

DOI: 10.15690/vramn866

М.В. Соколова<sup>1</sup>, М.В. Коноплёва<sup>1</sup>, Т.А. Семенов<sup>1</sup>, В.Г. Акимкин<sup>2</sup>, А.В. Тутельян<sup>2</sup>, А.П. Суслов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

# Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В

Высокая распространенность вируса гепатита В (HBV) среди населения во многом обусловлена многочисленными механизмами, сформированными в ходе эволюции этого вируса, способствующими его выживанию в условиях иммунологического прессинга. В обзоре представлены наиболее полная систематизация и классификация разнообразных защитных механизмов HBV с точки зрения их воздействия на различные звенья врожденного и адаптивного иммунного ответа. Анализ литературных данных позволяет сделать заключение, что в основе всех этих механизмов заложено два базовых принципа — стратегия «вируса-невидимки» (уход вируса от распознавания иммунной системой) и стратегия иммуносупрессии. Тип взаимодействия вируса с иммунной системой, называемый стратегией «вируса-невидимки», осуществляется следующими способами: особая стратегия репликации HBV, препятствующая распознаванию рецепторами системы врожденного иммунитета, — появление мутантов вакцинального ускользания; изоляция вируса в клетках и тканях организма-хозяина, обеспечивающая его недоступность для Т-клеток, а также гиперпродукция субвирусных частиц в качестве ловушек для специфических антител. Базовый принцип стратегии иммуносупрессии, реализуемый в случае HBV, основан, по мнению авторов, преимущественно на явлении вирусной апоптотической мимикрии. Результатом данной стратегии взаимодействия являются дисфункция NK- и NKT-клеток, инактивация функций дендритных клеток и угнетение системы адаптивного иммунного ответа. В обзоре показано, что взаимодействие между HBV и иммунной системой макроорганизма находится в некоем «динамическом равновесии», зависящем от разнообразных факторов. Описаны конкретные молекулярные мишени вирусного воздействия. Предлагается расширить исследования о влиянии генетических факторов хозяина на развитие врожденного и адаптивного иммунного ответа против HBV, особенно при изучении реального инфекционного процесса, что позволит усовершенствовать подходы к терапии гепатита В в направлении разработки методов персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, иммунологическое ускользание, иммуносупрессия, механизм.

(Для цитирования: Соколова М.В., Коноплёва М.В., Семенов Т.А., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Суслов А.П. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. Вестник РАМН. 2017;72 (6):408–419. doi: 10.15690/vramn866)

408

## Система врожденного иммунитета в борьбе с вирусом гепатита В

### Контроль инфекции вируса гепатита В системой врожденного иммунитета

В настоящее время к клеткам системы врожденного иммунитета относят макрофаги/моноциты, NK- (Natural

killer), NKT- (Natural killer T-cell), дендритные (ДК) и врожденные лимфоидные клетки. На поверхности этих клеток широко представлены паттернраспознающие рецепторы (Pattern recognition receptors, PRR), взаимодействующие с высококонсервативными структурами микроорганизмов (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMP), кластеризующиеся в несколько групп:

M.V. Sokolova<sup>1</sup>, M.V. Konopleva<sup>1</sup>, T.A. Semenenko<sup>1</sup>, V.G. Akimkin<sup>2</sup>, A.V. Tutelyan<sup>2</sup>, A.P. Suslov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

## The Mechanisms of Immune Escape by Hepatitis B Virus

The high prevalence of the hepatitis B virus (HBV) in population occurs mainly due to numerous mechanisms formed in the process of the virus evolution, contributing to its survival under immunological pressure. The review presents the most complete systematization and classification of various HBV protective mechanisms basing on their influence on different parts of congenial and adaptive immune response. The analysis of literature data allows for the conclusion that two basic principles underlie the mechanisms: the strategy of the «stealth virus» (virus's escape from recognition by the immune system) and strategy of immunosuppression. The stealth virus strategy is performed as follows: special strategy of the HBV replication which prevents the recognition by the receptors of congenial immune system; occurrence of the vaccine escape mutants; isolation of the virus in host cells and tissues providing its inaccessibility to T-cells along with hyperproduction of subviral particles as traps for specific antibodies. The core principle of the immunosuppression implemented in hepatitis B therapy is based on the phenomenon of the viral apoptotic mimicry. The result of this interaction strategy is dysfunction of NK and NKT-cells, inactivation of dendritic cell functions, and suppression of the adaptive immune response. The review demonstrates that interaction between HBV and the immune system of the macro organism is in some kind of «dynamic equilibrium» depending on numerous factors. Specific molecular targets of the viral impact are described. We propose to expand the research on the influence of the host's genetic factors on the development of congenial and adaptive immune response against HBV, especially during the real infectious process which results in the improvement of approaches to the therapy by developing personalized treatment methods.

**Key words:** HBV, immunologic escape, immune suppression, mechanism.

(For citation: Sokolova MV, Konopleva MV, Semenenko TA, Akimkin VG, Tutelyan AV, Suslov AP. The Mechanisms of Immune Escape by Hepatitis B Virus. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72 (6):408–419. doi: 10.15690/vramn866)

Toll- (от нем. Toll — замечательный; Toll-like receptor, TLR), RIG-I (ген 1, индуцируемый ретиноевой кислотой; Retinoic acid-inducible gene 1, RIG-I-like receptors, RLR) и NOD-подобные (нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации; Nucleotide-binding oligomerization domain) рецепторы [1].

За распознавание вирусной ДНК/РНК отвечают рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые представлены в основном в эндосомах клеток, особенно в плазмитоидных дендритных клетках (пДК). Распознавание вирусной ДНК/РНК запускает TLR-опосредованный сигнальный путь, который в итоге приводит к активации транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B (ядерный фактор «каппа-би»; Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), IRF3 и IRF7 (интерферонрегулируемые факторы; Interferon regulatory factor, IRF). Второе семейство PRR, играющее ключевую роль в противовирусном иммунитете, — RIG-I и MDA5 (Melanoma Differentiation-Associated protein 5) рецепторы. Подобно TLR, распознавание вирусной ДНК/РНК через RLR ведет к активации тех же транскрипционных факторов, что в конечном итоге приводит к активации интерферонстимулированных генов (*ISGs*), которые в свою очередь инициируют синтез и продукцию интерферонов и других провоспалительных цитокинов, ингибирующих репликацию вируса и запускающих механизмы адаптивного иммунитета.

Согласно современным исследованиям, печень представляет собой иммунологический орган, в котором преобладают клетки врожденной системы иммунитета [1]. Все клеточные популяции, представленные в печени (NK- и NKT-клетки, ДК, клетки Купфера и сами гепатоциты), играют важную роль в защите организма против инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). При этом доминирующими являются популяции NK- и NKT-клеток, составляющие вместе 50% всех лимфоцитов печени [1].

Интерферон (Interferon, IFN)  $\alpha/\beta$ , продуцируемый гепатоцитами, зараженными вирусом гепатита В, привлекает в очаг воспаления и активирует клетки Купфера, которые начинают затем продуцировать интерлейкин (Interleukins, IL) 18 и хемокин CCL3, активирующие, в свою очередь, NK- и NKT-клетки. Очень важным являясь взаимодействием между NK- и дендритными клетками: на этом этапе продуцируется множество цитокинов, хемокинов и факторов роста, необходимых для успешной стимуляции и вовлечения адаптивного иммунного ответа в процесс инфекции [1].

Несмотря на многочисленные способы защиты организма от вирусных инфекций, HBV обладает разнообразными механизмами ускользания от системы иммунологического надзора.

### **Молекулярно-биологические механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В**

На модели острого гепатита В у шимпанзе было показано, что в инкубационный период HBV не вызывает индукции *ISGs* [2]. Более того, не замечено какой-либо регуляции экспрессии генов иммунного ответа ни на начальном этапе инфекции, ни в логарифмической фазе вирусного развития. Таким образом, HBV является «вирусом-невидимкой», который может бесконтрольно реплицироваться до чрезвычайно высокого уровня (38 765 копий/нл) [3]. Вероятно, это связано с репликационной стратегией HBV, при которой ДНК-геном реплицируется на основе прегеномной РНК внутри нуклеокапсидных частиц, вследствие чего клеточные рецепторы, связывающиеся с двуцепочечной РНК, не могут распознать

прегеномную РНК HBV. Внеклеточные вирионы HBV и субвирусные продукты также не детектируются расположенными в эндосомах TLR [2].

Тем не менее процесс репликации HBV чрезвычайно чувствителен к действию IFN  $\alpha/\beta$  [2]: например, IFN  $\alpha/\beta$ , непосредственно введенный в печень или индуцированный у HBV-трансгенных мышей с помощью инъекций препарата Poly (I:C)<sup>1</sup>, существенно угнетает репликацию HBV. IFN  $\alpha/\beta$  ингибирует и/или дестабилизирует сборку незрелых вирусных капсидов, содержащих прегеномную РНК, вызывая угнетение репликации вируса в целом [4].

HBV способен предотвращать активацию экспрессии генов и продукцию IFN  $\alpha/\beta$  несколькими способами. Например, полимеразы вируса гепатита В (HBV Pol) ингибирует TLR3 и RIG-I-индуцированные сигнальные пути посредством блокировки взаимодействия между полипептидами IKK $\epsilon$  и DDX3 [5]. Кроме того, HBV Pol ингибирует STING-опосредованную индукцию IFN  $\alpha/\beta$  посредством блокировки процесса K63-зависимого убиквитилирования молекулы STING (Stimulator of interferon genes), необходимого для ее активации [6].

Вирусный белок HBx также способен блокировать сигнальные пути, приводящие к активации экспрессии IFN  $\beta$ . Он вызывает разрушение белка MAVS (Mitochondrial antiviral-signaling protein) посредством убиквитилирования Lys136. Экспрессия MAVS в гепатоцитах пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, вызванной инфекцией HBV, практически полностью подавляется [7]. Кроме того, HBx может связываться с белком IPS-1, играющим роль адаптора при RIG-I и MDA5-рецепторном распознавании вируса, что ингибирует сигнальный путь, приводящий к продукции IFN  $\beta$  [8]. Тем не менее HBV не способен полностью блокировать сигнальные пути, приводящие к образованию IFN  $\alpha/\beta$ .

В 2016 г. группой ученых из Швейцарии был определен механизм защиты ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (Covalently closed circular, ccc) HBV от распознавания врожденной иммунной системой хозяина. Было показано, что HBx связывается с белком DDB1 (компонентом CUL4-DDB1 убиквитинлигазного комплекса), что запускает процесс деградации комплекса Sms 5/6, связывающего cccДНК HBV и блокирующего ее транскрипцию. Деградация противовирусного фактора Sms 5/6 позволяет HBV длительное время персистировать в организме хозяина [9].

Несмотря на многочисленные механизмы, которые использует HBV для ускользания от распознавания врожденной иммунной системой, они не обеспечивают ему полноценную защиту и возможность оставаться «невидимкой» в организме. На человеческих гепатоцитах было показано, что 5'- $\epsilon$  область прегеномной РНК HBV (генотипов А, В и С) способна распознаваться рецептором RIG-I, приводя к индукции IFN  $\lambda$  [10]. Также было показано, что рецептор MDA5 чувствителен к прегеномной РНК HBV генотипа D [11]. Активация RIG-I/MDA5 сигнальных путей обеспечивает ингибирование репликации HBV в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [1, 12].

### **Клеточные механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В**

#### **Дисфункция NK- и NKT-клеток**

В острой фазе развития HBV-инфекции NK-клетки печени активируются и оказывают сильное цитотоксическое действие по отношению к зараженным гепатоцитам

<sup>1</sup> Композиция, содержащая микрочастицы полиинозиновой-полицитидиловой кислоты.

[13]. У некоторых пациентов на ранних стадиях острой инфекции HBV обнаружено временное угнетение иммунного ответа NK-клеток [1], что, возможно, связано с гетерогенностью популяции HBV и активным взаимодействием вируса и иммунной системы. Немаловажное значение придают и генотипу пациентов. Предполагают, что популяция NKT-клеток также играет важную роль в контроле репликации HBV на ранних стадиях воспаления. У пациентов с острым гепатитом В на пике репликации вируса усиливается продукция IFN  $\alpha$  и фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  NK- и NKT-клетками [14], при этом количество NKT-клеток значительно меньше, чем в группах условно здоровых пациентов или у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ), однако после выздоровления уровень NKT-клеток приходит в норму [15].

При ХГВ, а также при воспалительных процессах противовирусная активность NK-клеток начинает давать сбой [1]. При моделировании ХГВ на мышцах у животных снижалась активация и ослаблялась цитолитическая активность NK-клеток [13]. У пациентов с ХГВ значительно снижалась способность NK-клеток продуцировать IFN  $\gamma$  [16].

Функциональное состояние NK-клеток поддерживается балансом между активационными и ингибиторными рецепторами [1]. В случае ХГВ фенотип и функции NK-клеток изменяются. Особенно сильная супрессия продукции IFN  $\gamma$  и TNF  $\alpha$  NK-клетками наблюдается в популяции CD56<sup>dim</sup>-клеток, что в конечном счете влияет на их цитотоксическую способность. Однако ингибирование вирусной репликации с помощью противовирусных препаратов возвращает способность NK-клеток продуцировать цитокины IFN  $\gamma$  и TNF  $\alpha$ , что усиливает способность субпопуляции CD56<sup>dim</sup> активироваться *de novo* [1, 17].

На сегодняшний день определены несколько направлений, по которым HBV осуществляет блокировку активности NK-клеток. В частности, HBV снижает экспрессию активационных рецепторов CD16 и NKp30 и увеличивает экспрессию ингибиторных рецепторов NKG2A и Tim3 на NK-клетках. Усиление экспрессии Tim3 на NK-клетках приводит к их функциональному угнетению [1, 18]. Экспрессия Tim3 у пациентов с ХГВ значительно повышена как на лимфоцитах печеночного инфильтрата, так и на мононуклеарных периферических клетках крови (Peripheral mononuclear blood cells, PBMC) [17].

Кроме того, HBV снижает экспрессию белка MICA (MHC class I-related molecule A) на гепатоцитах. Этот белок является лигандом рецептора NKG2D и играет важную роль в элиминации инфицированных клеток. Ингибирование экспрессии белка MICA вирусом гепатита В приводит к снижению цитолитической активности NK-клеток по отношению к инфицированным клеткам [19].

Дисфункция NK-клеток при гепатите В может быть опосредована и повышением продукции IL10, особенно у пациентов с ХГВ. Это вызывает супрессию функций NK-клеток, что облегчает персистенцию вируса [1]. Блокада продукции IL10 у пациентов с ХГВ приводит к нормализации функций NK-клеток [16].

Помимо всего прочего, HBV модулирует взаимодействие между NK-клетками и пДК, играющее важную роль в первой фазе иммунного ответа против вирусных инфекций. В присутствии HBV способность NK-клеток продуцировать эффекторные цитокины после взаимодействия с пДК подавляется [20].

#### Инактивация функций дендритных клеток

Основные продуценты IFN I типа — пДК — оказывают прямое противовирусное действие посредством

продукции не только IFN I типа, но и цитокинов TNF  $\alpha$  и IL6, ингибирующих вирусную репликацию. С другой стороны, пДК активируют NK- и Т-клетки, обеспечивая регуляцию иммунного противовирусного ответа [21].

ДНК HBV обнаруживается в циркулирующих в кровотоке плазматоцитидных и миелоидных дендритных клетках у пациентов с ХГВ. Это говорит о том, что в условиях *in vivo* происходит прямое взаимодействие пДК и HBV [22], однако не вполне понятно, способен ли HBV напрямую заражать дендритные клетки [1, 22]. Количество пДК у пациентов с ХГВ значительно ниже, чем у здоровых доноров [23], при этом количество циркулирующих пДК негативно коррелирует с вирусной нагрузкой. В результате противовирусной терапии количество циркулирующих пДК у пациентов приходит в норму [1].

В отличие от различных вирусных и синтетических лигандов TLR-9 и TLR-7, таких как вирус гриппа, HSV-1, CpG и Lox, способных индуцировать продукцию IFN  $\alpha$  плазматоцитидными дендритными клетками и увеличивать уровень экспрессии рецепторов CD40, CD80 и CD86 на поверхности этих клеток, HBV не активирует пДК. Более того, инкубация пДК с CpG в присутствии HBV приводит к ингибированию CpG-опосредованной активации экспрессии рецепторов CD40, CD80 и CD86 на поверхности пДК. Ингибирование Lox-опосредованной активации клеток под действием HBV не происходит. Известно, что CpG является лигандом для TLR9, а Lox — для TLR7: таким образом, ингибиторный эффект HBV, вероятнее всего, связан с блокировкой именно взаимодействия TLR9-лиганда [21], а конкретно — сигнального пути TLR9—MyD88—IRF7—IFN  $\alpha$  [23].

Не только HBV, но и очищенные белки HBsAg и HBeAg *in vitro* ингибируют выработку CpG-индуцированного IFN  $\alpha$  плазматоцитидными дендритными клетками, а также уменьшают уровень мРНК IFN- $\alpha$ 2 и IFN- $\alpha$ 8. Более того, цельные вирионы HBV, HBsAg и HBeAg ингибируют в пДК CpG-опосредованную секрецию TNF  $\alpha$ , IP-10 (интерферонзависимый белок; Interferon-dependent protein, IP) и IL6. При совместном культивировании пДК и NK-клеток в присутствии CpG HBV снижает повышенную продукцию IFN  $\gamma$  NK-клетками, вызванную воздействием CpG, но не угнетает CpG-опосредованную гиперэкспрессию активационных молекул CD69 и CD25 на поверхности NK-клеток. В отличие от HBsAg и HBeAg белок HBcAg никак не влияет на ингибирование продукции IFN  $\alpha$  и других цитокинов [21].

Для того чтобы определить, угнетаются ли функции пДК при ХГВ таким же образом, как и в экспериментах *in vitro*, у пациентов изучали продукцию IFN  $\alpha$  плазматоцитидными дендритными клетками [21]. Выделенные из крови пДК инкубировали с классическими индукторами IFN  $\alpha$  — CpG и Lox: результаты показали сильное подавление продукции IFN  $\alpha$ . Более того, эффект подавления продукции IFN  $\alpha$  был ярче выражен у HBeAg-позитивных пациентов, что свидетельствует об иммуносупрессивном действии HBeAg и подтверждает результаты экспериментов *in vitro* [21]. Тем не менее гипотеза о механизме ингибирующего влияния HBeAg на функциональную способность пДК до сих пор не сформулирована.

В настоящее время высказано несколько гипотез о влиянии HBsAg, в отличие от HBeAg, на функционирование пДК. Во-первых, HBsAg может поглощаться плазматоцитидными дендритными клетками и напрямую взаимодействовать с некоторыми компонентами сигнальных комплексов, приводя к блокировке сигнала. Для проверки этой гипотезы была проведена оценка влияния HBsAg на экспрессию факторов негативной

регуляции TLR-9 сигнального пути: TRIAD3A, SOCS1 (супрессор цитокиновых сигналов 1; Suppressor of cytokine signaling 1), A20, ST2L, IRAMK и SIGIRR (Single Ig IL1-related receptor): в пДК в присутствии HBsAg наблюдалось усиление экспрессии фактора SOCS1, подавляющего продукцию IFN  $\alpha$  посредством супрессии киназы IRAK (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1) и фактора TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) [24]. Согласно второй гипотезе, HBsAg может взаимодействовать с поверхностными рецепторами пДК, модулируя функции этих клеток. Для этого изучали влияние HBsAg на активацию рецепторов CD4, ILT7 и BDCA2, способных ингибировать продукцию IFN  $\alpha$ . Оказалось, что HBsAg способен связываться только с рецептором BDCA2, причем это связывание является  $Ca^{2+}$ -зависимым, а следовательно, высокоспецифичным [25]. Кроме того, была высказана гипотеза, что избыточная продукция неинфекционных субвирусных частиц, состоящих из HBsAg, приводит к тому, что HBsAg-производные пептиды насыщают молекулы антигенов гистосовместимости (Major histocompatibility complex, МНС), препятствуя презентации пептидов от других вирусных белков [26].

В механизме иммунологического ускользания HBV важную роль играет также другая субпопуляция ДК — миелоидные дендритные клетки (мДК) [27]. С помощью методов электронной микроскопии была показана способность мДК и генерированных из моноцитов *in vitro* дендритных клеток (моДК) поглощать как природный, так и рекомбинантный HBsAg. На выделенных из крови мДК было показано, что в присутствии рекомбинантного и природного HBsAg субтипов *ay* и *ad* процесс активации этих клеток под действием TNF  $\alpha$  и IL-1 $\beta$  существенно ингибируется, что проявляется в угнетении экспрессии костимуляторных молекул CD86, CD80 и CD40.

Кроме костимуляторных молекул немаловажную роль при взаимодействии ДК и Т-лимфоцитов играют цитокины, продуцируемые дендритными клетками. Высокая аллостимуляторная активность ДК коррелирует с повышенной концентрацией IL12 и секрецией Th1-цитокинов. Было показано, что цельные вирионы HBV, но не HBsAg, блокируют продукцию IL-12p70 миелоидными и генерированными из моноцитов дендритными клетками. В результате ингибируется способность ДК стимулировать Т-клеточное звено иммунитета. В экспериментах с аллогенными Т-лимфоцитами в смешанной лимфоцитарной реакции (Mixed lymphocytic reaction, MLR) было показано, что созревание мДК в присутствии природного и рекомбинантного HBsAg субтипов *ay* и *ad* угнетает Т-клеточную пролиферацию примерно в 1,7 раза [27]. Эти данные полностью согласуются с результатами работы Н. Löhг с соавт., где было показано, что низкая пролиферативная способность Т-хелперов, опосредованная аутологичными дендритными клетками пациентов с ХГВ, может быть возвращена в норму путем добавления экзогенного IL12 [28]. Помимо угнетения Т-клеточной пролиферации вирусом гепатита В, в процессе MLR ингибируется продукция IFN  $\gamma$ , TNF  $\alpha$  и IL2 Т-клетками. Более того, мДК, контактировавшие с вирионами HBV, ингибируют продукцию IFN  $\gamma$  Т-клетками почти в 2 раза, тогда как уровень Th2-цитокинов, таких как IL4 и IL5, практически не изменяется. Важность Th1-клеток и, соответственно, продуцируемых ими цитокинов в процессах элиминации инфекции была продемонстрирована как у пациентов с ХГВ, так и на моделях *in vivo* [29, 30]. В работах на трансгенных мышах [31] и шимпанзе [30] было показано, что большая часть вирусной ДНК элиминируется из цитоплазмы гепатоцитов под действием

нецитолитического противовирусного действия IFN  $\gamma$  и TNF  $\alpha$ , продуцируемых Т-клетками.

Таким образом, HBV и его белки ингибируют созревание и функции пДК и мДК, приводя к образованию толерогенных и функционально ограниченных популяций ДК. Ингибирование экспрессии костимуляторных молекул на поверхности пДК и мДК является чрезвычайно важным механизмом, регулирующим взаимодействие между системами врожденного и приобретенного иммунитета, поскольку экспрессия CD86, CD80 и CD40 на дендритных клетках необходима для дальнейшей активации Т-клеток. Регуляция Th1-иммунного ответа является одной из важнейших стратегий, используемых HBV для иммунологического ускользания.

### Система адаптивного иммунного ответа в борьбе с вирусом гепатита В

Первостепенное значение для элиминации HBV из организма играет образование сложного репертуара вирусспецифичных Т- и В-клеток. Система врожденного иммунитета предназначена главным образом для оперативного контроля над вирусной репликацией, тогда как адаптивный иммунитет определяет исход инфекционного процесса [32].

Элиминация HBV из организма напрямую зависит от сильного и устойчивого CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеточного ответа. В процессе развития инфекции антитела, продуцируемые вирусспецифичными В-клетками, способны предотвратить инфицирование еще здоровых клеток, а также обеспечить защиту организма при низкой дозе инфицирования и наличии поствакцинального иммунитета. Иммунный ответ на введение рекомбинантных вакцин против гепатита В сложен и вовлекает в процесс разные звенья иммунной системы. Мультиспецифичные Т-клеточные ответы с продукцией цитокинов 1-го и 2-го типа обеспечивают развитие сильного гуморального ответа. Установлено, что HLA-рестриктированные вирусспецифичные Т-лимфоциты и такие цитокины, как IL1, IL2, TNF  $\alpha$  и IFN  $\gamma$ , участвуют в защите от инфекции HBV не менее активно, чем антитела. Генотип HLA класса II (особенно аллельные варианты HLA-DRB1) — существенный фактор, определяющий исход взаимодействия HBsAg с макроорганизмом [33]. По всей видимости, контроль силы и направленности иммунного ответа на HBV осуществляется не отдельными аллелями, а комплексом генов [34]. Другое доказательство роли иммуногенетических факторов — различие в реакции на вакцину против гепатита В у представителей разного пола [35]. Кроме генетической составляющей, на силу иммунного ответа влияют фенотипические особенности организма, приобретенные им во время жизни, — зрелый возраст [35] и такие отягчающие факторы, как алкоголизм, курение, наркомания и иммунодефицитные состояния. Эти фенотипические особенности относятся к неблагоприятным предикторам, влияющим на исход вакцинации [33].

Несмотря на сложный, специфичный и, казалось бы, очень надежный механизм адаптивного иммунного ответа, HBV использует множество путей, позволяющих ему ускользать и персистировать у больных на протяжении всей жизни, оставаясь недосягаемым для иммунитета.

### Гуморальный иммунный ответ при инфекции вируса гепатита В

Антительный ответ может вырабатываться на различные белки HBV (HBcAg, HBeAg, HBsAg, Pol и X-белок),

причем наличие или отсутствие тех или иных антител, в основном к белкам оболочки (S, M, L-HBsAg) и нуклеокапсида (HBeAg и HBcAg), используется для определения клинической фазы инфекции. В процессе острой инфекции HBV кинетика образования анти-HBs и анти-HBe различна, однако выявление только анти-HBs ассоциировано с завершением и контролем инфекционного процесса, тогда как наличие анти-HBe свидетельствует о высоком уровне вирусной репликации [32]. Таким образом, анти-HBs являются протективными антителами, а наличие анти-HBe используют в диагностике как маркер текущей инфекции.

Известно, что анти-HBs вырабатываются против двух регионов HBsAg, отвечающих за инфекционность вируса, — 2-48 а.о. домена Pre-S1 в L-HBsAg и а-детерминанты (104-163 а.о. S-HBsAg) [32].

В процессе инфицирования на поверхности гепатоцита происходят два последовательных рецепторных взаимодействия. Сначала с помощью 288-311 а.о. L-HBsAg (соответствующих области а-детерминанты) вирионы HBV с низкой специфичностью взаимодействуют с рецепторами HSPG (Heparan sulfate proteoglycan), адсорбируясь на поверхности гепатоцита. Далее происходит второе высокоспецифичное рецепторное взаимодействие между Pre-S1 доменом (2-48 а.о. L-HBsAg) HBV и NTCP-рецепторами (Na<sup>+</sup>-taurocholate cotransporting polypeptide) на гепатоцитах, которое приводит к дальнейшему эндцитозу вирионов HBV [32, 36]. Антитела к этим двум регионам L-HBsAg HBV способны блокировать инфекцию, однако антитела к другим регионам, не участвующим в инфицировании, например Pre-S2 области, не обладают нейтрализующей способностью [37].

Наличие антител только к а-детерминанте в целом обеспечивает эффективную защиту пациентов при трансплантации печени или просто у вакцинированных людей. Однако из-за того, что подавляющее большинство используемых вакцин содержат S-HBsAg и не содержат взаимодействующую с рецепторами NTCP область Pre-S1, не происходит выработки полного спектра нейтрализующих антител. Этот факт нашел отражение в ряде работ, где изучался поствакцинальный иммунитет у людей [38] и шимпанзе [39]. Было показано, что поствакцинальный иммунитет обеспечивает защиту от возможного будущего инфицирования, однако он не является стерилизующим [38]. Об этом свидетельствует наличие HBs- и Pol-специфичных CD8<sup>+</sup> Т-клеток у вакцинированных медицинских работников, имеющих профессиональные контакты с инфекцией HBV [38]. HBV в ходе эволюции выработал стратегию ускользания от нейтрализующих его антител за счет избыточной экспрессии поверхностных белков, формирующих сферические частицы и филаменты, не содержащие вирусную ДНК. Концентрация субвирусных частиц в сыворотке может быть в 10 000 раз больше, чем концентрация вирионов, поэтому они являются своеобразной «ловушкой» для нейтрализующих антител [26].

### **Мутанты вакцинального ускользания**

Антигенные свойства HBsAg могут изменяться, что приводит к существенной потере способности анти-HBs нейтрализовать HBV. Такие изменения антигенности могут быть следствием появления мутации как внутри, так и около а-детерминанты [40]. Существование мутантов HBV, ускользающих от протективного действия иммунной системы на фоне проведенной вакцинации, впервые было зарегистрировано в Италии у ребенка, рожденного от HBV-инфицированной матери, который

при рождении был вакцинирован от гепатита В, а также получал пассивную вакцинацию специфическими иммуноглобулинами. Прорыв инфекции у этого ребенка, ассоциированный с точечной заменой глицина на аргинин G145R во второй петле а-детерминанты, привел к стойкой вирусемии и антигенемии в течение более чем 12 лет, несмотря на серопротективный уровень анти-HBsAg. Такого варианта вируса у матери не было [41]. Впоследствии появились и другие аналогичные сообщения [42]. Мутанты HBV способны вызывать инфекцию в печени у людей после трансплантации, получавших профилактику иммуноглобулинами [43]. Варианты HBV, в отношении которых вакцинация оказалась неэффективной, получили название «мутантов вакцинного ускользания», или escape-мутантов. Практически все они имеют замены в а-детерминанте HBsAg [44].

В наше время проблема мутантов HBV стала еще более актуальной, так как массовая вакцинация и широкое применение химиотерапии способствовали значительному увеличению их распространенности. Данные, представленные в литературе, указывают на возрастающее накопление HBsAg-мутантов у вакцинированных детей [45]. В Сингапуре у 41/345 (12%) новорожденных, родившихся от HBsAg/HBeAg-позитивных матерей, несмотря на присутствие анти-HBs, индуцированных вакцинацией и введением специфического иммуноглобулина, не удалось предотвратить инфицирование HBV. У большинства вирусных изолятов, выделенных из крови заболевших, была выявлена мутация G145R [46].

Вариант HBV с заменой G145R является наиболее распространенным и значимым. Он был обнаружен при исследованиях во многих странах, в том числе и в России [45, 47, 48]. Обнаружено множество типов мутантов вакцинального бегства у вакцинированных людей в других странах: например, мутант K141E в Гамбии и мутант T/P126T в Японии [43]. Инсерция 3 дополнительных аминокислотных остатков в области 122-124 а.о. часто вызывает фульминантную реактивацию гепатита В, который ранее был серонегативным по HBsAg [43]. Большую клиническую значимость имеют также мутанты P120T, T131I и замены в позициях 123, 124, 126, 129, 133, 143, 144 [42, 43]. Кроме того, выявлены 3 кластера мутаций (40-45, 114-122 и 198-208 а.о.), часто встречающихся в совокупности с заменой G145R [49]. Частота встречаемости мутаций в а-детерминанте вызывает озабоченность в правильности выбора только одной области HBV (S-HBsAg) для профилактической вакцинации [32]. Однако, M. Feitelson и соавт. высказали опасение, что, если включить в будущие вакцины Pre-S детерминанты, это приведет к появлению Pre-S делеций и новых мутантов иммунологического ускользания у вакцинированных лиц [50].

Опубликовано большое количество работ, в которых обнаружены мутации и делеции в Pre-S области. В некоторых случаях делеции могут достигать до половины целого Pre-S2 региона [48, 51]. Например, обнаружена делеция трансляционного стоп-кодона Pre-S2, полностью прекращающая экспрессию белка M-HBsAg. Некоторые делеции не только уничтожают регион Pre-S2 промотора, но также затрагивают сайты, распознаваемые Т- и В-клетками. Напротив, регион Pre-S1, в котором расположены сайты связывания с гепатоцитами, является очень консервативным и практически не подвергается мутациям. Варианты вируса с делециями и мутациями в Pre-S2 регионе могут остаться нераспознанными Т- и В-клетками, а при сохранении их способности прикрепляться к гепатоцитам с последующим их инфицированием подобные мутанты могут способствовать развитию ХГВ и долго персисти-

ровать в организме, не подвергаясь элиминации. Кроме того, подобные мутанты могут получать селективное преимущество в условиях, когда иммунный ответ направлен в сторону уничтожения дикого варианта HBsAg [48].

### **Механизмы T-клеточного иммунного ускользания вируса гепатита В**

#### **Изоляция в клетках и тканях организма как один из механизмов ускользания от T-клеточного надзора**

Иммунологическое бегство от системы адаптивного иммунного ответа не ограничивается только ускользанием от вирусспецифичных антител. В последнее десятилетие изучение В-клеточного иммунного ответа при гепатите В ушло на второй план, и большинство исследований о роли вирусспецифичных лимфоцитов в защите и повреждении печени были сосредоточены на Т-клетках. HBV, вызывающий хроническую инфекцию, должен также уклоняться от Т-клеточного ответа, приводящего к его элиминации из организма.

Описано множество органов и тканей, служащих изоляционными резервуарами для вируса. Так, например, резервуарами HBV могут являться почки или поджелудочная железа, а также органы с микроваскулярными барьерами, которые предохраняют клетки от атак HBsAg-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов. Плотность печеночной паренхимы также является фактором, ограничивающим доступ цитотоксических Т-лимфоцитов к инфицированным гепатоцитам [52].

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что РВМС также являются резервуарами для HBV. В пуле РВМС обнаруживаются HBsAg, HBeAg, ДНК HBV и сссДНК, включая мутантные варианты вируса [53, 54]. HBV может реплицироваться в РВМС с высвобождением инфекционных вирусных частиц [55]. Зараженные РВМС способны вызывать внутриутробную инфекцию во втором триместре беременности [55, 56].

#### **Механизмы HBV-специфичной CD8<sup>+</sup> T-клеточной дисфункции**

Вирусспецифичные CD8<sup>+</sup> Т-клетки могут элиминировать HBV из инфицированных гепатоцитов цитолитическим путем, приводящим к деструкции инфицированного гепатоцита, и нецитолитическим — цитокинопосредованным ингибированием вирусной репликации, которое не требует разрушения инфицированной клетки [57]. Вовлечение нецитолитического эффекторного механизма в ходе развития инфекции HBV было хорошо изучено на трансгенных мышах [57, 58] и шимпанзе [58, 59]. После распознавания вирусного антигена HBV-специфичными CD8<sup>+</sup> Т-клетками начинается активная экспрессия противовирусных цитокинов, которые ингибируют репликацию HBV нецитолитическим путем, но при этом активируется также и цитолитический потенциал CD8<sup>+</sup> Т-клеток, приводящий к воспалению и некротическим повреждениям печени, играющим решающую роль в элиминации сссДНК из зараженных гепатоцитов [57].

Персистенция HBV ассоциирована с функциональными нарушениями CD8<sup>+</sup> Т-клеток и приводит к исчезновению вирусспецифичных CD8<sup>+</sup> Т-клеток [57], которые практически перестают обнаруживаться у пациентов с вирусной нагрузкой больше 10<sup>7</sup> копий/мл. Вероятнее всего, нарушение пролиферативного потенциала Т-клеток связано с высокой и длительной экспозицией вирусных антигенов, например HBsAg [26, 57]. Кроме того, инфекция HBV может нарушать продукцию и секрецию IL2 и IFN γ CD8<sup>+</sup> Т-клетками [57].

Дисфункция CD8<sup>+</sup> Т-клеток, вызванная HBV, также проявляется фенотипически, выражаясь в изменении экспрессии различных поверхностных молекул. HBV использует PD1/PD1-L (B7-H1)-опосредованный путь индукции апоптоза Т-клеток с целью выключения эффекторных иммунных реакций хозяина [60]. Кроме того, на поверхности Т-лимфоцитов, активированных антигенами патогенных микроорганизмов, повышается экспрессия рецептора PD1, а также генерируются толерогенные ДК и другие типы клеток с повышенной экспрессией лиганда PD-L1. Связывание PD1 с PD-L1 может приводить к повышенной гибели антигенспецифичных лимфоцитов [61]. У пациентов с ХГВ происходит усиление экспрессии проапоптотической молекулы Vim и рецептора PD1 на вирусспецифичных CD8<sup>+</sup> Т-клетках, а также его лиганда PD-L1 на гепатоцитах, что приводит к апоптозу CD8<sup>+</sup> Т-клеток [57, 58]. Блокировка связывания PD1 с PD-L1 может стать потенциальной мишенью иммунотерапии ХГВ. Н. Maier и соавт. вводили блокирующие антитела против PD-L1 HBV-трансгенным мышам, что привело к увеличению числа IFN γ продуцирующих CD8<sup>+</sup> Т-клеток в печени животных [62]. В экспериментах *in vitro* на выделенных из крови HBV-специфичных CD8<sup>+</sup> Т-клетках от пациентов с ХГВ было также показано восстановление популяции Т-клеток в процессе блокировки взаимодействия PD1 с PD-L1 [57]. Тем не менее путь ингибирования взаимодействия PD1 с его лигандом лишь отчасти можно считать перспективным, т.к. блокада PD1 может развивать толерантность, что было показано в исследованиях иммунотерапии рака [63].

Обнаружены коингибиторные и костимуляторные молекулы, играющие важную роль в дисфункции CD8<sup>+</sup> Т-клеток у пациентов с ХГВ. Так, молекулы 2B4 и CTLA4 высоко коэкспрессируются с молекулой PD1 на HBV-специфичных CD8<sup>+</sup> Т-клетках и являются индикатором гиперэкспрессии молекулы Vim [57, 58]. У пациентов с ХГВ молекула Tim3 в большой концентрации экспрессируется не только на CD8<sup>+</sup>, но и на CD4<sup>+</sup> Т-клетках, что нарушает способность Т-клеток продуцировать IFN γ и TNF α в ответ на распознавание вирусных белков в условиях *in vitro* и повышает восприимчивость этих клеток к Tim-3/galectin-9-опосредованному апоптозу. Показано, что у пациентов с ХГВ, находящихся в фазе обострения, galectin-9 обнаруживается в сыворотке в высоких концентрациях [64]. Блокада экспрессии Tim3 приводит к частичному восстановлению функций CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а одновременная блокировка экспрессии молекул Tim3 и PD1 усиливает эффект восстановления [57, 64].

Немаловажную роль в дисфункции CD8<sup>+</sup> Т-клеток при HBV-инфекции играют цитокины и регуляторные Т-клетки (Treg). Несмотря на постоянное присутствие в печени патогенов, токсинов и пищевых антигенов, адаптивный иммунный ответ на различные антигенные стимулы в этом органе реализуется в пользу индукции иммунологической толерантности. Механизм системной индуцированной иммунной печеночной толерантности изучен еще не до конца, хотя в настоящее время существует несколько предположений, которые накопили экспериментальное подтверждение: Т-клеточный апоптоз, различные иммунные отклонения и активная супрессия иммунитета [65]. Так, например, мышинные клетки Купфера конститутивно экспрессируют иммуносупрессивные цитокины IL10 и трансформирующий ростовой фактор (Transforming growth factor, TGF) β, которые вовлечены в образование уникального цитокинового микроокружения печени, обеспечивающего функциональную толерантность лимфоцитов печеноч-

ного инфильтрата [57, 65]. В то же время уровень этих цитокинов умеренно повышен в сыворотках пациентов с ХГВ и сильно повышен в HBV-трансфицированной клеточной линии HepG2.2.15 [1]. Увеличение уровня IL10 и специфический полиморфизм гена IL10 коррелируют с тяжелым течением хронического инфекционного процесса при гепатите В [57, 66]. TGF  $\beta$  также может оказывать негативный эффект на функционирование вирусспецифичных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, что было показано на модели вируса гепатита С, причем блокировка секреции TGF  $\beta$  приводила к усилению продукции IFN  $\gamma$  вирусспецифичными CD8<sup>+</sup> Т-клетками [57].

Основными продуцентами иммуносупрессорных цитокинов IL10 и TGF  $\beta$  являются регуляторные CD4<sup>+</sup> Т-клетки, играющие главную роль в иммунологической толерантности к собственным антигенам, поддержании гомеостаза и защиты клеток и тканей организма от чрезмерного иммунного ответа [57]. Предполагают, что при гепатите В Treg принимают участие в защите ткани печени от чрезмерных повреждений, а также нарушают функционирование CD8<sup>+</sup> Т-клеток [67]. В крови у пациентов с ХГВ наблюдается повышенный уровень Treg, участвующих в ингибировании пролиферации вирусспецифичных CD8<sup>+</sup> Т-клеток [68], однако О. Franzese и соавт. не обнаружили такого эффекта [69]. Высокая вирусная нагрузка у пациентов с ХГВ коррелирует с высокой частотой встречаемости Treg в печени [57], однако аналогичные исследования, проведенные на крови, были противоречивы [68, 70]. Увеличенная пропорция внутрипеченочных регуляторных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, наблюдаемая у пациентов с ХГВ, возможно, вносит весомый вклад в дисфункцию CD8<sup>+</sup> Т-клеток и объясняет утрату контроля над репликацией вируса в печени [71].

#### Механизм ускользания вируса гепатита В от распознавания CD8<sup>+</sup> Т-клетками

Важнейший механизм ускользания HBV — появление мутаций в регионах, распознаваемых CD8<sup>+</sup> Т-клетками, влияющих на процессинг и презентацию вирусных эпитопов, угнетающих связывание с МНС, а также с Т-клеточным рецептором. А. Bertoletti и соавт. высказали предположение, что возникновение таких вирусных вариантов можно объяснить сильным CD8<sup>+</sup> Т-клеточным ответом на иммунодоминантные эпитопы, оказывающим селективное давление на вирус [72]. В другой работе авторы предполагают, что варианты вируса, ускользающие от CD8<sup>+</sup> Т-клеточного ответа, могут возникать в острой фазе HBV-инфекции, однако частота их встречаемости довольно низка, и, скорее всего, они не оказывают сильного влияния на хронизацию инфекции [73].

В исследовании, посвященном анализу взаимоотношения мутантных вариантов HBV и типов HLA-аллелей у пациентов с ХГВ, был обнаружен HLA-ассоциированный полиморфизм в CD8<sup>+</sup> Т-клеточных эпитопах. Эти данные согласуются с гипотезой, что HBV у хронических больных подвергается прессингу со стороны иммунной системы. Тем не менее, являются ли обнаруженные замены полноценными вирусными мутациями, эффективно блокирующими CD8<sup>+</sup> Т-клеточный ответ, в настоящее время еще не доказано. Эффекторные функции HBV-специфичных CD8<sup>+</sup> Т-клеток в основном объяснены, однако точное место и процесс прайминга CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а также точный механизм хоуминга в печень вирусспецифичных Т-клеток до сих пор неизвестны. Понимание этих процессов поможет лучше разобраться в механизмах Т-клеточной дисфункции и развития хронического заболевания [57].

#### Вирусная апоптотическая мимикрия

Существует немало публикаций о том, что противовоспалительный потенциал HBsAg подобен потенциалу апоптотных клеток (apoptotic cells, APCE) при воздействии на моноциты и макрофаги [26, 74, 75]. Поскольку в состав субвирусных частиц входят, помимо поверхностных белков вируса, богатые фосфатидилсерином мембраны клетки-хозяина, являющиеся маркером программируемой клеточной гибели, то, маскируясь под апоптотический дебрис, вирус активирует механизм апоптотического клиренса [74].

Исследования *in vitro* показали, что РВМС, полученные от пациентов с ХГВ, после стимуляции митогеном, например липополисахаридом (ЛПС), пролиферируют реже, слабее и продуцируют меньшее количество IFN  $\gamma$  и IL12 [75]. Очищенный HBsAg, подобно APCE, при добавлении его к полученным из моноцитов макрофагам эффективно супрессировал продукцию ЛПС-индуцированного TNF  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ -индуцированного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и индуцированного вирусом везикулярного стоматита IFN  $\alpha$ . Экспрессированный в дрожжах HBsAg действовал как апоптозоподобная частица при взаимодействии с моноцитами: он супрессировал ЛПС-индуцированную секрецию провоспалительных цитокинов, но повышал секрецию IL10 [26].

HBsAg содержит 30% по массе полученных от хозяина липидов. Главными липидными компонентами HBsAg являются фосфолипиды (67%), холестерин эфир (15%), холестерол (14%) и триглицериды (3%). При этом в пуле фосфолипидов 90% приходится на фосфатидилхолин, а содержание фосфатидилэтаноламина составляет 2–4%. Присутствуют также следовые количества фосфатидилсерина, сфингомиелина, лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина [76]. Благодаря такому составу фосфолипидов HBsAg может взаимодействовать с мембраносвязанными рецепторами или растворимыми молекулами, способными связываться с APCE.

Хотя наиболее важной детерминантой APCE для их распознавания является фосфатидилсерин, с которым связывается множество разнообразных клеточных рецепторов, значимыми детерминантами являются такие заряженные фосфолипиды, как фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин и окисленный фосфатидилхолин. Окисление фосфатидилсерина усиливает поглощение APCE [77].

Одной из наиболее важных молекул, связывающихся с фосфатидилсерином, является белок плазмы  $\beta$ 2-GPI. Только после связывания  $\beta$ 2-GPI с фосфатидилсерином, экспонированным на APCE, становится возможным распознавание макрофагами. Показано, что  $\beta$ 2-GPI связывается с заряженными фосфолипидами на частицах Дейна, причем в это взаимодействие вовлекается миристилированный L-HBsAg [26]. Тем не менее плазматический HBsAg, а также HBsAg, полученный в дрожжах и в клетках насекомых, также связывает  $\beta$ 2-GPI. Благодаря ненормально высокому количеству HBsAg даже низкоавидное взаимодействие с  $\beta$ 2-GPI может вызывать значимый противовоспалительный ответ [78].

Связывание с APCE может происходить также за счет молекулы CD14. У пациентов с ХГВ повышена концентрация растворимой формы CD14 (sCD14) в кровотоке, причем наблюдается обратная корреляция между уровнями HBsAg и sCD14 [26]. Показано, что рекомбинантный HBsAg, подобно APCE, связывается с моноцитами по-

средством взаимодействия с CD14. Примечательно, что плазматический HBsAg не обладает такой способностью, что может быть обусловлено низким содержанием в нем фосфатидилсерина (1–2%) и отсутствием фосфатидилинозитола. Хотя мембраны эндоплазматического ретикулума, где происходит сборка HBsAg-содержащих частиц, насыщены 10–20% фосфатидилинозола, в итоговом HBsAg он не присутствует. В то же время HBsAg, экспрессированный в клетках млекопитающих (СНО, клетках гепатомы человека и мышинных фибробластах) или в дрожжах (*Saccharomyces cerevisiae* и *Hansenula polymorpha*), всегда содержит ≥4–7% фосфатидилсерина и/или фосфатидилинозитола. Возможно, содержание фосфолипидов в циркулирующем HBsAg изменяется со временем (или в процессе хранения плазмы) [26].

Факторы комплемента тоже связываются с фосфолипидами APCE [79]. В 1981 г. было представлено доказательство связывания HBsAg с C1q, возможно, в комплексе с полимеризованным альбумином человека [80]. C1q и C4 — ключевые молекулы в удалении APCE [81]. Кроме того, C1q необходим для противовоспалительного взаимодействия CRP с APCE, и апоптотические тельца циркулируют вместе с C1q [26, 82].

Факторы комплемента и рецепторы комплемента (CR3 и CR4) играют также важную роль в поглощении циркулирующих APCE дендритными клетками маргинальной зоны селезенки. После фагоцитоза опсониро-

ванных комплементом APCE снижается уровень провоспалительных цитокинов, при этом влияния на секрецию TGF β нет. Предполагается, что такое цитокиновое переключение уменьшает антигензависимую Т-клеточную стимуляцию ДК, которые поглотили APCE, и может приводить к периферической толерантности [83]. Было высказано предположение, что HBsAg в комплексе с факторами комплемента (C1q, C3 и C4) может похожим образом поглощаться ДК. Это может приводить к индукции толерантности к белкам оболочки вируса. Такой механизм способен объяснить отсутствие адекватного иммунного ответа на белки оболочки HBV [26].

Основные механизмы иммунологического ускользания HBV отражены в рис.

**Заключение**

В ходе эволюции вируса гепатита В сформировалось множество механизмов, способствующих его выживанию в условиях иммунологического прессинга. В данном обзоре предлагается кластеризовать эти механизмы в две группы на основе базовых принципов, условно называемых «стратегиями», — стратегию «вируса-невидимки» и стратегию иммуносупрессии.

Стратегия «вируса-невидимки» обозначает такой характер взаимодействия вируса и иммунной системы,

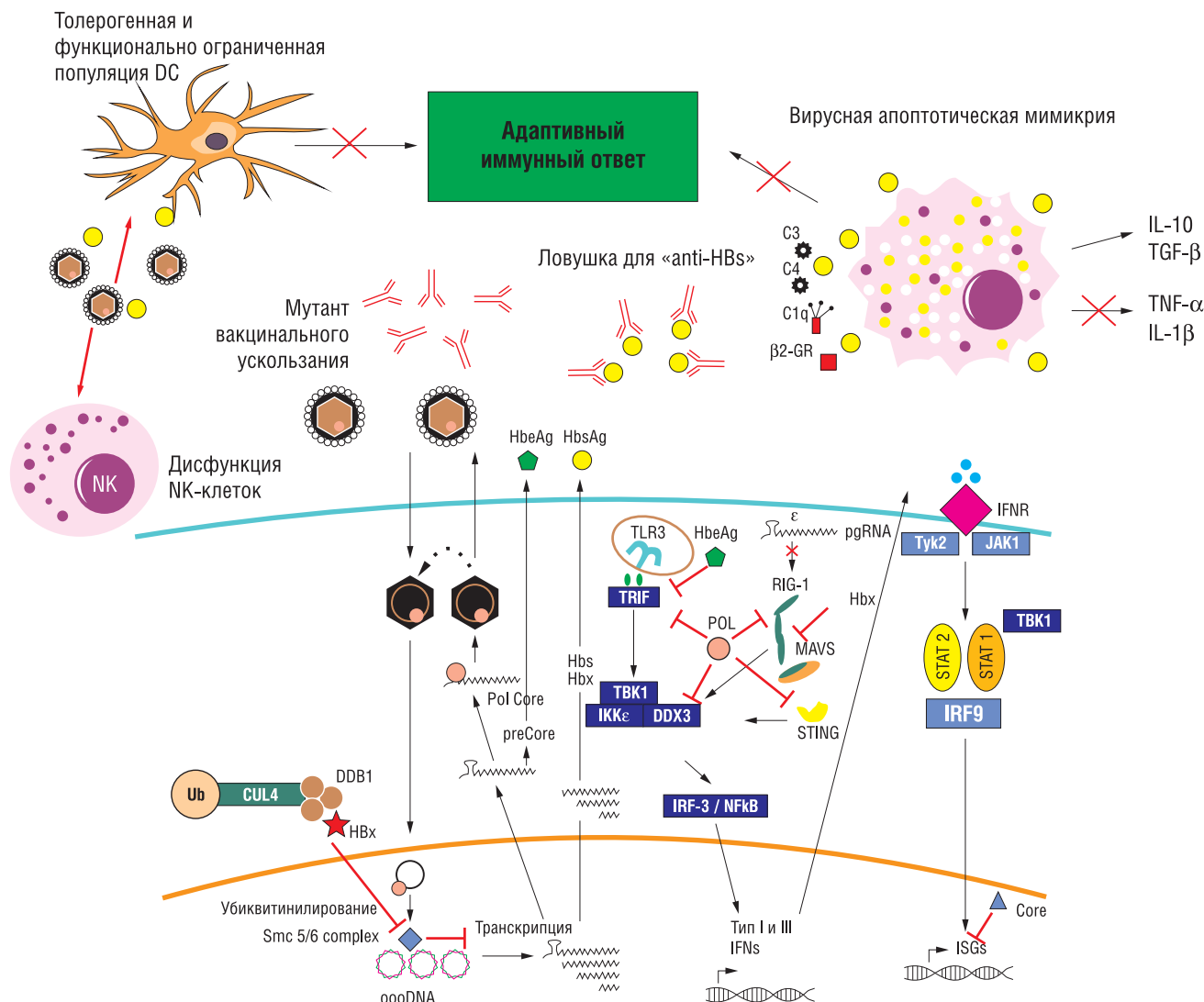


Рис. Основные механизмы иммунологического ускользания HBV



при котором долгое время не развивается и блокируется иммунный ответ. Данный тип взаимодействия вируса с иммунной системой может осуществляться разными способами: особая стратегия репликации HBV, препятствующая распознаванию рецепторами системы врожденного иммунитета; появление мутантов вакцинального ускользания; изоляция вируса в клетках и тканях организма-хозяина, обеспечивающая его недоступность для Т-клеток, а также гиперпродукция субвирусных частиц в качестве ловушек для специфичных антител.

Базовый принцип стратегии иммуносупрессии, реализуемый в случае вируса гепатита В, основан, по нашему мнению, преимущественно на явлении вирусной апоптотической мимикрии. Распознавание экспонированного на поверхности вируса фосфатидилсерина соответствующими рецепторами на поверхности фагоцитов, а также различными молекулами, связывающими апоптотические тельца, приводит к запуску эндоцитоза. В результате инициируется синтез противовоспалительных цитокинов с одновременной супрессией транскрипции провоспалительных цитокинов. В итоге развивается подавление иммунитета против HBV: дисфункция NK- и NKT-клеток, инактивация функций дендритных клеток, угнетение системы адаптивного иммунного ответа.

Проблема ускользания вирусов от иммунологического контроля является актуальной. Ее изучение способствует раскрытию механизмов иммуносупрессии и связанного с ней иммунодефицита, хронизации инфекционного процесса, а также помогает контролировать и корректировать процесс терапии.

На примере лиц, вакцинированных против гепатита В, было показано, что существенным фактором, определяющим исход взаимодействия HBsAg с макроорганизмом, является генотип HLA класса II. Однако на развитие иммунного ответа против HBV влияют не только единичные аллели, но и комплекс генов и фенотипические особенности организма. Понимание этого становится важным при исследованиях реального инфекционного процесса, поскольку взаимодействие между патогеном и иммунной системой хозяина находится в некоем «динамическом равновесии», зависящем от множества факторов. Мы считаем, что дальнейшее изучение комплексного влияния генотипа макроорганизма на иммунный ответ против HBV позволит усовершенствовать подходы к терапии гепатита В в направлении разработки методов персонализированной медицины.

### Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по теме: «Вариабельность вируса гепатита В и ее влияние на формирование популяционного иммунитета в условиях распространения мутантных форм, «ускользающих» от вакцинального контроля».

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Han QJ, Zhang C, Zhang J, Tian ZG. The role of innate immunity in HBV infection. *Semin Immunopathol.* 2013;35(1):23–38. doi: 10.1007/s00281-012-0331-y.
- Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Virol.* 2005;79(15):9369–9380. doi: 10.1128/Jvi.79.15.9369-9380.2005.
- Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, et al. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):337. doi: 10.21037/atm.2016.08.54.
- Wieland SF, Vega RG, Muller R, et al. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *J Virol.* 2003;77(2):1227–1236. doi: 10.1128/Jvi.77.2.1227-1236.2003.
- Yu SY, Chen J, Wu M, et al. Hepatitis B virus polymerase inhibits RIG-I- and Toll-like receptor 3-mediated beta interferon induction in human hepatocytes through interference with interferon regulatory factor 3 activation and dampening of the interaction between TBK1/IKK epsilon and DDX3. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt 8):2080–2090. doi: 10.1099/vir.0.020552-0.
- Liu YH, Li JH, Chen JL, et al. Hepatitis B virus polymerase disrupts K63-linked ubiquitination of STING to block innate cytosolic DNA-sensing pathways. *J Virol.* 2015;89(4):2287–2300. doi: 10.1128/Jvi.02760-14.
- Wei CW, Ni CF, Song T, et al. The hepatitis B virus X protein disrupts innate immunity by downregulating mitochondrial antiviral signaling protein. *J Immunol.* 2010;185(2):1158–1168. doi: 10.4049/jimmunol.0903874.
- Kumar M, Jung SY, Hodgson AJ, et al. Hepatitis B virus regulatory HBx protein binds to adaptor protein IPS-1 and inhibits the activation of beta interferon. *J Virol.* 2011;85(2):987–995. doi: 10.1128/Jvi.01825-10.
- Decorsière A, Mueller H, van Breugel PC, et al. Hepatitis B virus X protein identifies the Smc5/6 complex as a host restriction factor. *Nature.* 2016;531(7594):386–380. doi: 10.1038/nature17170.
- Sato S, Li K, Kameyama T, et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus. *Immunity.* 2015;42(1):123–132. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.016.
- Lu HL, Liao F. Melanoma differentiation-associated gene 5 senses hepatitis B virus and activates innate immune signaling to suppress virus replication. *J Immunol.* 2013;191(6):3264–3276. doi: 10.4049/jimmunol.1300512.
- Ebert G, Poeck H, Lucifora J, et al. 5' Triphosphorylated small interfering RNAs control replication of hepatitis B virus and induce an interferon response in human liver cells and mice. *Gastroenterology.* 2011;141(2):696–706.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.001.
- Chen M, Sallberg M, Hughes J, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol.* 2005;79(5):3016–3027. doi: 10.1128/JVI.79.5.3016-3027.2005.
- Wang FS, Zhang Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(5):499–512. doi: 10.1586/egh.09.50.
- Li J, Han YP, Liu B, et al. [Dynamic changes and clinical significance of HBcAg18–27 specific cytotoxic T lymphocytes in acute hepatitis B patients. (In Chinese).] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2011;19(1):38–43. doi: 10.3760/cma.j.isn.1007-3418.2011.01.011.

16. Peppas D, Micco L, Javadi A, et al. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS Pathog.* 2010;6(12):e1001227. doi: 10.1371/journal.ppat.1001227.
17. Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, et al. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2011;54(2):209–218. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.009.
18. Ju Y, Hou N, Meng J, et al. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2010;52(3):322–329. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.005.
19. Tang KF, Chen M, Xie J, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by small interference RNA induces expression of MICA in HepG2.2.15 cells. *Med Microbiol Immunol.* 2009;198(1):27–32. doi: 10.1007/s00430-008-0101-6.
20. Shi CC, Tjwa ET, Biesta PJ, et al. Hepatitis B virus suppresses the functional interaction between natural killer cells and plasmacytoid dendritic cells. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):E26–E33. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01496.x.
21. Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, et al. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function. *PLoS One.* 2011;6(1):e15324. doi: 10.1371/journal.pone.0015324.
22. Hasebe A, Akbar SM, Furukawa S, et al. Impaired functional capacities of liver dendritic cells from murine hepatitis B virus (HBV) carriers: relevance to low HBV-specific immune responses. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(1):35–42. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02676.x.
23. Zhang Z, Chen DW, Yao JX, et al. Increased infiltration of intrahepatic DC subsets closely correlate with viral control and liver injury in immune active pediatric patients with chronic hepatitis B. *Clin Immunol.* 2007;122(2):173–180. doi: 10.1016/j.clim.2006.09.006.
24. Fenner JE, Starr R, Cornish AL, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nat Immunol.* 2006;7(1):33–39. doi: 10.1038/ni1287.
25. Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN- $\alpha$  production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol.* 2009;46(13):2640–2646. doi: 10.1016/j.molimm.2009.04.031.
26. Vanlandschoot P, Leroux-Roels G. Viral apoptotic mimicry: an immune evasion strategy developed by the hepatitis B virus? *Trends Immunol.* 2003;24(3):144–147. doi: 10.1016/S1471-4906(03)00026-7.
27. den Brouw ML, Binda RS, van Roosmalen MH, et al. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus. *Immunology.* 2009;126(2):280–289. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02896.x.
28. Lohr HF, Pingel S, Bochner WO, et al. Reduced virus specific T helper cell induction by autologous dendritic cells in patients with chronic hepatitis B - restoration by exogenous interleukin-12. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(1):107–114. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01943.x.
29. Penna A, DelPrete G, Cavalli A, et al. Predominant T-Helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology.* 1997;25(4):1022–1027. doi: 10.1002/hep.510250438.
30. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science.* 1999;284(5415):825–829. doi: 10.1126/science.284.5415.825.
31. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:65–91. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.65.
32. Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S71–S83. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.026.
33. Семенов Т.А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2011. — №1 — С. 51–58. [Semenenko TA. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. *Epidemiol Vakcinoprofil.* 2011;(1):51–58. (In Russ).]
34. Zhu XL, Du T, Li JH, et al. Association of HLA-DQB1 gene polymorphisms with outcomes of HBV infection in Chinese Han population. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(7–8):114–120. doi: 2007/07/smw-11428.
35. Rosic I, Malicevic S, Medic S. [The significance of age and sex for the absence of immune response to hepatitis B vaccination. (In Serbian).] *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(1–2):33–37.
36. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology.* 2014;146(4):1070–1083. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.024.
37. Le Seyec J, Chouteau P, Cannie I, et al. Role of the pre-S2 domain of the large envelope protein in hepatitis B virus assembly and infectivity. *J Virol.* 1998;72(7):5573–5578.
38. Werner JM, Abdalla A, Gara N, et al. The hepatitis B vaccine protects re-exposed health care workers, but does not provide sterilizing immunity. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1026–1034. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.044.
39. Rybczynska J, Campbell K, Kamili S, et al. CD4+ T cells are not required for suppression of hepatitis B virus replication in the liver of vaccinated chimpanzee. *J Infect Dis.* 2016;213(1):49–56. doi: 10.1093/infdis/jiv348.
40. Waters JA, Kennedy M, Voet P, et al. Loss of the common a determinant of hepatitis-B surface-antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2543–2547. doi: 10.1172/Jci116148.
41. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis-B virus. *Lancet.* 1990;336(8711):325–329. doi: 10.1016/0140-6736(90)91874-A.
42. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol.* 2005;32(2):102–112. doi: 10.1016/j.jcv.2004.10.008.
43. Carman WF, Trautwein C, van Deursen FJ, et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology.* 1996;24(3):489–493. doi: 10.1053/jhep.1996.v24.pm0008781312.
44. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, Jilg WG. High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J Gen Virol.* 2000;81(Pt 5):1165–1174. doi: 10.1099/0022-1317-81-5-1165.
45. Chang MH. Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants. *Antivir Ther.* 2010;15(3):463–469. doi: 10.3851/Imp1555.
46. Oon CJ, Lim GK, Ye Z, et al. Molecular epidemiology of hepatitis-B virus-vaccine variants in Singapore. *Vaccine.* 1995;13(8):699–702. doi: 10.1016/0264-410x(94)00080-7.
47. Баженов А.И., Коноплева М.В., Эльгорт Д.А., и др. Алгоритм серологического поиска и оценка распространенности серологически значимых HBsAg-мутаций у хронических носителей вируса гепатита В // *Журнал микробиологии, эпидемиологии*

- и иммунологии. — 2007. — №6 — С. 30–37. [Bazhenov AI, Konopleva MV, Elgort DA, et al. Algorithm of serologic screening and assessment of prevalence of serologically meaningful mutations of HBsAg in hepatitis B virus carriers. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2007;(6):30–37. (In Russ).]
48. Francois G, Kew M, Van Damme P, et al. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? *Vaccine.* 2001;19(28–29):3799–3815. doi: 10.1016/S0264-410x(01)00108-6.
  49. Kalinina T, Riu A, Fischer L, et al. A dominant hepatitis B virus population defective in virus secretion because of several S-gene mutations from a patient with fulminant hepatitis. *Hepatology.* 2001;34(2):385–394. doi: 10.1053/jhep.2001.26516.
  50. Feitelson MA. Biology of hepatitis-B virus variants. *Lab Invest.* 1994;71(3):324–349.
  51. Melegari M, Bruno S, Wands JR. Properties of hepatitis-B virus pre-S1 deletion mutants. *Virology.* 1994;199(2):292–300. doi: 10.1006/viro.1994.1127.
  52. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. *Gut.* 1999;44(5):759–764. doi: 10.1136/gut.44.5.759.
  53. Coffin CS, Osiowy C, Gao S, et al. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J Viral Hepat.* 2015;22(4):416–426. doi: 10.1111/jvh.12308.
  54. Datta S, Panigrahi R, Biswas A, et al. Genetic characterization of hepatitis B virus in peripheral blood leukocytes: evidence for selection and compartmentalization of viral variants with the immune escape G145R mutation. *J Virol.* 2009;83(19):9983–9992. doi: 10.1128/Jvi.01905-08.
  55. Bai GQ, Li SH, Yue YF, Shi L. The study on role of peripheral blood mononuclear cell in HBV intrauterine infection. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):317–321. doi: 10.1007/s00404-010-1366-8.
  56. Shao QL, Zhao XX, Li MD. Role of peripheral blood mononuclear cell transportation from mother to baby in HBV intrauterine infection. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1257–1261. doi: 10.1007/s00404-013-2893-x.
  57. Schmidt J, Blum HE, Thimme R. T-cell responses in hepatitis B and C virus infection: similarities and differences. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2(3):e15. doi: 10.1038/emi.2013.14.
  58. Hofmann M, Thimme R. Kill, control, or escape: Immune responses in viral hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016;8(3):79–82. doi: 10.1002/cld.576.
  59. Guidotti LG, Isogawa M, Chisari FV. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:61–66. doi: 10.1016/j.coi.2015.06.016.
  60. Chen LG, Zhang Z, Chen WW, et al. B7-H1 up-regulation on myeloid dendritic cells significantly suppresses T cell immune function in patients with chronic hepatitis B. *J Immunol.* 2007;178(10):6634–6641. doi: 10.4049/jimmunol.178.10.6634.
  61. Dong HD, Chen XM. Immunoregulatory role of B7-H1 in chronicity of inflammatory responses. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(3):179–187.
  62. Maier H, Isogawa M, Freeman GJ, Chisari FV. PD-1: PD-L1 interactions contribute to the functional suppression of virus-specific CD8(+) T lymphocytes in the liver. *J Immunol.* 2007;178(5):2714–2720. doi: 10.4049/jimmunol.178.5.2714.
  63. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167–3175. doi: 10.1200/Jco.2009.26.7609.
  64. Shoukry NH, Nebbia G, Peppia D, et al. Upregulation of the Tim-3/Galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One.* 2012;7(10):e47648. doi: 10.1371/journal.pone.0047648.
  65. You Q, Cheng LL, Kedl RM, Ju C. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology.* 2008;48(3):978–990. doi: 10.1002/hep.22395.
  66. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2086–2092. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05926.x.
  67. 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;10(11):1563–1572. doi: 10.1517/14712598.2010.529125.
  68. Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2005;41(4):771–778. doi: 10.1002/hep.20649.
  69. Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, et al. Modulation of the CD8(+)-T-cell response by CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol.* 2005;79(6):3322–3328. doi: 10.1128/Jvi.79.6.3322-3328.2005.
  70. Li S, Gowans EJ, Chougnet C, et al. Natural regulatory T cells and persistent viral infection. *J Virol.* 2008;82(1):21–30. doi: 10.1128/Jvi.01768-07.
  71. Stoop JN, Claassen MA, Woltman AM, et al. Intrahepatic regulatory T cells are phenotypically distinct from their peripheral counterparts in chronic HBV patients. *Clin Immunol.* 2008;129(3):419–427. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.029.
  72. Bertoletti A, Sette A, Chisari FV, et al. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T-cells. *Nature.* 1994;369(6479):407–410. doi: 10.1038/369407a0.
  73. Whalley SA, Brown D, Webster GJ, et al. Evolution of hepatitis B virus during primary infection in humans: transient generation of cytotoxic T-cell mutants. *Gastroenterology.* 2004;127(4):1131–1138. doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.004.
  74. Amara A, Mercer J. Viral apoptotic mimicry. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(8):461–469. doi: 10.1038/nrmicro3469.
  75. Jochum C, Voth R, Rossol S, et al. Immunosuppressive function of hepatitis-B antigens invitro - role of endoribonuclease-V as one potential trans inactivator for cytokines in macrophages and human hepatoma-cells. *J Virol.* 1990;64(5):1956–1963.
  76. Gavilanes F, Gonzalezros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis-B surface-antigen - characterization of the lipid components and their association with the viral-proteins. *J Biol Chem.* 1982;257(13):7770–7777.
  77. Kagan VE, Gleiss B, Tyurina YY, et al. A role for oxidative stress in apoptosis: oxidation and externalization of phosphatidylserine is required for macrophage clearance of cells undergoing Fas-mediated apoptosis. *J Immunol.* 2002;169(1):487–499. doi: 10.4049/jimmunol.169.1.487.
  78. Stefanis I, Rucheton M, D’Angeac AD, et al. Hepatitis B virus Dane particles bind to human plasma apolipoprotein H. *Hepatology.* 2001;33(1):207–217. doi: 10.1053/jhep.2001.20531.
  79. Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, Elkon KB. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med.* 1998;188(12):2313–2320. doi: 10.1084/jem.188.12.2313.
  80. Milich DR, Bhatnagar PK, Papas ED, Vyas GN. Interactions between polymerized human albumin, hepatitis B surface antigen, and complement: II. Involvement of Clq in or near the hepatitis B surface antigen receptor for polyalbumin. *J Med Virol.* 1981;7(3):193–204. doi: 10.1002/jmv.1890070303.

81. Manfredi AA, Iannacone M, D'Auria F, Rovere-Querini P. The disposal of dying cells in living tissues. *Apoptosis*. 2002;7(2):153–161. doi: 10.1023/A:1014366531885.
82. Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, et al. Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. *Eur J Immunol*. 2002;32(6):1726–1736. doi: 10.1002/1521-4141(200206)32:6<1726::AID-IMMU1726>3.0.CO;2-R.
83. Steinman RM, Turley S, Mellman I, Inaba K. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells. *J Exp Med*. 2000;191(3):411–416. doi: 10.1084/jem.191.3.411.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Соколова Мария Владимировна**, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета отдела иммунологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: +7 (499) 193-61-31, e-mail: sokolova\_mariya\_gamaleya@mail.ru, SPIN-код: 8100-0056, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2836-8232>

**Коноплева Мария Вениаминовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета отдела иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: +7 (499) 193-61-31, e-mail: maria-konopleva@rambler.ru, SPIN-код: 9680-6301, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9724-695X>

**Семенов Татьяна Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: +7 (499) 190-72-56, e-mail: semenenko@gamaleya.org, SPIN-код: 8375-2270, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

**Акимкин Василий Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по эпидемиологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора)

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, тел.: +7 (495) 672-10-69, e-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8139-0247>

**Тутельян Алексей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, тел.: +7 (495) 672-10-69, e-mail: bio-tav@yandex.ru, SPIN-код: 8150-2230, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

**Суслов Анатолий Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета отдела иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: +7 (499) 193-61-31, e-mail: suslov.anatoly@gmail.com, eLibrary Author ID: 251813, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5731-3284>