

УДК 616.36-008.64-036.72-002

Механизмы иммунной толерантности и патологии печени

В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Mechanisms of immune tolerance and liver disease

V.T. Ivashkin

Цель обзора. Антигенспецифические Т-лимфоциты служат главными детерминантами исходов острых и хронических заболеваний печени, поскольку, с одной стороны, они вовлекаются на ранней стадии заболевания в механизмы ограничения антигенной активности, с другой стороны, именно эти клетки определяют масштаб иммунопатологических реакций. Важно понимать клиническое значение этих иммунных механизмов.

Основные положения. Антигенпрезентирующие клетки печени включают дендритные клетки, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки, stellate (звездчатые) клетки, эпителиальные клетки (собственно гепатоциты). Эти антигенпрезентирующие клетки способны обеспечивать иммунную толерантность печени к инфекционным и неинфекционным антигенам посредством различных механизмов. CD8+ Т-клетки при персистирующих вирусных инфекциях изменяют свой фенотип, сохраняя при этом способность контроля над уровнем вирусной нагрузки. Антитела могут активировать CD8+ Т-клетки непосредственно, минуя антигенпрезентирующие клетки, и это сопровождается цитотоксическим повреждением печени непосредственно CD8+ Т-клетками, или посредством обусловленной ими активации купферовских клеток. Тромбоцитарный серотонин участвует в иммунопатологической реакции, развязываемой вирусиндуцируемыми CD8+ Т-лимфоцитами.

Заключение. На практике у постели больного необходимы постоянные клинико-иммунологические сопоставления для выработки адекватной стратегии лечения с целью ограничения масштаба иммунопатологических реакций. Синусоиды и микроциркуляция печени служат плацдармом и объектом иммунопатологических реакций.

Ключевые слова: печень, иммунологическая толерантность, иммунопатологические реакции, Т-клетки, тромбоцитарный серотонин.

The aim of review. Antigen-specific T lymphocytes act as the main determinants of outcomes of acute and chronic liver diseases as, on one hand, they are involved in the early stage of disease in mechanisms of restriction of antigenic activity, on the other hand, these cells determine degree of immunopathologic responses. It is important to perceive clinical value of these immune mechanisms.

Original positions. Antigen-presenting cell of the liver include dendritic cells, Kupffer's cells, sinusoidal endothelial cells, stellate cells, epithelial cells (hepatocytes themselves). These antigen-presenting cells are capable to provide immune tolerance of the liver to infectious and non-infectious antigens by various mechanisms. CD8 + T-cells at persistent viral infections change their phenotype, preserving ability of control over a grade of viral load. Antibodies can activate CD8+ T- cells directly, without antigen-presenting cells that is accompanied by cytotoxic damage of the liver directly by CD8 + T- cells, or mediated by Kupffer's cells activation. The platelet serotonin is involved in immunopathologic response, initiated by virus-induced CD8+ T-lymphocytes.

Conclusion. In practice, at the patient's bed, constant clinical-immunologic comparisons are essential for development of adequate treatment strategy to restrict the scale of immunopathological reactions. Sinusoids and microcirculation of liver act as springboard and target for immunopathological reactions.

Key words: liver, immunologic unresponsiveness, immunopathological reactions, T-cells, thrombocytic serotonin.

В декабре 2008 г. в Гамбурге (Германия) состоялась конференция, на которой были представлены материалы, касающиеся механизмов иммунного повреждения печени. В предлагаемом обзоре освещены результаты работ по изучению базисных основ иммунопатологических реакций и взаимодействия лимфоцитов в печени.

Имунопатологические реакции. Более 500 млн человек в мире хронически инфицированы вирусами гепатитов В или С. Оба вируса не обладают значительными цитопатическими характеристиками, однако персистенция любого из них в организме сопровождается хроническим воспалением печени, что в итоге приводит к стеатозу, циррозу — конечной стадии печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме.

Вирусоспецифические Т-лимфоциты служат главными детерминантами исхода вирусного гепатита. С одной стороны, они вовлекаются в механизмы ограничения вирусной активности на ранней стадии инфекции, с другой стороны, при персистирующей вирусной инфекции именно эти клетки определяют масштаб иммунопатологических реакций. Все более очевидным становится участие тромбоцитарного серотонина в иммунопатологической реакции, которую вызывают вирусиндуцируемые CD8⁺ Т-лимфоциты. Инфицирование вирусом способствует притоку тромбоцитов в печень. Согласно исследованию K. Lang, P. Lang, степень их активации коррелирует с выраженностью снижения микроциркуляции в синусоидах, величиной вирусной нагрузки и нарастанием глубины иммунопатологического повреждения гепатоцитов [3]. В эксперименте блокада выхода серотонина из тромбоцитов сопровождается восстановлением кровотока в синусоидах, ускоренным клиренсом вирусов из печени и снижением выраженности CD8⁺ Т-клеточно-зависимого повреждения гепатоцитов. В противоположность этим реакциям при введении инфицированным животным серотонина тормозится поступление в печень активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов, возрастает репликативная активность вирусов и углубляется иммунопатологическое повреждение печени. Создается впечатление, что вазоактивный серотонин способствует персистенции вирусов и усиливает вирусиндуцируемые иммунопатологические реакции.

Важную роль в поддержании иммунного гомеостаза играет трансформирующий фактор роста β (TGF- β). В ряде работ обсуждается его участие в механизмах иммунной супрессии, инициируемой Foxp3⁺ регуляторными Т-лимфоцитами. Foxp3⁺ (forkhead box P3 — ген, вовлеченный в систему иммунного ответа) является представителем семейства факторов транскрипции, влияющим на развитие и функции регуляторных Т-клеток (Treg). Известно, что мутации в гене Foxp3⁺ [2]

вызывают сцепленный с X-хромосомой синдром: иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия (IPEX). У пациентов с этим синдромом чаще встречаются аутоиммунные и воспалительные заболевания. В работе E. Shevach [3] показано, что TGF- β совместно с *интерлейкином 2* (IL-2) выступает сильным индуктором дифференцировки Foxp3⁺ Treg-лимфоцитов из наивных Т-лимфоцитов-предшественников (рис. 1).

Поликлональные TGF- β — индуцированные Treg (iTreg) способны предупреждать развитие аутоиммунного синдрома у экспериментальных животных при дефиците у них Foxp3⁺ Treg. Как поликлональные, так и аутоантигенспецифические iTreg могут быть использованы для лечения аутоиммунных заболеваний, которые инициируются переносом наивных или праймированных Th-1-, Th2- и Th17-аутоантигенспецифических Т-клеток. У экспериментальных животных и у человека TGF- β в комплексе с *латентно-ассоциированным пептидом* (LAP) экспрессируется на поверхности активированных тимусом Treg-лимфоцитов. Идентифицирован поверхностный рецептор для комплекса TGF- β — LAP в качестве члена нового суперсемейства обогащенных лейцином рецепторов. Культура активированных Treg в сочетании с наивными Т-лимфоцитами генерирует *de novo* функциональные в полном объеме Foxp3⁺ Т-клетки как контакт-зависимым,

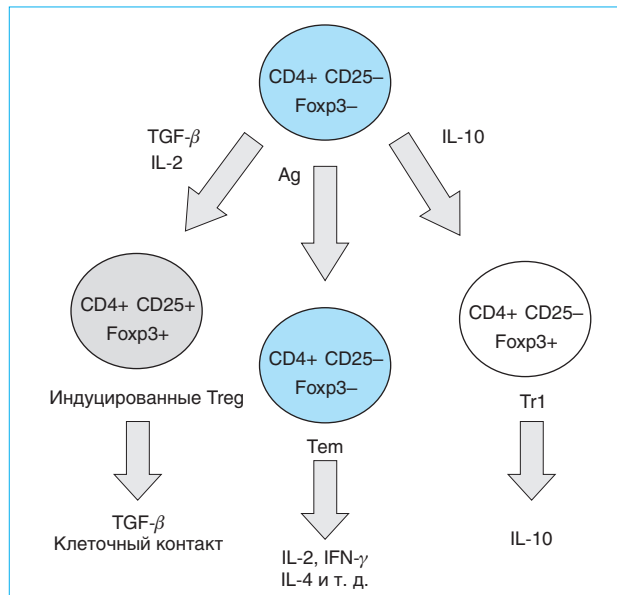


Рис. 1. Периферические клетки CD4⁺ CD25[—] под влиянием TGF- β или IL-10 приобретают супрессивные свойства, причем в присутствии TGF- β , но не IL-10, они начинают экспрессировать Foxp3 и CD25. Индуцированные Treg супрессируют иммунный ответ посредством цитокинозависимых механизмов. В присутствии антигена и ко-стимулирующих сигналов генерируются Т-клетки-эффекторы (Tem — Т-эффекторные клетки памяти).

так и TGF- β -зависимым механизмами. Продукция функционально активных Fox3⁺ Т-клеток подобным путем может отражать способность Treg формировать толерантность к инфекционным агентам, увеличивать свою численность и расширять свою специфичность.

При персистирующих вирусных инфекциях иммунная система организма находится в состоянии активности ввиду непрерывного взаимодействия с инфекционными антигенами. Для успешного сдерживания персистирующих вирусных инфекций требуется поддержание функционально активных CD8⁺ Т-лимфоцитов в течение неопределенно долгого времени, несмотря на значительный риск развития иммунопатологических реакций. Вместе с тем постоянно высокий уровень виремии часто сопровождается развитием функциональной недостаточности CD8⁺ Т-клеток или их делецией и соответственно потерей способности контролировать вирусную экспансию. В частности, длительная экспозиция антигена сопровождается расщеплением фенотипа CD8⁺ Т-клеток: сохраняются функции дегрануляции и цитотоксичности на клеточном уровне, тогда как продукция цитокинов серьезно угнетается ввиду селективности нарушения транслокации факторов транскрипции в ядро. Такое дифференцированное отключение эффекторных функций CD8⁺ Т-клеток (Р. Agnellini и соавт.) может отражать стремление организма сохранить контроль над уровнем вирусной нагрузки посредством механизма прямой цитотоксичности и в то же время ограничить избыточную иммунопатологию, вызываемую солибилизованными медиаторами [3].

Взаимодействие лимфоцитов. При хронических заболеваниях печени рекрутируемые из крови лейкоциты инициируют воспаление, фиброз и цирроз. Кровоток в печени обеспечивается воротной веной и печеночной артерией, терминальные ветви которых кровоснабжают паренхиму посредством синусоидов, обрамленных эндотелиальными клетками; последние интимно сопряжены с перипитами, называемыми стеллатными (звездчатыми) клетками. Кровь медленно движется по синусоидам, прежде чем возвратиться в циркуляцию через печеночные вены. Эндотелий синусоидов морфологически и функционально отличается от сосудистого эндотелия в других тканях; ему не присущи плотные контакты и базальная мембрана. Эти уникальные особенности указывают на возможность синусоидального трансэндотелиального транспорта лимфоцитов различными путями.

Специфические комбинации адгезионных контактов, которые регулируют привлечение лимфоцитов в печень, определяются микроанатомией и архитектурой печеночных синусоидов. Так, низкие скорости синусоидального кровотока изменяют молекулярные условия захвата лейко-

цитов, а дискретное (разобценное) положение клеток синусоидального эндотелия меняет динамику трансэндотелиальной миграции. Более того, все эти процессы управляются паракринными сигналами с прилегающих клеток, включая эпителиальные клетки (гепатоциты), фибробласты (стеллатные клетки) и гемопоэтические клетки (купферовские клетки). В базальных условиях эти паракринные сигналы поддерживают фенотип и функцию синусоидального эндотелия и в ответ на воспаление настраивают (праймируют) эндотелий на привлечение эффекторных клеток, поддерживая тем самым хроническое воспаление.

Иннатная (врожденная, конституциональная) иммунная система представляет собой первую линию ответа организма на инфекцию, повреждение и воспаление. NKT-клетки служат значимым, но пока недостаточно изученным компонентом иннатного иммунного ответа, в процессе которого на их поверхности экспрессируются рецепторы как Т-клеток, так и NK-клеток. Более того, в печени человека NKT-клетки представлены 10% от общего пула лимфоцитов. Можно полагать, что NKT-клетки выполняют важную роль в организации и регулировании иммунного ответа в печени при инфицировании или повреждении. Эти клетки «патрулируют» печеночные синусоиды и активируются гликолипидными антигенами, презентуемыми MHC I-подобной молекулой CD1d. Активация NKT-клеток подобным образом сопровождается быстрой и значительной секрецией большого числа разнообразных типов иммуномодулирующих субстанций, включая все три группы лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17 (рис. 2 и 3).

Субстанции, секретируемые активированными NKT-клетками, могут взаимодействовать со многими другими иммунными и паренхиматозными типами клеток в пределах печени. В дополнение NKT-клетки способны участвовать в осуществлении широкого диапазона эффекторных функций в отношении других клеток посредством экспрессии на своей поверхности рецепторных и лигандных молекул (FASL, CD40L и др.) и секреции медиаторов (перфорин, гранзим), содержащихся в клеточных гранулах. Эти медиаторы, в свою очередь, могут активировать или разрушать другие клетки (иммунные или паренхиматозные), находящиеся в печени (рис. 4).

С учетом большого спектра возможностей NKT-клеток (M. Swain) становится все очевиднее, что они могут выполнять как полезные (клиренс инфицированных клеток), так и разрушительные (индукция аутоиммунитета) функции в патогенезе заболеваний печени [3].

Печень в отличие от других солидных органов выполняет иммунологические операции, связанные с индукцией Т-клеточной толерантности, хотя и не представляет собой лимфоидный орган. Эти свойства печени обнаруживаются в процессе

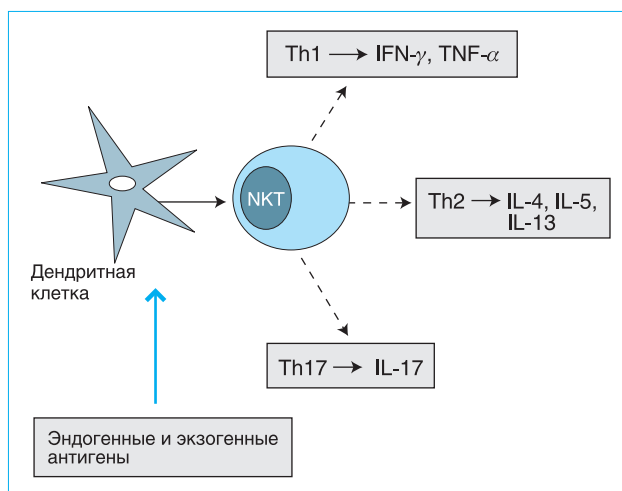


Рис. 2. Роль NKT-клеток в патогенезе заболеваний печени.

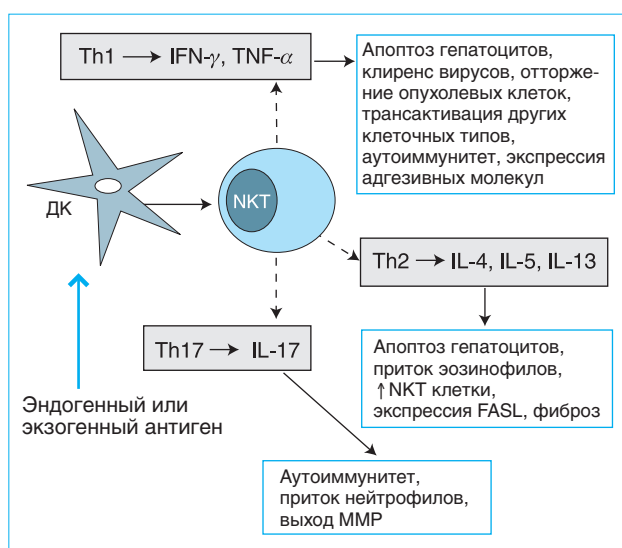


Рис. 3. NKT-клетки «патрулируют» печеночные синусоиды и активируются гликолипидными антигенами, презентуемыми МНСI – подобной молекулой CD1d. Активация NKT-клеток подобным образом сопровождается быстрой и значительной секрецией большого числа разнообразных типов иммуномодулирующих субстанций, включая все три группы лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17. Т-хелперы 17 характеризуются экспрессией интерлейкина-17 (IL-17A), IL-17F, интерлейкина-6 (IL-6), ФНО α (TNF- α) и интерлейкина-22 (IL-22). Функцией этих Т-хелперов является защита от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1-го и 2-го типов. Кроме того, Т-хелперы 17 часто ассоциированы с различными аутоиммунными процессами, в том числе и с аллергическими реакциями

гепатотропных вирусных инфекций, вызываемых HBV и HCV, а также при трансплантации. Исследователи пытались различными способами объяснить «эффект печеночной толерантности», однако молекулярные и клеточные механизмы, опосредующие этот феномен, остаются неизученными. Недавно было показано (Р. Bertolino), что гепатоциты и другие клетки печени способны

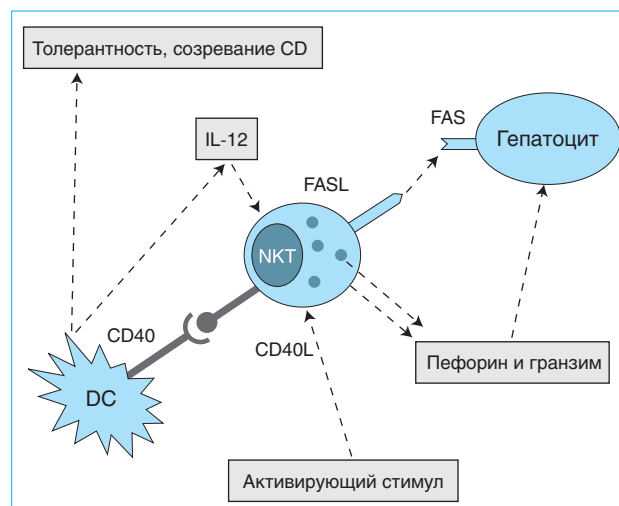


Рис. 4. NKT-клетки способны участвовать в осуществлении широкого диапазона эффекторных функций в отношении других клеток посредством экспрессии на своей поверхности рецепторных и лигандных молекул (FASL, CD40L и др.) и секреции медиаторов (перфорин, гранзим), содержащихся в клеточных гранулах. Эти медиаторы, в свою очередь, могут активировать или разрушать другие клетки (иммунные или паренхиматозные) в пределах печени

активировать Т-лимфоциты [3]; таким образом, печень служит альтернативной площадкой первичной активации CD8 Т-клеток. В процессе внутрипеченочной активации большинство наивных аутореактивных CD8 Т-клеток элиминируются посредством периферической делеции. Этот быстрый акт осуществляется в течение первых 22 ч: Т-клетки активно проникают в гепатоциты, перемещаются в лизосомальные компартменты и разрушаются неапоптотическим путем. Оставшаяся популяция Т-клеток (10–20%), переживающая процесс делеции, раскрывает уникальный преапоптотический фенотип, для которого характерна выраженная экспрессия проапоптотической молекулы Vim. Следовательно, указанный механизм толерантности базируется на быстром удалении из органа наивных высокоаффинных CD8+ Т-клеток после их встречи со своим антигеном в печени (рис. 5).

Иммунная регуляция в печени направлена предпочтительно на индукцию толерантности нежели иммунитета. Среди клеточных популяций, индуцирующих Т-клеточную толерантность, синусоидальным эндотелиоцитам принадлежит особая роль, поскольку в них сопряжены функции клеточных мусорщиков и антигенпрезентирующих клеток. В этом отношении синусоидальные эндотелиоциты напоминают незрелые *дендритные клетки* (ДК). В эксперименте было показано (Р. Knoll), что *патоген-ассоциированные молекулярные комплексы* (ПАМК) вызывают полное функциональное созревание *синусоидальных эндотелиоцитов* (СЭ) с последующим превращением их в иммуногенные антигенпрезентирующие клетки, несущие на своей

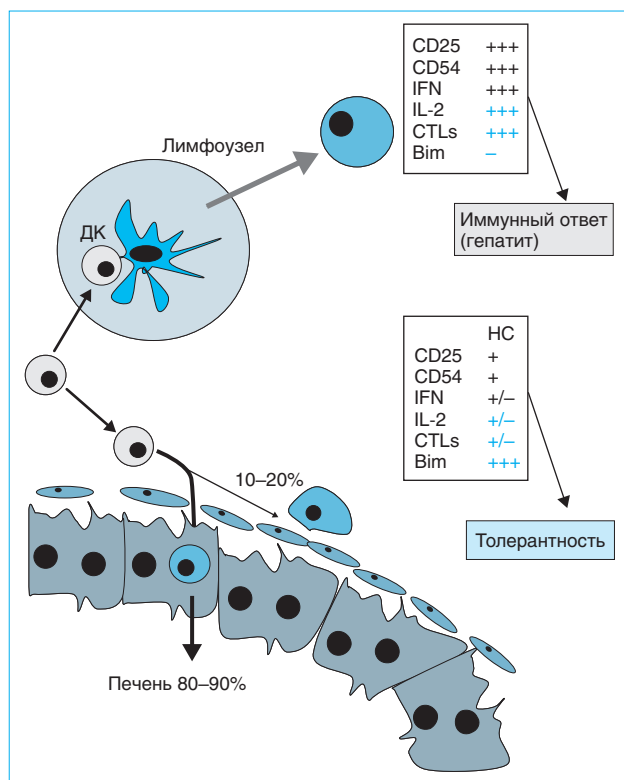


Рис. 5. Модель первичной активации Т-лимфоцитов гепатоцитами

поверхностной мембране и в цитоплазме разнообразные распознающие рецепторы. Связывание этих рецепторов с ПАМК сопровождается экспрессией CD106 и секрецией *интерлейкина 6* (IL-6) или *интерферона β* (IFN-β). Вместе с тем не происходит экспрессии ко-стимуляторных молекул и не формируется устойчивая функция толерогенности антигенпрезентирующих СЭ по отношению к CD8+ Т-клеткам.

Сравнение профилей генной экспрессии стимулированных липополисахаридами ДК и СЭ указывает на то, что функция последних определяется фундаментально отличающейся программой генной экспрессии. Инфицированные вирусом СЭ секретируют IFN-β, что препятствует репликации вируса, при этом вирусы не приобретают свойство иммунного ускользания (*immune escape*), поскольку клетки сохраняют механизм презентации с молекулами МНСI эндогенных, экзогенных и вирусэкспрессируемых антигенов. Вирусная инфекция СЭ усиливает антигенспецифическую стимуляцию Т-клеток, судя по увеличению пролиферации Т-лимфоцитов и пролонгированной экспрессии маркеров активации [3]. Следует отметить: вирусная инфекция вызывает созревание фенотипа СЭ, что доказывается полной отменой дифференциации CD8+ эффекторных Т-клеток. Такое переключение от состояния толерантности к статусу иммунного фенотипа происходит без повышенной экспрессии ко-стимуляторных молекул. Более того, функциональ-

ное созревание СЭ осуществляется автономно, при этом ведущую роль играет комплексная регуляция генной экспрессии, а не экспрессия единичных ко-стимуляторных молекул. В целом приведенные данные указывают на возможность нового принципа дифференциации CD8 Т-клеток в условиях отсутствия хорошо известных ко-стимулирующих сигналов и позволяют с альтернативных позиций оценивать формирование органоспецифического иммунитета.

Исследование I. Crispe проливает свет на возможные последствия непосредственной презентации антигена CD8+ Т-клеткам, минуя фазу опосредования костномозговыми профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Такой механизм активации Т-клеток сопровождается праймированием CD8+, но не CD4+ клеток; дефицит CD4+ Т-клеток в этих условиях «преодолевается» посредством увеличения числа CD8+ Т-клеток, которые в последующем функционируют автономно. Активированные CD4 Т-клетки вызывают повреждение печени, что манифестирует появлением очагов воспаления, повышением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и синтезом провоспалительных цитокинов. Помимо прямого Т-клеточного повреждения возможен непрямой «коллатеральный» путь повреждения печени. В этом случае Т-клетки посредством IFN-γ активируют купферовские клетки, которые, в свою очередь, синтезируют IFN-α. Однако поврежденные клетки не связаны прямо с продукцией IFN-α, который действует преимущественно как аутокринный фактор активации купферовских клеток. Непосредственный механизм повреждающего действия купферовских клеток требует дальнейшей расшифровки [3].

Печень обладает набором различных типов антигенпрезентирующих клеток, способных взаимодействовать с CD4+ Т-клетками. В этот набор входят дендритные клетки, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки, stellate (звездчатые) клетки и, по меньшей мере в зонах воспаления, гепатоциты. Полагают, что стимуляция CD4 Т-клеток этими печеночными антигенпрезентирующими клетками обеспечивает иммунную толерантность печени. Действительно, стимуляция CD4 Т-клеток печеночными синусоидальными клетками или гепатоцитами сопровождается иммунной девиацией, заключающейся в селективном формировании Th2-ответа и ингибировании Th1-ответа [5]. В других работах (например, J. Herkel) также показано, что стимуляция CD4 Т-клеток печеночными СЭ не ведет к выраженному Th1-ответу. Более того, СЭ активно угнетают секрецию IFN-γ CD4 Т-клетками, стимулированными дендритными клетками. Эта способность СЭ накладывать вето на активность Th1-клеток сохраняется и при наличии лигандов толл-подобных рецепторов и не обусловлена

нарушениями функции ДК, как это видно по секреции IL-12. Вместе с тем функция вето СЭ в отношении активности Th1 зависит от предшествующей инкубации СЭ с IL-10 [3]. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными о способности СЭ блокировать стимуляцию дендритными клетками CD8 Т-клеток [4].

Вместе с тем, по-видимому, существуют и другие механизмы, способствующие иммунной толерантности печени. Недавно было показано, что обычные CD4 Т-клетки способны превращаться в печени в CD4+ CD25+ Foxp3+ регуляторные Т-клетки [3]. Treg-клетки служат важными медиаторами иммунной толерантности по отношению к аутоантигенам, их инактивация может сопровождаться развитием аутоиммунной болезни. В эксперименте на трансгенных мышах показано, что антигенспецифические Treg-клетки генерируются в печени, экспрессирующей эктопический нейронный аутоантиген — базовый протеин миелиновой оболочки. Защита от аутоиммунного воспаления достигается продукцией специфических по отношению к эктопическому аутоантигену CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg-клеток. Эти данные указывают, что экспрессия аутоантигенов в печени может сопровождаться генерированием аутоантигенспецифических Treg-клеток. Генерирование Treg-клеток в печени представляет важный компонент печеночной толерантности. Необходимы дальнейшие исследования для идентификации типов клеток и молекулярных механизмов, участвующих в превращениях Treg-клеток.

Заключение

Печень обладает набором различных типов антигенпрезентирующих клеток, включающим дендритные клетки, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиоциты, stellatные (звездчатые) клетки и эпителиальные клетки (собственно гепатоциты). Иммунная толерантность печени обеспечивается следующими факторами: стимуляцией антигенпрезентирующими клетками CD4 Т-клеток и формированием преимущественно Th2-ответа и ингибированием Th1-ответа; блокированием синусоидальными эндотелиоцитами стимуляции провоспалительных CD8+ Т-клеток дендритными клетками; генерированием аутоантигенспецифических Treg-клеток; быстрым удалением CD8+ Т-

клеток посредством поглощения их гепатоцитами и последующего разрушения в лизосомальных компартментах (неапоптотический путь элиминации CD8+ Т-клеток).

TGF- β совместно с IL-2 способен индуцировать дифференцировку Foxp3+ Treg из наивных Т-лимфоцитов-предшественников, что способствует формированию толерантности к инфекционным агентам.

В печени человека NKT-клетки представляют 10% общего пула лимфоцитов. Они могут выполнять как полезную (клиренс инфицированных клеток), так и разрушительную (индукция аутоиммунитета) функции в патогенезе заболеваний печени.

Эндотелий синусоидов печени отличается от сосудистого эндотелия других тканей тем, что ему не присущи плотные контакты и базальная мембрана; эти уникальные особенности обеспечивают трансэндотелиальный перенос лимфоцитов посредством различных механизмов. Тромбоцитарный серотонин участвует в иммунопатологической реакции, которая инициируется вирусиндуцируемыми CD8+ Т-лимфоцитами; на фоне вирусной инфекции число тромбоцитов в печени и степень их активности коррелируют с выраженностью снижения микроциркуляции в синусоидах, величиной вирусной нагрузки и глубиной иммунопатологического повреждения гепатоцитов.

При персистирующих вирусных инфекциях происходит расщепление фенотипа CD8 Т-клеток, необходимых для контроля вирусной экспансии: сохраняются функции дегрануляции и цитотоксичности, но угнетается продукция цитокинов. Организм ограничивает тем самым потенциал системной иммунопатологии, вызываемой клеточными медиаторами, и одновременно сохраняет контроль над уровнем вирусной нагрузки посредством механизма прямой цитотоксичности. Непосредственный контакт антитела с CD8 Т-клетками, минуя антигенпрезентирующие клетки, сопровождается активированием CD8+ Т-клеток и их атакой на гепатоциты (прямое Т-клеточное повреждение), что манифестирует появлением очагов воспаления, подъемом активности АлАТ и синтезом провоспалительных цитокинов. Помимо этого возможен коллатеральный путь повреждения печени Т-клетками за счет активации ими купферовских клеток и выделения последними TNF- α .

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–13.
2. Иммунология / Под ред. Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтм: Пер с англ. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
3. Monothematic conference: immune mediated liver injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.

4. Schildberg F.A., Hegenbarth S.I., Schumak B. et al. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells // Eur. J. Immunol. — 2008. — Vol. 38. — P. 957–967.
5. Wiegand C., Wolint P., Frenzel C. et al. Defective T helper response of hepatocyte — stimulated CD4 T cells impairs antiviral CD8 response and viral clearance // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 2010–2018.