелых ДК путем культивирования моноцитов периферической крови в присутствии GM-CSF и $IFN\alpha$ [10]. При этом показано, что $IFN\alpha$ -индуцированные ДК обладают способностью к захвату антигена; более высокой миграционной активностью за счет экспрессии СС-хемокинового рецептора R7 (CCR7); стабильностью в отсутствие цитокинов и способностью активировать Th1-ответ [9]. Кроме того, ДК активно продуцируют $IFN\alpha$, который обладает как прямой противовирусной активностью, так и стимулирующим эффектом на клеточный и гуморальный иммунитет [11].

Поскольку данные, характеризующие возможность генерации $IFN\alpha$ -индуцированных ДК у больных вирусными гепатитами и их функциональные свойства, до сих пор отсутствуют, целью настоящей работы стало изучение фенотипа и функциональной активности ДК у пациентов ХВГВ и ХВГС, в том числе с трансформацией в цирроз печени.

Материалы и методы

В исследование были включены 37 пациентов в возрасте от 24 до 56 лет, из них 18 больных с ХВГВ и 19 пациентов с ХВГС. У восьми больных из первой группы и семи пациентов из второй группы был диагностирован цирроз печени (ЦП) как исход хронической вирусной инфекции. Контрольную группу составили 35 здоровых доноров крови, сопоставимых по возрасту и полу. Обследование всех пациентов проводилось при получении письменного информированного согласия.

Мононуклеарные клетки (МНК) из гепаринизированной венозной крови получали центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина. Дендритные клетки генерировали путем культивирования прилипающей фракции МНК во флаконах для культивирования (BD Biosciences Falcon, UK) в течение 3 суток в среде RPMI-1640 («Sigma», США), дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина, 5 мМ HEPES-буфера, 100 мкг/мл гентамицина и 5% сыворотки плодов коровы (БиолоТ, СПб), в присутствии GM-CSF (Sigma-Aldrich, 1000 ед/мл) и $IFN\alpha$ (Роферон-А, Roche, Швейцария, 1000 ед/мл) с последующим созреванием с липополисахаридом (ЛПС *E. coli* 0114:B4, Sigma-Aldrich, 10 мкг/мл) в течение 24 ч. Фенотипирование ДК проводили методом одноцветной или двухцветной проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, Becton Dickinson) с использованием FITC-, APC- или PE-меченных антител (CD1a, CD11c, CD14, CD25, CD83, CD123; PharMingen, США). Аллостимуляторную активность ДК оценивали в реакции смешан-

ТАБЛИЦА 1. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

Группы	CD14	CD1a	CD83	CD25
Доноры (n = 18)	8,7±1,4	10,4±2,0	29,4±2,9	25,1±3,5
Больные HBV-инфекцией				
Общая группа (n = 12)	10,9±2,8	10,4±2,6	27,3±4,1	17,7±3,0*
Больные гепатитами (n = 7)	14,3±7,9	16,6±5,9	28,3±3,9	22,6±3,9
Больные ЦП (n = 5)	8,6±2,5	7,8±2,4	27,7±7,2	15,2±4,8*
Больные HCV-инфекцией				
Общая группа (n = 12)	11,6±2,9	13,8±5,3	23,2±2,9	16,6±3,7*
Больные гепатитами (n = 6)	11,9±3,7	18,6±7,7*	18,7±3,0*	22,0±4,0
Больные ЦП (n = 6)	12,0±3,1	8,7±1,2	25,8±4,0	11,0±3,2*

Примечание. Относительное содержание (%) различных субпопуляций ДК представлено в виде М±S.E.

* – $p_0 < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с донорами, U – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

ной культуры лимфоцитов (СКЛ). В качестве отвечающих клеток использовали МНК доноров ($0,1 \times 10^6$ /лунку), которые культивировали (37 °C, 5% CO₂) в 96-луночных круглодонных планшетах в среде RPMI-1640 с 10% инактивированной сыворотки доноров АВ (IV) группы. Стимуляторами служили дендритные клетки в соотношении МНК:ДК = 10:1. Пролиферативный ответ оценивали на 5 сут. радиометрически по включению 3Н-тимидина (1 мКю/лунку), вносимого за 18 ч до окончания культивирования.

Оценку экспрессии внутриклеточных цитокинов в популяции Т-клеток, стимулированных аллогенными ДК, проводили методом трехцветной проточной цитометрии. Для этого МНК, лишенные моноцитов, культивировали в 96-луночных планшетах в полной культуральной среде с 10% сыворотки плодов коровы в присутствии (опыт) и в отсутствие (контроль) ДК в соотношении 10:1 в течение 72 ч. За 18 ч. до конца инкубации в культуру добавляли брефелдин 10 мкг/мл (ISN). Затем, клетки отмывали и инкубировали 15 мин при комнатной температуре с 5 мкл APC-меченных моноклональных анти-CD3-антител (Becton Dickinson, США). Далее проводили пермеабиллизацию клеток с помощью 0,2% раствора Твин-20 и инкубировали их с моноклональными FITC-конъюгированными анти-IFN γ и PE-меченными анти-IL-4-антителами (Becton Dickinson, США). Образцы анализировали на проточном цитометре с использованием программы Cellquest. Концентрацию цитокинов в супернатантах генерированных ДК определяли методом иммуноферментного анализа, используя соответствующие тест-системы производства «Вектор-Бест», Новосибирск (TNF α , IFN γ , IL-4) и «Цитокин», Санкт-Петербург (IL-10).

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0».

Результаты

Популяция прилипающих к пластику клеток у больных хроническими гепатитами, также как и у здоровых доноров была представлена в основном CD14⁺ моноцитами (82-86%). В результате культивирования моноцитов с GM-CSF и IFN α в течение 3-4 сут. клетки теряли способность прилипать к пластику и приобретали типичные морфологические черты дендритных клеток. При этом сравнительный фенотипический анализ позволил выявить ряд особенностей ДК больных вирусными гепатитами (табл. 1). Так, при HBV-инфекции ДК имели фенотип, сходный с таковым у доноров, однако количество активированных ДК, экспрессирующих CD25, у больных ХВГВ было достоверно снижено преимущественно за счет пациентов с исходом в цирроз печени. В группе больных HCV-инфекцией также регистрируется снижение числа активированных CD25⁺ДК, и тоже в основном за счет больных с ЦП. Кроме того, в подгруппе больных ХВГС была отмечена задержка дифференцировки ДК, которая проявлялась увеличением количества незрелых CD1a⁺ДК в сочетании с уменьшением доли зрелых клеток, экспрессирующих CD83. Таким образом, у больных гепатитом с фенотип-генерируемых *in vitro* ДК отличается более выраженными изменениями, которые свидетельствуют о нарушении процессов дифференцировки/созревания ДК, причем независимо от типа вируса (В или С) трансформация гепатита в ЦП сопровождается снижением относительного количества активированных CD25⁺ДК.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ цитокин-секреторной функции ДК в группах здоровых доноров и больных вирусными гепатитами. С этой целью исследовали культуральные супернатанты IFN α -индуцированных ДК. Из данных рисунка 1 видно, что ДК больных ХВГВ активно продуцировали IFN γ на уровне, статистически достоверно превышающем донор-

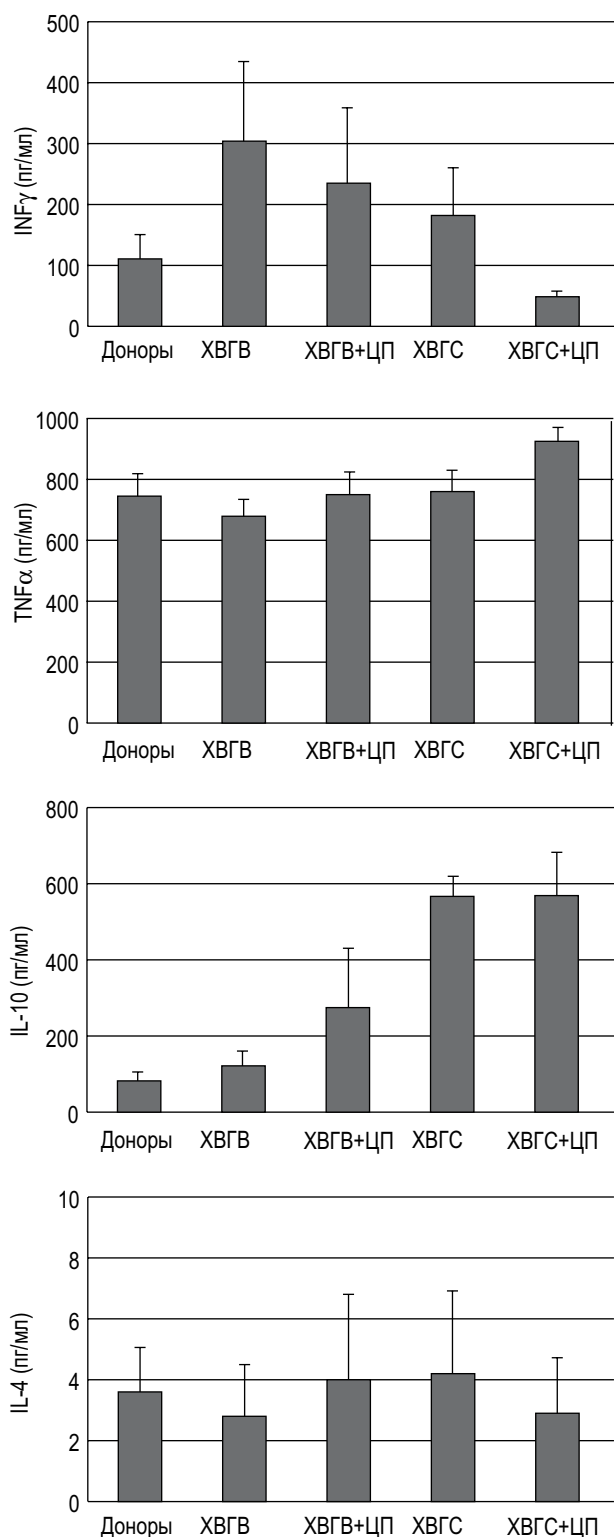


Рисунок 1. Цитокин-секреторная функция ДК больных хроническими вирусными гепатитами

Примечание. Представлены средние ($M \pm S.E.$) значения содержания цитокинов в культуральных супернатантах IFN α -индуцированных ДК здоровых доноров ($n = 17$), больных ХВГВ ($n = 12$) и ХВГВ в сочетании с ЦП ($n = 6$), а также больных ХВГС ($n = 14$) и ХВГС в сочетании с ЦП ($n = 5$).

* – $pU < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с донорами (U – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

ские значения. Следует отметить, что хроническое течение гепатита В, осложненное развитием ЦП, сопровождалось умеренным, но не критичным снижением интенсивности секреции IFN γ . В подгруппе больных ХВГС продукция IFN γ была сопоставима с донорскими значениями, при этом, однако, трансформация HCV-инфекции в ЦП сопровождалась выраженным угнетением способности ДК к синтезу данного цитокина. Достоверных различий в уровне продукции TNF α и IL-4 в анализируемых подгруппах больных гепатитами и здоровых доноров выявлено не было. В то же время секреция IL-10 дендритными клетками больных ХВГС, а также пациентов с ЦП вне зависимости от вирусной этиологии (HBV- и HCV-инфекция) была значительно выше, чем у доноров.

С целью оценки антиген-презентирующей функции IFN α -индуцированных ДК была исследована их аллостимуляторная активность в смешанной культуре лимфоцитов (табл. 2). В подгруппах больных ХВГВ и ХВГС аллостимуляторная активность ДК достоверно не отличалась от донорских значений, хотя у больных с HBV-инфекцией отмечалась тенденция к ее снижению. Тем не менее в случае трансформации HBV- и HCV-инфекции в цирроз печени регистрировалось выраженное и статистически значимое угнетение функциональной активности ДК в алло-СКЛ.

На следующем этапе была проведена сравнительная оценка способности ДК доноров и больных гепатитами активировать Т-хелперные клетки 1- и 2-го типов (Th1 и Th2). Для этого исследовали относительное количество CD3 $^{+}$ Т-клеток с внутриклеточной экспрессией IFN γ и IL-4 в СКЛ, индуцированной ДК больных или здоровых доноров. Из данных таблицы 3 видно, что ДК больных ХВГВ и ХВГС были сопоставимы с ДК доноров по уровню Th1- и Th2-стимулирующей активности, поскольку примерно в равной степени усиливали экспрессию как IFN γ , так и IL-4 в Т-лимфоцитах. В то же время у больных гепатитами с исходом в цирроз печени регистрировалось усиление Th2-поляризующей активности ДК, что проявлялось достоверным увеличением в СКЛ количества IL-4 $^{+}$ CD3 $^{+}$ Т-клеток.

Таким образом, можно заключить, что у больных вирусными гепатитами В и С, в том числе с трансформацией в ЦП, из моноцитов периферической крови генерируются IFN α -индуцированные ДК, которые имеют ряд фенотипических особенностей, свидетельствующих о задержке дифференцировки и созревания. Данные изменения были в большей степени характерны для HCV-инфекции, а также для больных гепатитами с исходом в ЦП независимо от типа вируса.

IFN α -индуцированные ДК больных ХВГ отличаются также и по уровню продукции цитокинов.

ТАБЛИЦА 2. АЛЛОСТИМУЛЯТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ДК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

Группы	Пролиферация имп/мин.		ИВДК
	Спонтанная	Алло-СКЛ	
Доноры (n = 34)	281±12	12820±1110	44,4±3,2
Больные HBV-инфекцией			
Общая группа (n = 17)	239±51	7700±1235 *	29,4±5,0*
Больные гепатитами (n = 9)	276±18	9020±1020	33,6±3,9
Больные ЦП (n = 8)	284±22	7200±1220 *	28,8±4,8*
Больные HCV-инфекцией			
Общая группа (n = 16)	272±20	10345±2770 *	28,6±8,2*
Больные гепатитами (n = 9)	302±34	13895±1870	44,2±4,0
Больные ЦП (n = 7)	298±23	3220±584 *	19,8±3,2*

Примечание. МНК доноров ($0,1 \times 10^6$ /лунку) культивировали в 96-луночных круглодонных планшетах в отсутствие (спонтанная пролиферация) и в присутствии аллогенных ДК здоровых доноров или больных гепатитами в соотношении 10:1 (алло-СКЛ). ИВДК – индекс влияния дендритных клеток в СКЛ, рассчитанный как отношение пролиферативного ответа МНК в присутствии ДК к уровню спонтанной пролиферации МНК.

* – $p_0 < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с донорами (U – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

В частности, ДК больных ХВГВ характеризуются повышенной секрецией IFN γ . Трансформация HBV-инфекции в цирроз печени сопровождается умеренным снижением IFN γ продукции в сочетании с достоверным усилением способности ДК секретировать IL-10. В подгруппе больных ХВГС IFN α -индуцированные ДК активно синтезируют IL-10 вне зависимости от тяжести фиброза, при этом способность ДК к продукции IFN γ значительно снижается только в случае развития цирроза печени. В то же время по уровню секреции TNF α и IL-4 ДК больных гепатитами вне зависимости от типа вируса и выраженности фиброза были сопоставимы с IFN α -индуцированными ДК здоровых доноров.

ДК больных ХВГВ и ХВГС характеризуются в целом сохранной аллостимуляторной и Th1/Th2-стимулирующей активностью в СКЛ. В то же время IFN α -индуцированные ДК больных ХВГ с исходом в ЦП вне зависимости от типа вируса отличаются сниженной аллостимуляторной, и повышенной Th2-поляризующей активностью.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Так, например, Kanto T. и Takenaga T. показали, что ДК, генерируемые из периферической крови больных HCV, отличаются признаками незрелости, сниженной аллостимуляторной активностью, низким уровнем секреции IL-12p70 и не способны к поляризации Th1-ответа [6]. Есть также данные о том, что исходно сниженная функциональная (аллостимуляторная и IL-12-секреторная) активность циркулирующих ДК больных HCV-инфекцией восстанавливаются после проведения противовирусной терапии (в частности, интерфероном-альфа) [14]. Кроме того, показано, что функциональный дефект ДК у больных ХВГВ четко ассоциируется со снижением антивирусного Th1-ответа и активности цитотоксических Т-лимфоцитов [16], и, очевидно, является одним из важнейших механизмов персистенции вирусной инфекции. Интересно отметить, что ДК больных, излечившихся от вирусной инфекции, по сравнению с ДК больных с хронической персистирующей инфекцией практически

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ ДК ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТАМИ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ ПРОДУКЦИЮ Т-КЛЕТКАМИ IFN γ И IL-4

Источник ДК	IFN γ			IL-4		
	МНК (0)	МНК (+ДК)	ИБ	МНК (0)	МНК (+ДК)	ИБ
Здоровые доноры (n = 12)	1,34±0,2	5,0±0,4	5,0±1,0	1,27±0,2	1,6±0,3	1,8±0,6
Больные ХВГВ (n = 12)	1,45±0,5	5,0±2,1	4,9±1,9	1,5±1,2	3,0±1,0	2,4±3,6
Больные ХВГВ+ЦП (n = 6)	1,42±0,1	5,9±1,4	4,5±0,6	1,3±0,25	4,7±0,2*	2,9±0,1*
Больные ХВГС (n = 13)	1,4±0,45	5,12±0,7	3,4±1,1	1,4±0,7	1,8±0,9	1,7±0,9
Больные ХВГС+ЦП (n = 6)	1,6±0,34	4,02±0,9	2,9±1,7	1,3±0,5	4,05±0,9*	2,7±0,7*

Примечание. Представлено процентное содержание CD3⁺Т-клеток здоровых доноров с внутриклеточной экспрессией IFN γ и IL-4 в культурах МНК, лишенных моноцитов [МНК(0)] и активированных дендритными клетками [МНК(+ДК)] здоровых доноров и больных гепатитами в течение 72 ч.

* – $p_0 < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с донорами (U – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

не отличаются по своим функциональным свойствам от ДК здоровых доноров [2].

В целом полученные нами данные свидетельствуют об изменении свойств IFN α -индуцированные ДК у больных хроническими вирусными гепатитами В и С, особенно в случае трансформации HBV- и HCV-инфекции в цирроз печени. Тем не менее на ранних этапах развития вирусной инфекции (до момента трансформации в ЦП) ДК больных активно продуцируют TNF α и IFN γ , сохраняют свою аллостимуляторную и Th1-стимулирующую активность и, следовательно, могут быть использованы для активации противовирусного Th1-ответа. При этом, можно полагать, что адьювантная цитокинотерапия может повысить эффективность лечебных вакцин на основе дендритных клеток.

Список литературы

1. Arima S., Akbar S.M., Michitaka K. et al. Impaired function of antigen-presenting dendritic cells in patients with chronic hepatitis B: localization of HBV DNA and HBV RNA in blood DC by in situ hybridization // *Int. J. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 11. — P. 169-174.
2. Auffermann-Gretzinger S., Keffe E.B., Shoshana L.S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection // *Blood.* — 2001. — Vol. 97, N. 10. P. 3171-3176.
3. Banchereau J., Steinmann R.M. Dendritic cells and control of immunity // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 245-252.
4. Duan X.Z., Wang M., Li H.W., Liu J.C., Wang F.S. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 234-242.
5. Fowler N.L., Torresi J., Jackson D.C., Lorena E.B., Gowans E.J. Immune responses in hepatitis C virus infection: The role of dendritic cells // *Immunol. Cell Biology.* — 2003. — Vol. 81. — P. 63-66.
6. Kanto T., Takenara T. Immunopathogenesis of type C hepatitis: dendritic cell in HCV infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — N 7. — P. 84-87.
7. Kakumu S., Ito S., Ishikawa T. et al. Decreased function of peripheral blood dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma with hepatitis B and C virus infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 431-436.
8. Murakami H., Akbar S.M.F., 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. — P. 559-565.
9. Parlato S., Santini S., Lapenta C., Di Pucchio T., Logozzi M., Spada M., Giammarioly A., Malorni W., Fais S., Bellardelli F. Expression of CCR-7, MIP-3b, and Th1 chemokines in type I IFN-induced monocyte-derived dendritic cells — importance for the rapid acquisition of potent migratory and functional activities // *Blood.* — 2001. — Vol. 98. — P. 3022-3029.
10. Santini S., Lapenta C., Logozzi M., Parlato S., Spada M., Di Pucchio T., Bellardelli F. Type I Interferon as a powerful adjuvant for monocyte-derived dendritic cells development and activity *in vitro* and in HU-PBL-SCID mice // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 191. — P. 1777-1788.
11. Santini S., Pucchini T., Lapenta C., et al. A new type 1 IFN-mediated pathway for the rapid differentiation of monocytes into highly active dendritic cells // *Stem cells.* — 2003. — Vol. 21. — P. 357-362.
12. Tavakoli S., Schwerin W., Rohwer A., Hoffmann S., Weyer S., Weth R., Meisel H., Diepolder H., Geissler M., Galle P.R., Bocher H.F. Phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in chronic hepatitis B virus infection // *J. General Virology.* — 2004. — Vol. 85. — P. 2829-2836.
13. Thurner B., Roder C., Dieckmann D., Heuer M., Kruse M., Glaser A., Keikavoussi P., Kampgen E., Bender A., Schuler G. Generation of large numbers of fully mature and stable dendritic cells from leukapheresis products for clinical applications // *J. Immunol. Meth.* — 1999. — Vol. 223. — P. 1-15.
14. Tsubouchi E., Akbar S.M.F., Murakami H., Horiike N., Onji M. Isolation and functional analysis of circulating dendritic cells from hepatitis C virus (HCV) RNA-positive and HCV RNA-negative patients with chronic hepatitis C: role of antiviral therapy // *Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — Vol. 137, N 2. — P. 417-423.
15. Ulsenheimer A., Gerlach J.T., Jung M.C., et al. Plasmacytoid dendritic cells in acute and chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41, N 3. — P. 643-651.
16. Wang F-S., Xing L-X., Liu M-X., Zhu C-L., Liu H-G., Wang H-F., Lei Z-Y. Dysfunction of peripheral blood dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection // *World J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 7. — P. 537-541.
17. Zheng B.J., Zhou J., Qu D., Siu K.L., Lam T.W., Lo H.Y., Lee S.S., Wen Y.M. Selective functional deficit in dendritic cell — T cell interaction is a crucial mechanism in chronic hepatitis B virus infection // *J. Viral Hepatitis.* — 2004. — Vol. 11. — P. 217-224.

поступила в редакцию 23.10.2008

отправлена на доработку 09.11.2008

принята к печати 10.12.2008