

## ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

БОБРЫШЕВ Ю. В.<sup>1,2</sup>, ЛОРД Р. С. А.<sup>2</sup>, академик РАМН НАГОРНЕВ В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория атеросклероза отдела морфологии

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,  
Санкт Петербург,

<sup>2</sup>Медицинский факультет Университета Нового Южного Уэльса,  
Сидней, Австралия

**Бобрышев Ю. В., Лорд Р. С. А., Нагорнев В. А.** Дендритные клетки и их роль в атеросклерозе // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 2. С. 11–24. Лаборатория атеросклероза отдела морфологии ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12; Медицинский факультет Университета Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия.

Дендритные клетки были открыты и распознаны как антиген-представляющие клетки в 1973 г. За время изучения свойств дендритных клеток была накоплена объемная информация, раскрывающая роль дендритных клеток как ключевого элемента, связывающего между собой звенья врожденного и адаптивного иммунитета. В настоящее время дендритные клетки рассматриваются как профессиональные сенсоры иммунной системы, способные распознавать антиген и его количество посредством сложных клеточных механизмов, вовлекающих расшифровку и интеграцию различных сигналов, полученных в рецептор-зависимой манере. Тканевое микроокружение играет важную роль в осуществлении эффекторных функций дендритных клеток, выражающихся либо в активации, либо в подавлении иммунных реакций. Накоплен существенный объем информации показывающей, что дендритные клетки не только играют роль в поддержании гомеостаза, но также вовлечены в ряд заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак. Присутствие дендритных клеток в артериях было описано в 1995 г., и с тех пор роль дендритных клеток в атерогенезе тщательно изучалась. Настоящий обзор кратко отображает современное знание о дендритных клетках и их значимости в атеросклерозе.

*Ключевые слова:* дендритные клетки, атеросклероз, иммунные реакции.

**Bobryshev Y. V., Lord R. S. A., Nagornev V. A.** Dendritic cells and their role in atherosclerosis // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 2. P. 11–24. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

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 sensors of the immune system, capable of recognizing both antigen amounts and antigen persistence via complex mechanisms that involve decoding and integration 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 has been evaluated. This review briefly describes current knowledge on dendritic cells and their role in atherogenesis.

*Key words:* dendritic cells, atherosclerosis, immune reactions.

Существование специализированных антиген-распознающих дендритных клеток было установлено в 1973 г. в работе Steinman and Cohn [73], и с тех пор накоплен значительный объем знаний относительно функций и разновидностей дендритных клеток, а также их возможного использования для иммунотерапии ряда заболеваний. Известно, что во всех тканях и во всех патологических ситуациях дендритные клетки представляют только минорную клеточную популяцию, не превышающую 1–2%. Известно также, что одна дендритная клетка способна активировать более тысячи лимфоцитов, что подчеркивает их необычайную способность эффективно регулировать иммунные процессы, происходящие в организме [14, 50].

За время изучения дендритных клеток, вовлеченных как в поддержание, так и в нарушение сосудистого гомеостаза, накопилась существенная информация, вскрывающая их роль в развитии атеросклероза и других сосудистых заболеваний с участием иммунных механизмов [14, 37, 47, 50]. В течение последних лет в англоязычной литературе было опубликовано несколько обзоров, посвященных участию дендритных клеток в развитии атеросклероза [17, 19, 33, 60, 67, 72, 79, 84]. Однако в отечественной литературе информация по данному вопросу практически отсутствует. Настоящий обзор призван восполнить этот пробел. В нем кратко описаны свойства и подтипы существующих в организме дендритных клеток, акцент сделан на роли дендритных клеток в развитии атеросклероза.

## ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В ИММУННОМ СТАТУСЕ ОРГАНИЗМА

Дендритные клетки являются сенсорами иммунной системы [14, 37, 47, 50]. Это профессиональные антиген-представляющие клетки, играющие центральную роль в иницировании врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток (Treg cells), необходимых для обеспечения толерантности к собственным молекулам (self-tolerance) [14, 37, 47, 50]. Как элемент врожденной иммунной системы, дендритные клетки распознают и отвечают на сигнал тревоги (“danger signal”) посредством синтеза защитных цитокинов, иницируя первичный иммунный ответ, специфичный сигналу тревоги [14, 37, 47, 50]. Дендритные клетки обладают мощной антиген-представляющей способностью стимулировать наивные и эффекторные Т-клетки [37, 47, 50]. Они способны также активировать не только типичные Т-клетки, но и натуральные Т-клетки-убийцы. При развитии адаптивного иммунного ответа Т-клетки вступают в непосредственный контакт с дендритными клетками, отвечая на пептидный антиген, представленный на поверхности I и II классов МНС-молекул, находящихся на поверхностной клеточной мембране дендритных клеток. Во взаимодействии между лимфоцитом и дендритной клеткой для активации и дифференциации Т-клеток в эффекторные Т-лимфоциты, помимо представления пептидного антигена, связанного с МНС-молекулой, необходимо присутствие так называемых костимуляторных молекул на поверхности дендритной клетки [37, 47, 50]. При отсутствии достаточной костимуляции Т-клетки, контактирующие с дендритной клеткой, теряют потенции к активации и часто подвергаются процессу клеточной смерти по типу апоптоза. Во взаимодействии между лимфоцитом и дендритной клеткой секрета или отсутствие секреции ряда цитокинов, в частности интерлейкина-12, дендритной клеткой определяет, будет ли Т-клетка дифференцироваться в эффекторную Т-клетку типа 1 или типа 2 [15, 37, 47, 50]. Поскольку дендритные клетки вовлечены в инициацию или, по крайней мере, модуляцию иммунных процессов при различных заболеваниях, включая рак, вирусные, бактериальные и аутоиммунные заболевания, все возрастает интерес к изучению их роли в патогенезе многих заболеваний. Способность дендритных клеток управлять иммунными процессами, а также успехи в разработке систем для культивации дендритных клеток с заданными параметрами дали возможность использовать их в иммунотерапевтических интервенциях против рака, аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии [14, 47, 61, 75].

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ПУТИ МИГРАЦИИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ НОМЕНКЛАТУРА ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Дендритные клетки происходят из CD34<sup>+</sup>-клеток костного мозга и в своем развитии проходят несколько стадий [37, 47, 50]. Выделяют три основных стадии развития дендритных клеток: клетка-предшественница (первая стадия), незрелая дендритная клетка (вторая стадия) и зрелая дендритная клетка (третья стадия). Важно отметить, что при созревании, последовательно проходя все стадии развития, дендритные клетки претерпевают значительные структурные и функциональные перестройки, которые могут быть описаны как «метаморфоз» дендритных клеток, поскольку с морфологической точки зрения незрелые дендритные клетки представлены более структурно-дифференцированными клетками, чем зрелые дендритные клетки. Дендритные клетки по своей природе – «странники», поскольку в течение созревания они мигрируют из одного анатомического местоположения в другое. В разных стадиях развития и соответственно в разных местоположениях дендритные клетки выполняют разные функции, позволяющие в конечном итоге активировать лимфоциты и регулировать иммунные реакции, происходящие в организме [14, 37, 50].

На первой стадии развития CD34<sup>+</sup>-клетка-предшественница покидает костный мозг и проникает в кровяное русло. Время циркуляции дендритных клеток в кровяном русле значительно варьирует в зависимости от того, в какую ткань и в какой орган она внедряется. Циркулирующие CD34<sup>+</sup>-дендритные клетки-предшественницы часто называются кровяными дендритными клетками. Морфологически кровяные дендритные клетки представлены низкодифференцированными клетками, структурно сходными с незрелыми лимфоцитами. Циркулирующие CD34<sup>+</sup>-клетки не экспрессируют специфические антигены агранулярных и гранулярных лейкоцитов, и их функциональная значимость сводится к десминимации в различные анатомические области. Внедрение CD34<sup>+</sup>-дендритной клетки-предшественницы в ткани различных органов является завершающим моментом первой стадии ее развития [14, 37, 47].

Как только CD34<sup>+</sup>-дендритная клетка-предшественница проникает в периферическую ткань, она вступает во вторую стадию развития, определяемую как «незрелая дендритная клетка» [14, 37, 47, 50]. Незрелые дендритные клетки широко распространены в организме, однако в любом местоположении они обычно составляют не более 1–2% общей клеточной популяции. В основном эти клетки концентрируются в местах, наиболее подверженных возможному проникновению (или появлению) «враждебных» антигенов, таких, как эпителий кожи и слизистые

оболочки дыхательной и пищеварительной систем. Незрелые дендритные клетки предназначены для того, чтобы постоянно патрулировать и тестировать тканевое микроокружение на присутствие враждебного антигена/патогена [14, 37, 47, 50]. С гистологической точки зрения незрелые дендритные клетки высокодифференцированы, и, в зависимости от их органного и тканевого местонахождения, они трансформируются в различные морфологические подтипы [50]. Наиболее изучены клетки Лангерганса кожи, изначально описанные Лангергансом в 1868 г. как отростчато-звездчатые клетки эпителия кожи [54]. Долгое время функция клеток Лангерганса была неясна, и только после открытия существования специализированных клеток антигенной презентации в организме выяснилось, что клетки Лангерганса образуются из CD34<sup>+</sup>-дендритной клетки-предшественницы костномозгового происхождения и представляют собой незрелые дендритные клетки [50, 54]. В дополнение к обычным и хорошо развитым органеллам, типичным для большинства клеток, цитоплазма клеток Лангерганса содержит специфические структуры, включая атипичные гранулы и гранулы Бирбека (Birbeck granules), а также уникальную трубчато-везикулярную систему [54, 86, 87]. 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, отделяющего наружную мембрану гранулы от ее центральной зоны, и содержат специфическую молекулу – лангерин, часто обозначаемую как Лаг-антиген [50, 54]. 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 [50, 54]. 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 дендритных клеток, характеризующиеся наличием трубчато-везикулярной системы, располагаются в различных анатомических областях, однако гранулы Бирбека в них редуцированы или совсем отсутствуют [50]. Поскольку есть явные различия в морфологии незрелых дендритных клеток, локализованных в разных органах и тканях, они обычно описываются как легочные дендритные клетки в легких, как печеночные дендритные клетки

и т. д. [50]. Хотя общеприемлемая классификация незрелых дендритных клеток еще не разработана, для обозначения незрелых дендритных клеток, которые не содержат гранул Бирбека и которые располагаются во внутренних органах или в соединительной ткани, наиболее распространенным является термин «интерстициальная дендритная клетка» [50].

Присутствие различных типов дендритных клеток отражает сложность механизмов регуляции и модуляции иммунных процессов [40]. В настоящее время считается, что существует несколько возможных путей развития незрелой дендритной клетки из CD34<sup>+</sup>-клетки-предшественницы [40, 50]. Первый вариант 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 фактора некроза опухолей (TNF), регулирует развитие типичных клеток Лангерганса из CD34<sup>+</sup>-клеток. Второй вариант связан с развитием интерстициальных дендритных клеток из моноцитов крови, которые, в свою очередь, происходят из CD34<sup>+</sup>-клеток в присутствии GM-CSF и TNF. Проходя этот путь, клетки-предшественницы экспрессируют CD14 на ранних этапах развития, и, что особенно важно, эти клетки-предшественницы могут дифференцироваться либо в интерстициальные дендритные клетки, либо в типичные макрофаги, в зависимости от влияний тканевого микроокружения, где они развиваются. Третий вариант развития представлен резидентными дендритными клетками в зонах лимфоидных органов, содержащих Т-клетки. Незрелые дендритные клетки, которые развиваются из CD34<sup>+</sup>-клеток непосредственно в лимфоидных органах, обозначаются как лимфоидные дендритные клетки, в то время как клетки Лангерганса и интерстициальные дендритные клетки обозначаются как клетки, происходящие из костного мозга [40, 50]. Функциональная значимость миелоидных дендритных клеток *in vivo* связана с активацией Т-клеток, в то время как лимфоидные дендритные клетки обеспечивают толерантность организма [50]. Развитие различных типов дендритных клеток регулируется присутствием в микроокружении комбинаций цитокинов, включая TNF, TRANCE/RANK, IL-4, GM-CSF, NGF- $\beta$  и лиганд *fit-3* [32, 40, 50].

Миелоидные незрелые дендритные клетки в периферических нелимфоидных тканях, включая клетки Лангерганса и интерстициальные дендритные клетки, постоянно и эффективно обрабатывают антигены, захваченные из клеточного микроокружения посредством фагоцитоза, макро- и микропиноцитоза, рецептор-опосредованного эндоцитоза, а/или также за счет уникальных механизмов обмена участков наружной клеточной мембраны при непосредственном контакте с апоптозными, вирус-

но-зараженными клетками или с лимфоцитами [32, 40, 50]. Захваченные антигены фрагментируются в «короткие» пептиды, которые накапливаются в специализированных везикулах и атипичных гранулах в цитоплазме дендритных клеток. Поскольку на этой стадии дендритные клетки еще не способны проактивировать Т-клетки, они обычно обозначаются как активированные незрелые дендритные клетки, хотя если подобная активация достигнута в результате их инкубации с антигеном в эксперименте *in vitro*, активированные незрелые клетки часто называются «пульсированными» дендритными клетками [50]. В организме активированные незрелые дендритные клетки обычно покидают периферическую нелимфоидную ткань, устремляясь через лимфатические сосуды в такие лимфоидные органы, как селезенка и лимфатические узлы. Покидая периферическую нелимфоидную ткань, незрелые дендритные клетки претерпевают значительные структурные перестройки, теряя ряд структур, таких, например, как гранулы Бирбека, и трубчато-везикулярную систему. При этом их клеточная поверхность тоже изменяется, в частности длинные и тонкие отростки трансформируются в ластообразные выросты, обозначаемые как виллы (*villi*). Эти клетки гистологически обозначаются как вуалевые клетки (*veiled dendritic cells*) [14, 50]. Вуалевые клетки характеризуются потерей способности к энзоцитозу и пиноцитозу и структурно выглядят как низкодифференцированные клетки лимфы, отличаясь от лимфоцитов в основном только рельефной клеточной поверхностью. Вуалевые дендритные клетки с афферентной лимфой поступают в лимфоидные органы, вновь видоизменяясь, вступают в завершающую стадию развития, обеспечивая организм зрелыми дендритными клетками [14, 50].

Созревание дендритных клеток сопровождается экспрессией костимуляторных молекул, включая CD40, CD80/B7.1, CD86/B7.2, а также увеличением экспрессии МНС-молекул классов I и II [14, 32, 40, 50]. Одновременно с этими процессами пептидные антигены освобождаются из специализированных везикул и атипичных гранул и монтируются в зависимости от природы антигена на МНС-молекулы классов I или II [14, 32, 40, 50]. Антигенный пептид, связанный с МНС-молекулой, встраивается в наружную клеточную мембрану дендритной клетки синхронно со встраиванием в том же участке мембраны набора костимуляторных молекул. Созревание дендритных клеток сопровождается формированием длинных клеточных отростков (*dendrites*), которые заменяют поверхностные виллы, свойственные вуалевым дендритным клеткам лимфы. Формирование многоотростчатости происходит одновременно с повышением экспрессии молекул клеточной адгезии, таких, как CD11a, CD50, CD54 и CD58, что обес-

печивает образование контакта между отростками дендритных клеток и Т-клетками [14, 32, 40, 50]. Одновременная экспрессия молекул клеточной адгезии и костимуляторных молекул на поверхности дендритных клеток, характеризующихся наличием на клеточной мембране пептидного антигена, связанного с МНС-молекулами, обеспечивает их контакт с Т-клетками, ведущий к активации последних [14, 32, 40, 50]. В созревающих и зрелых дендритных клетках вторично развивается трубчато-везикулярная система, и ее присутствие служит надежным ультраструктурным критерием для идентификации зрелых дендритных клеток. Созревающие и зрелые дендритные клетки, располагающиеся в зонах лимфоидных органов, содержащих Т-клетки, обозначаются как интердигитирующие клетки (*interdigitating cells*), отражающие проникновение и интердигитацию отростков дендритных клеток между Т-клетками. Основной функцией дендритных клеток является презентация антигенов Т-клеткам [14, 32, 40, 50]. В зависимости от типа антигена (патогена) дендритные клетки способны направлять дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Т-хелперов 1 типа, Т-хелперов 2 типа или же регуляторных Т-клеток [50, 74]. Важно отметить, что контакт Т-клеток со зрелой дендритной клеткой, 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 дендритных клеток в регуляции иммунных ответов при ряде заболеваний или даже быть причиной, инициирующей развитие ряда заболеваний [14, 50].

В лимфоидных органах зрелые дендритные клетки вовлечены в активацию Т-клеток, в инициацию и регуляцию созревания В-клеток и формирование плазматических клеток, продуцирующих антитела [14, 50]. Помимо дендритных клеток, происходящих из CD34<sup>+</sup>-клетки, существует также особый тип дендритных клеток, находящихся в герминальных фолликулах лимфоидных органов и обозначаемых как фолликулярные дендритные клетки, формирующиеся, по-видимому, из стволовых клеток мезенхимы. Наличие фолликулярных дендритных клеток, отвечающих за персистенцию антигена в лимфоидных органах, необходимую для поддержания продукции антител плазматическими клетками [50], усложняет и без того сложную организацию семейства дендритных клеток.

Выраженная экспрессия МНС-молекул классов I и II, а также CD1-молекул (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d), представляющих особый тип молекул антигенной презентации, служит маркером идентификации дендритных клеток. В отличие от незрелых дендритных клеток, зрелые клетки экспрессируют

молекулу CD83, являющуюся их специфичным маркером [50]. Дендритные клетки экспрессируют также набор молекул, включая протеины S100A1 and S100B (S100), фасцин и CD11c, используемых для выявления дендритных клеток посредством проточной цитофлуориметрии и иммуногистохимии. На поверхности дендритных клеток представлен широкий набор рецепторов, способных распознавать и связывать разнообразные антигены, как экзогенные, так и эндогенные. Особый интерес в этом плане представляют Толл-подобные рецепторы и лектины С-типа, в частности DC-SIGN [77, 82]. Толл-подобные рецепторы являются рецепторами к различным компонентам патогенов, включая бактерии, грибы и вирусы [13, 42]. Эти рецепторы распознают набор-паттерн молекул, ассоциированных с патогенами (PAMPs), включая липополисахариды, флагеллины, нуклеиновые кислоты (ДНК и одно- и двуцепочечные РНК). Толл-подобные рецепторы распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, а также играют ключевую роль во врожденном иммунитете [43, 59].

При изучении ряда заболеваний человека было установлено, что активированные дендритные клетки

могут не покидать периферические нелимфоидные ткани, формируя кластеры с лимфоцитами непосредственно *in situ* [14, 50], тем самым демонстрируя, что классическая схема миграции активированных дендритных клеток в лимфоидные органы, описанная выше, может быть существенно изменена при патологических состояниях.

## ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ В АРТЕРИЯХ И ИХ ВОВЛЕЧЕННОСТЬ В АТЕРОГЕНЕЗ

Присутствие клеток с ультраструктурными характеристиками, типичными для дендритных клеток, было обнаружено в атеросклеротических поражениях артерий, включая аорту, сонные артерии и артерии сердца [17, 21]. Присутствие дендритных клеток в нормальных и атеросклеротических артериях было подтверждено иммуногистохимическими методами [17–24]. Дендритные клетки в сосудах характеризуются присутствием трубчато-везикулярной системы и гранул Бирбека [21, 26]. Типичные примеры дендритных клеток, демонстрирующие различные степени их функциональной активации в сосудах, представлены на рис. 1–4. Использование иммуно-

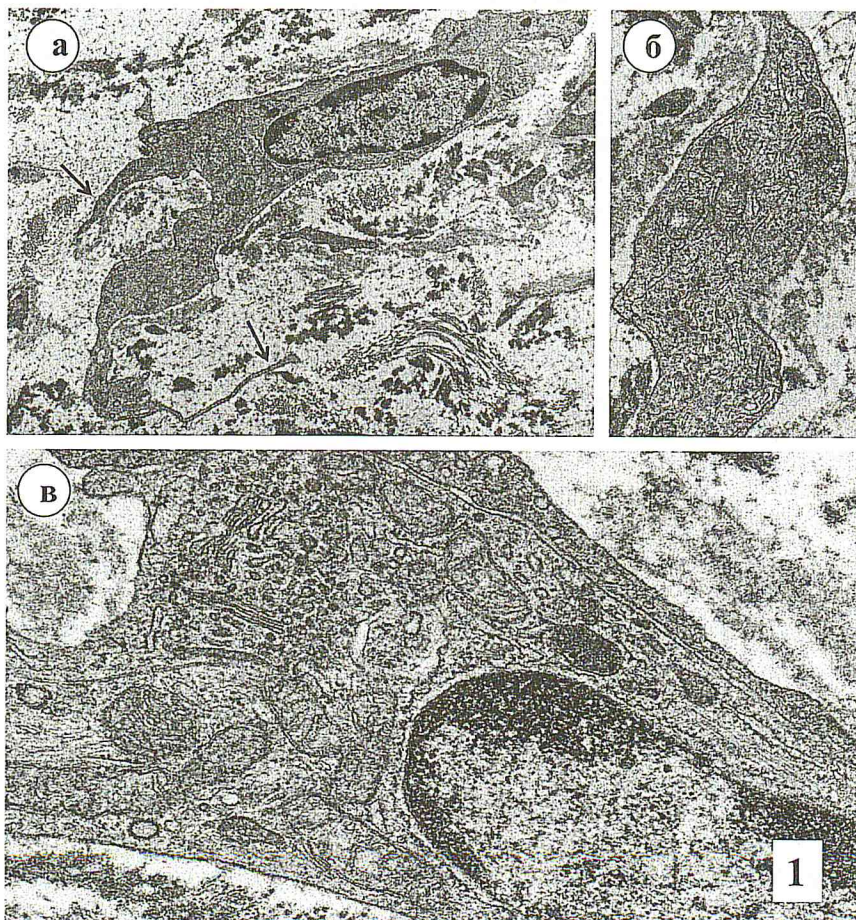


Рис. 1. Типичный пример дендритной клетки в интиме сонной артерии (а). Стрелками отмечены клеточные отростки. Детали этой клетки: присутствие трубочек и везикул в цитоплазме (б) и (в)

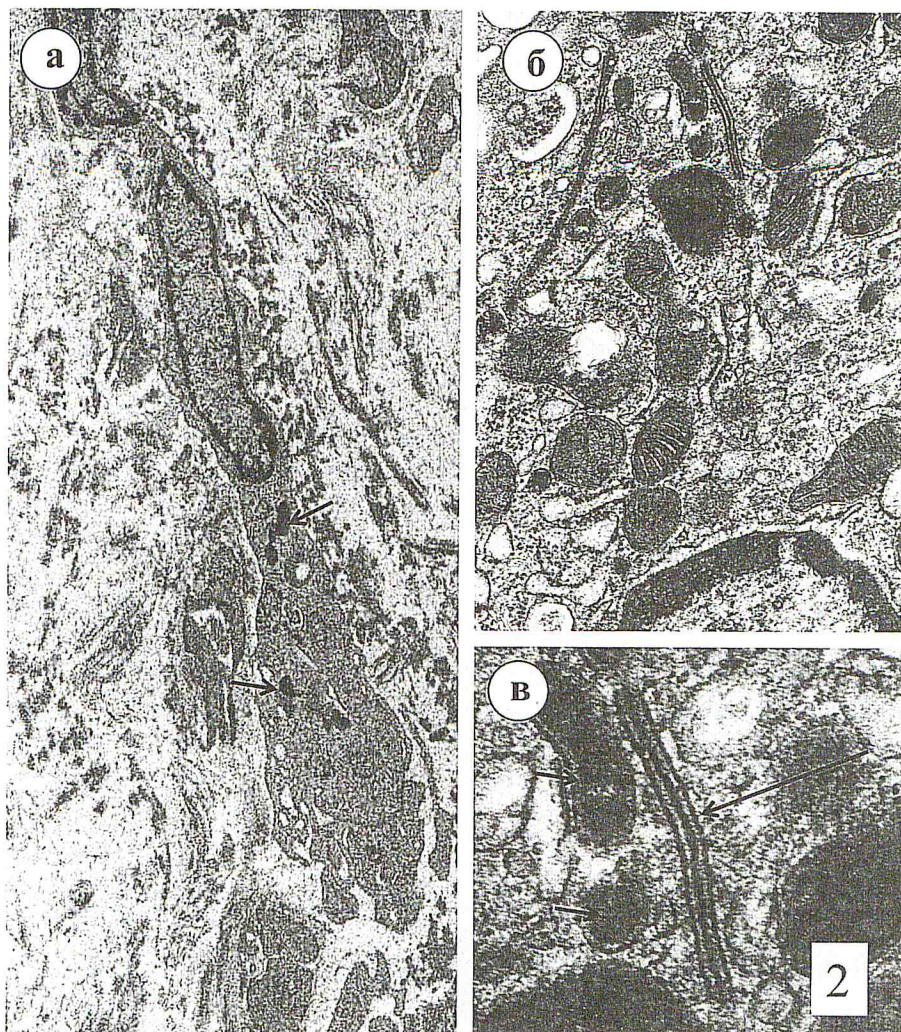


Рис. 2. Дендритные клетки в артериальной интима, цитоплазма которых содержит специфические гранулы (показаны короткими стрелками в рисунках (а) и (в)) и гранулы Бирбека (рисунки (б) и (в)). Типичная гранула Бирбека отмечена длинной стрелкой (в)

гистохимических окрасок срезов атеросклеротических поражений артерий показало, что специфические маркеры дендритных клеток, включая CD1a и фацин, экспрессируются в артериях [18, 21–24]. Было также показано, что S100-протеин, продуцируемый дендритными клетками и нейрональными клетками, также интенсивно экспрессируется в атеросклеротических поражениях артерий [20]. Интима артерий лишена иннервации, и поэтому S100 (S100A1+S100B)-протеин является удобным маркером для идентификации дендритных клеток в артериях с помощью антиS100-антител в парафинзаключенных образцах срезов артерий (рис. 5а, б). Гранулы Бирбека выявляются в дендритных клетках с помощью Лаг-антител [26]. Хотя популяция дендритных клеток в артериях содержит гранулы Бирбека, есть определенные различия между гранулами Бирбека, обнаруживаемыми в артериальных дендритных клетках и в клетках Лангерганса [26]. В частности, центральный стержень в артериальных дендритных клетках нефрагментирован

(рис. 2б, в). Факт, что имеется структурная специфика резидентных дендритных клеток в артериях, дает основание говорить об определенных отличиях в функциональной активности дендритных клеток в стенке артерий при атеросклерозе.

Анализ нормальных участков артерий, не пораженных атеросклерозом, показал присутствие дендритных клеток в интима и адвентиции, хотя количество дендритных клеток в артериях не превышает 2% (как, впрочем, и В-клеток) от всей клеточной популяции в интима и адвентиции [18, 21]. Дендритные клетки в нормальных сосудах, а также на ранних стадиях атеросклероза сконцентрированы в субэндотелиальном слое и часто плотно прилегают к эндотелиальным клеткам (рис. 3 и 4). Использование плоскостных срезов «Hautchen specimens» показало присутствие сетей, формируемых посредством длинных отростков дендритными клетками, в субэндотелиальном слое артерий [49, 56, 81]. G. Wick и др. [84] показали, что такие сети, сформирован-

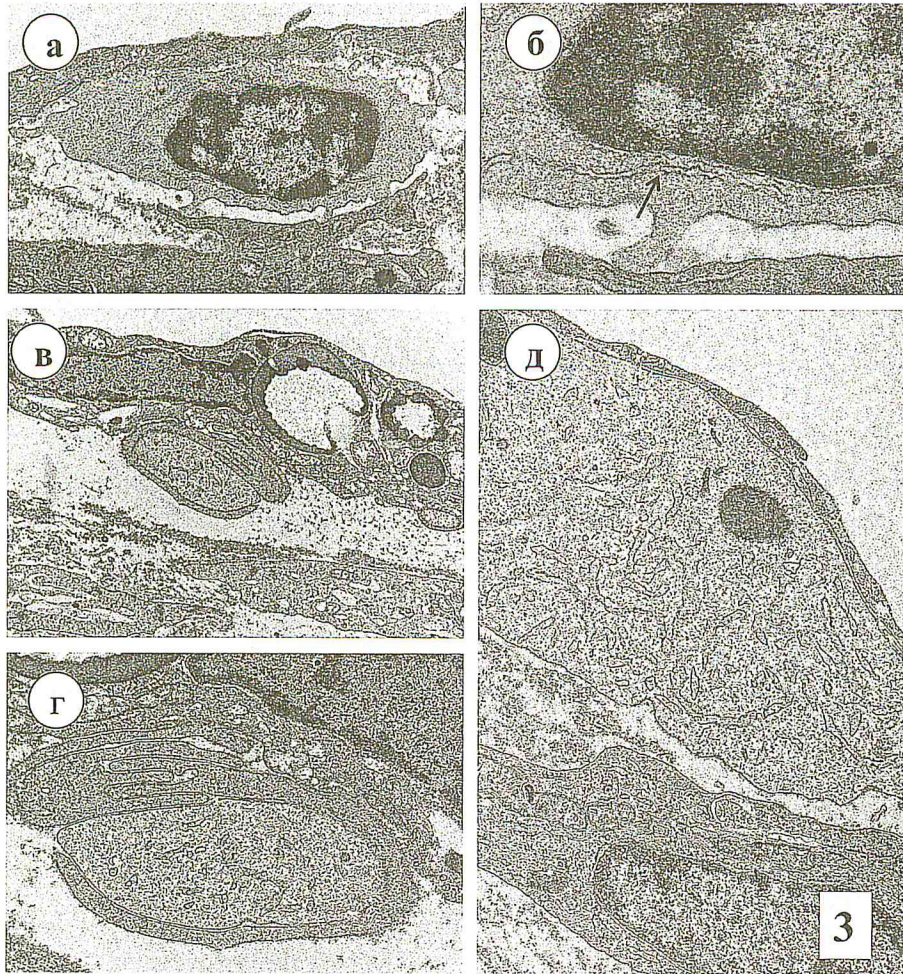


Рис. 3. Незрелые и зрелые дендритные клетки, находящиеся в тесном контакте с эндотелиальными клетками, выстилающими артериальную интиму (а–д).

Рисунок (а) и фрагмент этого рисунка (б) показывают незрелую дендритную клетку, в цитоплазме которой можно видеть единичный профиль цистерны трубчато-везикулярного комплекса (показан стрелкой); в–д – контакты эндотелиальных клеток со зрелыми дендритными клетками, в цитоплазме которых цистерны трубчато-везикулярной системы значительно гипертрофированы

ные дендритными клетками, обнаруживаются при анализе артерий детей в возрасте от 8 нед до 10 лет, и выдвинули гипотезу, что посредством таких сетей дендритные клетки в сосудах связаны с единичными лимфоцитами и макрофагами в субэндотелии нормальных артерий, формируя так называемую сосудисто-приуроченную лимфоидную ткань. Согласно этой гипотезе, параартериальные лимфатические узлы постоянно «сканируют» микроокружение на присутствие антигенной опасности, и дендритные клетки являются ключевым звеном этого процесса [84]. Сравнительный анализ участков нормальной аорты, резистентных к развитию атеросклероза, с участками, предрасположенными к развитию атеросклероза, показал, что трубчато-везикулярная система значительно гипертрофирована в дендритных клетках, находящихся в участках, предрасположенных к развитию атеросклероза, и пространственная плотность сетей, формируемых дендритными клетками, в этой зоне увеличена [49].

Количество дендритных клеток значительно возрастает в атеросклеротических поражениях, и, что особенно важно, дендритные клетки способны покидать их субэндотелиальную локализацию, распределяясь во всех зонах поражений [22]. В соответствии с модификацией иммунной теории развития атеросклероза [1–3], G. Wick и др. [84, 85] считают, что дестабилизация параартериальной лимфоидной ткани аутоантигенами, локализованными в интиме в самых ранних стадиях развития атеросклероза, ответственна за структурные изменения сосудистой стенки и инициацию иммунных реакций. В начальных атеросклеротических поражениях артерий наблюдается формирование локальных клеточных кластеров дендритных клеток [49], подобно процессам, наблюдаемым при других аутоиммунных заболеваниях, в частности артритях [50].

Как известно, развитие атеросклеротических поражений артерий связано с интенсивным проникновением лимфоцитов и моноцитов из кровяного русла

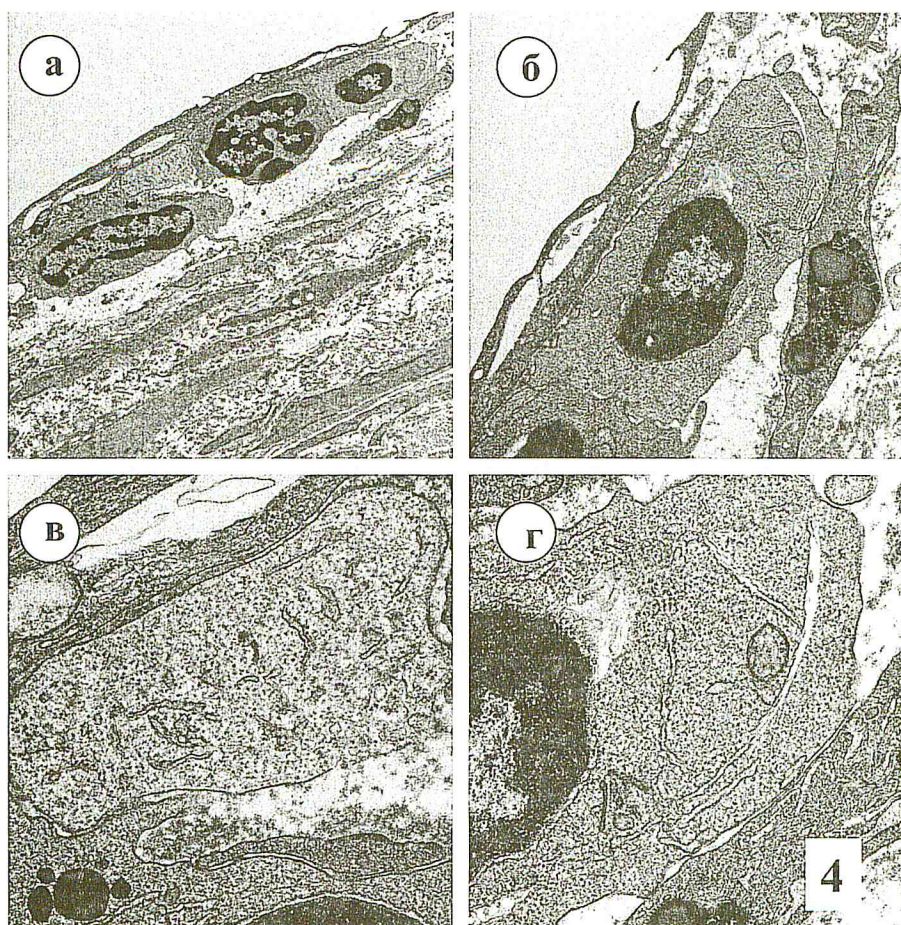


Рис. 4. Контакты между дендритными клетками и их отростками с лимфоцитами и моноцито/макрофагами в субэндотелиальном слое сонной артерии (а); б–г – детали рисунка (а)

через люминальный эндотелиальный барьер [83]. В зависимости от локального баланса цитокинов в субэндотелии, проникшие моноциты дифференцируются либо в макрофаги, либо в дендритные клетки [65]. Последние пополняют популяцию резидентных дендритных клеток, однако функциональный вклад в атеросклероз различных субпопуляций дендритных клеток еще не выяснен. Незрелые и зрелые дендритные клетки часто обнаруживаются в субэндотелиальном слое, иногда в непосредственном контакте с эндотелиальными клетками (рис. 3, 4). По мере прогрессирования атеросклероза и объемного роста атеросклеротических бляшек, структура последних усложняется в результате врастания в атеросклеротическую интиму капилляров (неоваскуляризация), происходящих из капилляров *vasa vasorum*, проникающих из адвентиции через истонченную медию [22]. Посредством неоваскуляризации дополнительные порции моноцитов и дендритных клеток крови проникают в бляшки, интенсифицируя иммунные реакции. Адгезия и проникающие через эндотелиальный монослой моноциты и дендритные клетки вовлекают в процесс развития иммунного воспаления сложный каскад хемокинов и молекул клеточной адгезии [65, 83].

Накопившаяся информация позволяет считать, что дендритные клетки в атеросклеротических поражениях артерий захватывают антигены, которые расшифровываются во время созревания и миграции этих клеток из артерий в лимфатические узлы, подобно тому, как это происходит с клетками Лангерганса [17, 65, 83]. Установлено, что количество дендритных клеток в лимфатических узлах, прилежащих к участкам аорты, пораженным атеросклерозом, существенно превышает количество дендритных клеток в макроскопически неизмененных зонах артерий [22]. Дендритные клетки были обнаружены в среднем слое артерий между гладкомышечными клетками, а также в капиллярах при неоваскуляризации [22]. Однако не все дендритные клетки покидают атеросклеротические бляшки, чтобы активировать Т-клетки в лимфоидных органах. Одновременное окрашивание дендритных клеток и Т-клеток в атеросклеротических бляшках показало, что эти два типа клеток могут формировать клеточные кластеры, в которых дендритные клетки экспрессируют маркеры, позволяющие считать, что кластероформирующие дендритные зрелые клетки способны активировать лимфоциты (рис. 5в, г). В частности,



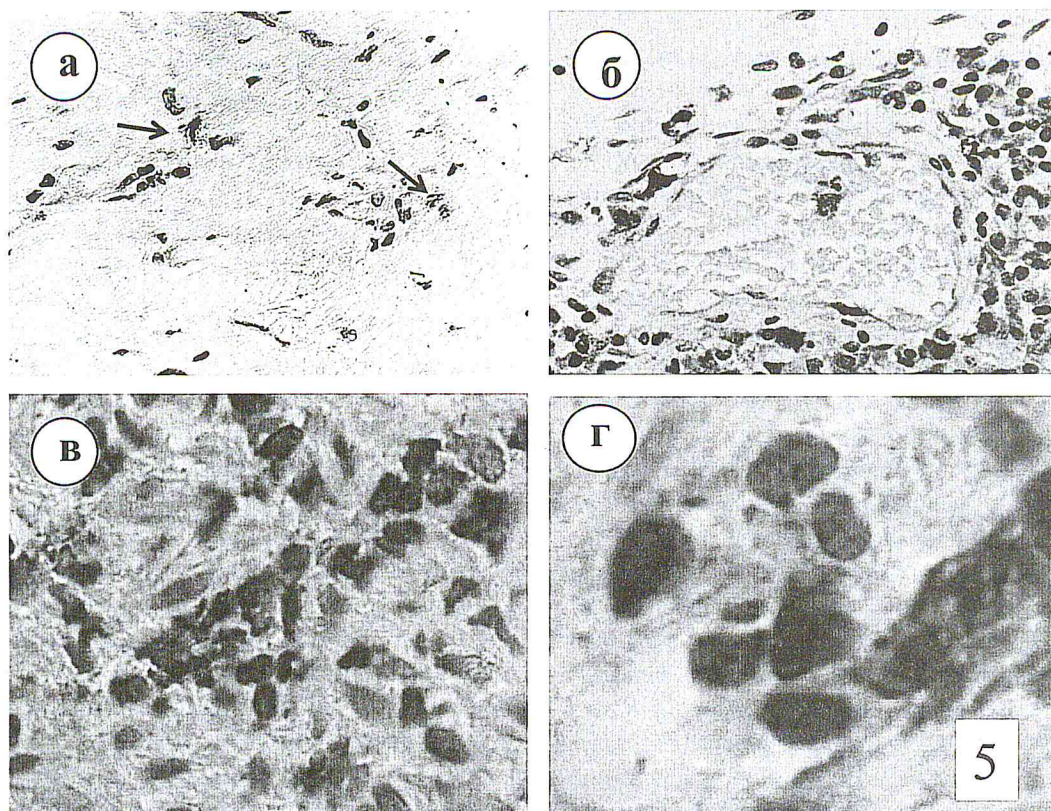


Рис. 5. Иммуногистохимическая идентификация дендритных клеток (а-г) и их непосредственных контактов с лимфоцитами (в, г).

Дендритные клетки, выявленные с помощью анти-S100 (S100A1+S100B)-антитела, располагаются в глубоком слое интимы (а) (показаны стрелками) вокруг и в просвете капилляра, сформированного в интиме в результате процесса неоваскуляризации (б). Результат двойного иммуногистохимического окрашивания – формирование клеточных кластеров, состоящих из дендритных клеток (CD83+) и Т-клеток (CD3+) (в) и (г). Дендритные клетки были выявлены посредством пероксидазной реакции с последующей обработкой 3-3' диаминобензидином (коричневая окраска), Т-клетки были выявлены с использованием fast red субстрата (розовое окрашивание клеток)

показана экспрессия «молекулы зрелости» (CD83) (рис. 5в, г), костимуляторных молекул CD80, CD86 и CD40, а также антиген-представляющей молекулы HLA-DR [22]. В кластерах, сформированных дендритными клетками и лимфоцитами, дендритные клетки экспрессируют не только повышенный уровень класса II молекул гистосовместимости МНС, но и группу молекул CD1 (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d), которые были относительно недавно определены как особый тип антиген-представляющих молекул [23, 24]. Большой интерес вызывает анализ экспрессии молекулы CD1d, которая способна представлять антигены липидной природы, присутствующие в атеросклеротических поражениях артерий. В опытах *in vivo* было показано, что проникновение в стенку артерий моноцитов крови, которые дифференцируются в дендритные клетки, значительно превышало число этих клеток, покидающих артерии [48], тем самым подтверждался феномен непосредственной активации лимфоцитов дендритными клетками при атерогенезе *in situ*.

Эффекты влияния микроокружения на активацию дендритных клеток мало изучены, но в то

же время было показано, что дендритные клетки в атеросклеротических бляшках находятся в состоянии активации («стресса»), подобно другим типам клеток интимы. В частности, дендритные клетки интенсивно экспрессируют шапероны HSP70 [24] и, особенно, HSP60. Значимость экспрессии шаперонов при различных патологических состояниях, включая атеросклероз, описана в ряде недавно опубликованных обзоров [8, 55, 76]. Следует отметить, что дендритные клетки, возможно, являются первыми клетками, экспрессирующими шапероны на самых ранних стадиях формирования липидных пятен, трансформирующихся в атеросклеротические бляшки [24]. Экспрессия шаперонов, включая HSP60, может быть важным фактором при запуске специфических гуморальных и клеточных реакций в атерогенезе. В атеросклеротических бляшках, и особенно на стадии их формирования, наблюдается интенсивная экспрессия HSP60 дендритными клетками непосредственно в субэндотелиальном слое [24], где при электронно-микроскопическом анализе наблюдаются контакты между дендритными клетками и лимфоцитами (рис. 4).

Известно, что иммунные реакции в атеросклерозе проявляются как локально в сосудистой стенке, так и на системном уровне [1–4, 6, 7, 38, 39, 64, 69]. В опытах *in vivo* V. Angeli и др. [12] показали, что дислипидемия, связанная с атеросклерозом, изменяет функцию дендритных клеток на системном уровне, в частности их способность к антигенной презентации. Функция дендритных клеток может быть изменена посредством ряда факторов, включая цитокины и хемокины, никотин и перекисно-модифицированные липопротеины [9, 51, 68, 89]. Никотин способен повреждать способность дендритных клеток инициировать пролиферации Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов [9]. В экспериментах *in vitro* показано, что модифицированные липопротеины низкой плотности инициируют формирование клеточных кластеров, состоящих из дендритных клеток, подобных кластерам дендритных клеток, обнаруженных в атеросклеротических бляшках [10, 63, 93]. Перекисно-модифицированные липопротеины низкой плотности усиливают продукцию С1q дендритными клетками, связанную со способностью захватывать иммунные комплексы [29, 30]. Не исключено, что инфицирование стенки артерий, часто обнаруживаемое при атерогенезе, происходит при участии дендритных клеток [45]. Последнее предположение находит подтверждение в наблюдениях присутствия *Chlamydia pneumoniae* в дендритных клетках в атеросклеротических бляшках [27].

### ВОВЛЕЧЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ДЕСТАБИЛИЗАЦИЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Разрыв покрышки бляшки определяется рядом физических и химических (ферментных) факторов и наиболее часто происходит в местах истончения фиброзной покрышки бляшки [46, 58] вследствие продукции активированными макрофагами (возможно, и дендритными клетками макрофагального происхождения) специфических ферментов, и в первую очередь металлопротеиназ, лизирующих соединительную ткань. «Плечевые зоны» бляшек представляют собой участки, наиболее предрасположенные к разрывам ее поверхности с формированием внутрибляшечного тромбоза. Показано, что атеросклеротическая бляшка становится предрасположенной к разрыву, когда фиброзная покрышка истончается до 100 мкм и (или) когда зона некроза (ядро) превышает 50% объема бляшки [46, 58]. Разрыв бляшки не является чисто механическим процессом и связан с каскадом реакций, протекающих в строме бляшки [46, 58, 71, 80]. Наибольшая деструкция бляшек происходит в зонах, богатых макрофагами. Макрофаги способны разрушать экстрацеллюлярный матрикс за

счет фагоцитоза и секреции таких протеолитических ферментов, как активаторы плазминогена, металлопротеиназы (коллагеназы, желатиназы, стромелизины), действие которых ослабляет (лизует) фиброзную покрышку бляшки и способствует ее разрыву [46, 58, 71, 80].

В атеросклеротических бляшках с истонченной фиброзной покрышкой также значительно возрастает число дендритных клеток, особенно в зонах неоваскуляризации [22]. А. Yilmaz и др. [88, 92] показали, что в бляшках, морфология которых предполагает, что эти бляшки предрасположены к поверхностному разрыву, 70% дендритных клеток, находящихся в плечевых зонах, экспрессируют маркеры активации и зрелости, включая CD83, CD80 и CD86, и формируют множественные кластеры с Т-клетками. Эти находки были подтверждены последующими исследованиями дендритных клеток в бляшках и в кровяном русле [34, 35, 78, 91], позволившими считать, что степень активации дендритных клеток может рассматриваться как маркер прогрессирования атерогенеза. Было также показано, что в бляшках, предрасположенных к поверхностному разрыву, дендритные клетки формируют контакты не только с «обычными» Т-клетками, но и с НКТ-клетками, несущими на клеточной поверхности рецептор для CD1d-антигена, и способны распознавать такие антигены, как глюкозилцерамид и галактозил церамид [25].

Фармакологические препараты могут снижать число дендритных клеток в нестабильных атеросклеротических бляшках (бляшки, способные к последующему разрыву, – деструкции). В частности, статины, которые, как известно, способны стабилизировать бляшки, значительно снижают число дендритных клеток в них и вокруг некротического ядра [90], что, по-видимому, связано, как недавно установлено, с их противовоспалительными эффектами и способностью переводить иммунный ответ из ТН1- в ТН2- и ТН3-ответ [3]. В экспериментах *in vitro* показано, что статины также снижают способности дендритных клеток к антигенной презентации [90]. S. Ranjit и др. [66] показали, что дендритные клетки, полученные из крови пациентов с нестабильной стенокардией, функционально изменены, и в них значительно повышен уровень молекулы CD86 [66, 67].

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАЗРАБОТКАХ, НАПРАВЛЕННЫХ НА БОРЬБУ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В настоящее время в поиске вакцин, которые могут быть использованы в борьбе с атеросклерозом, разрабатываются различные подходы [5, 31, 62].

Несмотря на сложность и неоднозначность находок, вскрывающих природу и функции дендритных клеток, отмечается постоянно растущий интерес к возможности использования их для иммунотерапии заболеваний, в которых вовлечены иммунные реакции [16, 36, 51]. Дендритные клетки, возможно, могут быть использованы для подавления иммунных реакций, способствующих развитию и прогрессированию атеросклероза, подобно использованию дендритных клеток в иммунотерапии рака. В течение последних лет достигнуты существенные успехи в «конструировании» дендритных клеток с заданными качествами, используя генетические подходы и иммунологические методики [16, 36, 50, 53, 61, 75].

Один из иммунологических подходов включает методику, в которой дендритные клетки, изолированные из периферической крови пациента, подвергаются активации *ex vivo* посредством их культивации с соответствующим антигеном и затем возвращаются в кровеносное русло того же пациента [50]. В ряде раковых заболеваний выявлены специфические антигены, против которых необходимо усиление иммунного ответа. При атеросклерозе, однако, не существует единственного специфического антигена, и поэтому инкубация дендритных клеток с гомогенатом атеросклеротических бляшек позволит дендритным клеткам 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 с раком описанная выше обработка дендритных клеток с антигеном позволяет стимулировать иммунный ответ. При атеросклерозе иммунные реакции, наоборот, должны быть не стимулированы, а заглушены. Последнее может быть достигнуто при использовании особенностей активации Т-клеток дендритными клетками, требующих одновременного присутствия на поверхности дендритных клеток не только антигенного элемента в комплексе с антиген-представляющей молекулой, но и костимуляторных молекул, таких, как CD80 и CD86. Известно, что костимуляторные молекулы активируются на поверхности дендритных клеток как следствие захвата и обработки антигена. Однако, если костимуляторные молекулы блокированы на поверхности дендритных клеток, например, посредством инкубации дендритных клеток с антителами, выработанными против CD80- и CD86-антигенов, контакт таких активированных дендритных клеток с Т-клетками ведет не к активации Т-клеток, а, наоборот, к подавлению активности Т-клеток или даже к их апоптозу [50]. Используя эти свойства, дендритные клетки, 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

Дендритные клетки являются профессиональными сенсорами иммунной системы, способными распознавать антиген посредством сложных клеточных механизмов, вовлекающих расшифровку и интеграцию различных сигналов, полученных в рецептор-зависимой манере. Накоплен существенный объем информации, демонстрирующей, что дендритные клетки не только играют роль в поддержании гомеостаза, но и вовлечены в ряд заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак. Обнаружение присутствия дендритных клеток в артериях требует критического изучения их роли в развитии атеросклероза и оценки возможностей использования дендритных клеток для иммунотерапии атеросклероза.

## Литература

1. Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // Вестн. АМН СССР. 1990. № 11. С. 30–36.
2. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза // Кардиология. 1993. № 3. С. 5–10.
3. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. СПб., 2006.
4. Нагорнев В.А. Современные взгляды на патогенез атеросклероза // Мед. акад. журн. 2007. Т. 7. № 1. С. 12–22.
5. Нагорнев В.А. Теоретические основы создания вакцины для лечения атеросклероза // Мед. акад. журн. 2007. Т. 7. № 2. С. 78–94.
6. Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // Арх. пат. 2005. № 5. С. 6–15.
7. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Восканьянц А.Н. Аутоантигены при атеросклерозе, играющие патогенетическую роль // Арх. пат. 2007. № 4. С. 11–15.
8. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В. Шапероны и их роль в атерогенезе // Вестн. РАМН. 2008. № 1. С. 41–45.
9. Aicher A., Heeschen C., Mohaupt M. et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 604–611.
10. Alderman C.J., Bunyard P.R., Chain B.M. et al. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 55. P. 806–819.

11. Alvarez D., Vollmann E.H., von Andrian U.H. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration // *Immunity*. 2008. Vol. 29. P. 325–342.
12. Angeli V., Llodra J., Rong J.X. et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization // *Immunity*. 2004. Vol. 21. P. 561–574.
13. Atkinson T.J. Toll-like receptors, transduction-effector pathways, and disease diversity: evidence of an immunobiological paradigm explaining all human illness? // *Int. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 27. P. 255–281.
14. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and control of immunity // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 245–252.
15. Belkaid Y., Oldenhove G. Tuning microenvironments: induction of regulatory T cells by dendritic cells // *Immunity*. 2008. Vol. 29. P. 362–371.
16. Benko S., Magyarics Z., Szabo A. et al. Dendritic cell subtypes as primary targets of vaccines: the emerging role and cross-talk of pattern recognition receptors // *Biol. Chem.* 2008. Vol. 389. P. 469–485.
17. Bobryshev Y.V. Dendritic cells and their involvement in atherosclerosis // *Cur. Opin. Lipidol.* 2000. Vol. 11. P. 511–517.
18. Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerosis // *Dendritic cells: Biology and Clinical Applications / M.T. Lotze, A.W. Thomson (eds.). 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001. P. 547–557.*
19. Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance // *Eur. Heart. J.* 2005. Vol. 26. P. 1700–1704.
20. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions // *Cardiovasc. Res.* 1995. Vol. 29. P. 689–696.
21. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of vascular dendritic cells in athero-resistant and athero-prone areas of the normal aorta // *Arch. Histol. Cytol.* 1995. Vol. 58. P. 307–322.
22. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reactions // *Cardiovasc. Res.* 1998. Vol. 37. P. 799–810.
23. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. CD1 expression and the nature of CD1-expressing cells in human atherosclerotic plaques // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 156. P. 1477–1478.
24. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis // *J. Vasc. Surg.* 2002. Vol. 35. P. 368–375.
25. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Co-accumulation of dendritic cells and natural killer T cells within rupture-prone regions in human atherosclerotic plaques // *J. Histochem. Cytochem.* 2005. Vol. 53. P. 781–785.
26. Bobryshev Y.V., Ikezawa T., Watanabe T. 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*. 1997. Vol. 133. P. 193–202.
27. Bobryshev Y.V., Cao W., Phoon M.C. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae (Chlamydia pneumoniae) in dendritic cells in atherosclerotic lesions // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 173. P. 185–195.
28. Brigl M., Brenner M.B. CD1: antigen presentation and T cell function // *Ann. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 817–890.
29. Cao W., Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. et al. Dendritic cells in the arterial wall express C1q: potential significance in atherogenesis // *Cardiovasc. Res.* 2003. Vol. 60. P. 175–186.
30. Castellano G., Woltman A.M., Schena F.P. et al. Dendritic cells and complement: at the cross road of innate and adaptive immunity // *Mol. Immunol.* 2004. Vol. 41. P. 133–140.
31. Chyu K.Y., Nilsson J., Shah P.K. Immunization for atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9. P. 104–109.
32. De Jong E.C., Smits H.H., Kapsenberg M.L. Dendritic cell-mediated T cell polarization // *Springer Semin. Immunopathol.* 2005. Vol. 26. P. 289–307.
33. Doherty T.M., Fisher E.A., Arditi M. TLR signaling and trapped vascular dendritic cells in the development of atherosclerosis // *Trends. Immunol.* 2006. Vol. 27. P. 222–227.
34. Doppeide J.F., Sester U., Schlitt A. et al. 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.* 2007. Vol. 18. P. 523–531.
35. Erbel C., Sato K., Meyer F.B. et al. Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque // *Basic. Res. Cardiol.* 2007. Vol. 102. P. 123–132.
36. Gong J., Koido S., Calderwood S.K. Cell fusion: from hybridoma to dendritic cell-based vaccine // *Exp. Rev. Vaccines*. 2008. Vol. 7. P. 1055–1068.
37. Granucci F., Zanoni I., Ricciardi-Castagnoli P. Central role of dendritic cells in the regulation and deregulation of immune responses // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2008. Vol. 65. P. 1683–1697.
38. Hansson G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1876–1890.
39. Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U. et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.* 2002. Vol. 91. P. 281–291.
40. Heath W.R., Belz G.T., Behrens G.M. et al. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens // *Immunol. Rev.* 2004. Vol. 199. P. 9–26.
41. Jackman R.M., Moody D.B., Porcelli S.A. Mechanisms of lipid antigen presentation by CD1 // *Crit. Rev. Immunol.* 1999. Vol. 19. P. 49–63.

42. Jin M.S., Lee J.O. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes // *Immunity*. 2008. Vol. 29. P. 182–191.
43. Katsargyris A., Klonaris C., Bastounis E. et al. Toll-like receptor modulation: a novel therapeutic strategy in cardiovascular disease? // *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2008. Vol. 12. P. 1329–1346.
44. Kawahara I., Kitagawa N., Tsutsumi K. et al. The expression of vascular dendritic cells in human atherosclerotic carotid plaques // *Hum. Pathol.* 2007. Vol. 38. P. 1378–1385.
45. Kis Z., Pallinger E., Endresz V. et al. The interactions between human dendritic cells and microbes; possible clinical applications of dendritic cells // *Inflamm. Res.* 2004. Vol. 53. P. 413–423.
46. Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A. et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes // *Cur. Opin. Cardiol.* 2001. Vol. 16. P. 285–292.
47. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. P. 97–130.
48. Llodra J., Angeli V., Liu J. et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. P. 11779–11784.
49. Lord R.S.A., Bobryshev Y.V. Clustering of dendritic cells in athero-prone areas of the aorta // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 146. P. 197–198.
50. Lotze M.T., Thomson A.W. Dendritic cells: Biology and Clinical Applications // 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001.
51. Luo Y., Liang C., Xu C. et al. Ciglitazone inhibits oxidized-low density lipoprotein induced immune maturation of dendritic cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. P. 381–385.
52. Markiewicz M.A., Kast W.M. Progress in the development of immunotherapy of cancer using ex vivo-generated dendritic cells expressing multiple tumor antigen epitopes // *Cancer. Invest.* 2004. Vol. 22. P. 417–434.
53. Melief C.J. Cancer immunotherapy by dendritic cells // *Immunity*. 2008. Vol. 29. P. 372–383.
54. Merad M., Ginhoux F., Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. P. 935–947.
55. Milani V., Noessner E., Ghose S. et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation // *Int. J. Hyperthermia*. 2002. Vol. 18. P. 563–575.
56. Millonig G., Niederegger H., Rabl W. et al. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 503–508.
57. Millonig G., Malcom G.T., Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 160. P. 441–448.
58. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 1664–1672.
59. Netea M.G., van der Graaf C., Van der Meer J.W et al. Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate-immune system // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75. P. 749–755.
60. Ohashi R., Mu H., Yao Q. et al. Atherosclerosis: immunopathogenesis and immunotherapy // *Med. Sci. Monit.* 2004. Vol. 10. P. RA255–RA260.
61. O'Neill D.W., Adams S., Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer // *Blood*. 2004. Vol. 10. P. 2235–2246.
62. Nilsson J., Hansson G.K. Autoimmunity in atherosclerosis: a protective response losing control? // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 263. P. 464–478.
63. Perrin-Cocon L., Coutant F., Agaogue S. et al. Oxidized low-density lipoprotein promotes mature dendritic cell transition from differentiating monocyte // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 3785–3791.
64. Pryshchep O., Ma-Krupa W., Younge B.R. et al. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries // *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 1276–1284.
65. Randolph G.J., Beaulieu S., Lebecque S. et al. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking // *Science*. 1998. Vol. 282. P. 480–483.
66. Ranjit S., Dazhu L., Qiutang Z. et al. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina // *Int. J. Cardiol.* 2004. Vol. 97. P. 551–555.
67. Ranjit S., Dazhu L. Potential role of dendritic cells for progression of atherosclerotic lesions // *Postgrad. Med. J.* 2006. Vol. 82. P. 573–575.
68. Rivollier A., Perrin-Cocon L., Luche S. et al. High expression of antioxidant proteins in dendritic cells: possible implications in atherosclerosis // *Mol. Cell. Proteomics*. 2006. Vol. 5. P. 726–736.
69. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–126.
70. Ryan U.S., Rittershaus C.W. Vaccines for the prevention of cardiovascular disease // *Vascul. Pharmacol.* 2006. Vol. 45. P. 253–257.
71. Shah P.K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. S15–S22.
72. Sharma R., Li D.Z. Role of dendritic cells in atherosclerosis // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2006. Vol. 14. P. 166–169.
73. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution // *J. Exp. Med.* 1973. Vol. 137. P. 1142–1162.

74. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells // *Ann. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 21. P. 685–711.
75. Timmerman J.M., Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy // *Ann. Rev. Med.* 1999. Vol. 50. P. 507–529.
76. Tsan M.F., Gao B. Cytokine function of heat shock proteins // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2004. Vol. 286. P. C739–C744.
77. Van Vliet S.J., García-Vallejo J.J., van Kooyk Y. Dendritic cells and C-type lectin receptors: coupling innate to adaptive immune responses // *Immunol. Cell. Biol.* 2008. Vol. 86. P. 580–587.
78. Van Vré E.A., Hoymans V.Y., Bult H. et al. Decreased number of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with atherosclerotic coronary artery disease // *Coron. Arter. Dis.* 2006. Vol. 13. P. 243–248.
79. Vanderlaan P.A., Reardon C.A. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis // *J. Lipid. Res.* 2005. Vol. 46. P. 829–838.
80. Virmani R., Burke A.P., Farb A. et al. Pathology of the vulnerable plaque // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. C13–C18.
81. Waltner-Romen M., Falkensammer G., Rabl W. et al. A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells. The vascular-associated lymphoid tissue // *J. Histochem. Cytochem.* 1998. Vol. 46. P. 1347–1350.
82. Wang L., Li D., Yang K. et al. 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.* 2008. Vol. 125. P. 122–130.
83. Weis M., Schlichting C.L., Engleman E.G., Cooke J.P. Endothelial determinants of dendritic cell adhesion and migration: new implications for vascular diseases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. P. 1817–1823.
84. Wick G., Romen M., Amberger A. et al. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue // *FASEB.* 1997. Vol. 11. P. 1199–1207.
85. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *Ann. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 361–364.
86. Wolff K. The fine structure of the Langerhans cell granule // *J. Cell. Biol.* 1967. Vol. 35 P. 468–473.
87. Wolff K., Stingl G. The Langerhans cell // *J. Invest. Dermatol.* 1983. Vol. 80. P. 17s–21s.
88. Yilmaz A., Lochno M., Traeg F. et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 176. P. 101–110.
89. Yilmaz A., Reiss C., Tantawi O. et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 172. P. 85–93.
90. Yilmaz A., Reiss C., Weng A. et al. Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* 2006. Vol. 79. P. 529–538.
91. Yilmaz A., Weber J., Cicha I. et al. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 70–80.
92. Yilmaz A., Lipfert B., Cicha I. et al. Accumulation of immune cells and high expression of chemokines/chemokine receptors in the upstream shoulder of atherosclerotic carotid plaques // *Exp. Mol. Pathol.* 2007. Vol. 82. P. 245–255.
93. Zaguri R., Verbovetski I., Atallah M. et al. ‘Danger’ effect of low-density lipoprotein (LDL) and oxidized LDL on human immature dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. Vol. 149. P. 543–552