

# Дендритные клетки в атерогенезе: Идентификация и патофизиологическая значимость

Бобрышев Ю.В.<sup>1,2,3</sup>, Орехов А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

<sup>2</sup> — Научно-исследовательский институт атеросклероза; Сколково, Москва

<sup>3</sup> — Факультет медицины, Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия

*Развитие атеросклеротических поражений связано с избыточным отложением липидов в интима артерий. Атеросклероз также включает в себя множество элементов воспалительного процесса с вовлечением реакций как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. В то время как патофизиологическая значимость макрофагов и Т-клеток в атерогенезе достаточно хорошо понята, присутствие дендритных клеток в артериях и в атеросклеротических поражениях было выявлено лишь в 1995 г. и информация о патофизиологической значимости этого клеточного типа в атерогенезе крайне ограничена. В настоящем обзоре кратко описана история идентификации дендритных клеток в артериях и отражены современные представления о значимости дендритных клеток в патогенетических механизмах развития атеросклероза.*

**Ключевые слова:** дендритные клетки, атеросклероз, артерии, интима, патогенетические механизмы

## Введение

Развитие атеросклероза связано с избыточным отложением липидов в интима артерий [6, 11]. В течение последних десятилетий стало понятным, что хронические воспалительные процессы также играют роль в развитии этого заболевания [1, 8, 103]. Взгляд на атеросклероз, как хроническое иммунное воспаление артерий, способствовал изучению роли иммунной системы в инициации и прогрессии атеросклероза. Результаты проведенных исследований в этом направлении привели к становлению концепции, позволяющей рассматривать атеросклероз, как прогрессирующее заболевание крупных и средних артерий, сочетающее в себе особенности хронического иммунного воспаления и «неблагополучного» липидного обмена [6, 11, 71-73]. Атеросклероз является медленным, но прогрессирующим патологическим процессом; растущая атеросклеротическая бляшка постепенно «выступает» в просвет артерии, нарушая приток крови и, как следствие, оксигенацию тканей, снабжаемых этой артерией, что ведет к опасным клиническим исходам [103]. Очевидно, что детальный анализ механизмов инициирующих воспалительные и иммунные реакции при развитии атеросклеротических поражений необходим не только для понимания процесса заболевания, но и открывает возможности для выявления потенциальных терапевтических мишеней для профилактики и лечения атеросклероза.

Не смотря на многолетние и интенсивные исследования, композиция атеросклеротических поражений не окончательно установлена [6]. Общеизвестно, что основным клеточным элементом интимы артерий, где атеросклеротические поражения и формируются, являются гладкомышечные клетки [51, 58]. Присутствие макрофагов и лимфоцитов в атеросклеротических артериях также было описано в классических работах Аничкова [1-3]. Патофизиологическая значимость лимфоцитов и макрофагов в атерогенезе к настоящему времени достаточно хорошо понята [71-73, 107]. Однако, некоторые аспекты функционирования лимфоцитов и макрофагов в атерогенезе ранее были приняты «априорно». Так многие годы считалось, что макрофаги способны активировать лимфоциты,

представляя антиген, захваченный ими из их микроокружения в атеросклеротических поражениях. Хотя в этом положении и есть доля истины, однако стало также известно, что макрофаги не являются специализированными антиген-представляющими клетками и что инициация иммунного ответа, наблюдаемого при развитии атеросклероза, не может быть объяснена лишь функциональной активностью макрофагов, связанной с представлением антигена лимфоцитам [6, 71-73]. Относительно недавно, а именно в 1995 г., в интима здоровых артерий и в атеросклеротических поражениях было выявлено присутствие клеток, принадлежащих к семейству дендритных клеток [42]. Дендритные клетки являются специализированными антиген-представляющими клетками иммунной системы [16, 83, 110, 111].

## Идентификация дендритных клеток в артериальной интима

Исследования ультратонких срезов аорты человека, проведенные в 90-х годах прошлого столетия, позволили выявить присутствие «необычных» клеток (рис. 1) [42]. По ультраструктурным признакам эти клетки нельзя было отнести ни к одному из типов клеток, присутствие которых было известно в артериальной стенке [42]. При анализе параллельных ультратонких срезов было обнаружено, что необычные клетки характеризовались присутствием клеточных отростков, длина которых часто превышала диаметр клеточного «тела». Необычные клетки характеризовались цитоплазмой, матрикс которой был низкой электронной плотности и относительно гомогенным. Клетки содержали свободные рибосомы, распределенные по всей цитоплазме, и крайне немногочисленные органеллы, включая митохондрии и хорошо развитые цистерны гладкого эндоплазматического ретикулаума, зачастую растущие «концентрическими кольцами» из перинуклеарного пространства в клеточные отростки (рис. 1). В цитоплазме таких клеток практически не выявлялись наличие каких-либо филаментов, но присутствовали атипичные гранулы (рис. 2). Вокруг клеток отсутствовала базальная мембрана (рис. 2). Обнаружение необычным кле-

ток, формирующих длинные клеточные отростки, определило необходимость проведения дальнейшего реконструктивного анализа интимы артерий посредством исследования серийных ультратонких срезов [42].

Анализ серийных срезов позволил составить представление о существовании сложной системы клеточных коммуникаций в интимае, не известной ранее. Организация такой «коммуникационной» системы базируется на существовании сложной системы межклеточных контактов, образуемых отростками вновь распознанных клеток, диссеминированных по всей толще интимы [42]. Наибольшая «концентрация» таких клеток была выявлена в субэндотелиальном слое. Как показал реконструктивный анализ, эти клетки имеют несколько клеточных отростков, радиально отходящих в разные стороны подобно отросткам нейронов в нервной системе и поэтому в несерийных срезах, как правило, можно было видеть лишь поперечные срезы клеточных отростков. Изучение серий последовательных ультратонких срезов позволило установить, что длина отростков таких клеток зачастую в 3-5 раз, а иногда и значительно более, превышала размер клеточного тела [42]. Как показал анализ, хотя бы один из клеточных отростков обязательно имел контакт с аналогичной клеткой [42]. Часть отростков были значительно короче, составляя 2-5 мкм по длине, и заканчивались свободно, не контактируя с другими клетками. Однако большинство отростков имело конечные «клетки-мишени» в пределах интимы, формируя непосредственные контакты с последними. Клеточные отростки вновь выявленных клеток были обнаружены в непосредственном контакте с клетками различной природы, включая гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки, лимфоциты, макрофаги и тучные клетки. В межклеточных «стыках» не удалось обнаружить каких-либо специализированных структур.

Поскольку в интимае артерий отсутствуют клеточные элементы нервной системы, было логичным предположить, что интима может иметь уникальную клеточную коммуникационную систему, образуемую особым вариантом «примитивных» нейрональных (нейральных) клеток, которые локализованы в интимае [33]. Сегменты неповрежденных атеросклерозом участков аорт, а также атеросклеротические поражения аорт и сонных артерий были иммуногистохимически окрашены с антителами, выявляющими нейральные элементы, включая антитела к различным нейрофиламентам (NF-H, NF-L, NF-M, NF-M/H) и S-100 [33]. Из перечисленных маркеров только экспрессия S-100 протеина была выявлена в интимае [33]. Некоторые S-100+ клетки характеризовались присутствием длинных клеточных отростков и могли бы быть описаны как «звездчатые» клетки [33]. Анализ литературы показал, что помимо нейрональных клеток, S-100 протеин интенсивно экспрессируется в клетках из семейства специализированных антиген-представляющих дендритных клеток. Поскольку было известно, что дендритные клетки в коже (в частности, клетки Лангерганса) и дендритные клетки в лимфатических узлах также специфически экспрессируют молекулу CD1a [75], были проведены иммунохимические окраски, в которых параллельные тканевые срезы аорты и сонных артерий были окрашены с антителами против S-100 протеина, CD1a и HLA-DR [44].

Результаты этих исследований показали, что артериальная интима действительно содержит клетки, которые

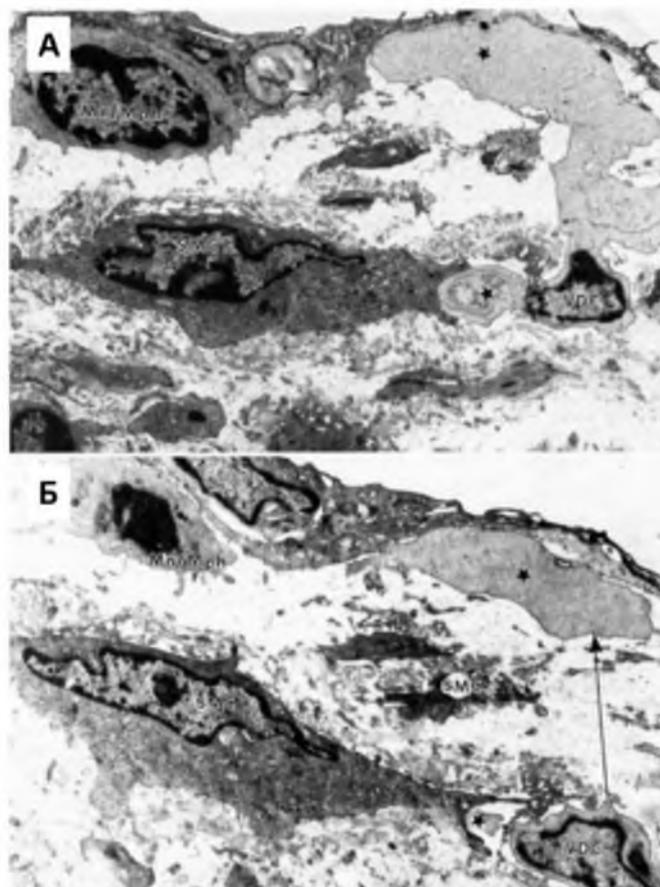


Рис. 1. Параллельные ультратонкие срезы интимы аорты (А, Б), демонстрирующие клетку (отмечена в электронограммах как «VDC»), характеризующуюся наличием длинных отростков (звездочки), связь которых с «телом» клетки может быть не очевидной. Отмечается контакт этих отростков с эндотелиальной клеткой («Е») и гладкомышечной клеткой («SM»). «Mл/Mph» — моноцит-макрофаг. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). (Воспроизведено из [42]).

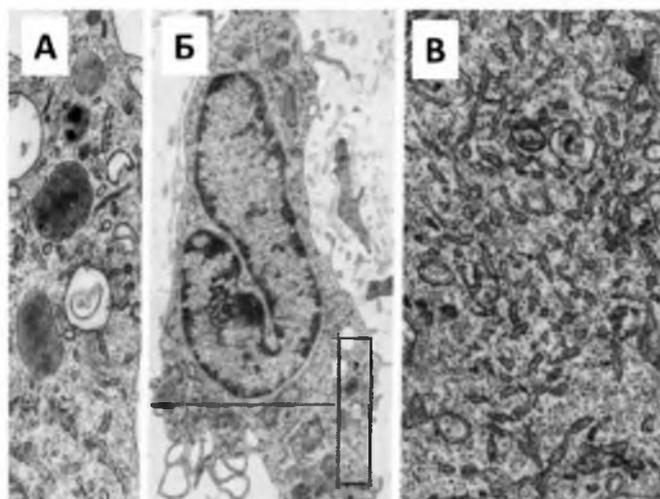


Рис. 2. Особенности цитологии клеток (показанных на рис. 1 и характеризующихся длинными клеточными отростками), включают присутствие атипичных гранул (А), отсутствие базальной мембраны (Б) и присутствие большого количества цистерн гладкого эндоплазматического ретикулула (В). (Воспроизведено из [42]).

одновременно экспрессируют S-100 протеин, CD1a и HLA-DR [44]. Ультраструктура вновь распознанных клеток была почти идентична ультраструктуре описанных ранее в литературе дендритных клеток, присутствующих в коже и в лимфатических узлах. Таким образом, данные электронно-микроскопических и иммуногистохимических наблюдений, вместе взятые, позволили считать, что дендритные клетки присутствуют в интиме нормальных артерий [33, 35, 39, 43, 44]. Повсеместное присутствие дендритных клеток в артериях человека было подтверждено анализом многочисленных образцов аорт, сонных и коронарных артерий сердца. Как результат этих наблюдений было постулировано, что дендритные клетки являются обязательным элементом интимы здоровых артерий человека [22, 23, 44].

### Дендритные клетки и их роль в организме

Существование специализированных антиген-распознающих дендритных клеток было установлено в 1973 г. в работе Steinman и Cohn [112], и с тех пор значительный объем знаний был накоплен относительно функций и разновидностей дендритных клеток, а также их возможного использования для иммунотерапии ряда заболеваний [16, 83, 110, 111]. Известно, что во всех тканях и во всех патологических ситуациях, дендритные клетки представляют только минорную клеточную популяцию, не превышающую одного-двух процентов [83]. Известно также, что одна дендритная клетка способна активировать больше тысячи лимфоцитов, что подчеркивает их необычайную способность эффективно регулировать иммунные процессы, происходящие в организме [16, 83, 110]. Происхождение, пути миграции и гистологическая номенклатура дендритных клеток изложены в ряде недавних опубликованных обзоров [4, 5, 23, 56, 118].

Дендритные клетки являются сенсорами иммунной системы [17, 83, 110]. Они представляют собой профессиональные антиген-представляющие клетки, играющие центральную роль в инициировании врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток (T-reg cells), необходимых для обеспечения толерантности к собственным молекулам [14, 15, 54, 108]. Как элемент врожденной иммунной системы, дендритные клетки распознают и отвечают на сигнал тревоги посредством синтеза защитных цитокинов, иницируя первичный иммунный ответ [14, 75, 77, 89]. Дендритные клетки обладают мощной антиген-представляющей способностью стимулировать наивные и эффекторные Т-клетки [54, 88, 110]. Они способны также активировать не только типичные Т-клетки, но также и натуральные Т-клетки-убийцы (natural killer T- cells) [54, 88, 104]. 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 ко-стимуляторных молекул на поверхности дендритной клетки [15, 104, 109, 110]. При отсутствии достаточной ко-стимуляции, Т-клетки, контактирующие с дендритной клеткой,

теряют потенции к активации и часто подвергаются процессу клеточной смерти по типу апоптоза [83]. Во взаимодействии между лимфоцитом и дендритной клеткой, секреция 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 [89, 104].

### Дендритные клетки в артериях человека и их роль в поддержании и нарушении гомеостаза при развитии атеросклероза

В последние годы особое значение приобрела иммуно-воспалительная теория атерогенеза [7-11, 71-73]. Действительно, признаки локального воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [71-73]. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, включая Т- и В-лимфоциты и дендритные клетки [6, 71-73].

Анализ нормальных участков артерий, непораженных атеросклерозом, показал присутствие дендритных клеток в интиме и адвентиции, хотя было выяснено, что количества дендритных клеток в артериях не превышали 2% от всей клеточной популяции в интиме в поперечных гистологических срезах (как впрочем, и В-клеток) [32, 34, 35]. Дендритные клетки в нормальных сосудах, а также на ранних стадиях атеросклероза сконцентрированы в субэндотелиальном слое и часто плотно прилегают к эндотелиальными клеткам. Использование плоскостных препаратов («Nautchen specimens») показало присутствие существенно большего числа дендритных клеток, чем обнаруживается в поперечных гистологических срезах, и сетей, формируемых посредством длинных отростков дендритными клетками в субэндотелиальном слое артерий (рис. 3) [24, 42]. Wick и соавторы [86] показали, что такие сети, сформированные дендритными клетками, обнаруживаются при анализе артерий детей в возрасте от 8 недель 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» [86, 87, 120, 123, 124]. Согласно этой гипотезе, «сосудисто-приуроченную лимфоидную ткань» постоянно «сканирует» микроокру-

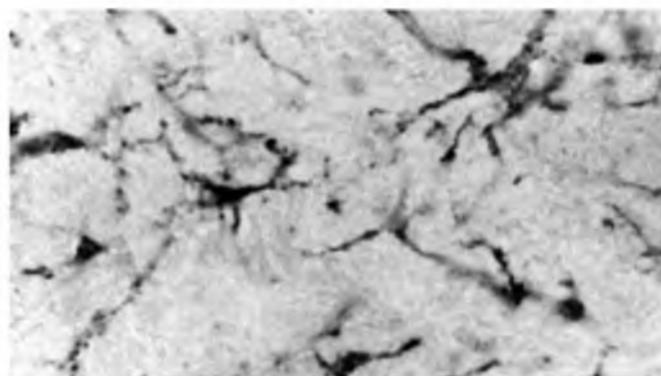


Рис. 3. Сеть, формируемая CD1a+ дендритными клетками в субэндотелиальном слое интимы аорты. Пленочный препарат интимы аорты человека. Иммуногистохимия. (Воспроизведено из [42]).

жение на присутствие антигенной опасности и дендритные клетки являются ключевым звеном этого процесса [123, 124].

Проведенное исследование показало, что участки интимы аорты предрасположенные к развитию поражения (ПП участки) [18, 57] содержат большее количество дендритных клеток, чем участки резистентные к поражению (РП участки) (рис. 4) [82]. В соответствии с модификацией аутоиммунной теории развития атеросклероза, предложенной Wick и соавторами [123, 124], дестабилизация «сосудисто-приуроченной лимфоидной ткани» ауто-антигенами, появляющимися в интимае на самых ранних стадиях развития атеросклероза, ответственна за структурные изменения сосудистой стенки и инициацию иммунных реакций. В ПП участках аорты наблюдается формирование локальных клеточных кластеров дендритных клеток [82], подобно процессам, наблюдаемым при других аутоиммунных заболеваниях, в частности артритах [83].

В ранних атеросклеротических поражениях (липидные пятна и полосы), незрелые и зрелые дендритные клетки были обнаружены в субэндотелиальном слое артерий, иногда в непосредственном тесном контакте с эндотелиальными клетками [40, 41, 46, 48]. Было установлено факт увеличения количества дендритных клеток в липидных пятнах по сравнению с неповрежденной атеросклерозом интимой; так в липидных пятнах сонной артерии было выявлено значительное увеличение числа S-100+ дендритных клеток ( $7,9 \pm 1,2$  клеток в стандартной площади [ст.пл.] среза) по сравнению с количеством дендритных клеток в прилежащих неповрежденных участках интимы ( $2,6 \pm 0,3$  клеток/ст.пл.) ( $p < 0,001$ ) [6, 24].

Иммунохимические исследования показали, что по мере формирования атеросклеротических бляшек, содержащих выраженное липидно-некротическое ядро, значительно менялось распределение дендритных клеток и появлялись «излюбленные» зоны локализации дендритных клеток в поражениях [40]. Так наиболее часто дендритные клетки были обнаружены в плечевых зонах бляшек [40]. По мере прогрессирования атеросклероза, выражающегося в «объемном росте» атеросклеротических бляшек, структура бляшек усложняется в результате врастания в атеросклеротическую интиму капилляров (неоваскуляризации), происходящих из микрососудов *vasa vasorum*, проникающих из адвентиции через истонченную среднюю оболочку артерий [40]. Было установлено, что эндотелиальные клетки, формирующие неоваскуляризацию, экспрессируют VE-кадгерин, а в зонах врастания капилляров в интиму была выявлена интенсивная экспрессия VEGF [30, 40]. Картирование распределения дендритных клеток в атеросклеротических поражениях позволило установить, что в зрелых атеросклеротических бляшках дендритные клетки преимущественно локализованы в зонах неоваскуляризации [40].

Последующие исследования показали, что популяция дендритных клеток в атеросклеротических артериях неоднородна [23]. В частности было показано, что популяция дендритных клеток в поражениях включает клетки, специфически окрашивающиеся с BDCA-1 и BDCA-2, тем самым показывая вовлеченность обеих миелоидной и лимфоидной (плазматоидной) субпопуляций дендритных клеток в атерогенез [23]. Известно, что функциональное предназначение миелоидных дендритных клеток свя-

зано с активацией Т-лимфоцитов, в то время как лимфоидные дендритные клетки участвуют в регуляции толерантности организма [83]. Дифференцировка и особенности функционирования различных типов дендритных клеток зависит от присутствия в микроокружении клеток различных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , TRANCE/RANK, IL-4, GM-CSF, NGF- $\beta$  и лиганда fit-3 [55, 56, 76-78, 83, 108, 121]. Все эти факторы присутствуют в атеросклеротических поражениях [23, 24].

Предполагается, что незрелые дендритные клетки в атеросклеротическом поражении «захватывают» антигены из внеклеточного микроокружения посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [23]. На поверхности дендритных клеток было показано присутствие молекулы CD36, обуславливающего захват модифицированных липопротеидов, в частности — окисленных ЛПНП [12, 23, 96]. Известно, что атерогенные классы липопротеидов, включая ЛПНП и ЛПОНП являются провоспалительными факторами в атерогенезе [12, 20, 49]. При атеросклерозе происходит интенсивное проникновение ЛПНП в интиму артерий, где ЛПНП подвергаются различной степени модификации, которая включает окисляцию липидов и апопротеина-В, агрегацию частиц, гидролиз фосфолипидов и другие химические изменения [12, 20, 26, 49]. Модифицированные ЛПНП вовлечены во многие этапы процесса воспаления: они активируют клетки эндотелия, что сопровождается продукцией MCP-1, который «привлекает» моноциты из просвета сосуда в субэндотелиальное пространство, способствуют ускорению дифференциации моноцитов в макрофаги, вызывает выделение макрофагами цитокинов IL-1

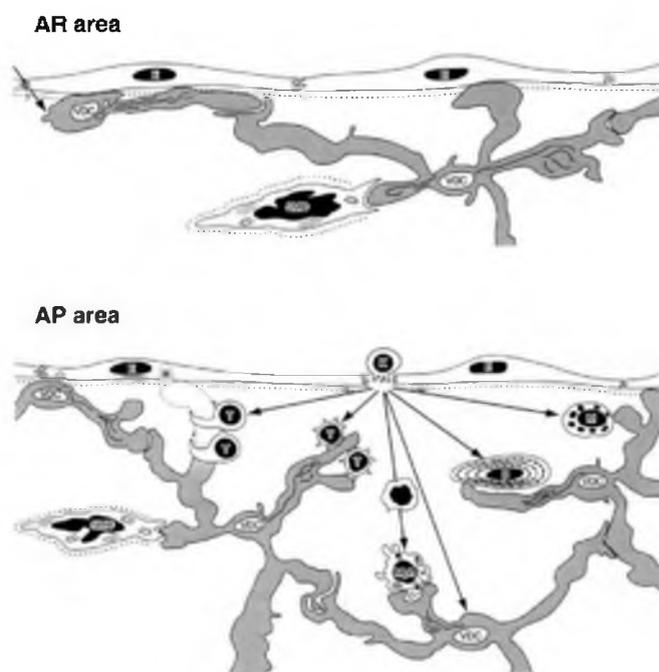


Рис. 4. Схема, иллюстрирующая контактные взаимодействия, опосредованные дендритными клетками («VDC») в резистентных к поражению атеросклерозом и предрасположенных к атеросклерозу участках (РП — участок {AR-area} и ПП — участок {AP-area}), соответственно визуально нормальной аорты. «E» — эндотелиальная клетка; «SMC» — гладкомышечная клетка; «Mph» — макрофаг; «T» — Т-клетка; «B» — В-клетка; «M» — тучная клетка; «K» — клетка, проникающая из просвета сосуда. (Воспроизведено из [42]).

и TNF- $\alpha$ , способствующих проникновению моноцитов в субэндотелиальное пространство под влиянием MCP-1 [20, 26, 49]. Помимо непосредственного эффекта атерогенных липопротеидов на различные типы клеток, захват их дендритными клетками, может вести к формированию субпопуляций Т-лимфоцитов, специфически активированных к различным вариантам модификаций липопротеидов. В экспериментах *in vitro* показано, что инкубация дендритных клеток с модифицированными ЛПНП ведет к увеличению экспрессии антигенов, связанных с функцией антигенной презентации [12]. В этих экспериментах также показано, что модифицированные ЛПНП инициируют формирование клеточных кластеров состоящих из дендритных клеток, подобных кластерам дендритных клеток, обнаруженных в атеросклеротических бляшках [12]. Было обнаружено, что перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности усиливают продукцию C1q дендритными клетками, тем самым определяя способность дендритных клеток захватывать иммунные комплексы [53], которые присутствуют в атеросклеротических поражениях артерий [8, 9].

Исследования показали, что на поверхности дендритных клеток в атеросклеротических поражениях представлен набор рецепторов, способных распознавать и связывать разнообразные антигены, как экзогенные, так и эндогенные [59, 60, 65]. В частности показано присутствие Толл-подобных рецепторов (TLR2, TLR9 и других) и лектины С-типа, в частности DC-SIGN [17, 23, 65, 76, 91, 98]. Толл-подобные рецепторы являются рецепторами к различным компонентам патогенов, включая бактерии и вирусы [17, 67, 70, 80]. Эти рецепторы распознают набор-паттерн молекул ассоциированных с патогенами (PAMPs), включая липополисахариды, нуклеиновые кислоты, освобождающиеся их гибнущих клеток. Атеросклеротические поражения с ранних этапов атеросклероза содержат некротические клетки, число которых неуклонно возрастает по мере прогрессирования заболевания; таким образом, дендритные клетки оказываются окруженными клеточным дебрисом и молекулами, способными их активировать. Не исключено, что инфицирование сосудистой стенки, включая часто обнаруживаемую в атеросклеротических бляшках *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) [52, 97], вовлекает участие дендритных клеток в формирование атеросклеротических бляшек [29]. Последняя возможность находит поддержку в наблюдениях присутствия *C. pneumoniae* в дендритных клетках в атеросклеротических бляшках [29]. При анализе взаимодействия дендритных клеток с *C. pneumoniae in vitro* было показано, что *C. pneumoniae* способна инфицировать и развиваться в дендритных клетках [29, 45].

Накопившаяся к настоящему времени информация позволяет считать, что дендритные клетки в атеросклеротических поражениях артерий захватывают антигены, которые расшифровывается во время созревания и миграции этих клеток из артерий в лимфатические узлы [23-25, 40], подобно тому как это происходит с клетками Лангерганса [83]. Установлено, что количество дендритных клеток в лимфатических узлах, прилежащих к участкам аорты пораженных атеросклерозом, существенно превышает количество дендритных клеток в макроскопически неизмененных зонах аорты [40]. Дендритные клетки были обнаружены в среднем слое артерий между гладкомышечными клетками, а также в капиллярах при неоваскуляри-

зации, связывающих подлежащие сегменты атеросклеротических бляшек с адвентицией [40]. Однако не все дендритные клетки покидают атеросклеротические бляшки, чтобы активировать Т-клетки в лимфоидных органах. Одновременная иммуноокраска 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 кластеро-формирующие дендритные клетки зрелые и способны активировать лимфоциты. В частности показана экспрессия «молекулы зрелости» CD83, ко-стимуляторных молекул CD80, CD86 а также антиген-представляющей молекулы HLA-DR [23, 40]. Исследование показало, что формирование многоотростчатости происходит одновременно с повышением экспрессией молекул клеточной адгезии, таких как CD11a, CD50, CD54 и CD58, что обеспечивает образование контакта между отростками дендритных клеток и Т-клетками [40, 46, 48, 63, 64]. В ряде экспериментов, использующих культуру клеток, было показано, что одновременная экспрессия молекул клеточной адгезии и ко-стимуляторных молекул на поверхности дендритных клеток, характеризующихся наличием на клеточной мембране антигена связанного с МНС молекулами, обеспечивает их контакт с Т-клетками, ведущий к активации последних [40]. Аналогичные процессы имеют место и в атеросклеротических поражениях. При развитии атеросклероза большое значение имеет взаимодействие молекул CD40 с их лигандом CD154 (CD40L) [40, 41]. Так ранее было показано, молекула CD40 экспрессируется на клетках различных типов, включая В-лимфоциты, эндотелиальные клетки и макрофаги, а ее лиганд CD154 — на активированных Т-клетках и тучных клетках [40, 44, 77, 88]. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали интенсивную экспрессию CD40 дендритными клетками, контактирующими с Т-клетками [40].

В клеточных кластерах, сформированных дендритными клетками и лимфоцитами в атеросклеротических поражениях, дендритные клетки экспрессируют не только повышенный уровень класса II молекул гистосовместимости МНС, но также группу молекул CD1 (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d) [40], которые были распознаны как особый тип антиген-представляющих молекул [31, 38, 39, 40, 50, 86, 87]. Большой интерес представляет анализ экспрессии молекулы CD1d, которая способна представлять антигены липидной природы, присутствующие в атеросклеротических поражениях артерий [40, 69].

Эффекты влияния микроокружения на активацию дендритных клеток недостаточно изучены, хотя было показано, что дендритные клетки в атеросклеротических бляшках находятся в состоянии активации («стресса»), подобно другим типам клеток интимы [19]. В частности, дендритные клетки интенсивно экспрессируют шапероны HSP70 [37]. Значимость экспрессии шаперонов при различных патологических состояниях, включая атеросклероз, описана в ряде недавно опубликованных обзоров [19]. Следует отметить, что дендритные клетки, возможно, являются первыми клетками экспрессирующими шаперон HSP70 на самых ранних стадиях формирования липидных пятен [37]. Экспрессия шаперонов может быть важным фактором запуска специфических гуморальных и клеточных реакций при атерогенезе. В атеросклеротических бляшках наблюдается интенсивная экспрессия

HSP70 дендритными клетками в тех зонах [37], где при электронно-микроскопическом анализе были найдены множественные контакты между дендритными клетками и лимфоцитами.

Выявленное присутствие дендритных клеток в атеросклеротических поражениях экспериментальных животных [28, 47] способствовало изучению функциональной значимости дендритных клеток в модельных условиях [66, 68, 76, 78, 81, 84, 90, 94, 99, 100, 101, 105]. В экспериментах *in vivo* было показано, что проникновение в стенку артерий моноцитов крови, которые дифференцируются в дендритные клетки в липидных пятнах и бляшках значительно превышало число этих клеток, покидающих артерии [13], тем самым подтверждая феномен непосредственной *in situ* активации лимфоцитов дендритными клетками при атерогенезе. В опытах *in vivo*, Angeli и соавторы [13] показали, что дислипидемия, связанная с атеросклерозом, изменяет функцию дендритных клеток на системном уровне, в частности их способность антигенной презентации. Как было продемонстрировано в *in vivo* и *in vitro* экспериментах, функция дендритных клеток может быть изменена посредством ряда факторов, включая цитокины и хемокины, никотин и перекисно-модифицированные липопротеиды [114-118, 122]. Никотин способен повреждать способность дендритных клеток инициировать пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов [122].

Исследования атеросклеротических бляшек с истонченной фиброзной покрывкой позволило показать, что в таких бляшках значительно возрастает число дендритных клеток, особенно в зонах неоваскуляризации в «плечевых зонах» [40]. Подсчет количеств дендритных клеток в бляшках с истонченными фиброзными покрывками, толщина которых менее 100 мкм (нестабильные бляшки) [79, 119], и в бляшках, характеризующихся более толстой фиброзной покрывкой (стабильные бляшки), позволил установить, что нестабильные бляшки содержат большее число дендритных клеток, чем стабильные бляшки [6, 40]. Так в нестабильных бляшках сонных артерий число дендритных клеток в плечевых зонах в 1,5 раз выше чем, в стабильных бляшках ( $27,8 \pm 2,8$  и  $18,8 \pm 2,0$  клеток/ст.пл., соответственно,  $p < 0,01$ ). Было найдено, что более 50% дендритных клеток, находящихся в плечевых зонах нестабильных бляшек, экспрессируют маркеры зрелости CD83, CD80 и CD86 [40]. Более того, была выявлена интенсивная кластеризация дендритных клеток с Т-лимфоцитами в нестабильных бляшках [40]. Yilmaz и соавторы [125-128] подтвердили вышеописанные ранние наблюдения [40] и установили, что в бляшках, морфология которых предполагала, что бляшки были предрасположенных к поверхностному разрыву, около 70% дендритных клеток, находящихся в плечевых зонах, экспрессировали маркеры активации и зрелости, включая CD83, CD80 и CD86, и формировали множественные кластеры с Т-клетками [125-128]. При анализе бляшек, предрасположенных к поверхностному разрыву, было обнаружено, что в плечевых зонах атеросклеротических поражений дендритные клетки формируют контакты не только с «обычными» Т-клетками, но также с НКТ-клетками (CD3+/CD161+), несущими на их клеточной поверхности рецептор для CD1d антигена, способного распознавать такие антигены, как глюкозилцерамид и галактозил церамид [36]. В плечевых зонах «нестабильных» отмечена более выраженная экспрессия CD40-CD40L, чем в «стабильных» бляшках

[125-127]. Известно, что активация системы CD40-CD40L, индуцирует экспрессию лейкоцитами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов; а также экспрессию и выделение матриксных металлопротеиназ; при анализе плечевых участков нестабильных бляшек мы обнаружили, что помимо экспрессии CD40 в макрофагах, CD40 молекула интенсивно экспрессируется дендритными клетками, контактирующими с Т-лимфоцитами [27, 36, 38].

Основываясь на сравнительном исследовании количества и характеристик дендритных клеток в стабильных и нестабильных бляшках, Yilmaz и соавторы [125-127] пришли к заключению, что степень активации дендритных клеток может рассматриваться как маркер стабильности атеросклеротической бляшки. Было обнаружено, что С-реактивный белок (СРБ), белок острой фазы воспаления, являющийся высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции, синтезируется в нестабильной в атеросклеротической бляшке не только макрофагами и лимфоцитами, но также и дендритными клетками [80, 117]. Van Vte и соавторы выявили позитивную корреляцию между выявлением СРБ и присутствием дендритных клеток в нестабильных бляшках [115-117]. BDCA-2+ дендритные клетки в нестабильных бляшках интенсивно экспрессируют интерферон  $\alpha$  [117].

Исследования Yilmaz и соавторов показали, что фармакологические препараты способны снижать количество дендритных клеток в нестабильных атеросклеротических бляшках [125-127]. В частности, статины, которые, как известно, способны стабилизировать бляшки, значительно снижают количество дендритных клеток в плечевых зонах и вокруг некротического ядра [125-127]. В экспериментах *in vitro* показано, что статины также снижают способности дендритных клеток к антигенной презентации [125, 126].

Ranjit и соавторы [102] показали, что дендритные клетки, полученные из крови у пациентов с нестабильной стенокардией, функционально изменены. В противоположность дендритным клеткам, полученным из крови здоровых доноров, уровень молекулы CD86 значительно повышен в дендритных клетках пациентов с нестабильной стенокардией и способностью синтезировать цитокины дендритными клетками также изменена [102]. В настоящее время ведутся интенсивные исследования количества дендритных клеток и их субпопуляции при атеросклерозе [23, 61, 106, 108, 117].

#### **Возможности использования дендритные клеток в иммуно-терапевтических разработках, направленных на борьбу с атеросклерозом**

В настоящее время разрабатываются различные подходы, направленные на поиск вакцин, которые могут быть использованы против атеросклероза [95, 111, 112, 114, 115, 117]. Иммуномодуляция представляется перспективной стратегией [95, 111, 112, 114, 115]. Несмотря на сложность и неоднозначность находок вскрывающих природу и функции дендритных клеток, отмечается постоянно растущий интерес к возможности их использования для иммунотерапии заболеваний, в которых вовлечены иммунные реакции [95, 111, 112, 114, 115]. Способность дендритных клеток управлять иммунными процессами, а также успехи в разработке систем для культивации

дендритных клеток с заданными параметрами, привели к их использованию в иммуно-терапевтических интервенциях против рака, аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии. В настоящее время дендритные клетки тестируются в качестве иммуномодулятора уже в клинических испытаниях, направленных на интервенцию против рака [95, 111, 112, 114, 115].

Не исключено, что дендритные клетки могут быть использованы для регуляции иммунных реакций, вовлеченных в развитие и прогрессированию атеросклероза [21], подобно тому как дендритные клетки используются в иммунотерапии рака и ряда аутоиммунных заболеваний. Утилизации дендритных клеток для иммуномодуляции при атеросклерозе могут способствовать существенные успехи, достигнутые в течение последних лет по «конструированию» дендритных клеток с заданными качествами, используя генетические подходы и иммунологические методы [62, 74, 85, 92, 93].

Один из подходов, используемых при иммунотерапии рака, включает методику, в которой дендритные клетки изолированные из периферической крови пациента, подвергаются активации *ex vivo* посредством их культивирования с соответствующим антигеном и затем возвращаются в кровеносное русло того же пациента [83]. В ряде раковых заболеваний выявлены специфические антигены, против которых усиление иммунного ответа необходимо. При атеросклерозе, не существует единственного специфического антигена и поэтому, инкубация дендритных клеток с гомогенатом атеросклеротических бляшек, возможно, позволит дендритным клеткам быть проактивированными спектром антигенов, присутствующих в гомогенате ткани атеросклеротической бляшки [21]. Такой подход может быть особенно успешным, если атеросклеротическая ткань получена от того же самого пациента, например, при эндартерэктомии [21]. В пациентах с раком, обработка дендритных клеток с антигеном позволяет стимулировать иммунный ответ. В отличие от рака, при атеросклерозе иммунные реакции должны быть не стимулированы, а наоборот — заглушены [21]. Последнее может быть достигнуто, используя специфическую особенность активации Т-клеток дендритными клетками, требующую одновременного присутствия на поверхности дендритных клеток не только антигенного элемента в комплексе с антиген-представляющей молекулой, но также и ко-стимуляторных молекул, таких как CD80 и CD86. Известно, что ко-стимуляторные молекулы активируются на поверхности дендритных клеток как следствие захвата и обработки антигена [83]. Однако, если ко-стимуляторные молекулы блокированы на поверхности дендритных клеток, например посредством инкубации дендритных клеток с антителами 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 их апоптозу [83]. 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 ко-стимуляторных молекул [21]. Естественно, усилия должны быть направлены на активацию дендритных клеток, определяющую желаемый Th1/Th2 баланс [23].

Стоит здесь также отметить, что интересные результаты были получены при иммунизации против атеросклероза с использованием модифицированных ЛПНП, и в частности окисленных ЛПНП, и с определенными эпитопами апо-В [66, 92, 93]. Не исключено, что иммунизация дендритными клетками, пульсированными модифицированными ЛПНП или эпитопами апо-В, может позволить избежать нежелательных эффектов прямой вакцинации.

### Заключение

Атеросклероз представляет собой хроническое иммуно-воспалительное заболевание, проявляющееся в сосудистой стенке в виде атеросклеротических поражений. Иммунное воспаление при атеросклерозе регулируется сложным каскадом молекулярных и клеточных механизмов с вовлечением дендритных клеток. Дендритные клетки являются гетерогенной популяцией иммунных клеток, которые происходят из костного мозга и специализируются на сборе, обработке и представлении антигенов Т-лимфоцитам с целью инициации и регуляции иммунных реакций в организме. Особый подтип дендритных клеток, присутствующих в нормальных артериях и в атеросклеротических поражениях, был описан в 1995 г., и с тех пор изучение роли дендритных клеток в атеросклерозе показало их патофизиологическую значимость. Исследования последних лет позволяют считать, что дендритные клетки могут быть использованы для поиска иммуно-терапевтических подходов, направленных на профилактику и лечение атеросклероза.

### Список литературы

1. Аничков Н.Н. О начальных стадиях развития атеросклероза артерий. // Современные проблемы кардиологии. М. Мед. 1960, с. 7-18.
2. Аничков Н.Н. Основные теоретические положения к дальнейшему изучению проблемы атеросклероза. // Атеросклероз. Л. Мед. 1965, с. 14-21.
3. Аничков Н.Н. Сосуды. В кн: Частная патологическая анатомия. // М. Мед. 1947. — С. 262-557.
4. Бобрышев Ю.В., Лорд Р С А, Нагорнев В А. Дендритные клетки и их роль в атеросклерозе // Мед. акад. ж.. — 2009. — Т.9., №2. — С. 11-24.
5. Бобрышев Ю.В., Карагодина В.П., Орехов А.Н. 2012. Дендритные клетки и их роль в иммунных процессах атерогенеза // Цитология. Т.54., №11. -С. 793-805.
6. Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Клеточные механизмы атеросклероза: Архитектоника атеросклеротических поражений и роль дендритных клеток. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Saarbrücken, Germany, — 2012. — 172 с.
7. Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // Вестн. АМН СССР. — 1990. — Т.11.-С. 30-36.
8. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. Л. Мед, 1986, с. 192.
9. Климов А.Н. Предпосылки аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза. // Иммунореактивность и атеросклероз. Л. Мед. 1986.
10. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза.// В кн.: Биохимические основы патогенеза атеросклероза. Л. 1980, с 3-45.
11. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза // СПб, ЗАО Хромис, 2006.
12. Alderman C.J., Bunyard P.R., Chain B.M., Foreman J.C., Leake D.S., Katz D.R. Effects of oxidized low density lipoprotein on dendritic cells. A possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? // Cardiovasc Res. — 2002. — Vol. 55. — P. 806-819.
13. Angeli V., Llodra J., Rong J.X., Satoh K., Ishii S., Shimizu T. et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically

- alters dendritic cell mobilization // *Immunity*. — 2004. — Vol. 21. — P. 561-574.
14. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells // *Annu Rev Immunol*. — 2009. — Vol. 27. — P. 669-692.
15. Aukrust P., Otterdal K., Yndestad A., Sandberg W.J., Smith C., Ueland T., Oie E., Damas J.K., Gullestad L., Halvorsen B. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep*. — 2008. — Vol. 10. — P. 236-243.
16. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and control of immunity // *Nature*. — 1998. — Vol. 392. — P. 245-252.
17. Benko S., Magyarics Z., Szabo A., Rajnavilgyi E. 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.
18. Bhagwat A.G., Roberston A.L. Distribution and severity of atherosclerosis in the human thoracic aorta // *Angiology*. — 1973. — Vol. 24. — P. 181-190.
19. Bielecka-Dabrowa A., Barylski M., Mikhailidis D.P., Rysz J., Banach M. HSP 70 and atherosclerosis — protector or activator? // *Expert Opin Ther Targets*. — 2009. — Vol. 13. — P. 307-317.
20. Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases // *Cytokine Growth Factor Rev*. — 2008. — Vol. 19. — P. 41-52.
21. Bobryshev Y.V. Can dendritic cells be exploited for therapeutic intervention in atherosclerosis? // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 154. — P. 511-512.
22. Bobryshev Y.V. Dendritic cells and their involvement in atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol*. — 2000. — Vol. 11. — P. 511-517.
23. Bobryshev Y.V. Dendritic cells and their role in atherogenesis // *Lab Invest*. — 2010. — Vol. 90. — P. 970-984.
24. Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerosis // *Dendritic cells: Biology and Clinical Applications* / Eds. M.T. Lotze, A.W. Thomson / San-Diego, Acad. Press, 2001; pp. 547-557.
25. Bobryshev Y.V. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance // *Eur Heart J*. — 2005. — Vol. 26. — P. 1700-1704.
26. Bobryshev Y.V. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis // *Micron*. — 2006. — Vol. 37. — P. 208-222.
27. Bobryshev Y.V. Natural killer T cells in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2005. — Vol. 25. — P. e40.
28. Bobryshev Y.V., Babaev V.R., Lord R.S.A., Watanabe T. Ultrastructural identification of cells with dendritic cell appearance in atherosclerotic aorta of apolipoprotein E deficient mice // *J. Submicrosc Cytol Pathol*. — 1999. — Vol. 31. — P. 527-531.
29. Bobryshev Y.V., Cao W., Phoon M.C., Tran D., Chow V.T.K., Lord R.S.A., Lu J. Detection of Chlamydia pneumoniae in dendritic cells in atherosclerotic lesions // *Atherosclerosis*. — 2004. — Vol. 173. — P. 185-195.
30. Bobryshev Y.V., Cherian S.M., Inder S.J., Lord R.S.A. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation // *Cardiovasc Res*. — 1999. — Vol. 43. — P. 1003-1017.
31. Bobryshev Y.V., Crozier J.A., Lord R.S.A., Tran D., Jamal O.S., Parsson H.N., Scott K.F. Expression of secretory group II phospholipase A2 by CD1a positive cells in human atherosclerotic plaques // *Atherosclerosis*. — 1996. — Vol. 127. — P. 283-285.
32. 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.
33. Bobryshev Y.V., Lord R.S. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions // *Cardiovasc Res*. — 1995. — Vol. 29. — P. 689-696.
34. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. 55 kDa actin-bundling protein (p55) is a specific marker for identifying vascular dendritic cells // *J. Histochem Cytochem*. — 1999. — Vol. 47. — P. 1481-1486.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Identification of Natural Killer cells in human atherosclerotic plaque // *Atherosclerosis*. — 2005. — Vol. 180. — P. 423-427.
39. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Langerhans cells of human arterial intima: uniform by stellate appearance but different by nature // *Tissue Cell*. — 1996. — Vol. 28. — P. 177-194.
40. 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.
41. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Structural heterogeneity and contacting interactions of vascular dendritic cells in early atherosclerotic lesions of the human aorta // *J. Submicrosc Cytol Pathol*. — 1996. — Vol. 28. — P. 49-60.
42. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cells 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.
43. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A., Rainer S., Jamal O.S., Munro V.F. Vascular dendritic cells and atherosclerosis // *Pathol Res Pract*. — 1996. — Vol. 192. — P. 462-467.
44. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A., Rainer S., Munro V.F. VCAM-1 expression and network of VCAM-1 positive vascular dendritic cells in advanced atherosclerotic lesions of carotid arteries and aortas // *Acta Histochem*. — 1996. — Vol. 98. — P. 185-194.
45. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A., Tran D. Chlamydia pneumoniae in foci of 'early' calcification of the tunica media in arteriosclerotic arteries: An incidental presence? // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2006. — Vol. 290. — P. H1510-H1519.
46. Bobryshev Y.V., Lord R.S.A., Watanabe T. Structural peculiarities of vascular dendritic cell tubulovesicular system in human atherosclerotic aorta // *J. Submicrosc Cytol Pathol*. — 1997. — Vol. 29. — P. 553-561.
47. Bobryshev Y.V., Taksir T., Lord R.S.A., Freeman M.W. Evidence that dendritic cells infiltrate atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice // *Histol Histopathol*. — 2001. — Vol. 16. — P. 801-808.
48. Bobryshev Y.V., Watanabe T. Ultrastructural evidence for association of vascular dendritic cells with T-lymphocytes and with B-cells in human atherosclerosis // *J. Submicrosc Cytol Pathol*. — 1997. — Vol. 29. — P. 209-221.
49. Bosco M.C., Puppo M., Blengio F., Fraone T., Cappello P., Giovarelli M., Varesio L. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration // *Immunobiology*. — 2008. — Vol. 213. — P. 733-749.
50. Brigl M., Brenner M.B. CD1: antigen presentation and T cell function // *Annu Rev Immunol*. — 2004. — Vol. 22. — P. 817-890.
51. Campbell G.R., Campbell J.H., Manderson J.A., Horrigan S., Rennick R.E. Arterial smooth muscle. A multifunctional mesenchymal cell // *Arch Pathol Lab Med*. — 1988. — Vol. 112. — P. 977-986.
52. Campbell L.A., Kuo C.C. Chlamydia pneumoniae — an infectious risk factor for atherosclerosis? // *Nat Rev Microbiol*. — 2004. — Vol. 2. — P. 23-32.
53. Cao W., Bobryshev Y.V., Lord R.S., Oakley R.E., Lee S.H., Lu J. Dendritic cells in the arterial wall express C1q: potential significance in atherogenesis // *Cardiovasc Res*. — 2003. — Vol. 60. — P. 175-186.
54. Castellano G., Woltman A.M., Schena F.P., Roos A., Daha M.R., van Kooten C. Dendritic cells and complement: at the cross road of innate and adaptive immunity // *Mol Immunol*. — 2004. — Vol. 41. — P. 133-140.
55. Cheong C, Choi JH. Dendritic cells and regulatory T cells in atherosclerosis // *Mol Cells*. — 2012. — Vol. 34. — P. 341-347.
56. Choi J.H., Do Y., Cheong C., Koh H., Boscardin S.B., Oh Y.S., Bozzacco L., Trumpfeller C., Park C.G., Steinman R.M. Identification of antigen-presenting dendritic cells in mouse aorta and cardiac valves // *J. Exp Med*. — 2009. — Vol. 206. — P. 497-505.
57. Cornhill J.F., Herderick E.E., Stary H.C. Topography of human aortic sudanophilic lesions // *Monograph. Atherosclerosis. Karger*. — 1990. — Vol. 15. — P. 13-19.
58. Davies P.F. Vascular cell interactions with special reference to the pathogenesis of atherosclerosis // *Lab Invest*. — 1986. — Vol. 55. — P. 5-24.

59. de Kleijn D., Pasterkamp G. Toll-like receptors in cardiovascular diseases // *Cardiovasc Res.* — 2003. — Vol. 60. — P. 58-67.
60. 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.
61. Dopheide J.F., Sester U., Schlitt A., Horstick G., Rupprecht H.J., Mynzel 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. 523-531.
62. Dubsky P., Ueno H., Piqueras B., Connolly J., Banchereau J., Palucka A.K. Human dendritic cell subsets for vaccination // *J. Clin Immunol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 551-572.
63. Elia A.R., Cappello P., Puppo M., Fraone T., Vanni C., Eva A., Musso T., Novelli F., Varesio L., Giovarelli M. Human dendritic cells differentiated in hypoxia down-modulate antigen uptake and change their chemokine expression profile // *J. Leukoc Biol.* — 2008. — Vol. 84. — P. 1472-1482.
64. 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. 123-132.
65. Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* — 2007. — Vol. 4. — P. 444-454.
66. Fredrikson G.N., Bjorkbacka H., Soderberg I., Ljungcrantz I., Nilsson J. Treatment with apo B peptide vaccines inhibits atherosclerosis in human apo B-100 transgenic mice without inducing an increase in peptide-specific antibodies // *J. Intern Med.* — 2008. — Vol. 264. — P. 563-570.
67. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // *Annu Rev Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 165-197.
68. Gautier E.L., Huby T., Samt-Charles F., Ouzilleau B., Pirault J., Deswaerte V., Ginhoux F., Miller E.R., Witztum J.L., Chapman M.J., Lesnik P. Conventional dendritic cells at the crossroads between immunity and cholesterol homeostasis in atherosclerosis // *Circulation* 2009; 119: 2367-2375.
69. Gelin C., Sloma I., Charron D., Mooney N. Regulation of MHC II and CD1 antigen presentation: from ubiquity to security // *J. Leukoc Biol.* — 2009. — Vol. 85. — P. 215-224.
70. 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.
71. Hansson G.K. Atherosclerosis-an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007 // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 202. — P. 2-10.
72. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685-1695.
73. Hansson G.K., Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword // *Nat Rev Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 508-519.
74. Hansson G.K., Nilsson J. Vaccination against atherosclerosis? Induction of atheroprotective immunity // *Semin Immunopathol.* — 2009. — Vol. 31. — P. 95-101.
75. Hoefsmit E.C., Duijvestijn A.M., Kamperdijk E.W. Relation between Langerhans cells, veiled cells, and interdigitating cells // *Immunobiology.* — 1982. — Vol. 161. — P. 255-265.
76. Jongstra-Bilen J., Haidari M., Zhu S.N., Chen M., Guha D., Cybulsky M.I. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis // *J. Exp Med.* — 2006. — Vol. 203. — P. 2073-2083.
77. Kamperdijk E.W.A., P. Nieuwenhuis and E.C.M. Hoefsmit, Editors, Dendritic cells in fundamental and clinical immunology // *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 329, Plenum Press, New York. 1993.
78. Kofler S., Schlichting C., Jankl S., Nickel T., Weis M. Dual mode of HMG-CoA reductase inhibition on dendritic cell invasion // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 197. — P. 105-110.
79. Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Gold H.K., Yuan J., Narula J., Finn A.V., Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes // *Curr Opin Cardiol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 285-292.
80. Lee J., Zhuang Y., Wei X., Shang F., Wang J., Zhang Y., Liu X., Yang Y., Liu L., Zheng Q. Contributions of PD-1/PD-L1 pathway to interactions of myeloid DCs with T cells in atherosclerosis // *J. Mol Cell Cardiol.* — 2009. — Vol. 46. — P. 169-176.
81. Llodra J., Angeli V., Liu J., Trogan E., Fisher E.A., Randolph G.J. 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.
82. Lord R.S., Bobryshev Y.V. Clustering of dendritic cells in athero-prone areas of the aorta // *Atherosclerosis.* — 1999. — Vol. 146. — P. 197-198.
83. Lotze M.T., Thomson A.W. Dendritic cells: Biology and Clinical Applications // 2nd edition, San Diego, Academic Press, CA, 2001.
84. Ludewig B., Freigang S., Jaggi M., Kurrer M.O., Pei Y.C., Vlk L., Odermatt B., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 12752-12757.
85. 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.
86. 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.
87. Millonig G., Niederegger H., Rabl W., Hochleitner B.W., Hofer D., Romani N., et al. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 503-508.
88. Mortellaro A., Conforti-Andreoni C., Fric J., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells as sensors of environmental perturbations // *Microbes Infect.* — 2008. — Vol. 10. — P. 990-994.
89. Naik S.H., Metcalf D., van Nieuwenhuijze A., Wicks I., Wu L., O'Keefe M., Shortman K. Intrasplicenic steady-state dendritic cell precursors that are distinct from monocytes // *Nat Immunol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 663-671.
90. 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-alpha // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 2482-2489.
91. Niessner A., Shin M.S., Pryschech O., Goronzy J.J., Chaikof E.L., Weyand C.M. Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon-alpha and Toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 2043-2052.
92. Nilsson J., Hansson G.K. Autoimmunity in atherosclerosis: a protective response losing control? // *J. Intern Med.* — 2008. — Vol. 263. — P. 464-478.
93. Nilsson J., Nordin Fredrikson G., Schiopu A., Shah P.K., Jansson B., Carlsson R. Oxidized LDL antibodies in treatment and risk assessment of atherosclerosis and associated cardiovascular disease // *Curr Pharm Des.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1021-1030.
94. Packard R.R., Maganto-Garcia E., Gotsman I., Tabas I., Libby P., Lichtman A.H. CD11c(+) dendritic cells maintain antigen processing, presentation capabilities, and CD4(+) T-cell priming efficacy under hypercholesterolemic conditions associated with atherosclerosis // *Circ Res.* — 2008. — Vol. 103. — P. 965-973.
95. Palucka A.K., Ueno H., Fay J.W., Banchereau J. Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells // *Immunol Rev.* — 2007. — Vol. 220. — P. 129-150.
96. Perrin-Cocon L., Coutant F., Agaue S., Deforges S., Andre P., Lotteau V. Oxidized low-density lipoprotein promotes mature dendritic cell transition from differentiating monocyte // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 3785-3791.
97. Prager M., Turel Z., Speidl W.S., Zorn G., Kaun C., Niessner A., Heinze G., Huk I., Maurer G., Huber K., Wojta J. Chlamydia pneumoniae in carotid artery atherosclerosis: a comparison of its presence in atherosclerotic plaque, healthy vessels, and circulating leukocytes from the same individuals // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 2756-2761.
98. Pryschech O., Ma-Krupa W., Younge B.R., Goronzy J.J., Weyand C.M. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P. 1276-1284.
99. Randolph G.J. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 462-468.
100. Randolph G.J., Beaulieu S., Lebecque S., Steinman R.M., Muller W.A. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a mo-

del of transendothelial trafficking // Science. — 1998. — Vol. 282. — P. 480-483.

101. Randolph G.J., Ochando J., Partida-Sánchez S. Migration of dendritic cell subsets and their precursors // Annu Rev Immunol. — 2008. — Vol. 26. — P. 293-316.

102. Ranjit S., Dazhu L., Qiutang Z., Yibo F., Yushu L., Xiang W., Shen C.L., Yuan T. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina // Int J Cardiol. 2004; 97: 551-555. — 2004. — Vol. 97. — P. 551-555.

103. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease // N Engl J Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.

104. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplant tolerance // Immunol Rev. — 2001. — Vol. 182. — P. 18-32.

105. Shaposhnik Z., Wang X., Weinstein M., Bennett B.J., Lussis A.J. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 621-627.

106. Shi H., Ge J., Fang W., Yao K., Sun A., Huang R. Peripheral-blood dendritic cells in men with coronary heart disease // Am J Cardiol. 2007; 100: 593-597 — 2007. — Vol. 100. — P. 593-597.

107. Shibata N., Glass C.K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — Suppl. — P. S277-S281.

108. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease. Heterogeneity of Leukocyte Subsets Participating in the Pathogenesis of Atherosclerosis // Circ J. — 2009. — Vol. 73. — P. 994-1001.

109. Shortman K., Naik S.H. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development // Nat Rev Immunol. — 2007. — Vol. 7. — P. 19-30.

110. Steinman R.M. Dendritic cells in vivo: a key target for a new vaccine science // Immunity. — 2008. — Vol. 29. — P. 319-324.

111. Steinman R.M., Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine // Nature. — 2007. — Vol. 449. — P. 419-426.

112. 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.

113. Steinman R.M. Some active areas of DC research and their medical potential // Eur J Immunol. — 2010. — Vol. 40. — P. 2085-2088.

114. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Hirata K. Dendritic cells in atherogenesis: possible novel targets for prevention of atherosclerosis // J. Atheroscler Thromb.- Vol. 19. — P. 953-961.

115. Van Vre E.A., Bult H., Hoymans V.Y., Van Tendeloo V.F., Vrints C.J., Bosmans J.M. Human C-reactive protein activates monocyte-derived dendritic cells and induces dendritic cell-mediated T-cell activation // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 511-518.

116. Van Vre E.A., Hoymans V.Y., Bult H., Lenjou M., Van Bocstaele 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. 17. — P. 243-248.

117. 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: №941396.

118. Van Vre EA, Bult H. Dendritic cells in atherosclerotic plaques: solving identification puzzles // Pathology. — 2011. — Vol. 47. — P. 760-764.

119. Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque // J. Interv Cardiol. — 2003. — Vol. 16. — P. 267-272.

120. Waltner-Romen M., Falkensammer G., Rabl W., Wick G. A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells. The vascular-associated lymphoid tissue // J. Histochem Cytochem. — 1998. — Vol. 46. — P. 1347-1350.

121. Weber C., Zernecke A., Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: Lessons from mouse models // Nat Rev Immunol. — 2008. — Vol. 8. — P. 802-815.

122. 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.

123. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // Annu Rev Immunol. — 2004. — Vol. 22. — P. 361-364.

124. Wick G., Romen M., Amberger A., Metzler B., Mayr M., Falkensammer G., Xu Q. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue // FASEB J. — 2007. — 1997. — Vol. 11. — P. 1199-1207.

125. Yilmaz A., Lochno M., Traeg F., 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. 101-110.

126. Yilmaz A., Reiss C., Tantawi O., Weng A., Stumpf C., Raaz D., Ludwig J., Berger T., Steinkasserer A., Daniel W.G., Garlich C.D. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis // Atherosclerosis 2004; 172: 85-93. — 2004. — Vol. 172. — P. 85-93.

127. Yilmaz A., Schaller T., Cicha I., Altendorf R., Stumpf C., Klinghammer L., et al. Predictive value of the decrease in circulating dendritic cell precursors in stable coronary artery disease // Clin Sci (Lond). — 2009. — Vol. 116. — P. 353-363.

128. 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 // J. Am Coll Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 70-80.

## ***Dendritic cells in atherosclerosis: Identification and pathophysiological significance***

**Bobryshev Y.V., Orekhov A.N.**

<sup>1</sup> — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — Faculty of Medicine, University of New South Wales, Kensington, NSW, Australia

*The development of atherosclerotic lesions occurs as a result of excessive deposition of lipids in the arterial intima. Atherosclerosis also includes a plurality of immune-inflammatory reactions, involving both innate and adaptive immune system. While pathophysiological importance of macrophages and T-cells in atherogenesis is quite well understood, the presence of dendritic cells in the arteries and atherosclerotic lesions was revealed only 1995 and thus, the information about pathophysiological significance of this cell type in atherogenesis is very limited. In this review, we briefly describe the history of the identification of dendritic cells in the arteries and highlight current views on the role of dendritic cells in the pathogenetic mechanisms of the development of atherosclerosis.*

**Key words:** dendritic cells, atherosclerosis, arterial intima, pathogenetic mechanisms