

## ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В ИММУННЫХ ПРОЦЕССАХ АТЕРОГЕНЕЗА

© Ю. В. Бобрышев,<sup>1, 2, 3</sup> В. П. Карагодин,<sup>1, \*</sup> А. Н. Орехов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт атеросклероза,

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, Россия

и <sup>3</sup> Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия;

\* электронный адрес: [vrka@mail.ru](mailto:vrka@mail.ru)

Дендритные клетки (ДК) — это антигенпредставляющие клетки, впервые описанные как особый тип в 1973 г. К настоящему времени накоплена объемная информация, касающаяся свойств ДК. Выяснено, что ДК являются ключевым элементом, связывающим между собой звенья врожденной и адаптивной иммунной системы. ДК являются профессиональными сенсорами иммунной системы. Осуществление эффекторных функций ДК, выражающееся либо в активации, либо в подавлении иммунных реакций, зависит от тканевого микроокружения. Выяснено, что ДК играют роль не только в поддержании гомеостаза, но также вовлечены в ряд заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак. Присутствие ДК в артериях было обнаружено в 1995 г. С тех пор роль ДК в атерогенезе интенсивно изучается. В настоящем обзоре представлены данные о ДК и их значимости в атеросклерозе.

Ключевые слова: дендритные клетки, атеросклероз, иммунные реакции.

С тех пор как было установлено существование специализированных антигенраспознающих дендритных клеток (ДК) (Steinman, Cohn, 1973), был накоплен значительный объем знаний относительно функций и разновидностей ДК, а также их возможного использования для иммунотерапии ряда заболеваний. Известно, что во всех тканях и во всех патологических ситуациях ДК представляют только минорную клеточную популяцию, не превышающую 1—2 %. Известно также, что одна ДК способна активировать больше тысячи лимфоцитов, что подчеркивает их необычайную способность эффективно регулировать иммунные процессы, происходящие в организме (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001). За время изучения ДК, вовлеченных как в поддержание, так и в нарушение сосудистого гомеостаза, накопилась существенная информация, вскрывающая их роль в атеросклерозе и других сосудистых заболеваниях, в которых участвуют иммунные механизмы (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008).

В течение последних лет было опубликовано несколько обзоров в англоязычной литературе, посвященных вовлеченности ДК в развитии атеросклероза (Wick et al., 1997; Bobryshev, 2000, 2005; Ohashi et al., 2004; Vanderlan, Reardon, 2005; Doherty et al., 2006; Ranjit, Dazhu, 2006; Sharma, Li, 2006). Однако в отечественной литературе информация, касающаяся роли ДК в атеросклерозе, практически отсутствует. Настоящий обзор заполняет существующий пробел и описывает свойства и подтипы ДК, существующих в организме, а также их роль в развитии атеросклероза.

### ДК и их роль в иммунном статусе организма

ДК являются сенсорами иммунной системы; это антигенпредставляющие клетки, играющие центральную роль в иницировании врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток, необходимых для обеспечения толерантности к собственным молекулам (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008).

Как элемент врожденной иммунной системы ДК распознают и отвечают на сигнал тревоги посредством синтеза защитных цитокинов, иницируя первичный иммунный ответ (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008). ДК обладают мощной антигенпредставляющей способностью стимулировать наивные и эффекторные Т-клетки; они способны также активировать не только типичные Т-клетки, но и естественные киллерные Т-клетки (Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008). При развитии адаптивного иммунного ответа Т-клетки вступают в непосредственный контакт с ДК, отвечая на пептидный антиген, представленный в комплексе с молекулами I и II классов МНС, находящихся на поверхностной клеточной мембране ДК. Во взаимодействии между лимфоцитом и ДК для активации и дифференциации Т-клеток в эффекторные Т-лимфоциты помимо представления пептидного антигена, связанного с главным комплексом гистосовместимости (МНС), необходимо присутствие так называемых костимуляторных молекул на поверхности ДК (Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008). При отсутствии достаточной костимуляции Т-клетки, контактиру-

щие с ДК, теряют потенции к активации и часто подвергаются процессу клеточной смерти по типу апоптоза.

Во взаимодействии между лимфоцитом и ДК секреция или отсутствие секреции ряда цитокинов (в частности, интерлейкина 12 ДК) определяет, будет ли Т-клетка дифференцироваться в эффекторную Т-клетку Th1 или Th2 (Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Belkaid, Oldenhove, 2008; Granucci et al., 2008). Поскольку ДК вовлечены в инициацию или по крайней мере модуляцию иммунных процессов при различных заболеваниях, включая рак, вирусные, бактериальные и аутоиммунные заболевания, возрастает интерес к изучению их роли в патогенезе многих заболеваний. Способность ДК управлять иммунными процессами, а также успехи в разработке систем для культивации ДК с заданными параметрами привели к их использованию в иммуно-терапевтических интервенциях против рака, аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии (Banchereau, Steinman, 1998; Timmerman, Levy, 1999; Lipscomb, Masten, 2002; Ohashi et al., 2004).

### Происхождение, пути миграции и гистологическая номенклатура ДК

ДК происходят из CD34<sup>+</sup>-клеток костного мозга и проходят несколько стадий развития (Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Alvarez et al., 2008; Granucci et al., 2008). Выделяют три основные стадии: 1-я — клетки-предшественницы, 2-я — незрелые и 3-я — зрелые ДК. Важно отметить, что при созревании ДК претерпевают значительные структурные и функциональные перестройки, которые могут быть описаны как метаморфоз ДК, поскольку с морфологической точки зрения незрелые ДК представлены более структурно-дифференцированными клетками, чем зрелые. ДК по своей природе — странники, поскольку в течение созревания они мигрируют с одного места в другое. На разных стадиях развития и соответственно в разных местоположениях ДК выполняют различные функции, позволяющие в конечном итоге активировать лимфоциты и регулировать иммунные реакции, происходящие в организме (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002).

На 1-й стадии развития CD34<sup>+</sup>-клетка-предшественница покидает костный мозг и проникает в кровяное русло. Время циркуляции ДК в кровяном русле значительно варьирует в зависимости от того, в какую ткань и в какой орган она внедрится. Циркулирующие CD34<sup>+</sup>-ДК-предшественницы часто называют кровяными ДК. Морфологически кровяные ДК представлены низкодифференцированными клетками, структурно сходными с незрелыми лимфоцитами. Циркулирующие CD34<sup>+</sup>-ДК не экспрессируют специфических антигенов агранулярных и гранулярных лейкоцитов, и их функциональная значимость сводится к диссеминации в различные анатомические области. Внедрение CD34<sup>+</sup>-ДК-предшественницы в ткани различных органов является завершающим моментом 1-й стадии ее развития (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002).

Как только CD34<sup>+</sup>-ДК-предшественница проникла в периферическую ткань, она вступает во 2-ю стадию развития, определяемую как «незрелая ДК» (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008). Незрелые ДК широко распространены в организме, однако в любом местоположении

они обычно составляют не больше 1—2 % от общей клеточной популяции. В основном эти клетки концентрируются в местах, наиболее подверженных возможному проникновению (или появлению) чужеродных антигенов, таких как эпителий кожи и слизистые оболочки дыхательной и пищеварительной систем. Незрелые ДК предназначены для того, чтобы постоянно патрулировать и тестировать тканевое микроокружение на присутствие антигена (патогена) (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Lipscomb, Masten, 2002; Granucci et al., 2008). С гистологической точки зрения незрелые ДК высокодифференцированы и в зависимости от их органного и тканевого местонахождения представлены различными морфологическими подтипами (Lotze, Thomson, 2001). Наиболее изучены клетки Лангерганса кожи, описанные изначально Лангергансом в 1868 г. как отростчато-звездчатые клетки эпителия кожи (Merad et al., 2008).

Долгое время функция клеток Лангерганса была неясна, и только после открытия специализированных клеток антигенной презентации в организме выяснилось, что клетки Лангерганса происходят из CD34<sup>+</sup>-ДК-предшественницы костномозгового происхождения и представляют собой незрелые ДК (Lotze, Thomson, 2001; Merad et al., 2008). В дополнение к обычным и хорошо развитым органеллам, типичным для большинства клеток, цитоплазма клеток Лангерганса содержит специфические структуры, включая атипичные гранулы и гранулы Бирбека, а также уникальную трубчато-везикулярную систему (Wolff, 1967; Wolff, Stingl, 1983; Merad et al., 2008). Гранулы Бирбека представляют собой овально-вытянутые структуры с центрально расположенным фрагментированным электронно-плотным стержнем, происходящие из атипичных гранул. Атипичные гранулы клеток Лангерганса морфологически отличаются от лизосом наличием электронно-прозрачного ореола, разделяющего наружную мембрану гранулы и ее центральную зону; они содержат специфическую молекулу — лангерин, часто обозначаемую как Лаг-антиген (Lotze, Thomson, 2001; Merad et al., 2008).

Трубчато-везикулярная система представляет собой крайне модифицированный и гипертрофированный конгломерат комплекса Гольджи и негранулярного эндоплазматического ретикула. Установлено, что гранулы Бирбека и трубчато-везикулярная система вовлечены в обработку и распознавание антигенной информации, собранной из внеклеточного микроокружения (Lotze, Thomson, 2001; Merad et al., 2008). Присутствие клеток со структурными характеристиками клеток Лангерганса не лимитировано эпителием кожи, и эти клетки обнаруживаются также в многослойном эпителии слизистой оболочки верхней части пищеварительного тракта, в частности в пищеводе. Другие подтипы незрелых ДК, характеризующиеся наличием трубчато-везикулярной системы, располагаются в различных анатомических областях, однако гранулы Бирбека в них редуцированы или совсем отсутствуют (Lotze, Thomson, 2001). Поскольку есть явные различия в морфологии незрелых ДК, локализующихся в разных органах и тканях, их обычно описывают как легочные ДК в легких, как печеночные ДК в печени и т. д. (Lotze, Thomson, 2001). Хотя общепринятая классификация незрелых ДК еще не разработана, наиболее распространенным термином для обозначения незрелых ДК, которые не содержат гранул Бирбека и располагаются во внутренних органах или в соединительной ткани, является «интерстициальная ДК» (Lotze, Thomson, 2001).

Присутствие различных типов ДК отражает сложность механизмов регуляции и модуляции иммунных процессов (Heath et al., 2004). В настоящее время считается, что существует несколько возможных путей развития незрелой ДК из CD34<sup>+</sup>-клетки-предшественницы (Lotze, Thomson, 2001; Heath et al., 2004). Первый путь связан с развитием типичных клеток Лангерганса, которые экспрессируют молекулу клеточной адгезии E-кадгерин и содержат гранулы Бирбека. Фактор, стимулирующий развитие колоний гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), и  $\alpha$ -фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) регулируют развитие типичных клеток Лангерганса из CD34<sup>+</sup>-клеток. Второй путь связан с развитием интерстициальных ДК из моноцитов крови, которые в свою очередь происходят из CD34<sup>+</sup>-клеток в присутствии GM-CSF и TNF- $\alpha$ . Проходя этот путь, клетки-предшественницы экспрессируют CD14 на ранних этапах развития и, что особенно важно, могут дифференцироваться либо в интерстициальные ДК, либо в типичные макрофаги в зависимости от влияния тканевого микроокружения. Третий путь развития обеспечивает резидентными ДК зоны лимфоидных органов, содержащие Т-клетки.

Незрелые ДК, которые развиваются из CD34<sup>+</sup>-клеток непосредственно в лимфоидных органах, обозначаются как лимфоидные ДК, в то время как клетки Лангерганса и интерстициальные ДК обозначаются как клетки, происходящие из костного мозга (Lotze, Thomson, 2001; Heath et al., 2004). Подразделение на лимфоидные и миелоидные ДК важно, поскольку функциональная значимость миелоидных ДК *in vivo* связана с активацией Т-клеток, в то время как лимфоидные ДК обеспечивают толерантность организма (Lotze, Thomson, 2001).

Развитие различных типов ДК регулируется присутствием в микроокружении комбинаций цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , TRANCE/RANK, IL-4, GM-CSF, NGF- $\beta$  и лиганд *fit-3*. Миелоидные незрелые ДК в периферических нелимфоидных тканях, включая клетки Лангерганса и интерстициальные ДК, постоянно и эффективно обрабатывают антигены, захваченные из клеточного микроокружения посредством фагоцитоза, макро- и микропиноцитоза или рецепторопосредованного эндоцитоза, а также за счет уникальных механизмов обмена участков наружной клеточной мембраны при непосредственном контакте с апоптозными, зараженными вирусами клетками или с лимфоцитами (Lotze, Thomson, 2001; Heath et al., 2004; De Jong et al., 2005).

Захваченные антигены фрагментируются в «короткие» пептиды, которые накапливаются в специализированных везикулах и атипичных гранулах в цитоплазме ДК. Поскольку на этой стадии ДК еще не способны проактивировать Т-клетки, они обычно обозначаются как активированные незрелые ДК, хотя если подобная активация достигнута в результате их инкубации с антигеном в эксперименте *in vitro*, активированные незрелые клетки часто называются пульсированными ДК (Lotze, Thomson, 2001).

В организме активированные незрелые ДК обычно покидают периферическую нелимфоидную ткань, устремляясь через лимфатические сосуды в лимфоидные органы, такие как селезенка и лимфатические узлы. Покидая периферическую нелимфоидную ткань, незрелые ДК претерпевают значительные перестройки, теряя ряд структур, таких как гранулы Бирбека и трубчато-везикулярная система. При этом их клеточная поверхность тоже изменяется: в частности, длинные и тонкие отростки транс-

формируются в ластообразные выросты, а сами клетки обозначаются как «вуалевые» (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001).

Вуалевые клетки характеризуются потерей способности к эндоцитозу и пиноцитозу и выглядят как низкодифференцированные клетки лимфы, отличаясь от лимфоцитов рельефной клеточной поверхностью. Вуалевые ДК с афферентной лимфой поступают в лимфоидные органы, вновь видоизменяясь, вступая в завершающую стадию развития, обеспечивающую организм зрелыми ДК (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001).

Созревание ДК сопровождается экспрессией костимуляторных молекул, включая CD40, CD80/B7.1 и CD86/B7.2, а также увеличением экспрессии молекул МНС классов I и II. Одновременно с этими процессами пептидные антигены освобождаются из специализированных везикул и атипичных гранул и монтируются в зависимости от природы антигена на молекулах МНС класса I или II. Антигенный пептид, связанный с МНС, встраивается в наружную клеточную мембрану ДК синхронно со встраиванием в том же участке мембраны набора костимуляторных молекул. Созревание ДК сопровождается формированием длинных дендритов, которые заменяют поверхностные выросты, свойственные вуалевым ДК лимфы. Формирование многоотростчатости происходит одновременно с повышением экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как CD11a, CD50, CD54 и CD58, что обеспечивает образование контакта между отростками ДК и Т-клетками (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Heath et al., 2004; De Jong et al., 2005).

Одновременная экспрессия молекул клеточной адгезии и костимуляторных молекул на поверхности ДК, характеризующихся наличием на клеточной мембране пептидного антигена, связанного с МНС-молекулами, обеспечивает их контакт с Т-клетками, ведущий к активации последних. В созревающих и зрелых ДК вторично развивается трубчато-везикулярная система, и ее присутствие служит надежным ультраструктурным критерием для идентификации зрелых ДК. Созревающие и зрелые ДК, располагающиеся в зонах лимфоидных органов, содержащих Т-клетки, обозначают как интердигитирующие клетки, отражая проникновение и интердигитацию отростков ДК между Т-клетками. Основной функцией ДК является презентация антигенов Т-клеткам (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001; Heath et al., 2004; De Jong et al., 2005). В зависимости от типа антигена (патогена) ДК способны направлять дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Th1, Th2 или же регуляторных Т-клеток (Lotze, Thomson, 2001; Steinman et al., 2003).

Важно отметить, что контакт Т-клеток со зрелой ДК, содержащей на клеточной поверхности антиген, связанный с МНС-молекулой, в отсутствие или при блокаде экспрессии костимуляторных молекул ведет не к активации Т-клеток, а, наоборот, к их супрессии или даже к апоптозу. Это обстоятельство может объяснять неэффективность ДК в регуляции иммунных ответов при ряде заболеваний или даже быть причиной, инициирующей развитие ряда заболеваний (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001).

В лимфоидных органах зрелые ДК вовлечены не только в активацию Т-клеток, но также и в инициацию, и регуляцию созревания В-клеток и формирование плазматических клеток, продуцирующих антитела (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001). Помимо ДК, про-

исходящих из CD34<sup>+</sup>-клеток, существует также особый тип ДК, находящихся в герминальных фолликулах лимфоидных органов, обозначаемых как фолликулярные ДК, по-видимому, формирующиеся из стволовых клеток мезенхимы. Наличие фолликулярных ДК, отвечающих за персистенцию антигена в лимфоидных органах и необходимую для поддержания продукции антител плазматическими клетками (Lotze, Thomson, 2001), усложняет и без того непростую организацию семейства ДК.

В зависимости от стадии развития и тканевого микроокружения ДК экспрессируют различные молекулы, позволяющие установить тип и функциональное состояние ДК. Выраженная экспрессия МНС-молекул классов I и II, а также CD1-молекул (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d), представляющих собой особый тип молекул антигенной презентации (Jackman et al., 1999), служит маркером идентификации ДК. В отличие от незрелых ДК зрелые клетки экспрессируют молекулу CD83, являющуюся их специфичным маркером (Lotze, Thomson, 2001). ДК экспрессируют также набор молекул, включая протеины S100A1 и S100B (S100), фасцин и CD11c, используемые для выявления ДК посредством проточной цитофлуориметрии и иммуногистохимии. На поверхности ДК представлен широкий набор рецепторов, способных распознавать и связывать разнообразные антигены — как экзогенные, так и эндогенные. Особый интерес представляют Толл-подобные рецепторы и лектины С-типа, в частности DC-SIGN (Van Vliet et al., 2008; Wang et al., 2008).

Толл-подобные рецепторы (toll-like, или TLR) являются рецепторами к различным компонентам патогенов, включая бактерии, грибы и вирусы (Atkinson, 2008; Jin, Lee, 2008). Эти рецепторы распознают набор-паттерн молекул, ассоциированных с патогенами (PAMPs), включая липополисахариды, флагеллины и нуклеиновые кислоты (ДНК, одно- и двухцепочные РНК). Толл-подобные рецепторы распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, а также играют ключевую роль во врожденном иммунитете (Netea et al., 2004; Katsargyris et al., 2008).

При изучении ряда заболеваний человека было установлено, что активированные ДК могут не покидать периферические нелимфоидные ткани, формируя кластеры с лимфоцитами непосредственно *in situ* (Banchereau, Steinman, 1998; Lotze, Thomson, 2001), тем самым демонстрируя, что классическая схема миграции активированных ДК в лимфоидные органы, описанная выше, может быть существенно изменена при патологических состояниях.

### ДК в артериях и их вовлеченность в атерогенез

Присутствие клеток с ультраструктурными характеристиками, типичными для ДК, было обнаружено в атеросклеротических поражениях артерий, включая аорту, сонные артерии и артерии сердца (Bobryshev, Lord, 1995; Bobryshev, 2000). Подтверждение присутствия ДК в нормальных и атеросклеротических артериях было продемонстрировано иммуногистохимическими методами (Bobryshev, Lord, 1995, 1998, 2000, 2002; Bobryshev, 2000, 2001, 2005). ДК в сосудах характеризуются присутствием трубчато-везикулярной системы и гранул Бирбека (Bobryshev, Lord, 1995; Bobryshev et al., 1997).

Типичные примеры ДК, демонстрирующих различные степени их функциональной активации в сосудах,

представлены на рис. 1—4. Использование иммуногистохимических окрасок срезов атеросклеротических поражений артерий показало, что специфические маркеры ДК, включая CD1a и фасцин, экспрессируются в артериях (Bobryshev, Lord, 1995, 1998, 2000, 2002; Bobryshev, 2001). Было также показано, что протеин S100, продуцируемый ДК и нейронами, также интенсивно экспрессируется в атеросклеротических поражениях (Bobryshev, Lord, 1995). Интимы артерий лишены иннервации, и поэтому протеин S100 (S100A1+S100B) является удобным маркером для идентификации ДК в артериях с помощью анти-S100-антител в заключенных в парафин образцах сосудов артерий (рис. 5, а, б). Гранулы Бирбека выявляются в дендритных клетках с помощью Лаг-антител (Bobryshev et al., 1997).

Хотя популяция ДК в артериях содержит гранулы Бирбека, есть определенные различия между гранулами Бирбека, обнаруженными в артериальных ДК и в клетках Лангерганса (Bobryshev et al., 1997): в частности, центральный стержень в артериальных ДК не фрагментирован (рис. 2, б, в). Тот факт, что имеется структурная специфика в резидентных ДК в артериях, дает основание думать об определенных различиях в функциональной активации ДК в стенке артерий при атерогенезе.

Анализ нормальных участков артерий, не пораженных атеросклерозом, показал присутствие ДК в интима и адвентиции, хотя количество ДК в артериях не превышает 2 % (как, впрочем, и В-клеток) от всей клеточной популяции в интима и адвентиции (Bobryshev, Lord, 1995; Bobryshev, 2001). ДК в нормальных сосудах, а также на ранних стадиях атеросклероза сконцентрированы в субэндотелиальном слое и часто плотно прилегают к эндотелиальным клеткам (рис. 3, 4). Использование плоскостных препаратов показало присутствие сетей, формируемых посредством длинных отростков ДК в субэндотелиальном слое артерий (Waltner-Romen et al., 1998; Lord, Bobryshev, 1999; Millonig et al., 2001). Такие сети, сформированные ДК, обнаружены при анализе артерий детей в возрасте от 8 нед до 10 лет; высказана гипотеза, согласно которой посредством таких сетей ДК в сосудах связаны с единичными лимфоцитами и макрофагами в субэндотелии нормальных артерий, формируя так называемую сосудисто-приуроченную лимфоидную ткань, которая постоянно «сканирует» микроокружение на присутствие антигенной опасности, и ДК являются ключевым звеном этого процесса (Wick et al., 1997).

Сравнительный анализ участков нормальной аорты, резистентных к развитию атеросклероза, с участками, предрасположенными к развитию атеросклероза, показал, что трубчато-везикулярная система значительно гипертрофирована в ДК, находящихся в участках, предрасположенных к развитию атеросклероза, и пространственная плотность сетей, формируемых ДК в этой зоне, увеличена (Lord, Bobryshev, 1999). Количество ДК значительно возрастает в атеросклеротических поражениях, и, что важно, ДК способны покидать их субэндотелиальную локализацию, распределяясь во всех зонах поражений (Bobryshev, Lord, 1998).

В соответствии с модификацией (Климов, 1990; Климов, Нагорнев, 1993; Нагорнев, 2006) иммунной теории развития атеросклероза (Wick et al., 1997, 2004), дестабилизация сосудисто-приуроченной лимфоидной ткани аутоантигенами, появляющимися в интима на самых ранних стадиях развития атеросклероза, ответственна за структурные изменения сосудистой стенки и инициацию

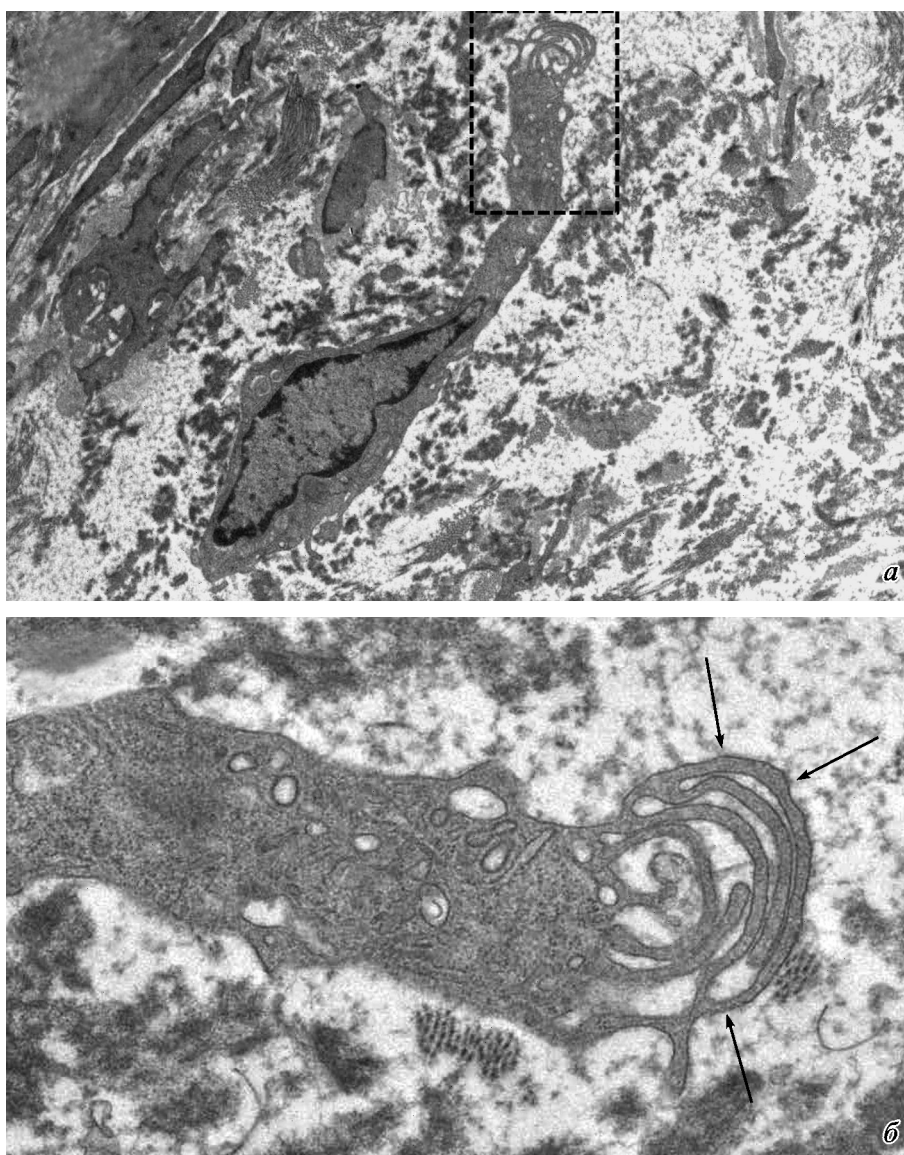


Рис. 1. Ультраструктура дендритной клетки в интима сонной артерии человека.

Деталь рисунка *а* представлена на рисунке *б*, который показывает присутствие трубочек и везикул в цитоплазме, а также наличие множественных микровилл (стрелки) на поверхности клетки. Увел.: *а* — 9800 $\times$ , *б* — 41 200 $\times$ .

иммунных реакций. В начальных атеросклеротических поражениях артерий наблюдается формирование локальных клеточных кластеров ДК (Lord, Bobryshev, 1999) подобно процессам, наблюдаемым при других аутоиммунных заболеваниях, в частности артритях (Lotze, Thomson, 2001).

Как известно, развитие атеросклеротических поражений артерий связано с интенсивным проникновением лимфоцитов и моноцитов из кровяного русла через люминальный эндотелиальный барьер (Weis et al., 2002). В зависимости от локального баланса цитокинов в субэндотелии проникшие моноциты дифференцируются либо в макрофаги, либо в ДК (Randolph et al., 1998), которые пополняют популяцию резидентных ДК, хотя функциональный вклад в атеросклероз различных субпопуляций ДК еще не выяснен. Незрелые и зрелые ДК часто обнаруживаются в субэндотелиальном слое, иногда в непосредственном тесном контакте с эндотелиальными клетками (рис. 3, 4). По мере прогрессирования атероск-

лероза и объемного роста атеросклеротических бляшек структура последних усложняется в результате врастания в атеросклеротическую интиму капилляров, происходящих из капилляров *vasa vasorum*, проникающих из адвентиции через истонченную среднюю оболочку артерий (Bobryshev, Lord, 1998).

Посредством неоваскуляризации дополнительные порции моноцитов и ДК крови проникают в бляшки, интенсифицируя иммунные реакции. Адгезия и проникновение моноцитов и ДК через эндотелиальный монослой вовлекают в процесс развития иммунного воспаления сложный каскад хемокинов и молекул клеточной адгезии (Randolph et al., 1998; Weis et al., 2002). Накопившаяся информация позволяет считать, что ДК в атеросклеротических поражениях артерий захватывают антигены, которые идентифицируются во время созревания и миграции этих клеток из артерий в лимфатические узлы, подобно тому как это происходит с клетками Лангерганса (Randolph et al., 1998; Bobryshev, 2000; Weis et al., 2002).

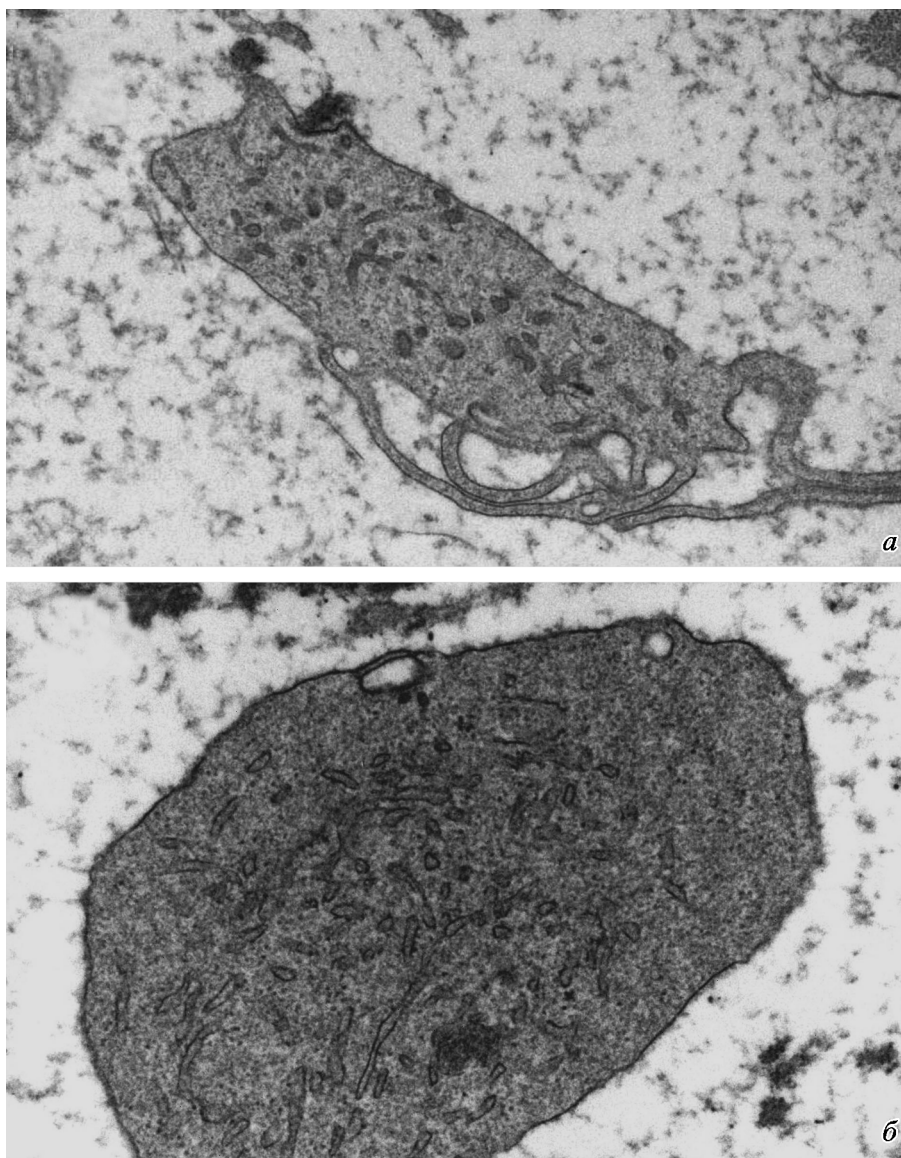


Рис. 2. Наиболее часто встречающиеся в ультратонких срезах профили дендритных клеток (поперечные срезы клеточных отростков).

*а, б* — варианты клеток. Увел.: *а* — 40 800×, *б* — 39 900×.

Установлено, что количество ДК в лимфатических узлах, прилежащих к участкам аорты, пораженных атеросклерозом, существенно превышает количество ДК в макроскопически неизмененных зонах аорты (Bobryshev, Lord, 1998).

ДК были обнаружены в среднем слое артерий между гладкомышечными клетками, а также при неоваскуляризации в капиллярах, связывающих подлежащие сегменты атеросклеротических бляшек с адвентицией (Bobryshev, Lord, 1998). Однако не все ДК покидают атеросклеротические бляшки, чтобы активировать Т-клетки в лимфоидных органах. Одновременное окрашивание ДК и Т-клеток в атеросклеротических бляшках показало, что эти два типа клеток могут формировать клеточные кластеры, в которых ДК экспрессируют маркеры, позволяющие считать, что кластероформирующие ДК являются зрелыми и способны активировать лимфоциты (рис. 5, *в*). В частности, показана экспрессия молекулы зрелости CD83 (рис. 5, *з*), костимуляторных молекул CD80, CD86

и CD40, а также антигенпредставляющей молекулы HLA-DR (Bobryshev, Lord, 1998; Millonig et al., 2002; Kawahara et al., 2007).

В кластерах, сформированных ДК и лимфоцитами, ДК экспрессируют не только повышенный уровень класса II молекул МНС, но также группу молекул CD1 (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d), которые были относительно недавно определены как особый тип антигенпредставляющих молекул (Bobryshev, Lord, 2000, 2002; Brigl, Brenner, 2004). Большой интерес привлекает анализ экспрессии молекулы CD1d, которая способна представлять антигены липидной природы, присутствующие в атеросклеротических поражениях артерий. В экспериментах *in vivo* было показано, что проникновение в стенку артерий моноцитов крови, которые дифференцируются в ДК в липидных пятнах и бляшках, значительно превышало число этих клеток, покидающих артерии (Llodra et al., 2004), тем самым подтверждая феномен непосредственной активации *in situ* лимфоцитов ДК при атерогенезе.

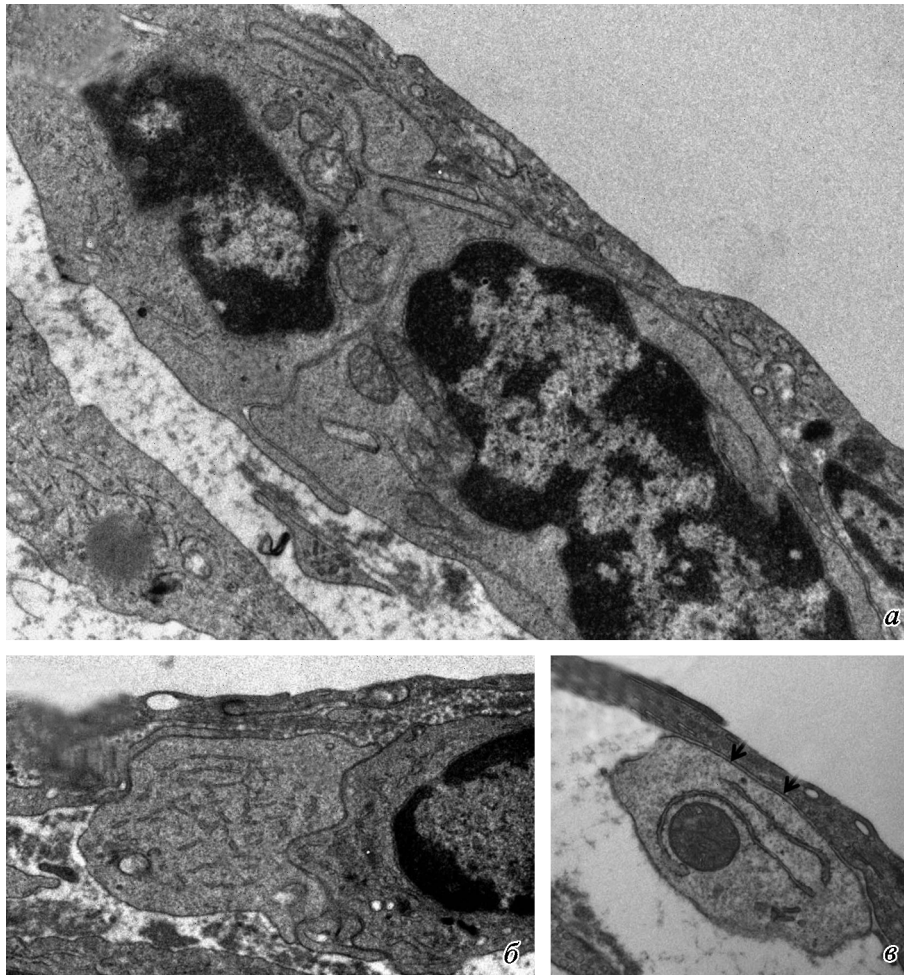


Рис. 3. Контакты (показаны *стрелками*) между дендритными клетками (*а*), а также отростками дендритных клеток с лимфоцитом (*б*), с эндотелиальной клеткой в субэндотелиальном слое сонной артерии (*в*).

Гипертрофия цистерн трубчато-везикулярной системы в отростках дендритных клеток, контактирующих с лимфоцитом (*б*) и эндотелиальной клеткой (*в*). Увел.: *а, б* — 15 600×; *в* — 30 100×.

Влияние микроокружения на активацию ДК мало изучено, хотя было показано, что ДК в атеросклеротических бляшках находятся в состоянии активации («стресса») подобно другим типам клеток интимы. В частности, ДК интенсивно экспрессируют шапероны HSP70 и HSP60 (Bobryshev, Lord, 2002). Значимость экспрессии шаперонов при различных патологических состояниях, включая атеросклероз, описана в ряде недавно опубликованных обзоров (Milani et al., 2002; Tsan, Gao, 2004; Нагорнев и др., 2008).

Следует отметить, что ДК, возможно, являются первыми клетками, экспрессирующими шапероны на самых ранних стадиях формирования липидных пятен (Bobryshev, Lord, 2002). Экспрессия шаперонов может быть важным фактором запуска специфических гуморальных и клеточных реакций при атерогенезе. В атеросклеротических бляшках, и особенно на стадии формирования атеросклеротических поражений, наблюдается интенсивная экспрессия HSP ДК непосредственно в субэндотелиальном слое (Bobryshev, Lord, 2002), где при электронно-микроскопическом анализе наблюдаются контакты между ДК и лимфоцитами (рис. 4).

Известно, что иммунные реакции при атеросклерозе проявляются как локально в сосудистой стенке, так и на системном уровне (Климов, 1990; Климов, Нагорнев,

1993; Ross, 1999; Hansson, 2001; Hansson et al., 2002; Нагорнев, Мальцева, 2005; Нагорнев, 2006, 2007а, 2007б; Нагорнев и др., 2007; Pryshcher et al., 2008). В опытах *in vivo* показано, что дислипидемия, связанная с атеросклерозом, изменяет функцию ДК на системном уровне, в частности их способность к антигенной презентации (Angeli et al., 2004). Функция ДК может быть изменена посредством ряда факторов, включая цитокины и хемокины, никотин и перекисно-модифицированные липопротеины (Aicher et al., 2003; Luo et al., 2004; Yilmaz et al., 2004а, 2004б; Rivollier et al., 2006). Никотин может повреждать способность ДК инициировать пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов (Aicher et al., 2003).

В экспериментах *in vitro* показано, что модифицированные липопротеины низкой плотности инициируют формирование клеточных кластеров, состоящих из ДК, подобных кластерам, обнаруженным в атеросклеротических бляшках (Perrin-Cocon et al., 2001; Alderman et al., 2002; Zaguri et al., 2007). Перекисно-модифицированные липопротеины низкой плотности усиливают продукцию С1q ДК, связанную со способностью этих клеток захватывать иммунные комплексы (Cao et al., 2003; Castellano et al., 2004).

Не исключено, что инфицирование сосудистой стенки, включая часто обнаруживаемую в атеросклеротиче-

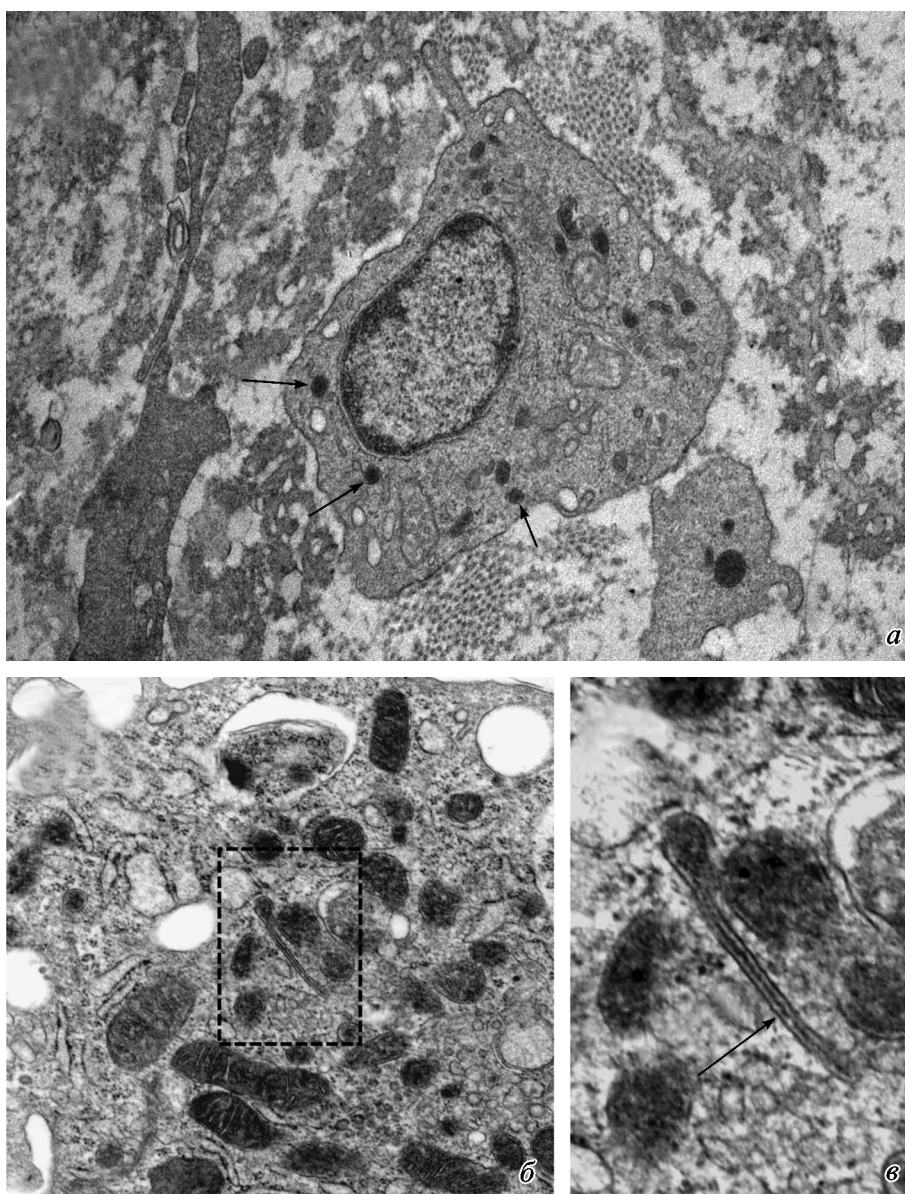


Рис. 4. Атипичные гранулы (показаны *стрелками*) в дендритных клетках (*а–в*) и их трансформация в гранулы Бирбека (*б, в*). *в* — деталь рисунка *б*, на котором формирующаяся гранула Бирбека показана *стрелкой*. Увел.: *а* — 12 200×, *б* — 20 700×, *в* — 63 300×.

ских бляшках *Chlamydia pneumoniae*, вовлекает ДК в формирование атеросклеротических бляшек (Kis et al., 2004). Это предположение подтверждается присутствием *Ch. pneumoniae* в ДК в атеросклеротических бляшках (Bobryshev et al., 2004).

#### Вовлечение ДК в дестабилизацию атеросклеротических бляшек

Разрыв покрывки бляшек определяется рядом физических и химических (ферментных) факторов и наиболее часто происходит в местах истончения фиброзной покрывки бляшки (Kolodgie et al., 2001; Naghavi et al., 2003). Патологоанатомическое изучение покрывок как интактных бляшек, так и бляшек с поверхностными разрывами позволило установить, что склонность к разрыву зависит от хронического стресса, локализации в артериях, консистенции и размеров бляшечного ядра, а также от

геометрии бляшки и характеристик потока крови (Shah, 2003; Virmani et al., 2006).

Плечевые зоны бляшек представляют собой участки, наиболее предрасположенные к разрывам поверхности, сопровождающимся формированием внутрибляшечного тромбоза. Накопившаяся патогистологическая информация позволяет считать, что атеросклеротическая бляшка становится предрасположенной к разрыву, когда фиброзная покрывка истончается до 100 мкм и (или) когда некротическое ядро превышает 50 % объема бляшки (Kolodgie et al., 2001; Naghavi et al., 2003).

Разрыв бляшки не является чисто механическим процессом и вовлекает изменения клеточных и неклеточных элементов стромы бляшки (Kolodgie et al., 2001; Naghavi et al., 2003; Shah, 2003; Virmani et al., 2006). Показано, что бляшки наиболее часто рвутся в плечевых зонах, богатых макрофагами и содержащих врастающие капилляры неоваскуляризации. Макрофаги способны разрушать экстрацеллюлярный матрикс за счет фагоцитоза и секреции



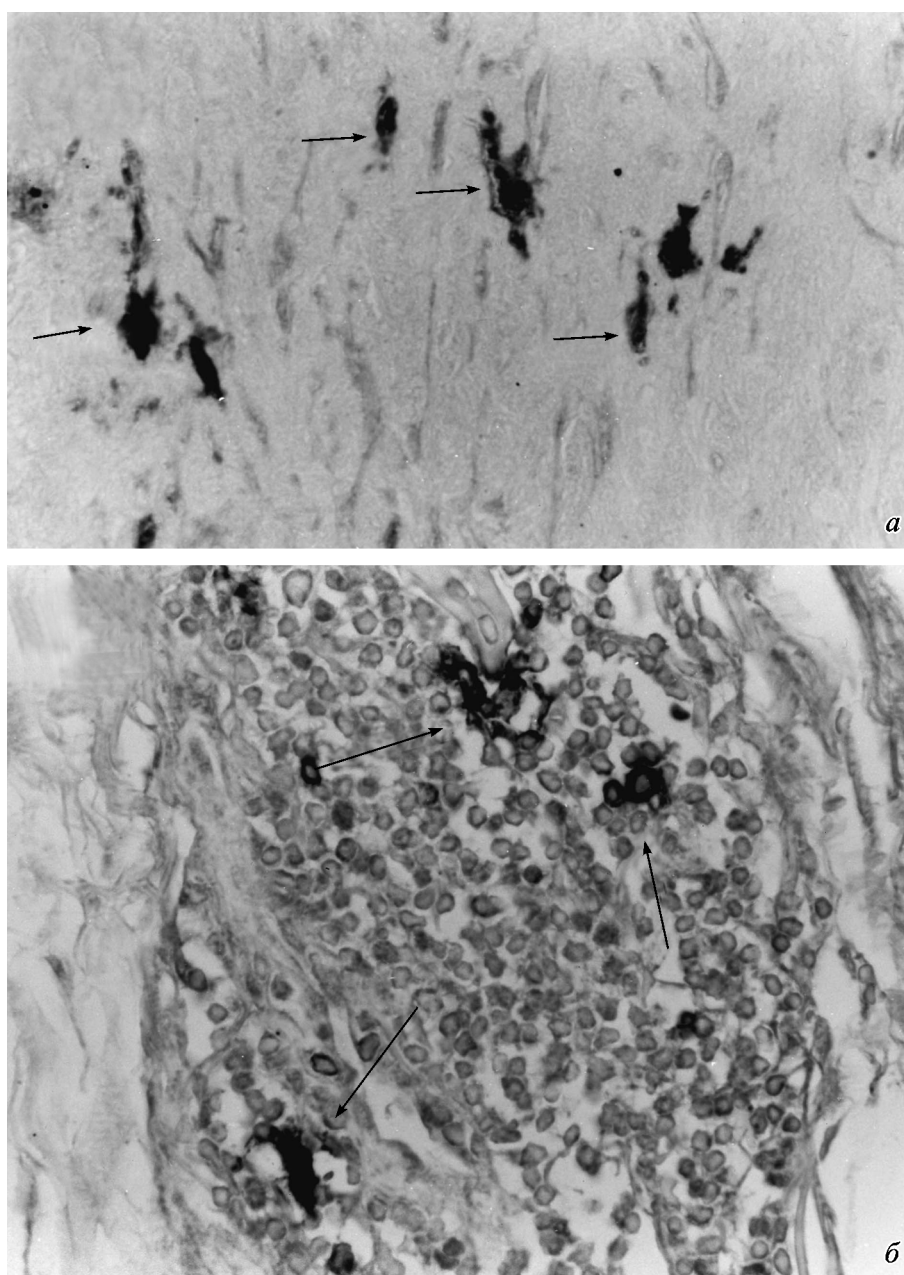


Рис. 5. Иммуногистохимическая идентификация дендритных клеток (показаны короткими стрелками) (а) и их непосредственных контактов (показаны длинными стрелками) с лимфоцитами в зоне присутствия воспалительного инфильтрата в атеросклеротической бляшке (б).

В тканевых срезах (а, б) дендритные клетки были выявлены с использованием антител (анти-DC-SIGN) (Abcam, США) (а) и анти-S100 (S100A1 + S100B) (Dako, США) (б). Стрелками показаны дендритные клетки. 460×.

протеолитических ферментов, таких как активаторы плазминогена и металлопротеиназы (коллагеназы, желатиназы и стромелизины), действие которых ослабляет стабильность фиброзной покрышки бляшки, способствуя ее разрыву (Kolodgie et al., 2001; Naghavi et al., 2003; Shah, 2003; Virmani et al., 2006).

В атеросклеротических бляшках с истонченной фиброзной покрышкой также значительно возрастает число ДК, особенно в зонах неоваскуляризации, наиболее развитых в плечевых зонах бляшек (Bobryshev, Lord, 1998). В бляшках, морфология которых предполагает поверхностный разрыв, 70 % ДК экспрессируют маркеры активации и зрелости, включая CD83, CD80 и CD86; активиро-

ванные ДК формируют множественные кластеры с Т-клетками преимущественно в плечевых зонах бляшек (Yilmaz et al., 2004a, 2007). Эти находки были подтверждены дальнейшими исследованиями ДК в бляшках и в кровяном русле (Van Vré et al., 2006; Yilmaz et al., 2006a, 2006b; Dopheide et al., 2007; Erbel et al., 2007), позволяющими считать, что степень активации ДК может рассматриваться как маркер стабильности атеросклеротической бляшки. Было также показано, что в бляшках, предрасположенных к поверхностному разрыву, ДК формируют контакты не только с обычными Т-клетками, но также с NKT-клетками, несущими на клеточной поверхности CD1d-рецептор, способный распознавать такие антигены,

как глюкозилцерамид и галактозилцерамид (Bobryshev, Lord, 2005).

Фармакологические препараты способны снижать количество ДК в нестабильных атеросклеротических бляшках. В частности, статины, которые, как известно, способны стабилизировать бляшки, значительно снижают количество ДК в плечевых зонах и вокруг некротического ядра. В экспериментах *in vitro* показано, что статины также снижают способность ДК к антигенной презентации (Yilmaz et al., 2006a). Показано, что ДК, полученные из крови у пациентов с нестабильной стенокардией, функционально изменены (Ranjit et al., 2004). В противоположность ДК, полученным из крови здоровых доноров, уровень молекулы CD86 значительно повышен в ДК пациентов с нестабильной стенокардией, способность синтезировать цитокины ДК также изменена (Ranjit et al., 2004; Ranjit, Dazhu, 2006).

### Возможности использования ДК в профилактике и иммунотерапии атеросклероза

В настоящее время разрабатываются различные подходы, направленные на поиск вакцин, которые могут быть использованы против атеросклероза (Ryan, Rittershaus, 2006; Нагорнев, 2007б; Chyu et al., 2007; Nilsson, Hansson, 2008). Несмотря на сложность и неоднозначность находок, вскрывающих природу и функции ДК, отмечается постоянно растущий интерес к возможности их использования для иммунотерапии заболеваний, в которые вовлечены иммунные реакции (Luo et al., 2004; Benko et al., 2008; Gong et al., 2008). ДК могут быть использованы для регуляции иммунных реакций, вовлеченных в развитие и прогрессирование атеросклероза, подобно использованию ДК в иммунотерапии рака. В течение последних лет достигнуты существенные успехи по конструированию ДК с заданными качествами за счет генетического и иммунологического инструментария (Timmerman, Levy, 1999; Lotze, Thomson, 2001; O'Neill et al., 2004; Benko et al., 2008; Gong et al., 2008; Melief, 2008).

Один из иммунологических подходов включает в себя методику, в которой ДК, изолированные из периферической крови пациента, подвергаются активации *ex vivo* посредством их культивирования с соответствующим антигеном и затем возвращаются в кровеносное русло того же пациента (Lotze, Thomson, 2001; Markiewicz, Kast, 2004).

В ряде раковых заболеваний выявлены специфические антигены, против которых усиление иммунного ответа необходимо. При атеросклерозе, однако, не существует единственного специфического антигена, поэтому инкубация ДК с гомогенатом атеросклеротических бляшек позволит ДК быть проактивированными спектром антигенов, присутствующих в гомогенате ткани атеросклеротической бляшки. Такой подход может быть особенно успешным, если атеросклеротическая ткань получена от того же пациента, например при эндартерэктомии. У пациентов, больных раком, описанная выше обработка ДК антигеном позволяет стимулировать иммунный ответ.

В отличие от рака при атеросклерозе иммунные реакции должны быть не стимулированы, а, наоборот, подавлены. Последнее может быть достигнуто, если использо-

вать особенность активации Т-клеток ДК, требующей одновременного присутствия на поверхности ДК не только антигенного элемента в комплексе с антигенпредставляющей молекулой, но также и костимуляторных молекул, таких как CD80 и CD86. Известно, что костимуляторные молекулы активируются на поверхности ДК как следствие захвата и обработки антигена. Однако если костимуляторные молекулы блокированы на поверхности ДК, например посредством инкубации ДК с антителами против антигенов CD80 и CD86, контакт таких активированных ДК с Т-клетками ведет не к активации Т-клеток, а, наоборот, к подавлению активности Т-клеток или даже их апоптозу (Lotze, Thomson, 2001).

ДК, взятые из периферической крови больных с атеросклерозом и прокультивированные с гомогенатом атеросклеротической ткани, должны быть возвращены в кровяное русло пациента после их культивации с антителами, направленными против костимуляторных молекул.

### Заключение

Таким образом, ДК являются сенсорами иммунной системы, способными распознавать антиген посредством сложных клеточных механизмов, вовлекающих расшировку и интеграцию различных сигналов, полученных в рецепторзависимой манере. Накоплен существенный объем информации, демонстрирующей, что ДК играют роль не только в поддержании гомеостаза, но также вовлечены в ряд заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак. Обнаружение присутствия ДК в артериях требует проведения критического изучения их роли в развитии атеросклероза и оценки возможностей использования для иммунотерапии атеросклероза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

### Список литературы

- Климов А. Н. 1990. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов. Вестн. АМН СССР. 11 : 30—36.
- Климов А. Н., Нагорнев В. А. 1993. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза. Кардиология. 3 : 5—10.
- Нагорнев В. А. 2006. Патогенез атеросклероза. СПб.: Медицина. 387 с.
- Нагорнев В. А. 2007а. Современные взгляды на патогенез атеросклероза. Мед. академ. журн. 7 (1) : 12—22.
- Нагорнев В. А. 2007б. Теоретические основы создания вакцины для лечения атеросклероза. Мед. академ. журн. 7 (2) : 78—94.
- Нагорнев В. А., Мальцева С. В. 2005. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза. Арх. патол. 5 : 6—15.
- Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Мальцева С. В. 2008. Шапероны и их роль в атерогенезе. Вестн. РАМН. 1 : 41—45.
- Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Мальцева С. В., Восканьянц А. Н. 2007. Аутоантигены при атеросклерозе, играющие патогенетическую роль. Арх. патол. 4 : 11—15.
- Aicher A., Heeschen C., Mochly M. 2003. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. Circulation. 107 : 604—611.
- Alderman C. J., Bunyard P. R., Chain B. M. 2002. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible im-

immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? *Cardiovasc. Res.* 55 : 806—819.

Alvarez D., Vollmann E. H., von Andrian U. H. 2008. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration. *Immunity.* 29 : 325—342.

Angeli V., Llodra J., Rong J. X. 2004. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. *Immunity.* 21 : 561—574.

Atkinson T. J. 2008. Toll-like receptors, transduction-effector pathways, and disease diversity: evidence of an immunobiological paradigm explaining all human illness? *Int. Rev. Immunol.* 27 : 255—281.

Banchereau J., Steinman R. M. 1998. Dendritic cells and control of immunity. *Nature.* 392 : 245—252.

Belkaid Y., Oldenhove G. 2008. Tuning microenvironments: induction of regulatory T cells by dendritic cells. *Immunity.* 29 : 362—371.

Benko S., Magyarics Z., Szabo A. 2008. Dendritic cell subtypes as primary targets of vaccines: the emerging role and cross-talk of pattern recognition receptors. *Biol. Chem.* 389 : 469—485.

Bobryshev Y. V. 2000. Dendritic cells and their involvement in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 11 : 511—517.

Bobryshev Y. V. 2001. Dendritic cells in atherosclerosis. In: *Dendritic cells: biology and clinical applications.* San Diego, CA: Acad. Press. 547—557.

Bobryshev Y. V. 2005. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance. *Eur. Heart J.* 26 : 1700—1704.

Bobryshev Y. V., Cao W., Phoon M. C. 2004. Detection of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) in dendritic cells in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 173 : 185—195.

Bobryshev Y. V., Ikezawa T., Watanabe T. 1997. Formation of Birbeck granule-like structures in vascular dendritic cells in human atherosclerotic aorta. Lag-antibody to epidermal Langerhans cells recognizes cells in the aortic wall. *Atherosclerosis.* 133 : 193—202.

Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. 1995. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions. *Cardiovasc. Res.* 29 : 689—696.

Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. 1998. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reactions. *Cardiovasc. Res.* 37 : 799—810.

Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. 2000. CD1 expression and the nature of CD1-expressing cells in human atherosclerotic plaques. *Amer. J. Pathol.* 156 : 1477—1478.

Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. 2002. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis. *J. Vasc. Surg.* 35 : 368—375.

Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. 2005. Co-accumulation of dendritic cells and natural killer T cells within rupture-prone regions in human atherosclerotic plaques. *J. Histochem. Cytochem.* 53 : 781—785.

Brigl M., Brenner M. B. 2004. CD1 : antigen presentation and T cell function. *Annu. Rev. Immunol.* 22 : 817—890.

Cao W., Bobryshev Y. V., Lord R. S. A. 2003. Dendritic cells in the arterial wall express C1q: potential significance in atherogenesis. *Cardiovasc. Res.* 60 : 175—186.

Castellano G., Wolman A. M., Schena F. P. 2004. Dendritic cells and complement: at the cross road of innate and adaptive immunity. *Mol. Immunol.* 41 : 133—140.

Chyu K. Y., Nilsson J., Shah P. K. 2007. Immunization for atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 9 : 104—109.

De Jong E. C., Smits H. H., Kapsenberg M. L. 2005. Dendritic cell-mediated T cell polarization. *Springer Semin. Immunopathol.* 26 : 289—307.

Doherty T. M., Fisher E. A., Arditi M. 2006. TLR signaling and trapped vascular dendritic cells in the development of atherosclerosis. *Trends Immunol.* 27 : 222—227.

Dopheide J. F., Sester U., Schlitt A. 2007. Monocyte-derived dendritic cells of patients with coronary artery disease show an increased expression of costimulatory molecules CD40, CD80 and CD86 *in vitro*. *Coron. Artery. Dis.* 18 : 523—531.

Erbel C., Sato K., Meyer F. B. 2007. Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque. *Basic. Res. Cardiol.* 102 : 123—132.

Gong J., Koido S., Calderwood S. K. 2008. Cell fusion: from hybridoma to dendritic cell-based vaccine. *Exp. Rev. Vaccines.* 7 : 1055—1068.

Granucci F., Zanoni I., Ricciardi-Castagnoli P. 2008. Central role of dendritic cells in the regulation and deregulation of immune responses. *Cell. Mol. Life. Sci.* 65 : 1683—1697.

Hansson G. K. 2001. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 : 1876—1890.

Hansson G. K., Libby P., Schonbeck U. 2002. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.* 91 : 281—291.

Heath W. R., Belz G. T., Behrens G. M. 2004. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol. Rev.* 199 : 9—26.

Jackman R. M., Moody D. B., Porcelli S. A. 1999. Mechanisms of lipid antigen presentation by CD1. *Crit. Rev. Immunol.* 19 : 49—63.

Jin M. S., Lee J. O. 2008. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. *Immunity.* 29 : 182—191.

Katsargyris A., Klonaris C., Bastounis E. 2008. Toll-like receptor modulation: a novel therapeutic strategy in cardiovascular disease? *Exp. Opin. Ther. Targets.* 12 : 1329—1346.

Kawahara I., Kitagawa N., Tsutsumi K. 2007. The expression of vascular dendritic cells in human atherosclerotic carotid plaques. *Hum. Pathol.* 38 : 1378—1385.

Kis Z., Pallinger E., Endresz V. 2004. The interactions between human dendritic cells and microbes; possible clinical applications of dendritic cells. *Inflamm. Res.* 53 : 413—423.

Kolodgie F. D., Burke A. P., Farb A. 2001. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr. Opin. Cardiol.* 16 : 285—292.

Lipscomb M. F., Masten B. J. 2002. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol. Rev.* 82 : 97—130.

Llodra J., Angeli V., Liu J. 2004. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101 : 11 779—11 784.

Lord R. S. A., Bobryshev Y. V. 1999. Clustering of dendritic cells in athero-prone areas of the aorta. *Atherosclerosis.* 146 : 197—198.

Lotze M. T., Thomson A. W. 2001. Dendritic cells in atherosclerosis. In: *Dendritic cells: biology and clinical applications.* San Diego, CA: Acad. Press. 113—123.

Luo Y., Liang C., Xu C. 2004. Ciglitazone inhibits oxidized-low density lipoprotein induced immune maturation of dendritic cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 44 : 381—385.

Markiewicz M. A., Kast W. M. 2004. Progress in the development of immunotherapy of cancer using *ex vivo*-generated dendritic cells expressing multiple tumor antigen epitopes. *Cancer. Invest.* 22 : 417—434.

Melief C. J. 2008. Cancer immunotherapy by dendritic cells. *Immunity.* 29 : 372—383.

Merad M., Ginhoux F., Collin M. 2008. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.* 8 : 935—947.

Milani V., Noessner E., Ghose S. 2002. Heat shock protein 70 : role in antigen presentation and immune stimulation. *Int. J. Hyperthermia.* 18 : 563—575.

Millonig G., Malcom G. T., Wick G. 2002. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. *Atherosclerosis.* 160 : 441—448.

Millonig G., Niederegger H., Rabl W. 2001. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 : 503—508.

- Naghavi M., Libby P., Falk E. 2003.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. *Circulation.* 108 : 1664—1672.
- Netea M. G., Van der Graaf C., Van der Meer J. W. 2004.* Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate-immune system. *J. Leukoc. Biol.* 75 : 749—555.
- Nilsson J., Hansson G. K. 2008.* Autoimmunity in atherosclerosis: a protective response losing control? *J. Intern. Med.* 263 : 464—478.
- Ohashi R., Mu H., Yao Q. 2004.* Atherosclerosis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Med. Sci. Monit.* 10 : 255—260.
- O'Neill D. W., Adams S., Bhardwaj N. 2004.* Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. *Blood.* 10 : 2235—2246.
- Perrin-Cocon L., Coutant F., Agaoglu S. 2001.* Oxidized low-density lipoprotein promotes mature dendritic cell transition from differentiating monocyte. *J. Immunol.* 167 : 3785—3791.
- Pryshchep O., Ma-Krupa W., Younge B. R. 2008.* Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation.* 118 : 1276—1284.
- Randolph G. J., Beaulieu S., Lebecque S. 1998.* Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking. *Science.* 282 : 480—483.
- Ranjit S., Dazhu L. 2006.* Potential role of dendritic cells for progression of atherosclerotic lesions. *Postgrad. Med. J.* 82 : 573—575.
- Ranjit S., Dazhu L., Qitang Z. 2004.* Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina. *Int. J. Cardiol.* 97 : 551—555.
- Rivollier A., Perrin-Cocon L., Luche S. 2006.* High expression of antioxidant proteins in dendritic cells: possible implications in atherosclerosis. *Mol. Cell. Proteomics.* 5 : 726—736.
- Ross R. 1999.* Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340 : 115—126.
- Ryan U. S., Rittershaus C. W. 2006.* Vaccines for the prevention of cardiovascular disease. *Vasc. Pharmacol.* 45 : 253—257.
- Shah P. K. 2003.* Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 41 : 15—22.
- Sharma R., Li D. Z. 2006.* Role of dendritic cells in atherosclerosis. *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 14 : 166—169.
- Steinman R. M., Cohn Z. A. 1973.* Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J. Exp. Med.* 137 : 1142—1162.
- Steinman R. M., Hawiger D., Nussenzweig M. C. 2003.* Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 21 : 685—711.
- Timmerman J. M., Levy R. 1999.* Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Med.* 50 : 507—529.
- Tsan M. F., Gao B. 2004.* Cytokine function of heat shock proteins. *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 286 : 739—744.
- Vanderlaan P. A., Reardon C. A. 2005.* Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J. Lipid. Res.* 46 : 829—838.
- Van Vliet S. J., Garcia-Vallejo J. J., van Kooyk Y. 2008.* Dendritic cells and C-type lectin receptors: coupling innate to adaptive immune responses. *Immunol. Cell. Biol.* 86 : 580—587.
- Van Vré E. A., Hoymans V. Y., Bult H. 2006.* Decreased number of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Coron. Arter. Dis.* 13 : 243—248.
- Virmani R., Burke A. P., Farb A. 2006.* Pathology of the vulnerable plaque. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 47 : 13—18.
- Waltner-Romen M., Falkensammer G., Rabl W. 1998.* A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells. The vascular-associated lymphoid tissue. *J. Histochem. Cytochem.* 46 : 1347—1350.
- Wang L., Li D., Yang K. 2008.* Toll-like receptor-4 and mitogen-activated protein kinase signal system are involved in activation of dendritic cells in patients with acute coronary syndrome. *Immunology.* 125 : 122—130.
- Weis M., Schlichting C. L., Engleman E. G., Cooke J. P. 2002.* Endothelial determinants of dendritic cell adhesion and migration: new implications for vascular diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22 : 1817—1823.
- Wick G., Knoflach M., Xu Q. 2004.* Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 22 : 361—364.
- Wick G., Romen M., Amberger A. 1997.* Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J.* 11 : 1199—1207.
- Wolff K. 1967.* The fine structure of the Langerhans cell granule. *J. Cell Biol.* 35 : 468—473.
- Wolff K., Stingl G. 1983.* The Langerhans cell. *J. Invest. Dermatol.* 80 : 17—21.
- Yilmaz A., Lipfert B., Cicha I. 2007.* Accumulation of immune cells and high expression of chemokines/chemokine receptors in the upstream shoulder of atherosclerotic carotid plaques. *Exp. Mol. Pathol.* 82 : 245—255.
- Yilmaz A., Lochno M., Traeg F. 2004a.* Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis.* 176 : 101—110.
- Yilmaz A., Reiss C., Tantawi O. 2004b.* HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 172 : 85—93.
- Yilmaz A., Reiss C., Weng A. 2006a.* Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 79 : 529—538.
- Yilmaz A., Weber J., Cicha I. 2006b.* Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 48 : 70—80.
- Zaguri R., Verbovetski I., Atallah M. 2007.* «Danger» effect of low-density lipoprotein (LDL) and oxidized LDL on human immature dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 149 : 543—552.

Поступила 21 V 2012

## DENDRITIC CELLS AND THEIR ROLE IN IMMUNE REACTIONS OF ATHEROSCLEROSIS

Yu. V. Bobryshev,<sup>1,2,3</sup> V. P. Karagodin,<sup>1,\*</sup> A. N. Orekhov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Atherosclerosis Research and

<sup>2</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, Moscow, Russia, and <sup>3</sup> University of New South Wales, Sydney, Australia;

\* e-mail: vpka@mail.ru

Dendritic cells were discovered and recognized as antigen-presenting cells in 1973. Since then, large volume of information has accumulated showing role of dendritic cells as a key element connecting the innate and adaptive immunity. Nowadays, dendritic cells are considered to be professional immune sensors capable of recognizing both antigen amounts and antigen persistence via complex mechanisms that involve decoding and in-

tegration of various signals received in a receptor-dependant manner. Tissue microenvironment plays an important role in the modulation of effector functions of dendritic cells leading either to activation or to suppression of immune reactions. Dendritic cells maintain the homeostasis and are involved in a number of diseases including infection diseases and cancer. The presence of dendritic cells in arteries has been reported in 1995. And since then the importance of dendritic cells in atherogenesis. is intensively studied. This review briefly described current knowledge on dendritic cells and their role in atherogenesis.

Key words: dendritic cells, atherogenesis, immune reactions.

---