

ЛЕКЦИИ

УДК 612.017.1:576.8]616-097

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

А.С.Соловьёва

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания –
НИИ охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49*

РЕЗЮМЕ

В лекции рассмотрен принцип образования на молекулярно-клеточном уровне противовирусного иммунитета, формирующего с помощью клеточных рецепторов и медиаторов межклеточного взаимодействия (интерлейкинов) адекватный ответ активности инфекционного процесса. Представлены клеточные механизмы, занимающие центральное место в формировании противовирусного иммунитета, связанные, главным образом, с внутриклеточным действием вирусов и обеспеченные функциональной активностью специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-эффекторов и макрофагов. Подробно рассмотрены основные фазы гуморального механизма противовирусного иммунного ответа, формы участия антител в отношении вирионов, находящихся внеклеточно. Анализ действия комплекса неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета организма человека с учетом модификации патогенеза вирусной инфекции должен привести к лучшему пониманию путей взаимодействия вирусов с организмом человека, особенностей противостояния иммунной системы организма атаке вирусов и формирования противовирусного иммунитета.

Ключевые слова: противовирусный иммунитет, гуморальный и клеточный иммунный ответ, неспецифические факторы резистентности, иммунные клетки, интерлейкины.

SUMMARY

ANTIVIRAL IMMUNITY

A.S.Solovyeva

*Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center
of Physiology and Pathology of Respiration – Research
Institute of Maternity and Childhood Protection,
49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation*

The lecture represents a principle of antiviral immunity development at the molecular-cellular level. The antiviral immunity forms a response to the infectious process through an activity of cellular receptors and mediators of intercellular processes (interleukins). The research describes cellular mechanisms which play the main role in antiviral immunity formation. These mechanisms involve intercellular activity of viruses and are supported by functional activity of specific cytotoxic T-lymphocytes, T-effectors and macrophages. The research focuses on the main phases of humoral mechanism of antiviral response, forms of antibodies effect against virions. The conducted analysis describes the activity of a complex of nonspecific factors of resistance and adaptive immunity of the human body, considering modification of pathogenesis of viral infection. The analysis leads to a better understanding of the ways of interaction of viruses with the human body, confrontation features of the immune system to viruses, and formation of antiviral immunity.

Key words: antiviral immunity, humoral and cellular immune responses, nonspecific resistance factors, immune cells, interleukins.

Иммунитет (лат. *Immunitas* – освобождение, избавление от чего-либо) – это защита организма от инфекционных и неинфекционных антигенов и веществ, обладающих антигенными свойствами. Геном вирусов, при всем их генетическом разнообразии и изменчивости, кодирует от нескольких единиц до десятков простых и сложных белков, обладающих иммуногенностью [20]. В противостоянии атаке вирусов организма человека задействован целый комплекс неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета. Это обеспечивает формирование на молекулярно-клеточном уровне противовирусного иммунитета, адекватного активности инфекционного процесса [9].

В элиминации вирусных антигенов (белки и гликопротеиды суперкапсида, капсида, внутренние белки-

ферменты, нуклеопротеиды) принимают участие гуморальные (интерфероны, интерлейкины, хемокины, система комплемента, естественные антитела) и клеточные (рецепторы цитокинов, естественные киллеры – NK-клетки, макрофаги, дендритные клетки) факторы неспецифической защиты [4, 12]. Первым

барьером на пути попадания вируса в организм является кожа и слизистая оболочка, защита которой обусловлена секреторными IgA, взаимодействующими с вирусами и препятствующими их адгезии на эпителиоцитах путем блокады их рецепторов (рис.).

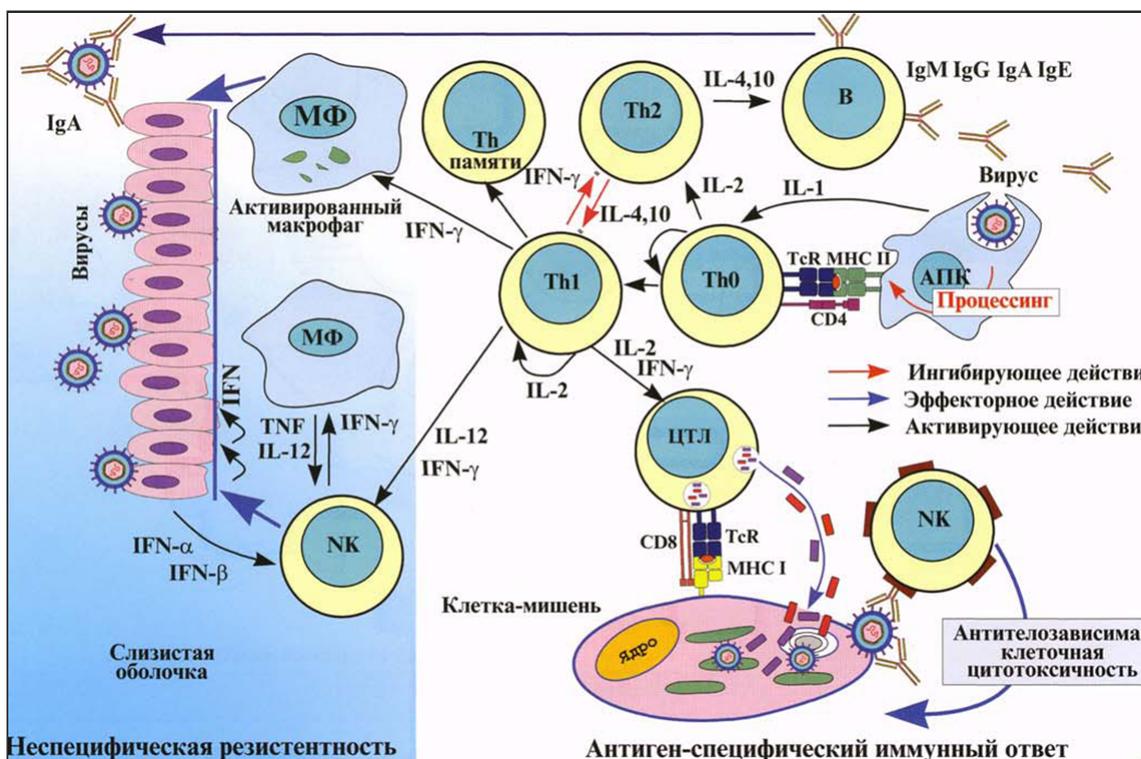


Рис. Схема противовирусного иммунитета (А.А.Воробьев, А.С.Быков [1]).

Интерферон-гамма (IFN-γ), как один из главных факторов противовирусного иммунитета, препятствует накоплению вируса в клетке-мишени. Различные вирусы ингибируются под влиянием IFN-γ разными путями [2, 7]. Ключевым механизмом противовирусной активности является вовлечение РНК-зависимой протеинкиназы, которая приводит к блокаде трансляции вирусной мРНК и запускает апоптоз через Bcl-2 и каспаза-зависимые механизмы. Во второй противовирусный механизм вовлекается фермент 2,5-олигоденилат-синтаза, которая активирует латентную РНК-эндонуклеазу, что приводит к деструкции вирусной РНК. В третий механизм вовлекаются Мх-белки, которые подавляют транскрипцию ряда РНК-вирусов, но слабо действуют на ДНК-вирусы. Непрямым эффектом биологического действия интерферонов является активация экспрессии соматическими и иммунокомпетентными клетками молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС I и II классов), что стимулирует распознавание антигенов [7]. IFN-γ также называют макрофагаактивирующим фактором: вступив во взаимосвязь со своим рецептором на внешней поверхности макрофага, он посылает к ядру этой клетки сигналы активации нескольких десятков генов, в том числе гена, ответственного за синтез IL-1. В результате этого Т-лимфоциты получают от активированного макрофага новую порцию активирующих их молекул IL-1. Макрофаги, активированные IFN-γ, обес-

печивают противовирусную резистентность: наличием в них факторов внутриклеточной вирулицидности этих клеток, не позволяющих вирусам реплицироваться в них; проявлением антителозависимой клеточной цитотоксичности; продукцией других цитокинов и белков системы комплемента, обладающих противовирусными свойствами [13, 16].

Естественные киллерные клетки могут разрушать вирусинфицированные клетки, потерявшие антигены МНС I класса и, таким образом, ставшие для них «чужими». Установлено, что именно на ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания NK-клеток в периферической крови больных. Неспецифичный противовирусный эффект NK-клеток осуществляется за счет высвобождения из цитоплазмы гранул с перфорином и гранзимом в процессе взаимодействия последних с инфицированными вирусом клетками-мишенями и их гибели [21]. NK-клетки принимают участие в механизмах антителозависимой клеточной цитотоксичности, фиксируясь посредством Fc-рецепторов на клетках-мишенях, сенсibilизированных антителами [5, 11]. Значительная роль в противовирусном иммунитете принадлежит Т-эффекторам гиперчувствительности замедленного типа, которые распознают вирусный антиген с антигенами HLA преимущественно класса II и выделяют медиаторы клеточного иммунитета: лимфотоксин, вызывающий гибель инфицированных кле-

ток-мишеней, и медиаторы, активирующие макрофаги и усиливающие фагоцитоз инфицированных вирусом живых и распадающихся клеток [2].

Адаптивный противовирусный иммунитет осуществляется с помощью гуморального и клеточного механизмов и направлен на нейтрализацию, освобождение организма от вируса, его антигенов, и уничтожение зараженных вирусом клеток. Первоначально антиген попадает из очага воспаления в местный лимфоидный орган с помощью антигенпрезентирующих клеток (АПК) или с током крови. Сильными антигенпрезентирующими свойствами при вирусных инфекциях обладают дендритные клетки, а при простом герпесе и ретровирусных инфекциях – клетки Лангерганса [19]. Противовирусный иммунитет начинается со стадии презентации Th0-клеткам комплекса, состоящего из фрагмента вирусного антигена и продуктов генов HLA класса II в тимусзависимых зонах лимфоидных органов. Со стороны Т-хелпера в распознавании участвует антигенспецифический рецептор и маркер CD4, взаимодействующий с Ia-белками (генами HLA класса II) вспомогательной клетки [18]. Для активации Т-хелперов необходимо взаимодействие мембранной или свободной формы IL-1 с соответствующими рецепторами Т-хелперов. После нескольких делений Th0-хелперы разделяются на две популяции: Th2-клетки индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а Th1-клетки являются необходимым компонентом в активации цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [14].

Различают две фазы гуморального иммунного ответа – индуктивную и продуктивную. При индуктивной фазе В-лимфоциты могут исполнять роль специфических АПК, которые процессируют и представляют антиген Т-хелперам в составе с молекулами МНС класса II. После распознавания антигена Т-хелперы начинают продукцию цитокинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), способствующих переходу В-лимфоцитов в антителопродуценты. При продуктивной фазе гуморального иммунного ответа образуются эффекторные – плазматические клетки, которые, при получении специфического стимула от антигена и неспецифического от Т-клеток, начинают продукцию антител только одной специфичности [19]. Продолжительность жизни такой клетки 4-7 суток, после чего она подвергается апоптозу.

Антитела, образующиеся при вирусных инфекциях, обладают широким спектром противовирусной активности. Прежде всего, это протективная функция, связанная, в основном, с их нейтрализующей активностью в отношении вирионов, находящихся внеклеточно. В одних случаях вирусной инфекции (например, арбо-, энтеро-, риновирусы) антитела могут нейтрализовать вирус после гибели клеток-мишеней, в силу цитопатогенных свойств этих вирусов. При этом вируснейтрализующие антитела действуют непосредственно на вирус лишь тогда, когда он, разрушив одну клетку, распространяется на другую. В других случаях (аденовирусная инфекция, герпес) антитела, в основном, являются свидетелями иммунного ответа на вирус и не

препятствуют его длительному персистированию. Антитела, агглютинируя вирусные частицы, вызывают конформационные изменения поверхностных белков вириона, препятствуют их взаимодействию с рецепторами клеток и блокируют проникновение вирионов (депротеинизацию, пиноцитоз) в клетку. Опсонизация образующегося комплекса (вирусные частицы + антитела) комплементом и антидиотипическими антителами, появляющимися на более поздних сроках инфекционного процесса и связывающимися иммуноглобулиновые эпитопы комплекса, облегчает процесс фагоцитоза с последующим лизисом возбудителя [11].

Другая форма участия антител происходит путем иммунного лизиса инфицированных вирусом клеток в виде комплементзависимой и комплементнезависимой цитотоксичности. Комплементзависимая цитотоксичность осуществляется посредством присоединения к комплексу антиген-антитело на поверхности инфицированной клетки комплемента с дальнейшей его активацией, образованием мембраноатакующего комплекса, приводящего к гибели клетки-мишени. Если действие антител оказывается недостаточным, то цитотоксичность потенцируется присоединением к Fc-рецепторам клетки-мишени О-лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов. Антитела оказывают протективный эффект и на внутриклеточную фазу репликации вирусов путем проникновения внутрь клеток фрагментов антител (Fab), блокируя важные этапы репликации вируса и препятствуя его сборке и выходу из клетки [2].

Негативная роль антител при вирусной инфекции обусловлена их участием в иммунозависимом повреждении клеток и тканей, образовании иммунных комплексов, избыточной активации системы комплемента, сохранении инфекционности опсонированных вирионов в фагоцитах, длительным их выживанием. Репродукция вируса может усиливаться либо при недостаточной концентрации антител, либо когда последние могут защищать вирус от действия протеолитических ферментов клетки, способствуя сохранению жизнеспособности вируса [7].

В случае, когда вирусы (например, герпеса, цитомегалии) переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, не контактируя с циркулирующими антителами, то главную роль в формировании иммунитета играют клеточные механизмы, связанные, прежде всего, с действием специфических ЦТЛ, Т-эффекторов и макрофагов. На первом этапе иммунного ответа антиген, захваченный в АПК, перерабатывается и в иммуногенной форме выводится на поверхность клетки. Следующий этап заключается в презентации комплекса антигена с молекулой МНС I класса Т-эффекторам-киллерам с участием молекулы корецептора (CD8) для ЦТЛ [18]. Дополнительным сигналом активации Т-клеток служат выделяемые активированными АПК цитокины: IL-1, IL-6, TNF (фактор некроза опухоли) [10]. Эти цитокины воспаления обладают большим спектром действия: способствуют пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов,

в основном, Т-хелперов (Th0, Th1 и Th2); стимулируют продукцию белков острой фазы воспаления гепатоцитами; усиливают фагоцитоз; активируют клетки эндотелия и т.д. [7]. Активированные макрофагами Т-лимфоциты (Th0) дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа при участии IL-2, который продуцируется макрофагами и блокирует переход Th0-клеток в Th2-лимфоциты. Дифференцировка Th0-клеток именно в этом направлении определяется и интерферонами, продуцируемыми NK-клетками, активированными в раннюю фазу ответа на внутриклеточные возбудители. Образующийся клон специфических Th1-лимфоцитов активирует систему мононуклеарных фагоцитов посредством двух сигналов. Первый сигнал – IFN- γ , который секретируется Th1-лимфоцитами и действует через специфический рецептор, а второй сигнал исходит от мембраносвязанной или секретируемой формы TNF [2, 14].

Образованию клона ЦТЛ (CD8+ Т-клетки) способствует выработка активированными Th1-клетками цитокинов IL-2, IFN- γ , TNF, IL-15. Образовавшиеся ЦТЛ с участием адгезионных молекул B7 и CD28, т. е. его участков связывания со специфическим рецептором на мембране зрелого лимфоцита, непосредственно контактируют с клеткой-мишенью и уничтожают ее. Описаны механизмы гибели инфицированных вирусом клеток [17, 21]. Во-первых, Т-киллеры секретируют белок перфорин, повреждающий мембрану клетки-мишени, в образующие поры проникает вода, способствуя разрушению в виде осмотического лизиса. Следующим механизмом летального удара является проникновение через образованное отверстие в клетку-мишень определенного количества гранзимов (сериновых протеаз), активирующих каскад внутриклеточных протеаз (каспаз) и эндонуклеаз, инициируя апоптоз. Запуск апоптоза начинается с активации рецепторов гибели клеток – Fas (CD95+), клетка погибает в течение 4-6 часов. Третий механизм опосредуется TNF, вырабатываемым ЦТЛ, он протекает медленнее и завершается в течение 18-24 часов. Непродолжительное пребывание ЦТЛ в органах, при постоянной циркуляции в крови и лимфе, оправдывает их своевременное и эффективное участие в иммунном ответе при вторжении чужеродных молекул и клеток.

Длительность противовирусного иммунитета достаточно различна. Так, довольно стойкий иммунитет и редкие повторные заболевания характерны для таких инфекций, как ветряная оспа, корь, паротит, краснуха. В отдельных случаях вирусы несколько видоизменяются и избегают нейтрализующего действия антител и других специфических механизмов иммунной защиты, результатом чего является развитие менее стойкого иммунитета [4]. Например, при гриппе происходит постоянный дрейф поверхностных антигенных вирусных белков и смена циркулирующих штаммов [3]. Вирусы, используя стратегию подавления молекул МНС путем интерференции с Т-клеточным распознаванием, приводят к развитию вирусной персистенции. При ВИЧ-инфекции изменения на уровне

генома (мутации) возможны в тех вирусных пептидах, которые в комплексе с молекулами МНС класса I инициируют ответ Т-клеток, что способствует нарушению функции Т-клеток и сохранению нового патогенного варианта вируса. Если происходит нарушение функции иммунной системы, то вирус может ускользнуть от действия иммунных факторов [9]. Вирусы, инфицируя непосредственно клетки иммунной системы, способны размножаться в них, разрушать иммунокомпетентные клетки, вызывать патогенетический эффект. Вирус СПИДа поражает не только Т-хелперы и макрофаги, но и В-клетки, резко снижая, вплоть до полного выключения, иммунную защиту [6]. Вирусы цитомегалии, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, клещевого энцефалита стимулируют систему Т-супрессоров [7]. Активность Т-лимфоцитов резко снижается при герпетической инфекции [8]. Снижение оптимального количества NK- и специфических CD8+Т-клеток в отсутствие рецепторов хемокинов, участвующих в регуляции синтеза, приводит к иммуносупрессии и может способствовать переходу острой инфекции в хроническую форму. Так, поражение вирусами макрофагов вызывает подавление их антигенпрезентирующей функции и приостанавливает дальнейший иммунный ответ; заражение В-лимфоцитов вирусами герпеса может вызвать их поликлональную активацию и резкое увеличение числа инфицированных клеток. Более того, вирусы могут подавлять образование лимфокинов и тем самым нарушать нормальное функционирование иммунной системы. Интенсивный распад собственных инфицированных клеток под влиянием иммунных факторов (АТ, ЦТЛ, макрофагов), в результате чего начинают экспонироваться собственные, не распознаваемые своей иммунной системой антигены, может привести к развитию аутоиммунных заболеваний. Образование иммунных комплексов из вирусного материала и антител (в условиях избытка вирусного антигена) и отложение их, чаще всего, на клеточной поверхности сосудов, способствует возникновению иммунокомплексной патологии [11].

Несмотря на интенсивные исследования механизмов противовирусного иммунитета в последние годы – как более изученных (гепатит В и С, грипп А и др.), так и менее (герпес 6-8 типов, гепатит G, геморрагическая лихорадка Эбола и др.), многие его стороны к настоящему времени окончательно не разрешены. Естественно, что это выдвигает на первый план задачу изучения новых стратегий вирусов, а анализ их функций в контексте модификации патогенеза вирусной инфекции должен привести к лучшему пониманию деятельности иммунной системы и путей взаимодействия вирусов с организмом человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А.Воробьева, А.С.Быкова. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 236 с.
2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мо-

билизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.

3. Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации / С.А.Донина, А.Н.Найхин, Г.Д.Петухова, И.Б.Баранцева, Т.В.Чиркова, Е.П.Григорьева, А.Р.Рекстин, Л.Г.Руденко // *Мед. иммунол.* 2006. Т.8, №1. С.31–36.

4. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон // *Мед. иммунол.* 2006. Т.8, №5-6. С.597–614.

5. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. Система киллер-иммуноглобулинподобных рецепторов на натуральных киллерах // *Гематол. и трансфузиол.* 2008. №1. С.28–32.

6. Кетлинский С.А. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию и нарушение функций В-лимфоцитов // *Мед. иммунол.* 2012. Т.14, №3. С.183–188.

7. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А.Козлов, А.Г.Борисов, С.В.Смирнова, А.А.Савченко. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с.

8. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Иммунные изменения в периферической крови беременных, перенесших обострение в период гестации герпес-вирусной инфекции // *Фундаментальные исследования.* 2010. №2. С.68–74.

9. Селиверстова М.С., Лебедева О.П., Тарасова Т.К. Вирус простого герпеса: некоторые стратегии уклонения от системы врожденного противовирусного иммунитета // *Фундаментальные исследования.* 2013. №12. С.542–545.

10. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Цитокиновая регуляция системного иммунного ответа у беременных с герпес-вирусной инфекцией // *Дальневост. мед. журн.* 2009. №2. С.42–44.

11. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1 / M.Behnen [et al.] // *J. Immunol.* 2014. Vol.193, №4. P.1954–1965.

12. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus // *Virology.* 2005. Vol.3, №2. P.59–89.

13. Intimate cell conjugate formation and exchange of membrane lipids precede apoptosis induction in target cells during antibody-dependent, granulocyte-mediated cytotoxicity / H.Horner [et al.] // *J. Immunol.* 2007. Vol.179, №1. P.337–345.

14. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells / M.K.Jenkins [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* 2001. Vol.19. P.23–45.

15. FcαRI-Mediated Inhibition of IL-12 Production and Priming by IFN-γ of Human Monocytes and Dendritic Cells / M.Lecocq [et al.] // *J. Immunol.* 2013. Vol.190, №5. P.2362–2371.

16. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-κB and IRF-3 /

J.Melchjorsen [et al.] // *J. Gen. Virol.* 2006. Vol.87. Pt.5. P.1099–1108.

17. Extracellular granzymes A and B in humans: detection of native species during CTL responses in vitro and in vivo / E.H.A.Spaeny-Dekking [et al.] // *J. Immunol.* 1998. Vol.160, №7. P.3610–3616.

18. Acquisition of MHC: peptide complexes by dendritic cells contributes to the generation of antiviral CD8+ T cell immunity in vivo / L.A.Smyth [et al.] // *J. Immunol.* 2012. Vol.189, №5. P.2274–2282.

19. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(γ-glutamic acid) nanoparticles induces antigen-specific humoral and cellular immunity / T.Uto [et al.] // *J. Immunol.* 2007. Vol.178, №5. P.2979–2986.

20. CD8+ T lymphocyte-mediated antiviral immunity in mice as a result of injection of recombinant viral proteins / G.Weidt [et al.] // *J. Immunol.* 1994. Vol.153, №6. P.2554–2561.

21. Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses // *J. Immunol.* 2015. Vol.194, №2. P.491–497.

REFERENCES

1. Vorob'ev A.A., Bykov A.S., editors. Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003 (in russian).

2. Belotskiy S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. Moscow: BINOM; 2008 (in russian).

3. Donina S. A., Naykhin A.N., Petukhova G.D., Barantseva I.B., Chirkova T.V., Grigor'eva E.P., Rekstin A.R., Rudenko L.G. *Meditsinskaya immunologiya* 2006; 8(1):31–36.

4. Zheleznikova G.F. *Meditsinskaya immunologiya* 2006; 8(5-6):597–614.

5. Zaretskaya Yu.M., Lednev Yu.A. *Gematologiya i transfuziologiya* 2008; 1:28–32.

6. Ketlinskiy S. A. *Meditsinskaya immunologiya* 2012; 14(3):183–188.

7. Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for physicians. Novosibirsk: Nauka; 2009 (in russian).

8. Lutsenko M.T., Solov'eva A.S. *Fundamental'nye issledovaniya* 2010; 2:68–74.

9. Seliverstova M.S., Lebedeva O.P., Tarasova T.K. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 12:542–545.

10. Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 2:42–44.

11. Behnen M., Leschczyk C., Möller S., Batel T., Klingner M., Solbach W., Laskay T. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1. *J. Immunol.* 2014; 193(4):1954–1965.

12. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. *Virology.* 2005; 3(2):59–89.

13. Horner H., Frank C., Dechant C., Repp R., Glennie M., Herrmann M., Stockmeyer B. Intimate cell conjugate

formation and exchange of membrane lipids precede apoptosis induction in target cells during antibody-dependent, granulocyte-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.* 2007; 179(1):337–345.

14. Jenkins M.K., Khoruts A., Ingulli E., Mueller D.L., McSorley S.J., Reinhardt R. L., Itano A., Pape K.A. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:23–45.

15. Lecocq M., Detry B., Guisset A., Pilette C. Fc α RI-Mediated Inhibition of IL-12 Production and Priming by IFN- γ of Human Monocytes and Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2013; 190(5):2362–2371.

16. Melchjorsen J., Sirén J., Julkunen I., Paludan S.R., Matikainen S. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3. *J. Gen. Virol.* 2006; 87(Pt.5):1099–1108.

17. Spaeny-Dekking E.H.A., Hanna W.L., Wolbink A.M., Wever P.C., Kummer A.J., Swaak A.J.G., Middel-dorp J.M., Huisman H.G., Froelich C.J., Hack C.E. Extra-

cellular granzymes A and B in humans: detection of native species during CTL responses in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1998; 160(7):3610–3616.

18. Smyth L.A., Hervouet C., Hayday T., Becker P.D., Ellis R., Lechler R.I., Lombardi G., Klavinskis L.S. Acquisition of MHC: peptide complexes by dendritic cells contributes to the generation of antiviral CD8⁺ T cell immunity in vivo. *J. Immunol.* 2012; 189(5):2274–2282.

19. Uto T., Wang X., Sato K., Haraguchi M., Akagi T., Akashi M., Baba M. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(γ -glutamic acid) nanoparticles induces antigen-specific humoral and cellular immunity. *J. Immunol.* 2007; 178(5):2979–2986.

20. Weidt G., Utermöhlen O., Zerrahn J., Reimann J., Deppert W., Lehmann-Grube F. CD8⁺ T lymphocyte-mediated antiviral immunity in mice as a result of injection of recombinant viral proteins. *J. Immunol.* 1994; 153(6):2554–2561.

21. Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* 2015; 194(2):491–497.

Поступила 28.04.2015

Контактная информация

Анна Степановна Соловьева,

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna S. Solovyeva,

MD, PhD, Deputy Director on Scientific Work,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru