

УДК 616-092.19

ДАВИДОВИЧ Наталия Валерьевна, аспирант кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Северного государственного медицинского университета. Автор двух научных публикаций

СОЛОВЬЁВА Наталия Владиславовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии Северного государственного медицинского университета. Автор 70 научных публикаций

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С: ВЕДУЩАЯ РОЛЬ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ

Иммунный ответ при вирусном гепатите С является поликлональным и мультиспецифичным. Проведено большое количество исследований, касающихся изучения функционирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета при гепатите С. Однако в настоящее время наибольшее внимание исследователей уделяется функции клеток натуральных киллеров (НК). НК – это особая популяция лимфоцитов системы врожденного иммунитета, играющая важную роль в противовирусном иммунитете. В данном литературном обзоре представлены современные сведения из отечественной и зарубежной литературы, определяющие роль НК на каждой стадии вирусного гепатита С (HCV), начиная с защиты от инфицирования HCV и разрешения инфекции в острой фазе до стадии хронической инфекции. Описана роль НК как врожденных эффекторных клеток, играющих ключевую роль в иммунном ответе на вирус гепатита С за счет прямого цитолитического действия на инфицированные клетки, а также опосредованного действия за счет продукции цитокинов, таких как интерферон- γ . В статье представлены данные об основных классах активирующих и ингибирующих рецепторов и корецепторов НК, соединение которых с различными лигандами, присутствующими на поверхности клеток-мишеней, генерирует активирующие или ингибирующие сигналы НК. Приведены современные сведения о фенотипических подмножествах НК (регуляторные и эффекторные) и влиянии перераспределения их в периферической крови на определение исхода хронической HCV-инфекции. Также рассмотрено двунаправленное взаимодействие между НК и дендритными клетками, необходимое для праймирования, активации и экспансии Т-клеточного иммунного ответа.

Ключевые слова: натуральные киллеры, иммунный ответ, гепатит С.

Вирус гепатита С (HCV) представляет собой небольшой (55–65 нм в диаметре) сферический РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae* [1, 2]. Геном HCV составляет приблизительно 9600 нуклеотидов и кодирует полипротеин из 3 тыс. аминокислот. Вирусный геном содер-

жит ядерный участок (капсидный белок core), два участка, кодирующие оболочечные гликопротеиды (E1 и E2), и неструктурные белки, включающие NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5, NS5A и NS5B (кодирующие ферменты и участвующие в репликации вируса) [2–4].

Репликация вируса опосредована NS5B вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой, обладающей высокой активностью, что приводит к большой скорости мутаций. Характерное разнообразие геномов HCV представляет собой одну из наиболее существенных угроз для разработки эффективной вакцины против гепатита С. На сегодняшний день выделены семь основных генотипов HCV с разницей в нуклеотидной последовательности более 30 % [3, 4].

По оценкам ВОЗ около 200 млн чел. (примерно 3,3 % населения планеты) во всем мире имеют хронический гепатит С [4]. Лишь незначительное количество (~20 %) людей, инфицированных HCV, спонтанно выздоравливают, остальные же 80 % имеют хроническую персистирующую инфекцию. Хронический гепатит С (ХГС) является основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4].

В течение последнего десятилетия стандартом лечения являлось применение пегилированного интерферона с рибавирином. При рассмотрении результатов в соответствии с генотипом устойчивый вирусологический ответ наблюдается у 40–50 % пациентов с генотипом 1 и у 75–85 % пациентов с генотипом 2/3 [2, 4]. Хотя последние достижения в лечении, в т. ч. введение ингибиторов NS3/4A протеазы, существенно повысили устойчивый вирусологический ответ, токсичность препаратов и затраты на лечение остаются значительными препятствиями для многих пациентов, и тройная терапия может быть недоступной для большинства инфицированных HCV [2]. Иммунный ответ на HCV является сложным и многокомпонентным, включая в себя врожденный и приобретенный иммунитет [4]. Более глубокое понимание механизмов взаимодействия HCV и организма человека необходимо для борьбы с вирусом и разработки более совершенных методов лечения.

Клетки натуральные киллеры (НК) являются основными врожденными эффекторами, представляющими «первую линию обороны» в борьбе с вирусными инфекциями [5, 6]. Они обеспечивают противовирусную защиту с помощью

иммунологического надзора за клетками, не сущими на своей поверхности главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС) I класса [7], а также напрямую распознают патоген-ассоциированные молекулы [8]. НК являются цитотоксичными: в их цитоплазме находятся гранулы, содержащие перфорин и протеазы. Перфорин выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в ее клеточной мембране, через которые проникают протеазы и другие молекулы, приводя к апоптозу или осмотическому лизису клетки. При лизисе зараженной вирусом клетки происходит освобождение вирионов, а апоптоз приведет к разрушению вирусов вместе с клеткой [8, 9]. Кроме того, НК продуцируют цитокины, такие как интерферон- γ (IFN- γ), который может ограничить репликацию вируса [7]. НК могут действовать опосредованно, влияя на активацию других групп иммунных клеток [9], в т. ч. дендритных клеток (DC) [10] и Т-клеток [11]. Таким образом, оценка иммунорегуляторной функции НК дает представление об их решающей роли во взаимодействии между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также ведущем значении в хронических вирусных инфекциях.

До недавнего времени, в основном из-за недостатка хорошо описанных когорт больных с острым HCV, а также мнения, что в рамках врожденного иммунного ответа НК-клетки играют роль только на ранних стадиях инфекции, их значение в HCV оставалось недостаточно исследованным. Однако некоторые авторы [12] высказывают предположение о том, что НК, вероятно, играют роль на всех этапах инфекции HCV, а не только в острой стадии.

Функциональная активность натуральных киллеров зависит от активирующих и ингибирующих рецепторов и корецепторов, соединения которых с различными лигандами, присутствующими на поверхности клеток-мишеней, генерирует активирующие или ингибирующие сигналы НК. Негативные сигналы, индуцированные ингибирующими рецепторами, предотвращают активацию НК против нормальных,

здоровых клеток [5, 12]. В условиях вирусной инфекции происходит смещение баланса в пользу активации НК [13]. К основным классам рецепторов НК (NKR) относятся рецепторы подавления цитотоксичности (англ. killer immunoglobulin-like receptors) (KIR), С-типа лектин-подобный рецептор CD94 (натуральные киллеры группы 2 (NKG2): подмножество, включающее ингибирующие (NKG2A) и активирующие (NKG2C/D) изоформы), а также естественные рецепторы цитотоксичности (NCRs) NKp30 (NCR3/CD337), NKp44 (NCR2/CD336) и NKp46 (NCR1/CD335), которые активируют передачу сигналов [8, 14]. Дополнительные поверхностные рецепторы участвуют в активации НК. Некоторые из них не только экспрессированы на НК, но и в основном вовлечены в их адгезию к клеткам-мишеням. Эти рецепторы включают в себя NKp80, также известный как F-типа лектин-подобный рецептор НК клеток, тип 1 (KLRF1), вовлеченный в эпителиальные и миелоидные клеточные взаимодействия [15]. Связанная с фактором некроза опухоли (TNF) апоптоз-индуцирующая лиганда (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand – TRAIL/Apo2L), ответственная за внешнюю индукцию некроза клеток, также может быть представлена на НК. Она принимает участие в иммунодепрессивной, иммунорегуляторной и иммуноэффекторной функции. Было показано, что TRAIL и его рецепторы играют важную роль в иммунном ответе против вирусных инфекций [14, 15]. Большинство функций NKR как корецепторов требуют вторичного сигнала, представленного цитокиновой стимуляцией, потерей ингибирующих влияний или вторичной активацией рецепторов [14, 15].

Как упоминалось ранее, одним из основных классов ингибирующих рецепторов НК являются KIR, взаимодействующие с высокополиморфными лигандами молекул МНС класса I. Их основная функция заключается в конструктивном ингибировании, а также в формировании иммунного ответа на патогены. Таким образом, KIR являются потенциальными маркерами заболеваний [16]. Другим ингибирую-

щим рецептором НК является NKG2A [17]. Он образует димеры с CD94 и связывает человеческий лейкоцитарный антиген-E (HLA-E), который презентует пептиды, полученные из молекул класса I МНС [16, 17]. CD94/NKG2A отвечает за изменения в экспрессии молекул МНС класса I, которые обычно сопровождают вирусную инфекцию [15]. Еще один рецептор класса NKG2, NKG2D, является мощным активирующим рецептором НК [17]. Некоторые индуцибельные лиганды, многие из которых являются гомологичными молекулам МНС класса I, признаны как NKG2D. Человеческие лиганды включают МНС-класс I – связанные лиганды А и В (MICA, MICB) и UL16-связывающие белки (ULBPs) [7, 17]. Посредством распознавания лигандов, индуцированных стрессовой реакцией или инфекцией, NKG2D играет важную роль в иммунном надзоре за вирусными инфекциями. Значимость этого рецептора в противовирусном иммунитете показана развитием множества резервных вирусных механизмов у таких вирусов, как человеческий цитомегаловирус (HCMV), вирус иммунодефицита человека (HIV) и вирус гепатита В (HBV), для противодействия NKG2D-зависимой иммунной реакции [17].

Другой важной группой активирующих рецепторов являются NCRs, включающие в себя NKp30, NKp44 и NKp46. Все три рецептора участвуют в уничтожении как опухолевых клеток, так и клеток, инфицированных вирусом [14]. Было описано несколько опухоль-специфических и вирус-специфических лигандов NCRs [14]. В7-Н6, экспрессированные на трансформированных клетках, были определены как опухоль-специфические лиганды для NKp30 [18]. NKp30 также связывает несколько вирусных лигандов, приводя к ингибированию вирусных гемагглютининов (HA) [19]. В отличие от NKp30 и NKp46, которые экспрессируются как на неактивных, так и на активированных клетках НК, NKp44 обнаруживается только на активированных НК [14]. В классе NCRs NKp46 является единственным рецептором, который имеет орто-

лог среди других видов. Эта специфическая эволюционная консервативность предполагает, что НКp46 является основным NCR, участвующим в распознавании клеток опухоли и патогенов [14]. На поверхности β -клеток поджелудочной железы НКp46 распознает неизвестные лиганды, ведущие к развитию сахарного диабета типа I [20]. На поверхности звездчатых клеток печени рецептор НКp46 распознает некоторые вирусные лиганды, защищая печень от фиброза [20]. Также НКp46 играет важную роль в распознавании лигандов нескольких вирусов, включая вирус гриппа и Сендай вирус [20].

Активация НК может происходить из-за снижения подавляющих сигналов МНС класса I [6], из-за роста связывания лигандами активирующих рецепторов [15] и в результате ответа на «выброс» воспалительных цитокинов, включая интерфероны, интерлейкин-2 (IL-2), IL-15 и IL-12 [15]. В случае трансформации (например, онкологическое заболевание или вирусная инфекция) происходит активация НК и лизис клеток-мишеней. Таким образом, реакционность НК контролируется балансом между подавляющими и активирующими сигналами.

В настоящее время отмечается важная роль НК в защите организма на всех стадиях развития вирусного гепатита С, а также высказывается предположение о том, что НК могут предотвратить инфицирование вирусом HCV [21]. Генетические исследования связывают KIR и полиморфизмы молекул МНС класса I с устойчивостью к вирусу HCV [21]. Эти данные позволяют предположить, что повышенная активность НК может предотвратить инфицирование HCV при условиях воздействия малых доз вируса. Однако, поскольку KIR могут быть также представлены на Т-клеточных подмножествах, требуются дальнейшие исследования для определения функций НК-клеток [22].

Роль НК в предотвращении инфекции гепатита С подтверждается результатами исследования 2013 года группы Barbara Rehermann

в Национальном институте здоровья [23]. В исследовании приняли участие одиннадцать медицинских работников, у которых после случайного перкутанного контакта с гепатит С – инфицированной кровью не были выделены РНК вируса и антитела к HCV. У всех испытуемых, за исключением одного случая, было отмечено увеличение мультифункциональных клеточных ответов, повышение экспрессии NCR (НКp44, НКp46) и НК группы 2A, повышение цитотоксичности (что объясняется наличием TRAIL и экспрессией CD107a) и продукции IFN- γ . В некоторых исследованиях также отмечаются расовые и гендерные отличия в экспрессии НКp46, которые подтверждают биологическую значимость НКp46 во врожденном иммунитете [23]. Предполагается, что НКp46 является основным человеческим NCR, участвующим в НК-опосредованном уничтожении вируса [20]. Таким образом, эти данные подтверждают гипотезу о том, что клеточная активность натуральных киллеров способствует защите от вируса гепатита С на самых ранних стадиях инфекции, обеспечивая врожденную защиту от инфицирования HCV и указывают на значительную роль NCR в этом процессе.

Имеются немногочисленные данные о роли НК в определении исхода острой инфекции гепатита С. Считается, что НК активируются в начале острой инфекции гепатита С [24]. По результатам исследований В. Amadei с соавторами, проведенных в 2010 году, продукция IFN- γ НК-клетками выше у пациентов с острой инфекцией HCV по сравнению со здоровыми людьми [24]. В другом исследовании абсолютный процент циркулирующих НК был значительно повышен в острой фазе инфекции HCV по сравнению с HCV-негативным контролем [25]. В обоих случаях активность НК не коррелировала с последующим исходом инфекции. Однако была отмечена косвенная роль НК в стимуляции Т-клеточного ответа путем его индукции и праймирования: пик НК-клеточной активации и дегрануляции предшествовал пику Т-клеточного ответа [24].

Были зарегистрированы некоторые фенотипические изменения НК в острой стадии HCV, однако они оказались трудны для интерпретации: В. Amadei с соавторами [24] наблюдали повышенную экспрессию NKG2D на НК независимо от исхода инфекции. Исследование G. Alter [25] показало, что пациенты в острой стадии HCV имеют более низкие уровни NKp46 и NKp30, экспрессирующих НК, и эти сниженные уровни коррелируют с клиренсом HCV. Эти данные являются противоречивыми, т. к. высокие уровни экспрессии NKp30 [22] и NKp46 [23] в последнее время связывались с защитой от инфекции HCV у подверженных неинфицированных лиц, а также потому, что экспрессия NKp46 коррелирует с активностью анти-HCV *in vitro* [23]. Активация НК-клеток в начале инфекции HCV способствует индукции и праймированию нижестоящих Т-клеточных реакций и элиминации HCV [26]. Однако до сих пор не была описана непосредственная роль НК в подавлении острой инфекции гепатита С. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с использованием четко определенных групп пациентов в острой стадии инфекции.

Наиболее изучена роль натуральных киллеров в определении исхода хронической HCV-инфекции. Количество НК значительно снижено при хроническом гепатите С по сравнению со здоровой контрольной группой [27]. Причина этого снижения до сих пор остается неизвестной, однако оно не связано с перераспределением НК и переходом их в ткань печени, т. к. уровень НК в печени также снижен [27]. НК могут быть идентифицированы по экспрессии кластера дифференциации 56 (CD56) и могут быть функционально разделены на незрелые/регуляторные (CD56bright) и эффекторные (CD56dim) подмножества. Подмножество CD56dim, представляющее собой зрелые эффекторные клетки с высокой цитолитической активностью и характеризующееся высокой экспрессией перфорина, составляют большинство циркулирующих клеток-киллеров. Другое подмножество, CD56bright, секретирует ци-

токины, такие как IFN- γ [28]. Оно считается менее зрелым и может трансформироваться в CD56dim НК [28]. В дополнение к этим обычным подмножествам натуральных киллеров выделяют подмножество CD56negCD16pos НК-клеток, которое характеризуется пониженной цитолитической активностью и очень низкой выработкой цитокинов [28]. Изменения в распределении подмножеств (снижение CD56dim и/или повышение CD56bright) было обнаружено у некоторых больных хроническим HCV [27], также отмечалось повышение уровня циркулирующих CD56negCD16pos [28].

При хронической HCV-инфекции наблюдается снижение уровня НК, нарушается распределение НК-подмножеств, а также изменяется экспрессия NKR в ответ на вирус-индуцированную стимуляцию. До конца остается неизученным вопрос о том, как эти изменения влияют на функциональную активность НК и предопределяют исход инфекции HCV. Исследования *in vitro* показали, что активность натуральных киллеров была снижена при хронической HCV-инфекции [29]. Это может быть следствием снижения количественного содержания эффекторных клеток CD56dim [28]. Имеются данные некоторых исследователей, указывающие на то, что перераспределение НК-подмножеств в сторону CD56dim, обладающих цитотоксическим эффектом, и уменьшение количества клеток подмножества CD56bright, вырабатывающего IFN- γ , ведет к персистенции вируса и повреждению печени [28, 29]. Недостаточность IFN- γ может привести к усилению репликации вируса, т. к. IFN- γ обладает прямым противовирусным действием и способен контролировать репликацию вируса *in vitro* в зависимости от дозы вируса [30]. Помимо противовирусной активности цитокин IFN- γ является необходимым для инициации Т-клеточного ответа [28, 30]. Повышенная цитотоксичность НК сопровождается недостаточной продукцией IFN- γ , что может способствовать повреждению печени [26]. Таким образом, приведенные выше исследования показывают, что в дополнение к уменьшению общего уровня НК изменяется

экспрессия NK. Этот процесс отражает изменения иммунологической реактивности в ответ на вирус-индуцированную стимуляцию. Однако необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания механизмов действия NK в условиях инфекции HCV.

Иммунорегулирующая функция NK играет важнейшую роль в формировании последующего Т-клеточного ответа. IFN- γ , производимый NK, может способствовать развитию соответствующего воспалительного ответа Т-хелперов (Th1) [6, 31]. Для инициации Т-клеточного ответа могут требоваться NK во взаимодействии с дендритными клетками (DC) [31]. DC можно подразделить на два основных подкласса: миелоидные дендритные клетки (mDC) и плазмацитоидные дендритные клетки (pDC), выполняющие различные функции в иммунном ответе. Как большинство антиген-презентирующих клеток (APCs), mDC имеют важное значение для праймирования вирусоспецифических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [31]. После активации они синтезируют IL-12 и IL-15, которые могут активировать NK, в дополнение к содействию дифференциации патоген-специфических CD4⁺ Т-Хелперов и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток (CTLs) [32]. Во время распознавания патогена pDC синтезируют I и III тип интерферонов, которые также играют роль в активации и экспансии NK [33]. Взаимодействие между NK и DC является двунаправленным: DC активируют NK, а NK способствуют созреванию DC [34]. Дифференциация незрелых DC в зрелые (эффективные) APCs, способные инициировать эффективный Т-клеточный ответ, зависит от цитокиновой секреции NK через контактную клеточную поверхность [34]. Кроме того, DC могут активировать NK опосредованно, путем содействия экспансии антиген-специфических Т-клеток, которые секретируют IL-2, активирующий NK. IL-2-активированные NK элиминируют незрелые DC и таким образом могут играть роль в регуляции иммунного ответа [34]. Двунаправленное взаимодействие между DC и NK необходимо для праймирования, активации и экс-

пансии Т-клеточного ответа, и нарушение этого взаимодействия является важным механизмом иммунного уклонения от некоторых вирусов [35]. Маловероятно, что DC поддерживают репликацию HCV, хотя вирусная РНК определялась как в mDC, так и в pDC, в то время как в других исследованиях не была обнаружена вирусная репликация или белковый синтез в DC после совместного культивирования с инфекционным рекомбинантным вирусом гепатита [34, 35]. Высказывается предположение, что экзосомальная передача РНК вируса гепатита происходит между гепатоцитами и DC, что может объяснить присутствие РНК вируса в клетках, не поддерживающих репликацию [36]. Таким образом, DC являются неполноценными в условиях присутствия вируса гепатита, хотя механизмы этого до конца не раскрыты [36]. Предполагается, что нарушение взаимодействия между NK и DC происходит вследствие недостаточной продукции IL-15 дендритными клетками, однако нужны дальнейшие исследования для выявления прямых доказательств нарушения этого пути в развитии механизмов инфицирования вирусом гепатита С [37, 38]. Многочисленные вирусные влияния, направленные на препятствование активности NK не могут оказать воздействия на врожденный иммунный ответ, однако могут препятствовать развитию специфического иммунного ответа [38]. Недостаточная Т-клеточная активность или недостаточная активность DC наблюдается при вирусных инфекциях и может быть связана с вирусным ингибированием NK [12].

NK – эффекторные клетки, играющие ключевую роль в иммунном ответе на каждой стадии инфекции HCV, обеспечивая врожденную защиту от инфицирования вирусом за счет отсутствия процессов ингибирования и активации через естественные рецепторы цитотоксичности. NK обладают прямым цитотоксическим действием за счёт содержания в их цитоплазме перфорины и протеаз. В дополнение к своему прямому противовирусному действию активация NK клеток на ранней стадии инфекции HCV способствует индукции и

праймированию последующего Т-клеточного ответа и элиминации вируса HCV. При хронической инфекции HCV помимо общего снижения содержания НК и изменения в распределении их подмножеств, наблюдается изменение экспрессии рецепторов НК, что отражает активацию в ответ на хроническую вирус-индуцированную стимуляцию. Роль отдельных рецепторов НК в исходе инфекции HCV: элиминации или персистенции вируса, еще предстоит уточнить. Также НК способствуют созреванию дендритных клеток, играющих значительную роль в формировании клеточного и гуморального иммунного отве-

та. Двухнаправленное взаимодействие между дендритными клетками и НК необходимо для праймирования, активации и экспансии Т-клеточного ответа, и нарушение этого взаимодействия является важным механизмом иммунного уклонения от HCV. Некоторые вопросы, в частности, как НК могут повлиять на исход инфекции HCV в острой фазе, до сих пор остаются малоизученными. Демонстрация НК-клеточной противовирусной памяти и возможность того, что рецепторы НК могут распознавать HCV-специфические компоненты, открывает сложные, но интересные направления для будущих исследований.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19, № 2. С. 8–13.
2. Кузнецов С.Д., Макашова В.В., Шабалина С.В. Особенности иммунного ответа больных хроническим гепатитом С // Инфекц. болезни. 2011. Т. 9, № 3. С. 68–72.
3. Boonstra A., van der Laan L.J., Vanwollegheem T., Janssen H.L. Experimental Models for Hepatitis C Viral Infection // Hepatology. 2009. Vol. 50, № 5. P. 1646–1655.
4. Rosen H.R. Chronic Hepatitis C Infection // N. Engl. J. of Med. 2011. № 364. P. 2429–2438.
5. Lanier L.L. Evolutionary Struggles Between NK Cells and Viruses // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol. 8, № 4. P. 259–268.
6. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of Natural Killer Cells // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol. 9, № 5. P. 503–510.
7. Raulet D.H. Roles of the NKG2D Immunoreceptor and Its Ligands // Nat. Rev. Immunol. 2003. Vol. 3, № 10. P. 781–790.
8. Lanier L.L. NK Cell Recognition // Annu. Rev. of Immunol. 2005. № 23. P. 225–274.
9. Farag S.S., Caligiuri M.A. Human Natural Killer Cell Development and Biology // Blood Rev. 2006. Vol. 20, № 3. P. 123–137.
10. Fernandez N.C., Flament C., Crepineau F., Angevin E., Vivier E., Zitvogel L. Dendritic Cells (DC) Promote Natural Killer (NK) Cell Functions: Dynamics of the Human DC/NK Cell Cross Talk // Eur. Cytokine Netw. 2002. Vol. 13, № 1. P. 17–27.
11. Welsh R.M., Waggoner S.N. NK Cells Controlling Virus-Specific T Cells: Rheostats for Acute vs Persistent Infections // Virology. 2013. Vol. 435, № 1. P. 37–45.
12. Golden-Mason L., Rosen H.R. Natural Killer Cells: Primary Target for Hepatitis C Virus Immune Evasion Strategies? // Liver Transpl. 2006. Vol. 12, № 3. P. 363–372.
13. Vidal S.M., Khakoo S.I., Biron C.A. Natural Killer Cell Responses During Viral Infections: Flexibility and Conditioning of Innate Immunity by Experience // Curr. Opin. Virol. 2011. Vol. 1, № 6. P. 497–512.
14. Koch J., Steinle A., Watzl C., Mandelboim O. Activating Natural Cytotoxicity Receptors of Natural Killer Cells in Cancer and Infection // Trends Immunol. 2013. Vol. 34, № 4. P. 182–191.
15. Biassoni R. Human Natural Killer Receptors, Co-receptors, and Their Ligands // Curr. Protocol Immunol. 2009. Ch. 14, unit 14.10. doi: 10.1002/0471142735.im1410s84.
16. Parham P. Influence of KIR Diversity on Human Immunity // Adv. Exp. Med. Biol. 2005. Vol. 560. P. 47–50.

17. Burgess S.J., Maasho K., Masilamani M., Narayanan S., Borrego F., Coligan J.E. The NKG2D Receptor: Immunobiology and Clinical Implications // *Immunol. Res.* 2008. Vol. 40, № 1. P. 18–34.
18. Brandt C.S., Baratin M., Yi E.C., Kennedy J., Gao Z., Fox B., Haldeman B., Ostrander C.D., Kaifu T., Chabanon C., Moretta A., West R., Xu W., Vivier E., Levin S.D. The B7 Family Member B7-H6 is a Tumor Cell Ligand for the Activating Natural Killer Cell Receptor NKp30 in Humans // *J. Exp. Med.* 2009. Vol. 206, № 7. P. 1495–1503.
19. Jarahian M., Fiedler M., Cohnen A., Djandji D., Hämmerling G.J., Gati C., Cerwenka A., Turner P.C., Moyer R.W., Watzl C., Hengel H., Momburg F. Modulation of NKp30- and NKp46-mediated Natural Killer Cell Responses by Poxviral Hemagglutinin // *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7, № 8. doi: 10.1371/journal.ppat.1002195.
20. Mandelboim O., Lieberman N., Lev M., Paul L., Arnon T.I., Bushkin Y., Davis D.M., Strominger J.L., Yewdell J.W., Porgador A. Recognition of Haemagglutinins on Virus-Infected Cells by NKp46 Activates Lysis by Human NK Cells // *Nature.* 2001. Vol. 409, № 6823. P. 1055–1060.
21. Romero V., Azocar J., Zúñiga J., Clavijo O.P., Terreros D., Gu X., Husain Z., Chung R.T., Amos C., Yunis E.J. Interaction of NK Inhibitory Receptor Genes With HLA-C and MHC Class II Alleles in Hepatitis C Virus Infection Outcome // *Mol. Immunol.* 2008. Vol. 45, № 9. P. 2429–2436.
22. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A., Caligiuri M.A., Zitvogel L., Lanier L.L., Yokoyama W.M., Ugolini S. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells // *Science.* 2011. Vol. 331, № 6013. P. 44–49.
23. Werner J.M., Heller T., Gordon A.M., Sheets A., Sherker A.H., Kessler E., Bean K.S., Stevens M., Schmitt J., Rehermann B. Innate Immune Responses in Hepatitis C Virus Exposed Healthcare Workers Who Do Not Develop Acute Infection // *Hepatology.* 2013. Vol. 58, № 5. P. 1621–1631.
24. Amadei B., Urbani S., Cazaly A., Fiscicaro P., Zerbini A., Ahmed P., Missale G., Ferrari C., Khakoo S.I. Activation of Natural Killer Cells During Acute Infection With Hepatitis C Virus // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138, № 4. P. 1536–1545.
25. Alter G., Jost S., Rihn S., Reyor L.L., Nolan B.E., Ghebremichael M., Bosch R., Altfeld M., Lauer G.M. Reduced Frequencies of NKp30+ NKp46+, CD161+, and NKG2D+ NK Cells in Acute HCV Infection May Predict Viral Clearance // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55, № 2. P. 278–288.
26. Marras F., Bozzano F., De Maria A. Involvement of Activating NK Cell Receptors and Their Modulation in Pathogen Immunity // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. Article ID 152430.
27. Bonorino P., Ramzan M., Camous X., Dufeu-Duchesne T., Thélou M.A., Sturm N., Dariz A., Guillermet C., Pernollet M., Zarski J.P., Marche P.N., Leroy V., Jouvin-Marche E. Fine Characterization of Intrahepatic NK Cells Expressing Natural Killer Receptors in Chronic Hepatitis B and C // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51, № 3. P. 458–467.
28. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The Biology of Human Natural Killer-Cell Subsets // *Trends Immunol.* 2001. Vol. 22, № 11. P. 633–640.
29. Crotta S., Stilla A., Wack A., D'Andrea A., Nuti S., D'Oro U., Mosca M., Filliponi F., Brunetto R.M., Bonino F., Abrignani S., Valiante N.M. Inhibition of Natural Killer Cells Through Engagement of CD81 by the Major Hepatitis C Virus Envelope Protein // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195, № 1. P. 35–41.
30. Wang S.H., Huang C.X., Ye L., Wang X., Song L., Wang Y.J., Liang H., Huang X.Y., Ho W.Z. Natural Killer Cells Suppress Full Cycle HCV Infection of Human Hepatocytes // *J. Viral Hepatitis.* 2008. Vol. 15, № 12. P. 855–864.
31. Lanzavecchia A., Sallusto F. Regulation of T Cell Immunity by Dendritic Cells // *Cell.* 2001. Vol. 106, № 3. P. 263–266.
32. Ferlazzo G.I., Pack M., Thomas D., Paludan C., Schmid D., Strowig T., Bougras G., Muller W.A., Moretta L., Münz C. Distinct Roles of IL-12 and IL-15 in Human Natural Killer Cell Activation by Dendritic Cells From Secondary Lymphoid Organs // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, № 47. P. 16 606–16 611.
33. Stone A.E.L., Giugliano S., Schnell G., Cheng L., Leahy K.F., Golden-Mason L., Gale M., Rosen H.R. Hepatitis C Virus Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) Triggers Production of Lambda-Interferons by Human Plasmacytoid Dendritic Cells // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9, № 6. e1003316.
34. Piccoli D., Sbrana S., Melandri E., Valiante N.M. Contact-Dependent Stimulation and Inhibition of Dendritic Cells by Natural Killer Cells // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195, № 3. P. 335–341.
35. Wehner R., Dietze K., Bachmann M., Schmitz M. The Bidirectional Crosstalk Between Human Dendritic Cells and Natural Killer Cells // *J. Innate Immun.* 2011. Vol. 3, № 3. P. 258–263.
36. Ryan E.J., O'Farrelly C. The Affect of Chronic Hepatitis C Infection on Dendritic Cell Function: a Summary of the Experimental Evidence // *J. Viral Hepatitis.* 2011. Vol. 18, № 9. P. 601–607.

37. Golden-Mason L., Rosen H.R. Natural Killer Cells: Multi-Faceted Players With Key Roles in Hepatitis C Immunity // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 255, № 1. P. 68–81.

38. Lodoen M.B., Lanier L.L. Viral Modulation of NK Cell Immunity // *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3, № 1. P. 59–69.

References

1. Ivashkin V.T. Mekhanizmy immunnoy tolerantnosti i patologii pecheni [Mechanisms of Immune Tolerance and Liver Pathology]. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2009, vol. 19, no. 2, pp. 8–13.

2. Kuznetsov S.D., Makashova V.V., Shabalina S.V. Osobennosti immunnogo otveta bol'nykh khronicheskim gepatitom S [Features of the Immune Response in Chronic Hepatitis C Patients]. *Infekts. bolezni*, 2011, vol. 9, no. 3, pp. 68–72.

3. Boonstra A., van der Laan L.J., Vanwolleghem T., Janssen H.L. Experimental Models for Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology*, 2009, vol. 50, no. 5, pp. 1646–1655.

4. Rosen H.R. Chronic Hepatitis C Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, no. 364, pp. 2429–2438.

5. Lanier L.L. Evolutionary Struggles Between NK Cells and Viruses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 4, pp. 259–268.

6. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of Natural Killer Cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 503–510.

7. Raulet D.H. Roles of the NKG2D Immunoreceptor and Its Ligands. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 3, no. 10, pp. 781–790.

8. Lanier L.L. NK Cell Recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, no. 23, pp. 225–274.

9. Farag S.S., Caligiuri M.A. Human Natural Killer Cell Development and Biology. *Blood Rev.*, 2006, vol. 20, no. 3, pp. 123–137.

10. Fernandez N.C., Flament C., Crepineau F., Angevin E., Vivier E., Zitvogel L. Dendritic Cells (DC) Promote Natural Killer (NK) Cell Functions: Dynamics of the Human DC/NK Cell Cross Talk. *Eur. Cytokine Netw.*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 17–27.

11. Welsh R.M., Waggoner S.N. NK Cells Controlling Virus-Specific T Cells: Rheostats for Acute vs Persistent Infections. *Virology*, 2013, vol. 435, no. 1, pp. 37–45.

12. Golden-Mason L., Rosen H.R. Natural Killer Cells: Primary Target for Hepatitis C Virus Immune Evasion Strategies? *Liver Transpl.*, 2006, vol. 12, no. 3, pp. 363–372.

13. Vidal S.M., Khakoo S.I., Biron C.A. Natural Killer Cell Responses During Viral Infections: Flexibility and Conditioning of Innate Immunity by Experience. *Curr. Opin. Virol.*, 2011, vol. 1, no. 6, pp. 497–512.

14. Koch J., Steinle A., Watzl C., Mandelboim O. Activating Natural Cytotoxicity Receptors of Natural Killer Cells in Cancer and Infection. *Trends Immunol.*, 2013, vol. 34, no. 4, pp. 182–191.

15. Biassoni R. Human Natural Killer Receptors, Co-receptors, and Their Ligands. *Curr. Protocol Immunol.*, 2009, Ch. 14, unit 14.10. doi: 10.1002/0471142735.im1410s84.

16. Parham P. Influence of KIR Diversity on Human Immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2005, vol. 560, pp. 47–50.

17. Burgess S.J., Maasho K., Masilamani M., Narayanan S., Borrego F., Coligan J.E. The NKG2D Receptor: Immunobiology and Clinical Implications. *Immunol. Res.*, 2008, vol. 40, no. 1, pp. 18–34.

18. Brandt C.S., Baratin M., Yi E.C., Kennedy J., Gao Z., Fox B., Haldeman B., Ostrander C.D., Kaifu T., Chabannon C., Moretta A., West R., Xu W., Vivier E., Levin S.D. The B7 Family Member B7-H6 is a Tumor Cell Ligand for the Activating Natural Killer Cell Receptor NKp30 in Humans. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206, no. 7, pp. 1495–1503.

19. Jarahian M., Fiedler M., Cohnen A., Djandji D., Hämmerling G.J., Gati C., Cerwenka A., Turner P.C., Moyer R.W., Watzl C., Hengel H., Momburg F. Modulation of NKp30- and NKp46-Mediated Natural Killer Cell Responses by Poxviral Hemagglutinin. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 8. doi: 10.1371/journal.ppat.1002195.

20. Mandelboim O., Lieberman N., Lev M., Paul L., Arnon T.I., Bushkin Y., Davis D.M., Strominger J.L., Yewdell J.W., Porgador A. Recognition of Haemagglutinins on Virus-Infected Cells by NKp46 Activates Lysis by Human NK Cells. *Nature*, 2001, vol. 409, no. 6823, pp. 1055–1060.

21. Romero V., Azocar J., Zúñiga J., Clavijo O.P., Terreros D., Gu X., Husain Z., Chung R.T., Amos C., Yunis E.J. Interaction of NK Inhibitory Receptor Genes with HLA-C and MHC Class II Alleles in Hepatitis C Virus Infection Outcome. *Mol. Immunol.*, 2008, vol. 45, no. 9, pp. 2429–2436.

22. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A., Caligiuri M.A., Zitvogel L., Lanier L.L., Yokoyama W.M., Ugolini S. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*, 2011, vol. 331, no. 6013, pp. 44–49.

23. Werner J.M., Heller T., Gordon A.M., Sheets A., Sherker A.H., Kessler E., Bean K.S., Stevens M., Schmitt J., Rehermann B. Innate Immune Responses in Hepatitis C Virus Exposed Healthcare Workers Who Do Not Develop Acute Infection. *Hepatology*, 2013, vol. 58, no. 5, pp. 1621–1631.
24. Amadei B., Urbani S., Cazaly A., Fiscaro P., Zerbini A., Ahmed P., Missale G., Ferrari C., Khakoo S.I. Activation of Natural Killer Cells During Acute Infection with Hepatitis C Virus. *Gastroenterology*, 2010, vol. 138, no. 4, pp. 1536–1545.
25. Alter G., Jost S., Rihn S., Reyor L.L., Nolan B.E., Ghebremichael M., Bosch R., Altfeld M., Lauer G.M. Reduced Frequencies of NKp30+NKp46+, CD161+, and NKG2D+ NK Cells in Acute HCV Infection May Predict Viral Clearance. *J. Hepatol.*, 2011, vol. 55, no. 2, pp. 278–288.
26. Marras F., Bozzano F., De Maria A. Involvement of Activating NK Cell Receptors and Their Modulation in Pathogen Immunity. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011. Article ID 152430.
27. Bonorino P., Ramzan M., Camous X., Dufeu-Duchesne T., Thélu M.A., Sturm N., Dariz A., Guillermet C., Pernollet M., Zarski J.P., Marche P.N., Leroy V., Jouvin-Marche E. Fine Characterization of Intrahepatic NK Cells Expressing Natural Killer Receptors in Chronic Hepatitis B and C. *J. Hepatol.*, 2009, vol. 51, no. 3, pp. 458–467.
28. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The Biology of Human Natural Killer-Cell Subsets. *Trends Immunol.*, 2001, vol. 22, no. 11, pp. 633–640.
29. Crotta S., Stilla A., Wack A., D’Andrea A., Nuti S., D’Oro U., Mosca M., Filliponi F., Brunetto R.M., Bonino F., Abrignani S., Valiante N.M. Inhibition of Natural Killer Cells Through Engagement of CD81 by the Major Hepatitis C Virus Envelope Protein. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 195, no. 1, pp. 35–41.
30. Wang S.H., Huang C.X., Ye L., Wang X., Song L., Wang Y.J., Liang H., Huang X.Y., Ho W.Z. Natural Killer Cells Suppress Full Cycle HCV Infection of Human Hepatocytes. *J. Viral Hepatitis*, 2008, vol. 15, no. 12, pp. 855–864.
31. Lanzavecchia A., Sallusto F. Regulation of T Cell Immunity by Dendritic Cells. *Cell*, 2001, vol. 106, no. 3, pp. 263–266.
32. Ferlazzo G., Pack M., Thomas D., Paludan C., Schmid D., Strowig T., Bougras G., Muller W.A., Moretta L., Münz C. Distinct Roles of IL-12 and IL-15 in Human Natural Killer Cell Activation by Dendritic Cells From Secondary Lymphoid Organs. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 47, pp. 16606–16611.
33. Stone A.E.L., Giugliano S., Schnell G., Cheng L., Leahy K.F., Golden-Mason L., Gale M., Rosen H.R. Hepatitis C Virus Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) Triggers Production of Lambda-Interferons by Human Plasmacytoid Dendritic Cells. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 6. e1003316.
34. Piccioli D., Sbrana S., Melandri E., Valiante N.M. Contact-Dependent Stimulation and Inhibition of Dendritic Cells by Natural Killer Cells. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 195, no. 3, pp. 335–341.
35. Wehner R., Dietze K., Bachmann M., Schmitz M. The Bidirectional Crosstalk Between Human Dendritic Cells and Natural Killer Cells. *J. Innate Immun.*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 258–263.
36. Ryan E.J., O’Farrelly C. The Affect of Chronic Hepatitis C Infection on Dendritic Cell Function: a Summary of the Experimental Evidence. *J. Viral Hepatitis*, 2011, vol. 18, no. 9, pp. 601–607.
37. Golden-Mason L., Rosen H.R. Natural Killer Cells: Multi-Faceted Players with Key Roles in Hepatitis C Immunity. *Immunol. Rev.*, 2013, vol. 255, no. 1, pp. 68–81.
38. Lodoen M.B., Lanier L.L. Viral Modulation of NK Cell Immunity. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, vol. 3, no. 1, pp. 59–69.

Davidovich Nataliya Valer’evna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Solov’eva Nataliya Vladislavovna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

IMMUNE RESPONSE IN VIRAL HEPATITIS C: THE ROLE OF NATURAL KILLER CELLS

The immune response in hepatitis C is polyclonal and multispecific. A large number of studies of humoral and cellular components of immune system functioning in hepatitis C are undertaken. However, to date the most of the focus is on the research of the natural killer cell (NKs) function. NK is a special lymphocyte population of the innate immune system, making a figure in antiviral immunity. This review presents the modern data of national and foreign literature concerning the NK role in each stage of

hepatitis C virus (HCV), starting with protection against the introduction of HCV infection and resolution in the acute phase up to the persistent infection. It describes the role of NK as the innate effector cells with an integral role in the immune response in the hepatitis C virus due to the direct cytolytic effect on infected cells, as well as the indirect effect due to the response of cytokines such as IFN- γ . The paper presents data of the main classes of activating and inhibitory receptors and coreceptors of NK, which compound with various ligands presented on the surface of target cells generates the activating or inhibiting NK signals. We present the up-to-date information about the phenotypic subsets of NK (regulatory and effector) and the impact of their redistribution in the peripheral blood to determine the outcome of chronic HCV-infection. The paper also demonstrates bidirectional interaction between NK cells and dendritic cells, required for priming, activation and expansion of T-cell immune response.

Keywords: *natural killer cells, immune response, hepatitis C.*

Контактная информация:

Давидович Наталия Валерьевна

адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51;

e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Соловьёва Наталия Владиславовна

адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51;

e-mail: patophiz@yandex.ru

Рецензент – *Игнатьева С.Н.*, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск)