

Иммунопатогенетическая роль плазмоцитоидных дендритных клеток при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции

О. Н. Учаева, аспирант кафедры инфекционных болезней
И. П. Трякина, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней
Г. В. Сапронов, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней
О. И. Демина, аспирант кафедры детских инфекционных болезней

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»
Минздрава России, г. Москва

Immunopathogenetic role of plasmacytoid dendritic cells in Epstein-Barr virus infection

O.N. Uchaeva, I.P. Tryakina, G.V. Sapronov, O.I. Demina
Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Резюме

Плазмоцитоидные дендритные клетки (pDCs) играют ключевую роль среди факторов становления иммунитета против большинства вирусов, учитывая их несравненную способность производить огромное количество интерферона (ИФН) I типа. Исследования, направленные на изучение pDCs при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ), пока немногочисленны. Исход ЭБВИ во многом зависит от способности иммунной системы больного к формированию адекватной иммунной защиты, что обеспечивает не только быстрое выздоровление, но и предотвращает затяжное течение болезни, приводящее к развитию иммунодефицита и другим осложнениям. Разработка эффективной иммунореабилитации перенесенной ЭБВИ, способной предупредить хронизацию данного заболевания, остается одним из важнейших направлений научной и практической деятельности.

Ключевые слова: плазмоцитоидные дендритные клетки, Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, иммунная система, интерферон I типа.

Summary

Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) play a key role in immunity against most viruses, given their unparalleled ability to produce large amounts of IFN I type. Studies aimed at studying pDCs in Epstein-Barr virus infection (EBV) are still few. The outcome of EBV largely depends on the ability of the patient's immune system to form an adequate immune defense, that provides not only a rapid recovery, but also prevents the prolonged course of the disease, leading to the development of immune deficiency and other complications. The development of effective immunorehabilitation of EBV, able to prevent the chronization of this disease, remains one of the most important areas of scientific and practical activities.

Key words: plasmacytoid dendritic cells, Epstein-Barr virus infection, immune system, interferon (IFN) I type.

Введение

С каждым годом изучение Эпштейна-Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ) становится все более актуальным. Способность поражать практически все органы и системы человека, успешно ускользать из-под иммунного надзора, формируя вторичные иммунодефицитные состояния, отсутствие этиотропной терапии и специфической профилактики делают ЭБВИ одним из чрезвычайно важных и перспективных направлений в плане научной и практической деятельности.

ЭБВИ рассматривают как инфекционное заболевание иммунной системы [1, 2], сопровождающееся нарушением интерферонообразования, изменениями содержания и функционального состояния Т-лимфоцитов, NK-клеток [1, 3].

Особенности вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и состояние иммунной системы на момент инфицирования

во многом определяют клинические проявления, тяжесть и исходы ЭБВИ [4]. Исход первичной инфекции представляется как результат взаимодействия различных факторов: вирусных, особенностей формирования иммунного ответа [1], способности иммунной системы к элиминации вируса, координации связей между различными клетками иммунной системы [5, 6, 7].

Контроль за распространением ВЭБ в организме человека осуществляется несколькими системами защиты организма — системой интерферона (ИФН), естественными киллерами (НК-клетками), цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) — CD8⁺-клетками. Описано, что пациенты с высокой активностью CD16⁺CD56⁺ способны ограничивать распространение вируса на начальных этапах внедрения и имеют хороший иммунный контроль над ВЭБ [5, 8].

В большинстве случаев при нормальном функционировании иммунной системы первичная ЭБВИ заканчивается формированием противовирусного иммунитета и клиническим выздоровлением с развитием пожизненной латентной инфекции [5, 9]. Бессимптомную пожизненную персистенцию обеспечивает контроль экспрессии генов ВЭБ с ограничением его репликации [5, 10], прежде всего цитотоксическими Т-лимфоцитами [5, 7, 11, 12]. Однако в некоторых случаях после «выздоровления» продолжается экспрессия отдельных вирусных антигенов, формируя активную латенцию. Среди факторов, ответственных за развитие латентных форм ЭБВИ, можно выделить дефицит Т-клеток, вызванный влиянием некоторых антигенов ВЭБ. Результатом взаимодействия является невозможность Т-системы контролировать

пролиферацию В-лимфоцитов, что приводит на иммунологическом уровне к одновременному повышению активности Th1 и Th2 [1], вследствие чего нарушается эффективный иммунологический контроль над вирусом.

Определенный вклад в функционирование иммунного ответа хозяина вносит сам вирус путем изменения соотношения экспрессии различных вирусных антигенов (экспрессия ядерного антигена первого типа [EBNA-1] повышает активацию Th2, а EBNA-3с — стимулирует Th1) [1]. Слабая активация синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8, ИФН- α) и низкий уровень Th-1, не приводящий к полному включению клеточных реакций [4], при усиленной продукции ИЛ-4 [1] являются главным фактором нарушения элиминации ВЭБ. Это также способствует развитию хронической ЭБВИ, формированию ВЭБ-ассоциированных заболеваний, таких как назофарингеальная карцинома, болезнь Ходжкина, лимфома Беркитта и иные другие [1, 5, 11, 12, 13].

В литературе имеются данные о хроническом активном течении ЭБВИ со стойкими или рецидивирующими симптомами — лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, а также развитием серьезных осложнений, гематологических, легочных, гастроэнтерологических и других [1, 5, 14, 15, 16, 17, 18].

Факторы, обеспечивающие пребывание вируса в клетке, патологически отражаются и на функциях организма-хозяина, со временем приводя к формированию соматических заболеваний [19]. Для ВЭБ характерна преимущественная персистенция в В-клетках памяти, где вирус изолирован от контактов с иммунной системой, и плазматических клетках организма-хозяина [7, 19]. Прямым следствием нахождения генома ВЭБ в лимфоцитах является дисфункция иммунитета, которая выражается в одновременном избирательном его подавлении и избыточной стимуляции. Вирус во время активации напрямую поражает иммунные клетки. Как в острую, так и латентную фазу вирус успешно уклоняется от иммунного надзора, не только защищая

инфицированную клетку от обнаружения, но и влияя на функции иммунокомпетентных клеток [19]. Снижается способность к стимулированной продукции ИФН- α и (или) ИФН- γ , в крови наблюдается дисбаланс иммуноглобулинов (снижение содержания IgG, реже IgA, повышение содержания IgM), снижается avidность антител, уменьшается содержание HLA-DR-лимфоцитов, CD25-лимфоцитов, то есть активированных Т-клеток, а также число и функциональная активность естественных киллеров (CD16), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), фагоцитов, или изменяются их реакции на стимулы [3].

Как отмечено Т. Х. Могенсеном и С. Р. Полуданом, острая и латентная ЭБВИ в клетке *in vitro* влияет на секрецию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -6 и -10, модулируя иммунный ответ [21]. Помимо этого, вирусом при персистенции в В-лимфоцитах вырабатывается гомолог ИЛ-10, ингибирующий Т-клеточный иммунитет и продукцию интерферона- γ , а также продукт гена EB13, угнетающий Т-хелперный ответ [22].

Одним из важных механизмов иммуномодуляции является секреция интерферона- α инфицированными вирусом дендритными клетками, что приводит к активации не только НК-клеток, но и секретирующих интерферон- γ Т-клеток. Известно, что ИФН I типа являются основным противовирусными медиаторами врожденного иммунитета и необходимы для дифференцировки Т-лимфоцитов. Они индуцируют экспрессию ко-стимулирующих молекул на дендритных клетках, которые необходимы для их оптимального взаимодействия с CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитами [4]. Имеются сообщения о возможности стимулирования продукции ИФН I типа посредством Toll-подобных рецепторов (TLRs) ВЭБ [23].

Надо отметить, что проведение общеклинического обследования, исследования иммунного статуса (противовирусного иммунитета), ПЦР и серологического исследования в динамике (IgM VCA-EBV, IgG VCA-EBV, IgG EA-EBV, IgG EBNA-EBV)

в различных материалах помогает в оценке состояния иммунитета и повышает эффективность противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Хотя большинство из этих механизмов были изучены, последние данные показывают, что тропизм ВЭБ в естественных условиях может быть шире, чем предполагалось ранее [24].

В настоящий момент активно изучаются связи персистенции вирусов в организме и показатели плазматоктоидных дендритных клеток [25, 26, 27], которые являются важной составляющей частью иммунного ответа.

Роль pDCs в регуляции иммунного ответа

Плазматоктоидные дендритные клетки (pDCs) представляют собой редкий, но удивительный тип клеток гемопоэтических клеточных систем, которые выполняют уникальные функции, играют фундаментальную роль в процессах инициирования, программирования и регуляции антигенспецифичного иммунного ответа, координируя коммуникацию между клетками иммунной системы. В течение длительного времени изучение pDCs было затруднено. Активное исследование этих клеток началось после обнаружения поверхностных антигенов, характерных для pDCs, и внедрения в практику иммунологических методов, таких как проточная цитометрия, позволяющих выявить даже малую долю клеток в исследуемой клеточной смеси [28].

Несмотря на то что содержание pDCs в периферической крови менее 1% [29], было доказано, что эти клетки могут быть ключевым звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, они быстро мобилизуются в местах вирусной инфекции и производят в сотни раз больше ИФН I типа, чем любые другие клетки [29, 30–33].

Плазматоктоидные дендритные клетки относятся к лимфоидному ряду, локализуются в Т-клеточных зонах лимфоидной ткани, миндалинах, тимусе, печени, легких, коже, в очагах воспаления [27] благодаря экспрессии L-селектина (CD62L) [34]. Их название обусловлено внешним сходством с плазматическими клетками — потомками В-лимфоцитов,

секретирующими антитела. Ранее предполагалось, что pDCs взаимодействуют только с Т-клетками и влияют на В-звено опосредованно. Однако при изучении установили [35], что плазмоцитоподобные дендритные клетки непосредственно влияют на функциональную активность В-клеток и могут транспортировать антигены и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) к наивным В-лимфоцитам в лимфоидные органы, инициируя гуморальный иммунный ответ [28].

pDCs проникают в лимфатические узлы тем же путем, что и Т-лимфоциты — через высокий эндотелий посткапиллярных венул [30]. Они меньше моноцитов (8–10 мкм), а их ядро имеет менее выраженную выемку. В присутствии IL-3 и инфекционных агентов они дифференцируются в зрелые лимфоидные дендритные клетки, экспрессируя CD123 (IL-3RA) [27]. К маркерам плазмоцитоподобных дендритных клеток относят молекулы BDCA-2 (CD303), BDCA-4 (CD304) [36, 37].

В ответ на распознавание TLR-специфического паттерна pDCs запускают синтез ИФН I типа (α , β , ω) [27]. Это определило их альтернативное название — клетки-продуценты интерферона (IPC — от *interferone-producing cells*). Секретция этих цитокинов происходит преимущественно в первые сутки после стимуляции вирусными нуклеиновыми кислотами [27, 38]. На pDCs экспрессируются TLR 7 и TLR 9 после воздействия на них агонистов, таких как CpG ODN [36, 37]. При этом происходит созревание дендритных клеток, что влечет за собой увеличение ко-стимулирующих молекул CD80, CD83, CD86 и рецептора CCR 7 [27, 30, 39]. Усиленная экспрессия MHC-II, CD80 и CD86 способствует выполнению дендритными клетками их основного назначения — презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам. При стимуляции вирусами созревающая дендритная клетка способствует дифференцировке Т-клеток — продуцентов ИФН- γ (Th1-клеток), а при стимуляции IL-3 — Т-клеток — продуцентов IL-4 (Th2-клеток). Наибольшие возможности для анализа структуры популяции дендритных клеток дает изучение мембранного фенотипа клеток методом

проточной цитометрии с использованием моноклональных антител [30, 32].

Кроме продуцирования интерферонов, pDCs взаимодействуют почти со всеми клетками иммунного ответа, в том числе с антигенпрезентирующими дендритными клетками (АПК), обеспечивая четкий механизм их активации [25], а также могут самостоятельно выступать в этом качестве. Таким образом, pDCs имеют свойства как лимфоцитов, так и классических дендритных клеток, которые позволяют им участвовать во всех типах иммунных реакций, контролировать процессы роста, развития и формирования иммунного ответа в ответ на вирусные и прочие патогенные компоненты [25, 31, 40].

В последнее десятилетие дендритные клетки вызывают повышенный интерес исследователей благодаря легкости их получения из моноцитов периферической крови. Проводятся исследования по модуляции иммунного ответа у больных с хроническими инфекционными и онкологическими заболеваниями с использованием праймированных антигеном плазмоцитоподобных дендритных клеток [25–28, 33, 41, 42, 43, 47].

При системных инфекциях, таких как герпесвирусные, pDCs секретируют ИФН I типа в основном в острую фазу и также опосредованно ограничивают репликацию вируса, затем становятся менее важными в отношении продукции интерферонов [44]. Влияние pDCs также зависит от пути заражения. Эти клетки играют роль в ИФН-опосредованной противовирусной защите первого типа во время локальных вирусных инфекций только в том случае, если нарушены другие линии защиты, в то время как при хронической вирусной персистенции pDCs остаются главными источниками ИФН-I. Например, при легочной форме болезни Ньюкасла (NDV) альвеолярные макрофаги являются основным источником ИФН I типа. Однако если они повреждены, то ИФН I типа секретируют pDCs [44].

Как это ни парадоксально, ответ pDCs на острые вирусные инфекции не всегда может быть полезным. Последние исследования, проведенные на 129 мышах, свидетельствуют о том,

что чрезмерное производство ИФН I типа плазмоцитоподобными дендритными клетками во время гриппа может привести к неконтролируемому воспалению, связанному с фактором некроза опухоли, апоптозом бронхиального эпителия [45]. Таким образом, влияние pDCs на острые вирусные инфекции может значительно варьировать в зависимости от вируса, пути заражения и генетической предрасположенности.

Роль pDCs при хронических вирусных инфекциях, таких как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), еще более сложна. Она включает не только активацию pDCs, их передвижение, продукцию ИФН I типа, но и взаимодействие с клетками CD4⁺ [46]. ВИЧ способствует передвижению pDCs к периферическим лимфатическим узлам, что отражается уменьшенным количеством pDCs в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией [46]. ВИЧ-стимулированные плазмоцитоподобные дендритные клетки характеризуются низким уровнем созревания молекул, тем самым индуцируя слабый Т-клеточный ответ и непрерывную секрецию ИФН I типа [20]. Кроме того, ВИЧ-стимулированные pDCs способствуют апоптозу Т-клеток. Исследования на гуманизированных мышах показали, что истощение запасов pDCs до или во время ВИЧ-инфекции серьезно снижает продукцию ИФН I типа и увеличивает репликацию вируса. Тем не менее индуцированная вирусом иммунодефицита человека гибель CD4⁺-Т-клеток сдерживается, несмотря на повышенную вирусную нагрузку, что позволяет предположить, что pDCs подавляют репликацию ВИЧ [49]. При дальнейшем изучении pDCs сделан вывод о том, что иммуногенный фенотип этих клеток достоверно не восстанавливается после устойчивого подавления уровня РНК ВИЧ у пациентов на антиретровирусной терапии (АРТ) и что pDCs могут служить прогностическим маркером снижения уровня РНК ВИЧ во время проведения АРТ [48].

Проведенные исследования у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) также свидетельствуют о роли pDCs в иммунном ответе. У пациентов с ХГС количественные показатели

pDCs закономерно снижены по сравнению со здоровыми лицами и тесно связаны с наличием и уровнем вирусной нагрузки, с генотипом вируса и возрастом пациентов. У больных ХГС, как взрослых, так и детей, выработка ИФН в pDCs достоверно выше нормальных значений. Степень повышения связана с уровнем вирусной репликации, цитолиза, фиброза и генотипа вируса. Отмечено, что противовирусная терапия существенно влияет на состояние pDCs, а степень стимуляции образования ИФН в pDCs достоверно связана с ответом на противовирусную терапию (ПВТ). Обнаруженная закономерная взаимосвязь количества и функционального состояния pDCs с вирусной нагрузкой, степенью цитолиза и фиброза, а также ответом на ПВТ при ХГС у взрослых и детей демонстрирует важную роль pDCs в патогенезе этой инфекции, ее течении, исходах и результатах терапии [25].

Клинические исследования, характеризующие активность pDCs, проводятся также в области ревматологии [27], иммунотерапии атеросклероза [47], истинной пузырчатки [28], лечении острой формы бронхиальной астмы [41]. Определение количества циркулирующих pDCs может быть инструментом как для прогнозирования риска развития рецидива описанных заболеваний, так и оценки эффективности проводимой терапии.

Обобщая полученные данные, учитывая важность ИФН I типа при врожденном ответе на герпесвирусные инфекции, можно было бы предсказать, что pDCs будут вовлечены в защиту против вируса Эпштейна-Барр.

Плазмоцитонидные дендритные клетки у больных ЭБВИ

Научный поиск в области изучения активности pDCs при ЭБВИ до настоящего времени ведется лишь за рубежом [33, 43, 50–52]. В попытке оценить конкретный вклад pDCs в продукции ИФН I типа в ответ на ВЭБ учеными проводилось инфицирование здоровых клеток вирусом Эпштейна-Барр, при этом *in vitro* наблюдалось мощное высвобождение ИФН I типа после 24 часов стимуляции ВЭБ. При истощении pDCs отмечалось полное прекращение выделения ИФН I типа на ЭБВИ [33].

Чтобы изучить, сможет ли ВЭБ инфицировать pDCs, оценивалась экспрессия основных вирусных рецепторов CD21 на pDCs и В-лимфоцитах. Анализ методом проточной цитометрии показал мощную экспрессию данного маркера на В-лимфоцитах, в то время как pDCs оказались CD21-негативными. Но при дальнейшем проведении исследований было доказано, что pDCs могут быть инфицированы ВЭБ даже в отсутствие классических рецепторов [33, 43, 53]. Это происходит благодаря вирусному связыванию с HLA-DR. Кроме того, было показано [51], что высвобождение ИФН I типа в культуре супернатантов сильно уменьшалось по факту блокирования HLA-DR до ВЭБ-инфицирования. Эти результаты свидетельствуют о том, что внедрение ВЭБ в pDCs требует МНС II класса HLA-DR и продукция ИФН I типа происходит только тогда, когда вирус входит в pDCs [43].

Также при наличии ЭБВИ индуцировались более низкие уровни CD80, CD86, CD38 и соответственно более низкие количества созревающего цитокина ФНО- α , чем в отсутствие инфицирования [52].

Поскольку ВЭБ имеет потенциал для модуляции иммунной системы путем изменения некоторых клеточных функций, быстрое обнаружение вируса, таким образом, имеет большое значение для ограничения распространения инфекции и контроля роста латентно инфицированных В-клеток.

TLRs характеризуются способностью распознавать широкий спектр патоген-ассоциированных молекулярных моделей (PAMPs) и молекул, связанных с повреждениями клеток хозяина. Участие TLRs после вирусной стимуляции приводит к быстрому производству провоспалительных цитокинов и противовирусных медиаторов, таких как ИФН I типа. В проведенных исследованиях подтверждается [33, 43, 51], что вирусная ДНК ВЭБ может стимулировать продукцию ИФН I типа по TLR 9.

Было показано, что инфицирование моноцитов вирусом Эпштейна-Барр препятствует их формированию в дендритных клетках — процессу, который может повлиять на нормальную регуляцию взаимодействий ВЭБ и хозяина,

поскольку дендритные клетки играют решающую роль в индукции первичного Т-клеточного ответа против вирусов, включая ВЭБ [43, 54].

Другими авторами описано, что ВЭБ-стимулированные pDCs производят IL-10, который может использоваться вирусом, чтобы избежать иммунного распознавания и способствовать хронизации вируса. Это замечание отчасти объясняет более низкую секрецию ИФН I типа, производимую после стимулирования ВЭБ, в сравнении с другими вирусами герпеса [55]. Продукция IL-10, связанная с ВЭБ, может обеспечить вирусу подавление защитного противовирусного иммунитета, опосредованного pDCs [50].

Заключение

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что pDCs представляют собой новые целевые объекты для контроля над ЭБВИ. Предполагается, что в контексте развития ЭБВИ нарушение созревания pDCs вместе с усилением активности Т-клеток может внести существенный вклад в вирус-опосредованной стратегии иммуносупрессии и формировании стабильного персистирования ВЭБ в организме хозяина.

Понимание этиологии и патогенеза ЭБВИ, сопутствующих иммунологических нарушений позволит разработать систему персонализированных методов терапии, а также предложить новые терапевтические цели для разработки новых стратегий в лечении аутоиммунных заболеваний, рака, где ВЭБ играет определенную триггерную роль. Актуальной целью многих исследователей также является разработка эффективной вакцины, способной предупредить первичное инфицирование вирусом Эпштейна-Барр у детей [5, 10].

Сегодня на основании многочисленных данных относительно патогенеза острой и хронической ЭБВИ, формирования осложнений возникает необходимость широкого освещения последствий персистенции ВЭБ. Должный уровень информированности и настороженности позволит врачам диагностировать ряд ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр патологий, применить необходимое лечение, что существенно улучшит прогноз для пациента.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки, а также конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы

1. Крамарев С. А., О. В. Выговская. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у детей // Актуальная инфектология.—2013.—№ 1.—С. 73–80.
2. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection // N. Engl. J. Med.—2000.—343.—481–92.
3. Дуда О. К., Колесник Р. О., Окружнов М. В., Бойко В. О. Клінічні форми хронічної епштейна — барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування // Актуальна інфектологія.—2015.—№ 1 (6).—С. 15–20.
4. Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, А. Б. Дрыгина. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет.—2011.—Т. 1, № 2.—С. 121–130.
5. А. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции // Детские инфекции.—2014.—№ 2.—С. 28–31.
6. Shunbin N. Innate immune modulation in EBV infection // Herpesviridae.—2011.—V. 2.—N 1.—1 p.
7. Brennan R. M. A mechanism for the HLA-A*01-associated risk for EBV+ Hodgkin lymphoma and infectious mononucleosis / R. M. Brennan, S. R. Burrows // Blood.—2008.—V. 112.—N 6.—P. 2589–2590
8. T. Strowig, F. Bilot, F. Arrey, G. Bougras, Tonsilar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN- α // PLoS Pathogens.—2008.—V. 4.—N 2.—27 p.
9. D. Martorelli [et. al.]. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein-Barr-virus-driven disorders // Clin. Dev. Immunol.—2012.—P. 1–19.
10. A. D. Hislop [et. al.]. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus // Annu Rev Immunol.—2007.—V. 25.—P. 587–617.
11. O. A. Odumade, K. A. Hogquist, H. H. Jr. Balfour, Odumade O. A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections // Clin. Microbiol. Rev.—2011.—V. 24 (1).—P. 193 p.
12. S. Hohaus [et al.]. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma // Clin. Cancer Res.—2011.—V. 1.—N 17 (9).—P. 2885–2892.
13. A. A. Kennedy-Nasser, P. Hanley, C. M. Bollard. Hodgkin disease and the role of the immune system // Pediatr Hematol Oncol.—2011.—N 28 (3).—P. 176–186.
14. Okano M. Features of Chronic Active Epstein-Barr virus Infection and Related Human Diseases // The Open Hematology Journal.—2011.—V. 5.—P. 1–3.
15. G. Lu [et. al.]. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases // Chin Med J (Engl).—2009.—V. 122.—N 3.—P. 262–266.
16. Дроздова Н. Ф., Фазылов В. Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна — Барр: клинко-патогенетические аспекты // Вестник современной клинической медицины.—2018.—Том 11, № 3.—С. 59–63.
17. В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей // СПб.: СпецЛит.—2013.—С. 670.
18. H. H. Balfour, O. A. Odumade, D. O. Schmeling [et al.]. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students // J. Infect. Dis.—2013.—N 207.—P. 80–88.
19. Якушина С. А., Кистенева А. Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на развитие иммунопосредованных соматических заболеваний // Российский вестник перинатологии и педиатрии.—2018.—С. 22–26.
20. O'Brien M, et al. Spatiotemporal trafficking of HIV in human plasmacytoid dendritic cells defines a persistently IFN- α -producing and partially matured phenotype // J. Clin. Invest.—2011.—121.—P. 1088–1101.
21. Mogensen T. H., Paludan S. R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. // Microbiol Mol Biol Rev.—2001.—N 65.—P. 131–150.
22. Dokmeci E., Xu L., Robinson E., Golubets K., Bottomly K., Herrick C. A. EBV deficiency leads to diminished T helper type 1 and increased T helper type 2 mediated airway inflammation. // Immunology.—2011.—N 132 (4).—P. 559–566.
23. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. // Herpesviridae.—2011.—2.—P. 1.
24. Martina Severa, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: Implications for viral immune escape // Eur. J. Immunol.—2013.—43.—P. 147–158.
25. Рейзис А. Р., Хохлава О. Н. Плазмациитоидные дендритные клетки и их роль в патогенезе и интерферонообразовании при хроническом гепатите С. // Журнал «В мире вирусных гепатитов».—2012.—№ 3–4.—С. 17–23.
26. Мартынова Е. В. Роль плазмациитоидных дендритных клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции.—2015.
27. Фалаалева С. А. Фенотипическая и функциональная характеристика миелоидных и плазмациитоидных дендритных клеток больных ревматоидным артритом.—2016.
28. Карачева Ю. В., Наумова А. С., Савченко А. А., Борисов А. Г., Камзалакова Н. И., Максименко В. Г. Изучение дендритных клеток крови у больных вульгарной пузырчаткой // Сибирское медицинское обозрение.—2015.—С. 59–61.
29. MacDonald K. P., Munster D. J., Clark G. J., Dzi-onek A., Schmitz J., Hart D. N. Characterization of human blood dendritic cell subsets // Blood.—2002.—Vol. 100, N 13.—P. 4512–4520.
30. Ярилин А. А. Иммунология.—М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010.—С. 71–78.
31. Reizis B, Bunin A, Ghosh HS et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. // Annu. Rev. Immunol.—2011.—Vol. 29.—C. 163–183.
32. Alexander Mildner and Steffen Jung. Development and Function of Dendritic Cell Subsets. // J. Immunology.—2014.—Vol. 40 (5)—P. 642–656.
33. Martina Severa, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: Implications for viral immune escape // European Journal of Immunology banner Regular Article Free Access.—2012.—P. 34.
34. Kenna K., Beignon A. S., Bhardwaj N. Plasmacytoid Dendritic Cells: Linking Innate and Adaptive Immunity. // Journal of virology.—2005.—Vol. 5.—P. 17–27.
35. Batista F. D., Harwood N. E. The who, how and where of antigen presentation to B cells // Nat. Rev. Immunol.—2009.—Vol. 9, N 1.—P. 15–27.
36. Becker L, Liu NC, Averill MM, et al. Unique proteomic signatures distinguish macrophages and dendritic cells. // PLoS One.—2012.—P. 7.
37. Van Brussel I, Berneman ZN, Cools N. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy: tackling the complexity of different arms of the immune system. // Mediators Inflamm.—2012: 690643.
38. Schmidt S. V., Nino-Castro A. C., Schultze J. L. Regulatory dendritic cells: there is more than just immune activation. // Front. Immunol.—2012.—Vol. 3.—P. 274.
39. Krug, A., Towarowski A., Britsch S., Rothenfusser S., Hornung V., Bals R., Giese T., Engelmann H., Endres S., Krieg A. M., Hartmann G. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. // Eur. J. Immunol.—2001.—Vol. 31.—P. 3026–3037.
40. Хохлава О. Н. Патогенетическое и клиническое значение плазмациитоидных дендритных клеток при вирусном гепатите С у детей и взрослых.—2013.
41. Chairakaki A. D., Saridakis M. I., et al. Plasmacytoid dendritic cells drive acute asthma exacerbations. // J Allergy Clin Immunol.—2018.—142 (2).—P. 542–556.
42. Ludovic Allot, Marc Bonnin, et al. Interaction between Toll-Like Receptor 9-CpG Oligodeoxynucleotides and Hepatitis B Virus Virions Leads to Entry Inhibition in Hepatocytes and Reduction of Alpha Interferon Production by Plasmacytoid Dendritic Cells // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.—2018.—Vol. 62 (4)—P. 1–15.
43. Fiola S I, Gosselin D, Takada K, Gosselin J. TLR9 contributes to the recognition of EBV by primary monocytes and plasmacytoid dendritic cells. // J Immunol.—2010.—185 (6)—p. 3621–3630.
44. Melissa Swiecki, Marco Colonna. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells // Nat Rev Immunol.—2016.—15 (8)—P. 471–485.
45. Davidson S, Crofta S, McCabe TM, Wack A. Pathogenic potential of interferon alphabeta in acute influenza infection. // Nat Commun.—2014.—5—3864.
46. Manches O, Frlita D, Bhardwaj N. Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. // Trends Immunol.—2014.—35—P. 114–122.
47. Ю. В. Бобышев, А. Н. Орехов. Дендритные клетки и их потенциальная значимость для иммунотерапии атеросклероза // Журнал «Атеросклероз и дислипидемии».—2013.—№ 4—С. 4–11.
48. Albert Font-Haro, Vaclav Janovec, et al. Expression of TIM-3 on Plasmacytoid Dendritic Cells as a Predictive Biomarker of Decline in HIV-1 RNA Level during ART. // Viruses.—2018.—10 (4)—P. 154.
49. Li G, et al. Plasmacytoid dendritic cells suppress HIV-1 replication but contribute to HIV-1 induced immunopathogenesis in humanized mice. // PLoS Pathog.—2014.—10.
50. Wai Hon Lim, Sijetlana Kireta, et al. Human plasmacytoid dendritic cells regulate immune responses to Epstein-Barr virus (EBV) infection and delay EBV-related mortality in humanized NOD-SCID mice. // Immunobiology. Blood.—2007.—V. 109 —N 3 —P. 1043–1050.
51. Quan T. E., Roman R. M., Rudenga B. J., Holers V. M. and Craft J. E. Epstein-Barr virus promotes interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. // Arthritis Rheum.—2010.—62.—P. 1693–1701.
52. Salek-Ardakani S., Lyons S. A. and Arrand J. R. Epstein-Barr virus promotes human monocyte survival and maturation through a paracrine induction of IFN- α . // J. Immunol.—2004.—173—P. 321–331.
53. Walling D. M., A. J. Ray, J. E. Nichols, C. M. Flaitz, C. M. Nichols. Epstein-Barr virus infection of Langerhans cell precursors as a mechanism of oral epithelial entry, persistence, and reactivation. // J. Virol.—2007.—81—P. 7249–7268.
54. Bickham K., K. Goodman, C. Paludan, S. Niki-forow, M. L. Tsang, R. M. Steinman, C. Münz. Dendritic cells initiate immune control of Epstein-Barr virus transformation of B lymphocytes in vitro. // J. Exp. Med.—2003.—198 —P. 1653–1663.
55. Gary-Gouy H, Lebon P, Dalloul A. Type I interferon production by plasmacytoid dendritic cells and monocytes is triggered by viruses, but the level of production is controlled by distinct cytokines. // J Interferon Cytokine Res.—2002.—22.—P. 653–659.

Для цитирования. Учаева О. Н., Трякина И. П., Сапронов Г. В., Демина О. И. Иммунопатогенетическая роль плазмациитоидных дендритных клеток при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции // Медицинский алфавит. Серия «Обзорное».—2019.—Т. 3.—32 (407).—С. 24–28.

