

фагоцитарная теория должна найти ответ, являются вопросы иммунодефицита, лечение онкологических заболеваний, разработка новых вакцин и антиаллергенов. Перспективным направлением является изучение механизмов ответной реакции инфекционных микроорганизмов на средства борьбы с ними. Что запускает их модификации, как происходит этот процесс на биохимическом уровне, каким образом на механизмы иммунитета влияют психическое и эмоциональное состояние и другие дополнительные факторы – эти и другие вопросы остаются пока малоизученными и ждут своих исследователей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самин Д.К. 100 великих ученых. – М.: Вече, 2000
2. Зверев В. Вакцины: от Джемнера и Пастера до наших дней // Наука и жизнь. – 2006. № 3.
3. Тимирязев К. Луи Пастер. – М., 1896.
4. Биографии великих химиков. Пер. с нем. под ред. Г.В. Быкова – М.: Мир, 1981. – 320 с.
5. Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. – М.: Высшая школа, 1991. – 656 с.
6. Шлегель Г.Г. История микробиологии. – М.: изд-во УРСС, 2002.

Информация подготовлена заместителем главного редактора, канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Дендритные клетки: основные представления

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва

Dendritic cells: basic concepts

E.A. Grishchenko

Dendritic cells are widely represented in organs and tissues, but their quantity is small (less than 1-2%). Despite the small numbers, the dendritic cells are extraordinarily high-efficiency. They play a central role in the initiation of the innate and adaptive immune response, as well as in the differentiation of regulatory T-cells required for tolerance to its own cells. Dendritic cells are the main "professional" antigen-presenting cells.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ДК)

Клетки Лангерганса в виде отростчатых клеток эпидермиса были описаны в 1868 году в Германии студентом-медиком Паулем Лангергансом как часть нервной системы, но их природа и связь с иммунными процессами были установлены только в результате их изучения как ДК [1–3].

Уже в начале 60-х годов XX века стало понятным, что макрофаги не являются

единственным типом антигенпрезентирующих клеток (АПК). Было сформулировано представление об А-клетках – малочисленных адгезивных клетках, обладающих высокой способностью обрабатывать антиген, делая его пригодным для стимуляции Т-лимфоцитов [2].

ДК были обнаружены Р. Стейнманом и З. Коном в 1973 году в Рокфеллеровском университете (США). В то время эти исследователи изучали клетки селезенки для понимания индукции иммунного ответа в данном органе у мыши. Из исследований в других лабораториях им было известно, что для развития иммунного ответа в селезенке мыши, помимо лимфоцитов, необходимы «вспомогательные» клетки, имеющие не установленные к тому моменту морфологию и функции. Считали, что типичными «вспомогательными» клетками являются макрофаги. Но при проведении тщательных лабораторных исследований с макрофагами Р. Стейнман и З. Кон обнаруживают новую популяцию клеток, имеющих особые свойства и функции, отличные от макрофагов.



Р. Стейнман (справа) и З. Кон. 1983 г. Фотография с сайта newswire.rockefeller.edu

Р. Стейнман назвал эти клетки «дендритными», поскольку они имели древовидную форму [2, 3].

В 2011 году Р. Стейнману (посмертно) совместно с Ж. Хоффманом и Б. Бетлером была присуждена нобелевская премия «за открытие ДК и их роли в адаптивном иммунитете».

ДК – «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ» АПК

ДК представляют собой крупные подвижные клетки с длинными цитоплазматическими выростами (некоторые из которых превышают 10 мкм) и достаточно большим количеством митохондрий [4].

ДК широко представлены в различных органах и тканях, однако их количество мало (не превышает 1–2%), что и послужило причиной их позднего открытия [1, 2, 5]. Но, несмотря на малочисленность, ДК являются чрезвычайно высокоэффективными [5].

ДК играют центральную роль в инициации врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток, необходимых для обеспечения толерантности к собственным клеткам [5].

АПК – морфологически и функционально гетерогенная популяция клеток, способ-

ных захватывать антигены, перерабатывать их до антигенных фрагментов (пептидов) и в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) представлять Т-лимфоцитам для запуска адаптивного иммунного ответа [1].

Несмотря на то, что макрофаги и В-лимфоциты также относятся к «профессиональным» АПК, при первичном иммунном ответе, требующем вовлечения наивных Т-лимфоцитов, роль АПК могут эффективно выполнять только ДК [2, 4]. И к концу 80-х годов XX века были накоплены данные, позволяющие рассматривать ДК как главные «профессиональные» АПК [2]. Это обусловлено тем, что

ДК экспрессируют высокий уровень молекул МНС, особенно класса II, и обладают значительной стимулирующей активностью в отношении Т-хелперов, экспрессируя высокий уровень костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40), хемокиновых рецепторов, цитокинов и других факторов [1]. Также ДК обладают мощной способностью активировать не только Т-хелперы, но и цитотоксические Т-лимфоциты [5]. В качестве АПК ДК активнее макрофагов в 100 раз, В-лимфоцитов – в 1000 раз. Поэтому ДК называют «часовыми» иммунной системы [1].

РАЗВИТИЕ ДК

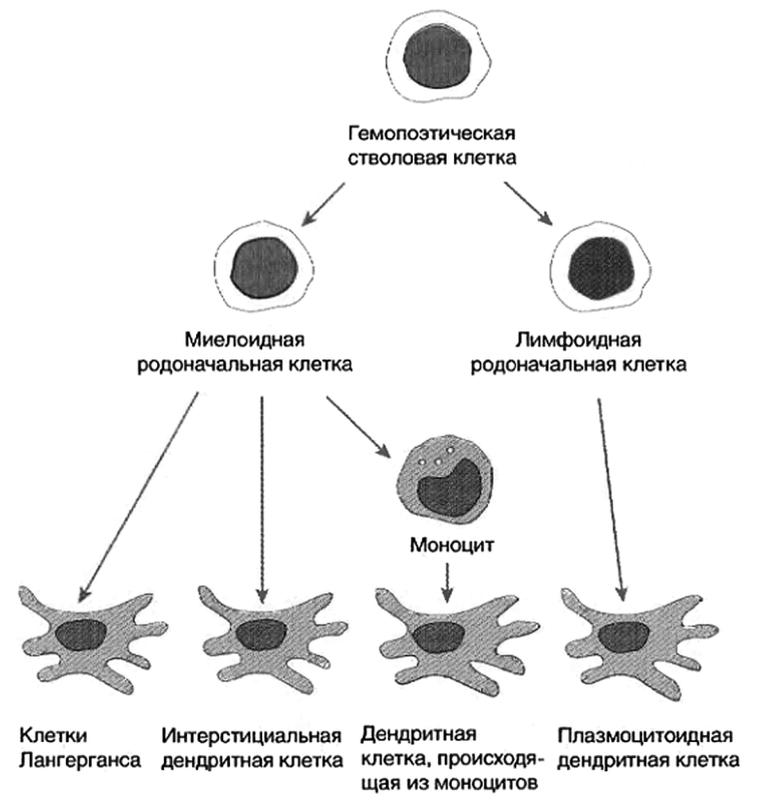
Большинство ДК происходит из кроветворных стволовых клеток, т.е. имеет костномозговое происхождение [2]. Через 100 суток после трансплантации костного мозга все ДК в коже реципиента имеют донорское происхождение [6].

В процессе дифференцировки ДК претерпевают существенные структурные и функциональные изменения, которые общепринято описывать как «стадии развития». Выделяют три основные стадии развития ДК: клетки-предшественники ДК, незрелая и зрелая ДК [5].





Рисунок 1. Линии развития ДК из гемопоэтических стволовых клеток – миелоидная и плазмоцитоидная [1]



В зависимости от происхождения выделяют миелоидные и плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК, имеющие общих предшественников с макрофагами и лимфоцитами, соответственно, и обладающие различными функциональными свойствами. Хотя популяции и различаются по экспрессии Toll-like рецепторов (TLR), но способны стимулировать наивные Т-лимфоциты [1]. Так, плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК экспрессируют в основном TLR7 и TLR9, в то

время как миелоидные ДК – преимущественно TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 [5].

Миелоидные и лимфоидные предшественники ДК экспрессируют цитокиновый рецептор FLT-3 (Fms-like tyrosine kinase 3), что отличает их от предшественников других клеток (в частности моноцитов и лимфоцитов) [2].

В кровотоке присутствуют предшественники как миелоидных, так и лимфоидных ДК, а также клеток Лангерганса [2].

НЕЗРЕЛЫЕ И ЗРЕЛЫЕ ДК

Функции ДК определяются степенью их зрелости. Созревание ДК оценивают по экспрессии на их поверхности маркера CD83 [1].

Незрелые ДК широко распространены в организме. В основном они концентрируются в местах, наиболее подверженных возможному проникновению чужеродных антигенов, таких как эпителий кожи и слизистые

оболочки дыхательной и пищеварительной систем [5]. Незрелые ДК, циркулирующие в крови, составляют в сумме менее 0,5% от общего числа лейкоцитов крови [2].

С гистологической точки зрения незрелые ДК высоко дифференцированы [5].

Незрелые ДК предназначены для того, чтобы постоянно «тестировать» тканевое микроокружение на присутствие патогена [5]. Поэтому основная их функция – фагоцитоз антигенов [1].

Таблица 1. Характеристика незрелых и зрелых ДК [1]

Параметр	Незрелые ДК	Зрелые ДК
Функция	Захват (фагоцитоз и пиноцитоз) антигенов	Презентация антигенов Т-клеткам
Костимулирующие молекулы CD80, CD86, CD40	Отсутствуют	Экспрессируются в большом количестве
Адгезивные молекулы	Отсутствуют	Экспрессируются в большом количестве
Молекула CD83	Отсутствует	Экспрессируется
Паттернраспознающие рецепторы	Экспрессируются	Отсутствуют
Оборот МНС класса II	Очень быстро	Сохраняются дольше 100 ч
Плотность МНС класса II	Низкая (около 10 млн)	Возрастает в 10 раз



Незрелые ДК экспрессируют на своей поверхности полный набор компонентов МНС, но не имеют костимулирующих молекул (CD80, CD86 или CD40) [7].

После захвата и переработки антигена ДК созревают, утрачивают способность к эндоцитозу и приобретают способность презентовать антиген Т-хелперам, которая успешно реализуется в микроокружении лимфатических узлов [1].

Взаимодействие незрелых ДК с лимфоцитами также может сопровождаться функциональным ответом последних [5].

Незрелые ДК могут вызывать состояние неотвечаемости («иммунологического молчания») Т-лимфоцитов, индуцируя их анергию, апоптоз или активируя регуляторные Т-лимфоциты. Зрелые ДК, наоборот, активируют Т-клетки и способствуют их выживанию [1]. Сравнительная характеристика незрелых и зрелых ДК представлена в таблице 1.

МИЕЛОИДНЫЕ ДК

Большинство ДК принадлежит миелоидному ряду [2]. Миелоидные ДК находятся в эпидермисе, дерме, дыхательных путях, кишечнике, тимусе, селезенке, печени, лимфоидной ткани [1].

В условиях культуры удается получить миелоидные ДК двумя способами: путем культивирования клеток костного мозга, обогащенных CD34 стволовыми элементами, в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и других цитокинов (чаще всего – TNF α , иногда – ИЛ-3, SCF, FLT3L или TGF β) или при культивировании выделенных из крови моноцитов в присутствии ГМ-КСФ и ИЛ-4. Считают, что и *in vivo* миелоидные ДК могут развиваться как из гранулоцитарно-моноцитарных предшественников, так и из моноцитов [2].

В своем развитии миелоидные ДК разделяются по крайней мере на 3 клеточные линии: клетки Лангерганса, интерстициальные ДК, находящиеся преимущественно в различных тканях, и ДК, происходящие из моноцитов [1].

КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА

Долгое время функция клеток Лангерганса была неясна, и лишь после открытия специализированных АПК выяснилось, что клетки Лангерганса имеют костномозговое происхождение и представляют собой незрелые ДК [5].

Исходно клетки Лангерганса локализуются выше базального слоя эпидермиса, во всех вариантах многослойного эпителия полости рта, носа, пищевода, легких, влажной и толстой кишки, т.е. в покровных тканях [1].

Клетки Лангерганса имеют некоторые особенности строения. В дополнение к обычным и хорошо развитым органеллам, цитоплазма клеток Лангерганса содержит специфические структуры, включая атипичные гранулы и гранулы Бирбека, а также уникальную трубчато-везикулярную систему. Гранулы Бирбека представляют собой овально вытянутые структуры с центрально расположенным фрагментированным стержнем, происходящие из атипичных гранул, и напоминают по форме теннисные ракетки. Атипичные гранулы клеток Лангерганса морфологически отличаются от лизосом наличием прозрачного ореола, разделяющего наружную мембрану гранулы и ее центральную зону. Трубчато-везикулярная система представляет собой модифицированный и гипертрофированный конгломерат комплекса Гольджи и негранулярного эндоплазматического ретикулума. Установлено, что гранулы Бирбека и трубчато-везикулярная система важны для распознавания и обработки антигенного материала [5].

Итак, клетки Лангерганса специфически экспрессируют ряд молекул (белок адгезии Е-кадгерин, CD1a, интегрин CD11c, CD13, CD14, CD33, лектиновый лангерин CD207 и эндоцитарный рецептор, индуцирующий образование гранул Бирбека) [1]. Антиген CD1a представляет собой молекулу, напоминающую молекулы МНС класса I, и используется для презентации липидных антигенов [2, 4].

После захвата и переработки антигена клетки Лангерганса транспортируют анти-



генные пептиды в региональные лимфатические узлы через афферентные лимфатические сосуды и участвуют в дифференцировке Т-хелперов из наивных Th0-предшественников [1].

ДК в виде клеток Лангерганса участвуют в мощных иммунных реакциях организма: в реакциях трансплантации и развитии контактной аллергии [3].

Незрелые ДК, которые не содержат гранул Бирбека и располагаются во внутренних органах или в соединительной ткани, называются интерстициальными ДК [5].

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК

Преобладающая разновидность циркулирующих в крови незрелых ДК – плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК, относящиеся к лимфоидному ряду. Их название обусловлено внешним сходством с плазматическими клетками – потомками В-лимфоцитов, секретирующими антитела. Развитие плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК происходит сходным образом с миелоидными – они дифференцируются из общего лимфоидного предшественника, а также из предшественников В- и Т-лимфоцитов. В присутствии ИЛ-3 и вирусных продуктов они дифференцируются в зрелые плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК [2].

Предшественники плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК составляют около 0,5% мононуклеарных клеток периферической крови [1]. Плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК меньше моноцитов (8–10 мкм), а их ядро имеет менее выраженную выемку [2].

Плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК локализуются в Т-клеточных зонах лимфоидной ткани, миндалинах, тимусе, печени, легких, коже [1].

На плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК человека отсутствуют молекулы, характерные для миелоидных ДК (CD83, CD11b, CD11c), а также свойственные большинству миелоидных клеток (CD13, CD14). Однако на них экспрессирован ген RAG, ответственный за запуск перестройки генов антигенраспознающих рецепторов. Если для моно-

цитов характерна экспрессия CD45RA и рецептора для ГМ-КСФ, то для плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК – CD45R0 и рецептора для ИЛ-3 (CD123). Молекулы МНС класса II на плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК экспрессированы слабее, чем на миелоидных, и локализуются не только на поверхности, но и в цитоплазме. В спектре TLR, экспрессируемых плазмоцитоподобными (лимфоидными) ДК, преобладают рецепторы, локализующиеся в цитоплазматических гранулах и распознающие нуклеиновые кислоты (TLR7 и TLR9, о чем говорилось ранее) [2].

Плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК – главные источники интерферонов (ИФН) I типа, синтез которых запускается в ответ на стимуляцию (распознавание TLR патогенассоциированного молекулярного паттерна – PAMP) [2]. Считают, что циркулирующий в крови ИФН- α – продукт плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК [1]. Это определило их альтернативное название – клетки-продуценты ИФН (IPC – Interferone-producing cells). Они секретируют большие количества ИФН преимущественно в первые сутки после стимуляции вирусными нуклеиновыми кислотами [2].

Таким образом, плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК играют существенную роль во врожденном противовирусном иммунитете [1].

ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ДК

Особую роль в иммунной системе занимают фолликулярные ДК мезенхимального происхождения, презентующие антиген В-лимфоцитам в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов без участия молекул МНС класса II [1]. Прочно соединяясь десмосомами отростков и образуя стабильную сеть, они не мигрируют из мест своего расположения [6]. Фолликулярные ДК являются тем особым микроокружением, на котором происходит уникальный для В-лимфоцитов процесс соматического гипермутагенеза переменных сегментов генов иммуноглобулинов и отбор наиболее аффинных вариантов антител [8]. Антиген



на поверхности фолликулярных ДК обычно интактен, сохраняет исходную конформацию (не расщеплен на пептиды) и часто представляет собой комплекс собственно антигена с антителом, который перед этим мог циркулировать в крови недели или даже месяцы [7]. Хотя фолликулярные ДК и не экспрессируют белки МНС класса II, но богаты Fcγ-рецепторами, CR1 и CR2, что и позволяет им связывать иммунные комплексы и представлять содержащийся в комплексах антиген В-лимфоцитам [6]. При повторном поступлении антигена в организм, когда он связывается с ранее наработанными антителами, фолликулярные ДК стимулируют клетки памяти [1].

ДК 1 И 2 ТИПА

В настоящее время в качестве конечных продуктов дифференцировки миелоидных и плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК рассматривают соответственно субпопуляции ДК 1 и 2 типа. В периферической крови содержится по 0,2% этих клеток. Дифференцировка ДК 1 и 2 типа может регулироваться действием на клетки-предшественники различных комбинаций провоспалительных и противовоспалительных факторов. ДК 1 типа обладают мощной способностью активировать Т-лимфоциты при презентации антигена, а также индуцируют дифференцировку Th1-клеток. В то же время ДК 2 типа при презентации антигена направляют дифференцировку Т-клеток по Th2-пути. И, наконец, можно получить ДК, избирательно

индуцирующие регуляторные Т-клетки, т.е. являющиеся толерогенными [2]. Сравнительные свойства ДК 1 и 2 типов представлены в таблице 2.

МИГРАЦИЯ И СОЗРЕВАНИЕ ДК

ДК по своей природе «странники», поскольку в течение дифференцировки и созревания они мигрируют с одной анатомической области на другую. На разных стадиях развития и, соответственно, в разных местоположениях ДК выполняют различные функции, позволяющие активировать лимфоциты и регулировать иммунные реакции, происходящие в организме [5].

В условиях воспаления ДК барьерных тканей интенсивно поглощают (путем пиноцитоза или фагоцитоза) окружающий материал, в том числе чужеродные продукты; активируются РАМР и подвергаются действию провоспалительных цитокинов. Под влиянием этих стимулов незрелые ДК покидают ткани и с тканевой жидкостью через лимфатические сосуды поступают в региональные лимфатические узлы [2].

Покидая периферические ткани, незрелые ДК претерпевают значительные изменения, теряя ряд структур, например, гранулы Бирбека и трубчато-везикулярную систему. При этом их мембрана также изменяется: в частности, длинные и тонкие отростки трансформируются в «ластообразные» выросты, а сами клетки обозначаются как вуалевидные [5].

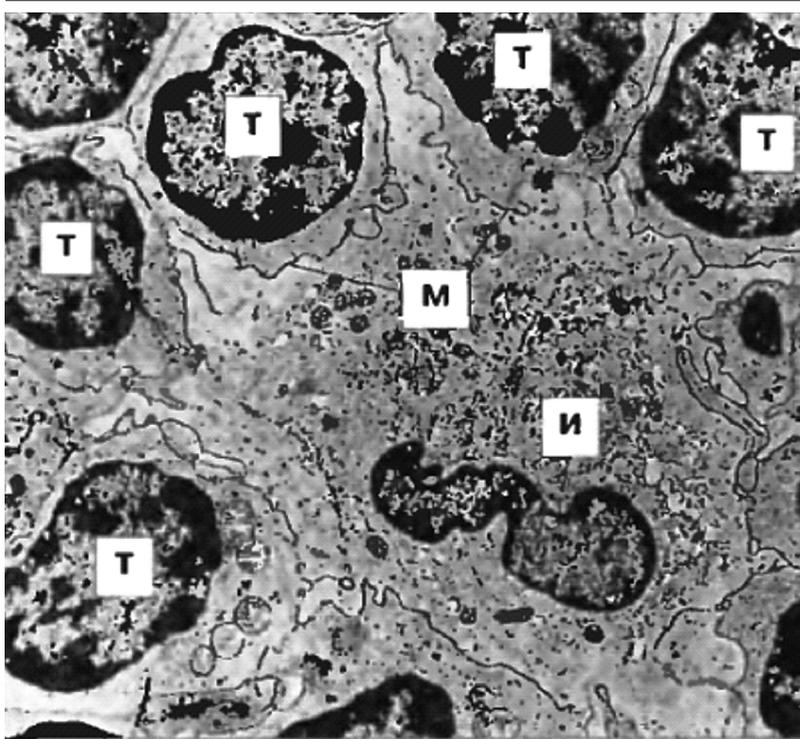
В процессе миграции происходит созревание ДК (о чем говорилось ранее): их способность к эндоцитозу значительно ослабевает; они осуществляют переработку поглощенного материала и встраивают пептидные фрагменты белков в молекулы МНС (процессинг антигена); на поверхности клеток усиливается экспрессия молекул МНС класса II и костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40). Усиленная экспрессия МНС класса II, CD80, CD86 и CD40 способствует выполнению ДК их основного назначения – презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам [2].

Установлено, что при отсутствии достаточной костимуляции Т-лимфоциты, кон-

Таблица 2. Сравнительные свойства ДК 1 и 2 типа [2]

Характеристика	ДК 1 типа	ДК 2 типа
Гистогенез	Миелоидные	Лимфоидные
Индукцирующие цитокины	ИЛ-12, ИФН-γ	ИЛ-10
Фенотип	CD11chi CD123lo	CD11c- CD123hi
Продуцируемые цитокины	ИЛ-12	ИФН-α
Влияние на Т-клетки	Активация	Индукция анергии

Рисунок 2. Ультраструктура интердигитальной ДК в Т-зоне лимфатического узла крысы (x2000). Т – ядро Т-лимфоцита, И – ядро интердигитальной ДК, М – мембрана интердигитальной ДК [6]



тактирующие с ДК, часто подвергаются апоптозу [5].

Созревание ДК сопровождается формированием длинных дендритов, которые заменяют поверхностные выросты, свойственные вуалевидным ДК. Формирование многоотростчатости происходит одновременно с повышением экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как CD11a, CD50, CD54 и CD58, что обеспечивает образование контакта между отростками ДК и Т-клетками [5].

В ходе миграции изменяется набор экспрессируемых ДК мембранных рецепторов для хемокинов, что способствует попаданию их в зоны лимфатических узлов, занимаемые Т-лимфоцитами (Т-зоны). Вместо рецепторов для хемокинов, экспрессируемых клетками барьерных тканей, на созревающих ДК появляются рецепторы CCR7 и CXCR4. Именно эти рецепторы распознают хемокины, выделяемые стромальными клетками Т-зон лимфатических узлов. Рецепторы CCR7 и CXCR4

экспрессируют также наивные Т-лимфоциты, в результате чего они тоже мигрируют в Т-зоны лимфатических узлов. В Т-зонах происходит презентация антигена [2].

Зрелые ДК, доставившие антиген в лимфатический узел, становятся частью стромы Т-зон и обозначаются как интердигитальные ДК, поскольку между их отростками-«пальцами» располагаются Т-лимфоциты [2].

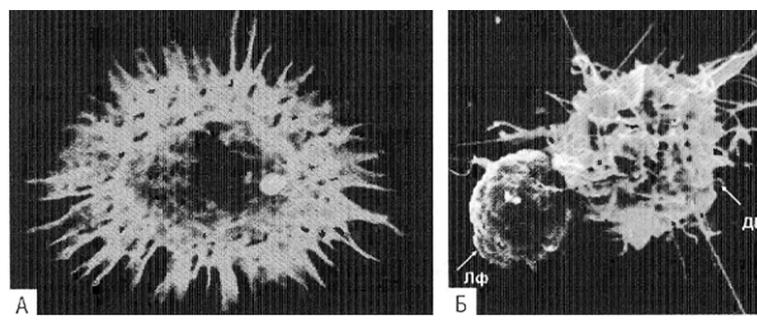
Таким образом, интердигитальные ДК – это клетки костномозгового происхождения, мигрировавшие в лимфатический узел с тканевой жидкостью по афферентным лимфатическим сосудам из покровных тканей [8].

Сходное происхождение имеют интердигитальные клетки Т-зон пейеровых бляшек и селезенки, хотя пути миграции клеток в эти структуры иные (не лимфогенные) [2].

Считают, что после миграции в лимфоидную ткань одна зрелая ДК, нагруженная антигеном, в течение 1 часа может вступать в контакт с 5000 Т-лимфоцитов, что позволяет Т-лимфоцитам найти ДК, презентующую специфический антиген [1].

Особенно велико содержание интердигитальных ДК в мозговой зоне тимуса [6]. В этом органе, которому принадлежит основная роль в созревании Т-лимфоцитов, интердигитальные ДК (наряду с макрофага-

Рисунок 3. ДК (А) и ее взаимодействие с лимфоцитом (Б) (сканирующая микроскопия). ДК – дендритная клетка, Лф – лимфоцит [1]



ми и медуллярными эпителиальными клетками), экспрессируя МНС со встроенным аутологичным антигеном, ответственны за устранение аутоагрессивных Т-клеток, реагирующих на собственные антигены организма. Данный процесс назван отрицательной селекцией [1, 6].

Судьба плазматоидных (лимфоидных) ДК в процессе и после их миграции в лимфоидные органы также изучена достаточно подробно. В отличие от предшественников миелоидных ДК, попадающих в лимфатические узлы с афферентной лимфой, плазматоидные (лимфоидные) ДК проникают в лимфатические узлы тем же путем, что и Т-лимфоциты – через высокий эндотелий посткапиллярных венул. При стимуляции плазматоидные (лимфоидные) ДК в течение первых суток интенсивно секретируют ИФН I типа, а затем в течение вторых суток дифференцируются в зрелые плазматоидные (лимфоидные) ДК. При этом на них значительно возрастает экспрессия молекул МНС класса II и появляются костимулирующие молекулы. Зрелая плазматоидная (лимфоидная) ДК продолжает секретировать ИФН, но в меньшем количестве [2].

В лимфоидных органах зрелые ДК вовлечены не только в активацию Т-лимфоцитов, но также и в инициацию и регуляцию созревания В-лимфоцитов и формирование плазматических клеток, продуцирующих антитела [5].

ДК – РЕГУЛЯТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

ДК являются важными регуляторами иммунного ответа [4]. В зависимости от типа антигена (патогена) и вырабатываемых цитокинов, ДК способны направлять дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов в сторону Th1, Th2 или же регуляторных Т-клеток [4, 5]. При стимуляции вирусами созревающая ДК способствует дифференцировке Т-клеток-продуцентов ИФН- γ (Th1-клеток), а при стимуляции ИЛ-3 – Т-клеток-продуцентов ИЛ-4 (Th2-клеток) [2]. В присутствии большого количества ИЛ-12 Т-клетки превращаются в клетки типа Th1,

секретирующие ИФН- γ и ИЛ-2. Напротив, низкое содержание ИЛ-12 приводит к образованию клеток типа Th2, секретирующих ИЛ-4 и ИЛ-10 и способствующих дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. ИЛ-4 важен для образования ДК 1 типа, но ингибирует образование ДК 2 типа из клеток-предшественников. Таким образом, вне зависимости от исходного стимула в организме поддерживается определенный баланс между Th1- и Th2-иммунным ответом [4].

Захват антигена незрелыми ДК может приводить к развитию толерантности, а не к активации Т-клеток, если отсутствуют вещества, необходимые для их дальнейшего созревания. В подобных условиях не происходит повышения уровня экспрессии костимулирующих молекул, а вместо ИЛ-12 образуется ИЛ-10. Этот механизм важен для предотвращения аутоиммунного процесса, но он также помогает раковым антигенам избежать защитного действия иммунной системы [4].

ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДК

На сегодняшний день активно ведутся многочисленные работы по изучению ДК, их роли в различных физиологических и патологических процессах и применению для лечения различных заболеваний.

ДК И ВАКЦИНАЦИЯ

Индукцированные *in vitro* ДК находят всё большее распространение в качестве вакцин при многих заболеваниях, в первую очередь при раке. Приготовление такой вакцины состоит из нескольких этапов: выделение моноцитов из крови конкретного больного, стимуляция их цитокинами *in vitro* для дифференцировки в ДК, добавление в культуру иммуногенного пептида, происходящего из опухоли больного (клеточный лизат или стандартный антиген), продолжение культивирования до созревания ДК и, наконец, возвращение зрелых ДК в организм больного. Лечебный эффект такой вакцины связывают с активацией клонов цитотоксических

лимфоцитов, активность которых обычно снижена у больных раком. Возможно, это происходит за счет подавления регуляторных Т-лимфоцитов. Обнадеживающий лечебный эффект получен при раке предстательной железы, некоторых формах рака почки и в некоторых других случаях [1].

Однако применение такого рода вакцин осложняется некоторыми обстоятельствами. Во-первых, вакцина может по ошибке побудить иммунную систему атаковать здоровые ткани. Например, у больных меланомой, получивших первую противораковую вакцину, наблюдалось витилиго. Во-вторых, опухолевые клетки могут видоизмениться и в результате избежать воздействия иммунной системы, инициированной вакциной. А если в опухоли перестанет образовываться антиген, взятый за основу для создания вакцины, то и сама вакцина окажется бесполезной [9].

ДК И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Клетки Лангерганса участвуют в одном из путей быстрого ВИЧ-инфицирования. Эти клетки экспрессируют рецепторные структуры для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): CD4, рецепторы хемокинов (CXCR4, CCR5). Локализуясь в слизистой оболочке женского репродуктивного тракта, клетки Лангерганса способны проникать в просвет влагалища, захватывать антигенный материал и быстро доставлять его в близлежащие лимфатические узлы. После захвата антигена или инфицирования ВИЧ уже через 30 минут клетки Лангерганса мигрируют в дренирующие лимфатические узлы. Максимальную миграцию наблюдают через 24 часа. Таким образом, клетки Лангерганса выполняют функцию «троянского коня», способствуя диссеминации ВИЧ по организму. Подобными свойствами в отношении ВИЧ, а также других внутриклеточных патогенов, например микобактерий, обладают макрофаги [1].

Возбудители других инфекционных заболеваний, в том числе цитомегаловирус, малярийный плазмодий и вирус кори, тоже используют ДК в своих целях. Так, напри-

мер, при малярии эритроциты, содержащие паразитов, связываются с ДК, не давая им достичь зрелости и сигнализировать иммунной системе о наличии антигенов [9].

ДК И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

В 2001 году были опубликованы данные, что у больных СКВ активность ДК в крови патологически повышена. ДК в больших количествах выделяют ИФН, стимулирующий дифференцировку клеток-предшественников, и в результате созревание ДК завершается прямо в кровотоке. Зрелые ДК поглощают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), содержание которой при СКВ необычайно велико, и иницируют иммунный ответ: в организме образуются антитела против его собственной ДНК. Эти антитела и обуславливают проявления заболевания [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 43–47.
2. Ярилин А.А. *Иммунология* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 71–78 с.
3. *Сайт Рокфеллеровского университета (lab.rockefeller.edu/steinman/dendritic_intro/)* Ральф Стейнман: введение в дендритные клетки.
4. Бурместер Г.-Р., Пеццутто А. *Наглядная иммунология: пер. с англ.* – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – С. 50–57.
5. Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. *Дендритные клетки и их потенциальная значимость для иммунотерапии атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемия.* – 2013. – №4. – С. 4–15.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология* – М.: Мир, 2000. – С. 35–38.
7. Плейфейер Дж. Х.Л., Чейн Б.М. *Наглядная иммунология* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 21, 27, 51, 57.
8. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология* – М.: Медицина, 2000. – С. 37–46.
9. Баншиеро Ж. *Длинные руки иммунной системы // В мире науки.* – 2003. – №3. – С. 34–41. ■