

Влияние микроокружения дендритных клеток на их роль в воспалительных процессах атерогенеза*

Карагодин В.П.^{1,2}, Бобрышев Ю.В.², Чистяков Д.А.³, Орехов А.Н.^{1,2}

¹ — Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, Москва, 143025, ул. Новая, д. 100, тел. +7(495)4120113, +7(495)4121557, office@inat.ru

² — Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, д. 8, тел. +7(499)6012181, niiorp@mail.ru

³ — Кафедра медицинских нанобиотехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1, 05121958@bk.ru

В обзоре рассмотрены различные аспекты функционирования дендритных клеток (ДК) в атерогенезе. Осуществление эффекторных функций дендритными клетками, выражающееся либо в активации, либо в подавлении иммунных реакций, зависит от тканевого микроокружения. Баланс между воспалительным и противовоспалительным действием ДК опосредован также регуляторными Т-клетками. Описаны фенотипы как зрелых ДК, так и их предшественников.

Ключевые слова: дендритные клетки, атеросклероз, воспаление, регуляторные Т-клетки, подтипы ДК

Введение

Дендритные клетки (ДК) являются ключевым элементом, связывающим между собой звенья врожденной и адаптивной иммунной системы. ДК не только вовлечены в запуск иммунных реакций в ответ на опасные антигены, но и способны поддерживать иммунную стабильность [61]. Это иммунорегулирующее действие ДК важно для ограничения избыточного воспаления, что является возможным как реакция на аутоантигены и экзогенные непатогенные антигены микробиоты [25].

С тех пор, как было установлено существование специализированных антиген-распознающих ДК [69], накопился значительный объем знаний относительно функций и разновидностей ДК, а также их возможного использования для иммунотерапии ряда заболеваний. Известно, что одна ДК способна активировать больше тысячи лимфоцитов, что подчеркивает ее необычайную способность эффективно регулировать иммунные процессы, происходящие в организме [7, 48]. За время изучения ДК, вовлеченных как в поддержание, так и в нарушение сосудистого гомеостаза, появилась существенная информация, вскрывающая их роль в атеросклерозе и других заболеваниях иммунного типа [7, 33, 47, 48].

Атеросклероз характеризуется опосредованным Т-клетками воспалением с участием провоспалительных эффекторных CD4+Т-клеток подтипов Th1 и Th17. Вовлеченные в поражение ДК вносят свой вклад, в основном, в индуцирование и развитие воспалительного процесса, сопровождающегося образованием провоспалительной популяции ДК. В пораженных сосудах может быть обнаружен также и подтип ДК с выраженными противовоспалительными и, следовательно, антиатеросклеротическими свойствами [70]. Такая функциональная гетерогенность ДК указывает на их многообразную роль в атерогенезе, зависящую, как представляется, от локального микроокружения, являющегося своеобразным триггером протекающих реакций [21].

В течение последних лет было опубликовано несколько обзоров в англоязычной литературе, посвященных участию ДК в развитии атеросклероза [9, 12, 26, 56, 63, 65, 74, 81]. Од-

нако в отечественной литературе информация, касающаяся роли ДК в атеросклерозе, практически отсутствует.

Настоящий обзор описывает свойства и подтипы ДК, существующих в организме, а также их роль в атерогенезе. Указано на особенности осуществления эффекторных функций дендритными клетками, выражающееся либо в активации, либо в подавлении иммунных реакций. Представлены данные о влиянии микроокружения на фенотип ДК, определяющий их вовлеченность в атеросклероз.

ДК в предрасположенных к поражению атеросклерозом участках визуально неповрежденных артерий

CD11c+ ДК были обнаружены в субэндотелиальном слое интимы здоровых людей [17, 52], причем их количество было выше в предрасположенных к поражению атеросклерозом участках артерий, подверженных гемодинамическому стрессу [14]. Предполагается, что ДК интимы являются составной частью так называемой «сосудисто-ассоциированной лимфоидной ткани» (САЛТ), в которую входят также макрофаги и Т-лимфоциты, причем САЛТ осуществляет скрининг сосудов на присутствие патогенов и других повреждающих агентов [75]. САЛТ является аналогом мукозно-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ), которая расположена вдоль эндотелия и является частью системы иммунного контроля [52]. Отметим, что САЛТ также характерна для свиней, которые используются в качестве экспериментальной модели атеросклероза вследствие сходства с проявлением этой патологии у человека [45]. По аналогии с человеком, фокально расположенные агрегаты CD3+Т-клеток могут быть обнаружены в кровеносных сосудах свиней в участках, предрасположенных к атеросклерозу [45]. У свиней, находящихся на диете, обогащенной холестерином, плотность САЛТ была ниже по сравнению с животными на нормальной диете [45]. Накопление Т-клеток, ассоциированных с оседлыми ДК в предрасположенных к поражению атеросклерозом участках аорты, может способствовать развитию воспаления и формированию атеросклеротических бляшек.

* Работа была поддержана грантом Российского научного фонда No. 14-15-00112

Подвиды циркулирующих ДК

В крови человека могут быть обнаружены две главные популяции предшественниц ДК, обозначаемые как сДК и рДК [55]. ДК-предшественницы относительно незрелы и экспрессируют небольшие количества молекул адгезии и костимуляции на своей поверхности [55]. Известно, что сДК имеют миелоидное происхождение и экспрессируют антиген BDCA-1 (или CD1c), CD11c и несколько Toll-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-3, TLR-4 и TLR5) [66]. При стимуляции бактериальными компонентами (ДНК, липополисахаридами, пептидогликанами, флагеллином) сДК способны продуцировать интерлейкин IL-12 [42].

Субпопуляция рДК экспрессирует CD123 и BDCA-2 (или CD303) и участвует в реакциях врожденного антивирусного иммунитета, распознавая вирусные ДНК и РНК с помощью TLR-9 and TLR-7 и продуцируя интерфероны типа I [77].

Циркулирующие ДК-предшественники образуются из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и доставляются током крови в ткани-мишени, где они дифференцируются в незрелые ДК. Последние собирают все потенциальные антигены в локальном микроокружении, включая собственные антигены. Затем ДК мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют собственные антигены Т-клеткам. Благодаря механизмам периферической толерантности, эти Т-клетки элиминируются за счет апоптоза, инактивируются или дифференцируются в регуляторные Т-клетки (Tregs) [40]. Однако, при воспалении, вызванном инфекцией или повреждением ткани, незрелые ДК активируются провоспалительными стимулами и трансформируются в зрелые ДК. Этот процесс сопровождается подавлением эндоцитоза, необходимого для поглощения антигенов и активации рецепторов хемокинов — функциональных молекул, способствующих презентации антигенов. В процессе созревания ДК происходит дальнейшая миграция активированных ДК из нелимфоидных в лимфоидные органы, такие, как селезенка или лимфоидные узлы, в которых ДК созревают окончательно [6]. Зрелые ДК, в свою очередь, презентуют на своей поверхности антигены в форме пептидных фрагментов, связанных с CD1 или с главным комплексом гистосовместимости МНС класса I или класса II. Такие антигены распознаются наивными Т- и В-клетками с помощью соответствующих рецепторов, что ведет в дальнейшем к активации лимфоцитов и первичной иммунной реакции, направленной против презентуемого антигена [11].

Циркулирующие ДК и ишемическая болезнь сердца

Существенное снижение содержащихся в крови сДК и рДК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) было впервые зарегистрировано в 2006 г. [71] и подтверждено в дальнейшем у пациентов с инфарктом миокарда [85].

В дальнейшем, при увеличении числа наблюдений за пациентами с ИБС, было обнаружено, что падение количества циркулирующих сДК, рДК и общего содержания ДК соответствовало развитию атеросклероза и могло быть использовано в качестве прогностического маркера ИБС [84]. Это получило дальнейшее подтверждение в форме обратной корреляции между числом циркулирующих сДК и рДК и степенью поражения артерий у пациентов с ИБС [80].

Существует несколько объяснений снижения количества ДК при ИБС. Одним из возможных механизмов является низкая способность ДК к выживанию при повышенной скорости апоптоза. Наряду с развитием атеросклеротического поражения, увеличивается приток новых аутоантигенов, включая происходящие из погибших или погибающих клеток и белков или модифицированных липидов, возникших при взаимодействии с реактивными радикалами кислорода (РПК). Это может привести к «истощению» иммунной системы. К тому же другие продукты окислительного стресса, например, окисленные липопротеиды низкой плотности (окЛНП), являются цитотоксичными и способны индуцировать гибель ДК [2].

Еще одной возможной причиной снижения числа ДК является нарушение их образования из клеток костного мозга. Появившиеся при атерогенезе аутоантигены способны нарушить нормальную дифференциацию ДК в пользу появления провоспалительных ДК, которые, в свою очередь, увеличивают образование воспалительных разновидностей Т-хелперов.

Таким образом, усиленное перемещение ДК из крови и накопление этих клеток в атеросклеротических бляшках приводит к снижению количества циркулирующих ДК. окЛНП, взаимодействуя с ДК, индуцируют экспрессию последними таких рецепторов хемокинов, как CCR-7, что способствует миграции ДК в лимфоидные органы и участки атеросклеротического воспаления [49]. В результате количество ДК в лимфатических узлах, ассоциированных с пораженной атеросклерозом сосудистой стенкой, превышает аналогичную величину ДК в узлах, ассоциированных с неповрежденными артериями [11].

ДК в атеросклеротических бляшках

ДК были впервые обнаружены в артериях человека с помощью электронной микроскопии [14]. Позже присутствие ДК в сосудах было подтверждено с использованием иммунохимического окрашивания таких маркеров, как S-100, CD1a и фасцин [13, 14, 15]. Еще позже обнаружены новые маркеры ДК — общий маркер DC-SIGN [67] и маркеры зрелых ДК (CD83 и DC-LAMP) [23, 41]. Предполагается, что накопление ДК в атеросклеротических бляшках является главной причиной снижения содержания циркулирующих в крови ДК у пациентов с ИБС. Эта гипотеза подтверждается за счет обнаружения BDCA-1-, BDCA-2- и CD123-положительных клеток в очагах поражения [54, 73, 82]. Однако, в связи с наличием маркеров ДК также и в некоторых других клетках, строгие гистологические доказательства наличия различных специализированных подтипов ДК в указанных зонах пока отсутствуют [71]. К тому же, в фиксированных формалином аутопсийных образцах большинство маркеров клеточной поверхности разрушается или химически модифицируется, что затрудняет их идентификацию с помощью антител. Это особенно актуально для таких маркеров, как BDCA-1, BDCA-2 и CD83, которые наиболее чувствительны к обработке формалином и могут быть гистохимически визуализированы только в свежемороженых нефиксированных образцах [71]. Окислительный стресс, связанный с атеросклерозом, создает новые эпитопы поражения, способные к неспецифическому связыванию с антителами, что приводит к появлению ложных положительных результатов [38].

Отметим также, что моноциты могут быть предшественниками ДК в периферических сосудах [62]. ДК, образованные из моноцитов пациентов с атеросклерозом-ассоциированными осложнениями типа коронарного синдрома или нестабильной стенокардии, более подвержены активации под влиянием гемопоэтических факторов роста, таких, как гранулоцит-макрофаг-стимулирующий фактор (GM-CSF) и IL-4, по сравнению с аналогичными ДК здоровых пациентов [27, 76]. Моноциты, выделенные из крови пациентов с ИБС, имеют более выраженную способность дифференцироваться в активированные ДК, чем моноциты здоровых людей. В согласии с этим феноменом сообщается об идентификации в аорте морских свинок нового подтипа ДК моноцитарного происхождения [22]. При развитии атеросклероза у морских свинок описаны также две основные субпопуляции сДК моноцитарного происхождения, зависящие от макрофаг-колониестимулирующего фактора (M-CSF), наряду с классическими CD103+CD11b-клетками, зависящими от Flt3-Flt3L.

Проатерогенные свойства ДК

В атеросклеротических бляшках провоспалительное микроокружение создает благоприятные условия для доминирующей дифференциации циркулирующих предшественниц ДК или моноцитов в провоспалительные ДК, которые, в свою очередь, способствуют дифференциации наивных Т-клеток в провоспалительные и атерогенные подтипы Th, такие, как Th1 и Th17, продуцирующие IL17 [1]. Провоспалительная роль рДК была продемонстрирована на ApoE-дефицитных мышцах, которым вводили комплексы, содержащие ДНК пациентов с ИБС и антимикробные пептиды и наблюдали усиление поражения вследствие активации рДК [28]. рДК способны также реагировать на патогенное присутствие и CpG-содержащие олигонуклеотиды нарастанием образования IFN-1, который способствует трансформации наивных Т-клеток в эффекторные цитотоксичные CD4+ Т-клетки, повреждающие гладкомышечные клетки (ГМК) аорты. Таким образом, в атеросклеротической бляшке рДК способны распознавать микробные структуры и активировать цитотоксичные Т-клетки, связывая инфекции и иммунные атеросклеротические поражения [53]. В дополнение к сказанному, показано, что IFN-1, образованный рДК, обладает выраженными воспалительными свойствами за счет активации криопириновых инфламмасом и склонности к активации инфламмасом-зависимой каспазы-1, что приводит к провоспалительной пироптозной клеточной смерти [4]. В свою очередь, пироптоз сопровождается усиленным образованием IL-1 β и IL-18, которые формируют провоспалительное микроокружение и сосудах [4]. Продемонстрировано, что активированные рДК высвобождают различные хемокины (CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9 и CXCL10), которые стимулируют миграцию воспалительных клеток к локусам воспаления [68].

Функционирование ДК в значительной степени зависит от стадии их созревания [19]. Присутствие многочисленных CD83+ клеток в плечевых участках бляшек обычно рассматривается как признак содержания там большого количества зрелых и активированных ДК [83]. Зрелые ДК также были обнаружены в сформированных бляшках, где они вступали в контакт с Т-клетками для презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов [16, 29]. Презентирующая антигены, зрелые сДК индуцируют опосредованный

Т-клетками адаптивный иммунный ответ, ведущий к провоспалительной реакции с участием Th1 и Th17 клеток [22].

Зрелые CD11c+CD80+CD86+сДК, возможно, также вносят свой вклад в ассоциированное с атеросклерозом воспаление, выделяя провоспалительные цитокины, например, IL-12. На последних стадиях дифференциации моноцитов окисленные ЛНП (окЛНП) способствуют превращению ДК в клетки, продуцирующие IL-12, в результате чего происходит усиление воспалительного микроокружения в бляшке [60]. У мышей, дефицитных по ЛНП-рецепторам, обнаружена способность оседлых ДК интимы интенсивно накапливать окЛНП и индуцировать образование пенных клеток [59]. Несмотря на обеднение крови циркулирующими предшественниками ДК у пациентов с признаками атеросклероза, у них наблюдается аккумуляция этих клеток в бляшках [72]. Увеличенный приток ДК-предшественников в участки атеросклеротического поражения может быть обусловлен и повышением уровня циркулирующих хемокинов, таких, как CCL2, CCL5 и CXCL12, способных взаимодействовать с рДК и сДК [79]. Было показано, что активированные клетки эндотелия, подвергнутые влиянию окЛНП и TNF- α , высвобождают P-селектин, E-селектин и VCAM-1, которые способствуют поступлению моноцитов и ДК-предшественниц из просвета сосуда в интиму [10].

Следует также указать, что существует разновидность проатерогенных CCL17+CD11+сДК, способных снижать регулируемую активность Tregs [64]. В то же время известно, что хемокин CCL17 избирательно продуцируется миелоид-связанной подфракцией зрелых сДК [3]. Отметим, что CCL17 является лигандом рецептора хемокина CCR4, который увеличивает миграцию клеток Th1 и Th2, а также Tregs [5, 39]. Этот хемокин также стимулирует постоянное обновление пула иммунокомпетентных CD4+ Т-клеток и Tregs [37] и способствует попаданию этих клеток в участки воспаления [78]. Известно, что недостаток CCL17 тормозит развитие бляшек на разных стадиях атерогенеза. В участках поражения мышей, дефектных по ApoE и дефицитных по CCL17, наблюдалось снижение содержания макрофагов и Т-клеток [78].

Предполагается, что механизм, посредством которого ДК, образующие CCL17, могут являться супрессорами по отношению к Tregs, включает участие CCL17 в фосфорилировании STAT-5 — сигнального трансдуктора и активатора транскрипции [78]. STAT-5 необходим для зависимости от IL-2 активации экспрессии рекомбинантного белка человека Foxp3 — фактора транскрипции, важного для развития и функционирования Tregs [86]. Действительно, взаимодействие с STAT-5 может не только замедлить пролиферацию Т-клеток, но также затормозить дифференциацию наивных Т-клеток в Foxp3+Tregs. Таким образом, ДК, продуцирующие CCL17, играют, вероятно, ключевую роль в запуске и развитии атеросклероз-ассоциированного воспаления за счет дерегулирования и подавления Tregs.

ДК-атеропротекторы

Наличие сДК, продуцирующих CCL17 и способных подавлять функционирование и пролиферацию Tregs, указывает на иммунорегуляторные свойства этих клеток. Однако существуют и другие подвиды ДК, обладающие толерогенностью и стимулирующие и поддерживающие

иммуносупрессивную активность Tregs. Толерогенные ДК человека являются, как правило, незрелыми клетками и имеют фенотип CD86-CD80-CD40-МНСII [50]. Была идентифицирована популяция атеропротективных CD11-highMHC-highCD11b-CD103+ДК, происходящих из моноцитов и способных индуцировать Tregs в зонах поражения [22]. Толерогенные сДК могут индуцировать Tregs за счет межклеточных контактов или благодаря высвобождению противовоспалительных цитокинов (TGF)- β и IL-10 [20]. У АпоЕ-дефицитных мышей направленная инактивация рецептора 2 в CD11+ ДК приводила к превращению CD11+CD8+ДК в более провоспалительный подтип CD11+ ДК, который, в свою очередь, индуцировал популяцию провоспалительных Т-клеток и усиливал атерогенез [46]. Эти результаты указывают на критическую роль TGF- β -опосредованного сигналинга в поддержании толерогенных свойств ДК. сДК, продуцирующие IL-10, могут индуцировать дифференциацию Т-клеток в подтип IL-10-продуцирующих Tregs, получивших название Tregs типа 1 (Tr1) [32].

Для взаимодействия между ДК и Tregs с участием рецепторов CCR4 and CCR8 важны также хемокины CCL17 and CCL22 [78]. Указанные рецепторы располагаются на поверхности Tregs и связывают CCL17 and CCL22, высвобождаемые ДК. Было показано, что у CCR4-дефицитных мышей в Tregs значительно снижена экспрессия индоламин 2,3-дезоксигеназы (ИДО), иммуномодулирующего фермента, что приводит к ослаблению их иммуносупрессорных свойств [57]. Действительно, ИДО участвует в контроле стимулирующего действия обоих хемокинов на индукцию Tregs и в регуляции взаимодействий между ДК и Tregs в атерогенезе. Следовательно, индукция толерогенных ДК может приводить к усилению антиатеросклеротических свойств Tregs.

У рДК, сравнительно с сДК, способность активировать Т-клетки слабее из-за ограниченных возможностей фагоцитоза и низкого уровня поверхностной экспрессии МНС класса II и других факторов, способствующих представлению антигенов [64]. Однако, по аналогии с сДК, рДК тоже могут проявлять толерогенные свойства. У людей толерогенные рДК обнаружены в тимусе, где они участвуют в поддержании общей толерантности. По аналогии с сДК, рДК тимуса обладают повышенной способностью с эндоцитозу и представляют периферические антигены для общей толерантности благодаря повышенной поверхностной экспрессии CD8a, CD11c и МНС класса II [34]. рДК тимуса вырабатывают хемокин CCR9, ответственный за направление предшественников рДК к тимусу с последующим хоумингом. рДК, продуцирующие CCR9, являются мощными индукторами природных FoxP3+CD4+CD25+Tregs (nTregs) [35]. Последние, в свою очередь, способствуют образованию IL-10, тогда как nTregs, индуцированные ДК, секретируют преимущественно TGF- β [51]. Показано, что периферические антиген-стимулированные рДК способствуют дифференциации наивных CD4+Т-лимфоцитов в противовоспалительные Т-клетки, которые выделяют большие количества IL-10 и IFN- γ [44], или в цитотоксические CD4+ клетки, обладающие регуляторными свойствами [43].

Существует несколько иммунорегулирующих механизмов, используемых толерогенными рДК для поддержания толерантности. Первый механизм заключается

в инициации ИДО, которая, будучи фосфорилированной, приобретает иммунорегулирующие свойства, необходимые для стабильного функционирования в составе рДК [36]. ИДО также способствует дифференциации наивных CD4+ Т-клеток в Tregs [30]. Другой механизм заключается в активации поверхностной экспрессии иммуносупрессивной молекулы — лиганда 1 программируемой смерти (PD-L1), активация которого собственным лигандом PD-L1 вызывает толерантность за счет ингибирования активации Т-клеток, опосредованного рецептором TCR [31].

Атеропротективные свойства рДК были продемонстрированы и на экспериментальных моделях атеросклероза у животных. В частности, у Ldlr-дефицитных мышей с пониженным содержанием рДК наблюдалось увеличение накопления Т-клеток в атеросклеротических бляшках и ускорение поражения [24]. Обедненная популяция рДК обладала толерогенными свойствами, опосредованными ИДО-зависимыми механизмами. Эта популяция была незначительна, однако проявляла способность существенно тормозить развитие атеросклероза [24].

Было также показано, что атеропротективные толерогенные рДК способны активироваться под влиянием как собственных пептидов (в частности, пептида Ep1.B, имеющего АпоЕ-происхождение) [8], так и бактериальных антигенов (в частности, туберкулезного *Mycobacterium bovis* BCG) [58]. У мышей, обработанных антиген-активированными толерогенными рДК, уменьшались размеры бляшек наряду с увеличением образования Tregs и активацией Tregs [18]. Антиген-активированные ДК, как было обнаружено, в свою очередь, активируют Tregs, продуцирующие IL-10 [58]. Тем не менее, следует признать, что к настоящему времени роль толерогенных рДК в атеросклерозе далека от полного понимания и требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

ДК играют важную роль как в поддержании артериального гомеостаза, так и в воспалительном развитии атеросклероза. ДК не только вовлечены в запуск иммунных реакций в ответ на опасные антигены, но и способны обеспечивать иммунную стабильность, в том числе за счет индукции регуляторных Т-клеток. Этот дуализм действия ДК важен для ограничения избыточного воспаления, которое вероятно как реакция на аутоантигены и экзогенные непатогенные антигены микробиоты. Роль как проатерогенных, так и противовоспалительных ДК в атеросклерозе полностью не выяснена и требует проведения дальнейших исследований. Тем не менее, уже имеющиеся данные свидетельствуют о возможности использования разнообразных функций ДК для иммунотерапии атеросклероза.

Список литературы

1. Ait-Oufella H., Sage A.P., Mallat Z., Tedgui A. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis // *Circ Res.* — 2014. — Vol. 114. — P. 47–60.
2. Alderman C.J., Bunyard P.R., Chain B.M., Foreman J.C., Leake D.S., Katz D.R. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? // *Cardiovasc Res.* — 2002. — Vol. 55. — P. 86–89.

3. Alferink J., Lieberam I., Reindl W., Behrens A., Weiss S., Huser N., Gerauer K., Ross R., Reske-Kunz A.B., Ahmad-Nejad P., Wagner H., Forster I. Compartmentalized production of CCL17 in vivo: strong inducibility in peripheral dendritic cells contrasts selective absence from the spleen // *Exp Med.* — 2003. — Vol. 197. — P. 85–99.
4. Anand P.K., Malireddi R.K., Kanneganti T.D. Role of the nlrp3 inflammasome in microbial infection // *Front Microbiol.* — 2011. — Vol. 2. — P. 12–15.
5. Andrew D.P., Ruffing N., Kim C.H. C-C chemokine receptor 4 expression defines a major subset of circulating nonintestinal memory T cells of both Th1 and Th2 potential // *Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 10–13.
6. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y.J., Pulendran B., Palucka K. Immunobiology of dendritic cells // *Ann Rev Immunol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 76–81.
7. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and control of immunity // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 245–252.
8. Bellemore S.M., Nikoopour E., Au B.C., Krougly O., Lee-Chan E., Haeryfar S.M., Singh B. Anti-atherogenic peptide Ep1.B derived from Apolipoprotein E induces tolerogenic plasmacytoid dendritic cells // *Clin Exp Immunol.* — 2014. — Vol. 177. — P. 32–42.
9. Bobryshev Y.V. Dendritic cells and their involvement in atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 511–517.
10. Bobryshev Y.V. Dendritic cells and their role in atherogenesis // *Lab Invest.* — 2010. — Vol. 90. — P. 70–84.
11. Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance // *Eur Heart.* — 2005. — Vol. 26. — P. 17–24.
12. Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance // *Eur. Heart.* — 2005. — Vol. 26. — P. 700–704.
13. Bobryshev Y.V., Lord R.S. 55-kD actin-bundling protein (p55) is a specific marker for identifying vascular dendritic cells // *Histochem Cytochem.* — 1999. — Vol. 47. — P. 14–16.
14. Bobryshev Y.V., Lord R.S. 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. 22–12.
15. Bobryshev Y.V., Lord R.S., Rainer S., Jamal O.S., Muhro V.F. Vascular dendritic cells and atherosclerosis // *Pathol Res Pract.* — 1996. — Vol. 192. — P. 4–7.
16. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reaction // *Cardiovasc Res.* — 1998. — Vol. 37. — P. 79–81.
17. Bobryshev Y.V., Moisenovich M.M., Pustovalova O.L., Agapov I.I., Orekhov A.N. Widespread distribution of HLA-DR-expressing cells in macroscopically undiseased intima of the human aorta: a possible role in surveillance and maintenance of vascular homeostasis // *Immunobiology.* — 2012. — Vol. 217. — P. 58–68.
18. Bocksch L., Rider B.J., Stephens T., Dai E., Liu L., Diao H., Viswanathan K., Munuswamy-Ramanujam G., Singh B., Lucas A. C-terminal apolipoprotein E-derived peptide, Ep1.B, displays anti-atherogenic activity // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 194. — P. 16–24.
19. Butcher M.J., Galkina E.V. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta // *Front Physiol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 14–15.
20. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Regulatory T cells in atherosclerosis and strategies to induce the endogenous atheroprotective immune response // *Immunol Lett.* — 2013. — Vol. 151. — P. 10–22.
21. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerotic inflammation: the complexity of functions and the peculiarities of pathophysiological effects // *Front Physiol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 196.
22. Choi J.H., Cheong C., Dandamudi D.B., Park C.G., Rodriguez A., Mehandru S., Velinzon K., Jung I.H., Yoo J.Y., Oh G.T., Steinman R.M. Flt3 signaling-dependent dendritic cells protect against atherosclerosis // *Immunity.* — 2011. — Vol. 35. — P. 19–31.
23. Cybulsky M.I., Jongstra-Bilen J. Resident intimal dendritic cells and the initiation of atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 39–40.
24. Daissormont I.T., Christ A., Temmerman L., Sampedro Milares S., Seijkens T., Manca M., Rousch M., Poggi M., Boon L., van der Loos C., Daemen M., Lutgens E., Halvorsen B., Aukrust P., Janssen E., Biessen E.A. Plasmacytoid dendritic cells protect against atherosclerosis by tuning T-cell proliferation and activity // *Circ Res.* — 2011. — Vol. 109. — P. 87–95.
25. Didierlaurent A., Simonet M., Sirard J. Innate and acquired plasticity of the intestinal immune system // *Cell Mol Life Sci.* — 2006. — Vol. 62. — P. 2–7.
26. 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.
27. Doppeide J.F., Sester U., Schlitt A., Horstick G., Rupprecht H.J., Munzel T., Blankenberg S. 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. 23–31.
28. Doering Y., Manthey H.D., Drechsler M., Lievens D., Mengers R.T., Soehnlein O., Busch M., Manca M., Koenen R.R., Pelisek J., Daemen M.J., Lutgens E., Zenke M., Binder C.J., Weber C., Zernecke A. Auto-antigenic protein-DNA complexes stimulate plasmacytoid dendritic cells to promote atherosclerosis // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125. — P. 73–83.
29. Erbel C., Sato K., Meyer F.B., Kopecky S.L., Frye R.L., Goronzy J.J., Weyand C.M. Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque // *Basic Res Cardiol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 23–32.
30. Fallarino F., Orabona C., Vacca C., Bianchi R., Gizzi S., Asselin-Paturel C., Fioretti M.C., Trinchieri G., Grohmann U., Puccetti P. Ligand and cytokine dependence of the immunosuppressive pathway of tryptophan catabolism in plasmacytoid dendritic cells // *Int Immunol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 29–38.
31. Fife B.T., Pauken K.E., Eagar T.N., Obu T., Wu J., Tang Q., Azuma M., Krummel M.F., Bluestone J.A. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal // *Nat Immunol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 85–92.
32. Gordon J.R., Ma Y., Churchman L., Gordon S.A., Dawicki W. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases // *Front Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 7–12.
33. 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.
34. Hadeiba H., Lahl K., Edalati A., Oderup C., Habtezion A., Pachynski R., Nguyen L., Ghodsi A., Adler S., Butcher E.C., et al. Plasmacytoid dendritic cells transport peripheral antigens to the thymus to promote central tolerance // *Immunity.* — 2012. — Vol. 36. — P. 48–50.
35. Hadeiba H., Sato T., Habtezion A., Oderup C., Pan J., Butcher E.C. CCR9 expression defines tolerogenic plasmacytoid dendritic cells able to suppress acute graft-versus-host disease // *Nat. Immunol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 53–60.
36. Heitger A. Regulation of expression and function of IDO in human dendritic cells // *Curr Med Chem.* — 2011. — Vol. 18. — P. 22–33.
37. Hirahara K., Liu L., Clark R.A., Yamanaka K.-I., Fuhlbrigge R.C., Kupper T.S. The majority of human peripheral blood CD4+CD25highFoxp3+ regulatory T cells bear functional skin-homing receptors // *Immunol.* — 2006. — Vol. 177. — P. 88–94.
38. Hoymans V.Y., Bosmans J.M., Ursi D., Martinet W., Wuys F.L., Van Marck E., Altwegg M., Vrints C.J., Ieven M.M. Immunohistostaining assays for detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic arteries indicate cross-reactions with nonchlamydial plaque constituents // *Clinical Microbiol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 19–24.
39. Jellem A., Mariani M., Lang R., Recalde H., Panina-Bordignon P., Sinigaglia F., D'Ambrosio D. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4+CD25+ regulatory T cells // *Exp Med.* — 2001. — Vol. 194. — P. 47–53.
40. Jongbloed S.L., Kassianos A.J., McDonald K.J., Clark G.J., Ju X., Angel C.E., Chen C.J., Dunbar P.R., Wadley R.B., Jeet V., Vulliamy A.J., Hart D.N., Radford K.J. Human CD141+ (BDCA-3)+ dendritic cells (DCs) represent a unique myeloid DC subset that cross-presents necrotic cell antigens // *Exp. Med.* — 2010. — Vol. 207. — P. 47–60.
41. Jongstra-Bilen J., Haidari M., Zhu S.N., Chen M., Guha D., Cybulsky M.I. Low-grade chronic inflammation in regions of the nor-

- mal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis // *Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203. — P. 73–83.
42. Kawawaki N., Ho S., Antonenko S., Malefyt R.W., Kastelein R.A., Bazan F., Liu Y.J. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens // *Exp. Med.* — 2001. — Vol. 194. — P. 63–69.
43. Kawamura K., Kadowaki N., Kitawaki T., Uchiyama T. Virus-stimulated plasmacytoid dendritic cells induce CD4⁺ cytotoxic regulatory T cells // *Blood.* — 2006. — Vol. 107. — P. 3–8.
44. Kvale E.O., Floisand Y., Lund-Johansen F., Rollag H., Farkas L., Ghanekar S., Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Olweus J. Plasmacytoid DCs regulate recall responses by rapid induction of IL-10 in memory T cells // *Blood.* — 2007. — Vol. 109. — P. 69–76.
45. Langohr I.M., HogenEsch H., Stevenson G.W., Sturek M. Vascular-associated lymphoid tissue in swine (*Sus scrofa*) // *Comp. Med.* — 2008. — Vol. 58. — P. 68–73.
46. Lievens D., Habets K.L., Robertson A.K., Laouar Y., Winkels H., Rademakers T., Beckers L., Wijnands E., Boon L., Mosahab M., Ait-Oufella H., Mallat Z., Flavell R.A., Rudling M., Binder C.J., Gerdes N., Biessen E.A., Weber C., Daemen M.J., Kuiper J., Lutgens E. Abrogated transforming growth factor beta receptor II (TGFβRII) signalling in dendritic cells promotes immune reactivity of T cells resulting in enhanced atherosclerosis // *Eur. Heart. J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 17–27.
47. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease // *Physiol. Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 97–130.
48. Lotze M.T., Thomson A.W. Dendritic cells in atherosclerosis. In: *Dendritic cells: biology and clinical applications.* San Diego, CA // Acad. Press. — 2001. — Vol. 42. — P. 113–123.
49. Luchtefeld M., Grothusen C., Gagalick A., Jagavelu K., Schuett H., Tietge U.J., Pabst O., Grote K., Drexler H., Forster R., Schieffer B. Chemokine receptor 7 knockout attenuates atherosclerotic plaque development // *Circulation.* — 2010. — Vol. 122. — P. 16–18.
50. Maldonado R.A., von Andrian U.H. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells // *Adv. Immunol.* — 2010. — Vol. 108. — P. 11–15.
51. Martin-Gayo E., Sierra-Filardi E., Corbi A.L., Toribio M.L. Plasmacytoid dendritic cells resident in human thymus drive natural Treg cell development // *Blood.* — 2010. — Vol. 115. — P. 66–75.
52. Millionig G., Niederegger H., Rabl W. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 16–25.
53. Niessner A., Sato K., Chaikof E.L., Colmegna I., Goronzy J.J., Weyand C.M. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-α // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 8–10.
54. Niessner A., Shin M.S., Pryshchep O., Goronzy J.J., Chaikof E.L., Weyand C.M. Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon-α and toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 43–52.
55. O'Doherty U., Peng M., Gezelter S., Swiggard W.J., Betjes M., Bhardwaj N., Steinman R.M. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature // *Immunology.* — 1994. — Vol. 82. — P. 87–93.
56. Ohashi R., Mu H., Yao Q. Atherosclerosis: immunopathogenesis and immunotherapy // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — Vol. 10. — P. 255–260.
57. Onodera T., Jang M.H., Guo Z., Yamasaki M., Hirata T., Bai Z., Tsuji N.M., Nagakubo D., Yoshie O., Sakaguchi S., Takikawa O., Miyasaka M. Constitutive expression of IDO by dendritic cells of mesenteric lymph nodes: functional involvement of the CTLA-4/B7 and CCL22/CCR4 interactions // *Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 8–14.
58. Ovchinnikova O.A., Berge N., Kang C., Urien C., Ketelhuth D.F., Pottier J., Drouet L., Hansson G.K., Marchal G., Back M., Schwartz-Cornil I., Lagranderie M. Mycobacterium bovis BCG killed by extended freeze-drying induces an immunoregulatory profile and protects against atherosclerosis // *Intern. Med.* — 2014. — Vol. 275. — P. 49–58.
59. Paulson K.E., Zhu S.N., Chen M., Nurmohamed S., Jongstra-Bilen J., Cybulsky M.I. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis // *Circ. Res.* — 2010. — Vol. 106. — P. 83–90.
60. Perrin-Cocon L., Coutant F., Agaoglu S., Deforges S., Andre P., Lotteau V. Oxidized low-density lipoprotein promotes mature dendritic cell transition from differentiating monocyte // *Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 85–91.
61. Probst H.C., Muth S., Schild H. Regulation of the tolerogenic function of steady-state DCs // *Eur. J. Immunol.* — 2014. — Vol. 44. — P. 27–33.
62. Randolph G.J., Ochando J., Partida-Sanchez S. Migration of dendritic cell subsets and their precursors // *Ann. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 29–31.
63. Ranjit S., Dazhu L. Potential role of dendritic cells for progression of atherosclerotic lesions // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82. — P. 573–575.
64. Rogers N.M., Isenberg J.S., Thomson A.W. Plasmacytoid dendritic cells: no longer an enigma and now key to transplant tolerance? // *Am. J. Transplant.* — 2013. — Vol. 13. — P. 25–33.
65. Sharma R., Li D.Z. Role of dendritic cells in atherosclerosis // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2006. — Vol. 14. — P. 166–169.
66. Shortman K., Liu J.Y. Mouse and human dendritic cell subtypes // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 51–61.
67. Soilleux E.J., Morris L.S., Trowsdale J., Coleman N., Boyle J. Human atherosclerotic plaques express DC-SIGN, a novel protein found on dendritic cells and macrophages // *Pathol.* — 2002. — Vol. 198. — P. 11–16.
68. Sozzani S., Vermi W., Del Prete A., Facchetti F. Trafficking properties of plasmacytoid dendritic cells in health and disease // *Trend Immunol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 2–7.
69. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution // *Exp. Med.* — 1973. — Vol. 137. — P. 1142–1162.
70. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells // *Ann. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 68–71.
71. Van Vre E.A., Hoymans V.Y., Bult H., Lenjou M., Van Bockstaele D.R., Vrints C.J., Bosmans J.M. Decreased number of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with atherosclerotic coronary artery disease // *Coron. Artery Dis.* — 2006. — Vol. 173. — P. 43–48.
72. Van Vre E.A., Van Brussel I., Bosmans J.M., Vrints C.J., Bult H. Dendritic cells in human atherosclerosis: from circulation to atherosclerotic plaques // *Mediators Inflamm.* — 2011. — Vol. 201. — P. 94–119.
73. Van Vre E.A., van Brussel I., de Beeck K.O., Hoymans V.Y., Vrints C.J., Bult H., Bosmans J.M. Changes in blood dendritic cell counts in relation to type of coronary artery disease and brachial endothelial cell function // *Coron. Artery Dis.* — 2010. — Vol. 21. — P. 87–96.
74. 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 // *Lipid. Res.* — 2005. — Vol. 46. — P. 829–838.
75. Waltner-Romen M., Falkensammer G., Rabl W., Wick G. A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells: the vascular-associated lymphoid tissue // *Histochem. Cytochem.* — 1998. — Vol. 46. — P. 47–50.
76. Wang L., Li D., Yang K., Hu Y., Zeng Q. 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. 22–30.
77. Wang Y., Swiecki M., McCartney S.A., Colonna M. dsRNA sensors and plasmacytoid dendritic cells in host defense and autoimmunity // *Immunol. Rev.* — 2011. — Vol. 243. — P. 74–90.
78. Weber C., Meiler S., Doring Y., Koch M., Drechsler M., Menges R.T., Rowinska Z., Bidzhekov K., Fecher C., Ribechini E., van Zandvoort M.A., Binder C.J., Jelinek I., Hristov M., Boon L., Jung S., Korn T., Lutz M.B., Forster I., Zenke M., Hieronymus T., Junt T., Zernecke A. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice // *Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 89–91.
79. Weber C., Schober A., Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 199–208.
80. Wen J., Wen Y., Zhiliang L., Lingling C., Longxing C., Ming W., Qiang F. A decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions? // *Heart Vessels.* — 2013. — Vol. 28. — P. 35–42.

81. Wick G., Romen M., Amberger A. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue // *FASEB*. — 1997. — Vol. 11. — P. 1199–1207.

82. Yilmaz A., Lipfert B., Cicha I., Schubert K., Klein M., Raitchel D., Daniel W.G., Garlich C.D. 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. 45–55.

83. Yilmaz A., Lochno M., Traeg M., Cicha I., Reiss C., Stumpf C., Raaz D., Anger T., Amann K., Probst T., Ludwig J., Daniel W.G., Garlich C.D. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques // *Atherosclerosis*. — 2004. — Vol. 176. — P. 10–18.

84. Yilmaz A., Schaller T., Cicha I., Altendorf R., Stumpf C., Klinghammer L., Ludwig J., Daniel W.G., Garlich C.D. Predictive

value of the decrease in circulating dendritic cell precursors in stable coronary artery disease // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2009. — Vol. 116. — P. 53–63.

85. Yilmaz A., Weber J., Cicha I., Stumpf C., Klein M., Raitchel D., Daniel W.G., Garlich C.D. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease. // *Am Coll Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 70–80.

86. Zorn E., Nelson E.A., Mohseni M., Porcheray F., Kim H., Litsa D., Bellucci R., Raderschall E., Canning C., Soiffer R.J., Frank D.A., Ritz J. IL-2 regulates FOXP3 expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells in vivo // *Blood*. — 2006. — Vol. 108. — P. 7–9.

Поступила 8.11.2013

Influence of Dendritic Cells microenvironment on their role in inflammatory processes of atherogenesis

Karagodin V.P.^{1,2}, Bobryshev Y.V.², Chistiakov D.A.³, Orekhov A.N.^{1,2}

¹ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, Moscow, 143025, Novaya Str., 100, Russia

² — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiyskaya Str. 8, Moscow, 125315, Russia

³ — Department of Medical Nanobiotechnology, Pirogov Russian State Medical University, Moscow 117997, Russia

The review deals with the different aspects of dendritic cells (DCs) in atherogenesis. Implementation of the effector functions of dendritic cells, expressed either in activation or suppression of immune responses, depends on their tissue microenvironment. The balance between inflammatory and anti-inflammatory effects of dendritic cells is mediated by regulatory T-cells as well. DC phenotypes are described for mature and precursor cells.

Key words: dendritic cells, atherosclerosis, inflammation, regulatory T-cells, subsets of DC